

## 盐酸小檗碱树脂复合物的制备、表征及其体外释放

张天翼, 杜若飞, 王优杰, 胡佳亮, 吴飞\*, 冯怡\*

(上海中医药大学, 中药现代制剂技术教育部工程研究中心, 上海 201203)

**摘要:** 制备具有掩味效果的盐酸小檗碱树脂复合物。以盐酸小檗碱为模型药物, Amberlite IRP69 为载药树脂, 通过阐明一定温度范围内盐酸小檗碱在潜溶剂中的溶解度与温度关系曲线, 指导复合物制备过程中盐酸小檗碱的加入量及反应温度等参数的研究。对制得的复合物进行物性表征和体外释放研究, 验证复合物的形成并预测复合物的体内释放行为。实验结果表明, 用 60% 乙醇作为潜溶剂在 50 °C 下恒温搅拌 1 h, 制得的复合物载药量和药物利用率分别为 35% 和 64%, 且具有较好的掩味效果。本研究提供了一种制备盐酸小檗碱掩味制剂的方法。

**关键词:** 盐酸小檗碱; 离子交换树脂; 掩味; 药物树脂复合物; 溶解度

中图分类号: R943 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2021)08-2282-07

## Preparation, characterization and *in vitro* release of berberine hydrochloride resin complex

ZHANG Tian-yi, DU Ruo-fei, WANG You-jie, HU Jia-liang, WU Fei\*, FENG Yi\*

(Engineering Research Center of Modern Preparation Technology of TCM of Ministry of Education, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

**Abstract:** The object of this study is to prepare the berberine hydrochloride (BBH) resin compound with taste masking effect. We took the BBH as the model drug and Amberlite IRP69 as the drug carriers, uncovered the curve of solubility of BBH in different cosolvent with a certain range of temperature, and then used it to calculate the parameters during the preparation of the complex such as adding quantity of BBH and the reaction temperature. Afterwards, the characteristic and *in vitro* release experiments were studied to verify the formation and predict the *in vivo* release behavior of the complex. The results showed that in the condition of using 60% ethanol as a cosolvent and stirring at 50 °C for 1 h, the drug loading and drug availability of the complex are at about 35% and 64%, respectively, and has a better taste-masking effect. In this study, a method was provided for preparing a taste-masking preparation of BBH.

**Key words:** berberine hydrochloride; ion exchange resin; taste masking; drug-resin complex; solubility

离子交换树脂是一种不溶性的高分子材料, 带有可电离的官能团, 可以在溶液中与带同种电荷的离子进行交换, 形成药物树脂复合物<sup>[1]</sup>, 该复合物在口腔的唾液环境下不释放, 而在胃肠道环境中可以释放药物, 因此可以达到很好的掩味效果<sup>[2]</sup>。离子交换树脂在掩味技术方面具有广阔的应用前景, 尤其在以掩味为重

点的小儿口服制剂中<sup>[3]</sup>。目前已经有一些研究将离子交换树脂用于开发儿童掩味制剂, 如硫酸亚铁液体制剂、盐酸克林霉素悬浮液和法莫替丁悬浮液等<sup>[4-6]</sup>。

盐酸小檗碱 (berberine hydrochloride, BBH) 是中药黄连中的主要有效物质, 在临床上通常以口服的方式用于治疗轻度的肠道感染疾病, 能够有效抑制金葡萄菌及粪肠球菌, 对痢疾志贺菌、沙门菌等也有较强的抑制作用, 可用于细菌性痢疾的治疗<sup>[7,8]</sup>。但 BBH 味道极苦, 限制了其在临床中的应用, 尤其是患儿的口服依从

收稿日期: 2021-03-09; 修回日期: 2021-04-12.

\*通讯作者 Tel / Fax: 86-21-51322431, E-mail: wufei\_shutcm@126.com;

Tel / Fax: 86-21-51322493, E-mail: fyi\_shutcm@163.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2021-0347

性很低。本研究旨在开发一种口感优良、适于儿童服用BBH剂型。因前期实验发现, Amberlite IRP69相较于其他型号的树脂具有更好的掩味效果, 口尝几乎无苦味, 因此选用该树脂作为载药树脂。Amberlite IRP69是一种强酸型阳离子树脂, 又名聚苯乙烯磺酸钠, 可用作口服制剂的药物载体, 在FDA非活性成分数据库中可检索到其在干混悬剂中的最大日摄入量728 mg, 此外, IRP69还可治疗高血钾症, 成人的平均每日口服剂量为15~60 g, 具有较高的体内安全性。本研究利用离子交换树脂Amberlite IRP69与BBH结合形成BBH-IRP69复合物掩盖BBH的苦味, 增加儿童患者服药依从性。

## 材料与方 法

**仪器** Quanta 250 FEG型场发射扫描电子显微镜(FEI公司); Q200型差示扫描量热仪(TA公司); Nicolet™ iS5型傅立叶红外变换光谱仪(赛默飞世尔科技公司); Smartlab9kW型X射线衍射仪(日本理学株式会社); DT800型智能溶出试验仪(德国ERWEKA公司); 1260型高效液相色谱(HPLC, 带ALS、TCC、VWD和Chemstation工作站)、7890A型气相色谱仪(GC)(安捷伦科技有限公司)。

**样品与试剂** 盐酸小檗碱对照品(批号11073-201814, 纯度86.7%, 中国食品药品检定研究院); 盐酸小檗碱原料药(批号JB20181001, 纯度99.6%)、盐酸小檗碱片(批号20190510)(云南明镜亨利制药有限公司); Amberlite IRP69离子交换树脂(批号E709I7L019, 美国罗门哈斯公司); 无水乙醇对照品(批号20130809, 含量≥99.5%)、甲醇对照品(批号20130911, 含量≥99.5%)、其他化学试剂(国药集团化学试剂有限公司)。

**HPLC分析条件** 色谱柱为ZORBAX Eclipse XDB-C18 (150 mm×4.6 mm, 5 μm, 美国安捷伦科技有限公司); 流动相: A相为乙腈; B相为0.1%磷酸[含0.15%十二烷基硫酸钠(sodium dodecyl sulfate, SDS)]; A:B=56:44。进样量: 10 μL; 柱温: 25 °C; 流速: 1.0 mL·min<sup>-1</sup>; 检测波长: 345 nm。

**GC分析条件** 色谱柱为DW-WAX (260 °C, 30 m×250 μm×250 μm, Dikma公司); 检测器: 氢火焰离子化检测器; 进样口温度: 200 °C; 检测器温度: 250 °C; 程序升温: 起始温度为60 °C, 维持4 min, 以20 °C·min<sup>-1</sup>的速率升温至140 °C, 维持4 min; 载气: 氮气; 流速: 1.0 mL·min<sup>-1</sup>; 分流比: 20:1; 进样方式: 溶液直接进样。

### 潜溶剂及潜溶条件的考察

**潜溶剂比例的考察** 采用饱和摇瓶法测定BBH的平衡溶解度, 取不同浓度乙醇(0%、20%、40%、60%、

80%和100%)溶液30 mL, 加入过量的BBH, 45 °C下恒温搅拌24 h, 0.45 μm微孔滤膜快速过滤至热水浴的离心管中, 取滤液200 μL, 以纯水稀释500倍, HPLC法测定溶液中BBH含量, 计算BBH的平衡溶解度。

**潜溶温度的考察** 采用饱和摇瓶法测定不同温度下BBH的平衡溶解度, 取60%乙醇溶液30 mL, 加入过量的BBH, 分别在25、35、45、55和65 °C下恒温搅拌24 h, 0.45 μm微孔滤膜快速过滤至热水浴的离心管中, 取滤液200 μL, 以纯水稀释500倍, HPLC法测定溶液中BBH含量, 计算BBH的平衡溶解度。

### BBH-IRP69复合物的制备工艺的单因素考察

**结合温度的考察** 固定BBH加入量为500 mg, 反应溶剂为60%乙醇50 mL, 升温使BBH全部溶解, 加入IRP69树脂1 g, 在不同温度下恒温搅拌2 h, 计算出此浓度下BBH溶解所需的最低温度为41.59 °C。因此, 选择45、55和65 °C时测定树脂的载药量, 考察温度对树脂载药量的影响。反应结束后滤去制备液, 去离子水洗去复合物表面未结合的BBH, 50 °C下真空干燥3 h。

取BBH树脂复合物10 mg, 置于烧瓶中, 加入0.3 mol·L<sup>-1</sup>盐酸甲醇溶液100 mL, 超声30 min。取提取液以12 000 r·min<sup>-1</sup>离心10 min, 取上清液, 以HPLC法测定BBH含量, 并按式(1)计算载药量。

$$L = \frac{m_2}{m_1} \times 100\% \quad (1)$$

其中,  $L$ 为载药量,  $m_1$ 为称取的复合物的质量,  $m_2$ 为测得复合物中BBH的质量。

**药物树脂比例的考察** 取不同量的BBH(250、500、750、1 000和1 250 mg), 计算能使其全部溶解的温度并确定反应温度为60 °C, 将以上不同量的BBH在60 °C下溶于50 mL的60%乙醇溶液, 加入IRP69树脂1 g, 继续在60 °C下搅拌2 h, 达吸附平衡后滤去制备液, 去离子水洗去复合物表面未结合的BBH, 收集合并滤液和洗液, 稀释后HPLC测定含量, 并按式(1)和式(2)计算载药量和药物利用率。

$$U = \frac{m_3 - m_4}{m_3} \times 100\% \quad (2)$$

其中,  $U$ 为药物利用率,  $m_3$ 为初始时称取的BBH质量,  $m_4$ 为滤液和洗液中剩余的BBH质量。

将载药量和药物利用率分别赋予0.7和0.3的权重并将计算结果作为综合得分。

**搅拌时间的考察** 称取BBH 750 mg, 在50 °C下溶于50 mL的60%乙醇溶液, 加入IRP69树脂1 g, 继续在50 °C下恒温搅拌, 分别在10、30、60、90、120和180 min时取样, 以0.45 μm微孔滤膜过滤, 稀释, HPLC

测定含量。根据式(2)计算不同时间点时的药物利用率。

**水洗次数的考察** 固定BBH加入量为750 mg,在50 °C下溶于50 mL的60%乙醇溶液,加入IRP69树脂1 g,继续在50 °C下搅拌1 h,达到吸附平衡后滤去制备液,将滤液稀释100倍后测定滤液中BBH含量,复合物沉淀用50 mL去离子水洗涤4次,取每次洗液,采用HPLC测定BBH含量。

**溶剂残留检测** 取制得的3批BBH-IRP69复合物100 mg,加入甲醇作为内标溶液,加*N,N*-二甲基甲酰胺定容至5 mL,超声提取30 min后,以0.45 μm微孔滤膜过滤,采用GC测定乙醇含量。

**复合物的稳定性考察** 将BBH-IRP69复合物在温度(25 ± 2) °C、相对湿度(60 ± 5)%的条件下放置,分别于3个月、6个月和9个月取样检测。取待检样品10 mg,加纯水至5 mL,超声提取30 min后,以0.45 μm微孔滤膜过滤,采用HPLC测定含量。

**BBH-IRP69复合物的物性表征** 分别用扫描电子显微镜(scanning electron microscope, SEM)、差示扫描量热(differential scanning calorimetry, DSC)、X-射线粉末衍射(X-ray powder diffraction, XRD)和傅里叶红外光谱(Fourier transform infrared spectroscopy, FTIR)对BBH、IRP69、两者物理混合物和BBH-IRP69复合物进行表征。SEM测试条件:加速电压为10 kV,束斑为3.0,工作距离为13 mm。DSC测试条件:扫描温度为60~280 °C,升温速度为10 °C·min<sup>-1</sup>,氮气气氛。XRD测试条件:扫描角度为5~60°,步长为0.05°,速率为2°·min<sup>-1</sup>。FTIR测试条件:溴化钾压片,扫描波长为400~4 000 cm<sup>-1</sup>。

#### BBH-IRP69复合物的释放行为考察

**BBH-IRP69复合物在不同pH中的释放曲线** 在pH 1.0、4.5和6.8的条件下测定BBH-IRP69复合物的溶出曲线<sup>[9]</sup>,分别在以上不同pH值的溶出介质中加入0%、1%和2%的SDS作为表面活性剂。采用2020版中国药典四部通用技术要求0931溶出度与释放度测定法中第二法浆法测定<sup>[10]</sup>,溶出介质用量1 000 mL,转速100 r·min<sup>-1</sup>,温度(37 ± 0.5) °C,取BBH-IRP69(含BBH约100 mg)约300 mg,pH 1.0的条件下分别在5、10、15、20、30、60、120和180 min取样4 mL(取样后补加等体积同温溶出介质),pH 4.5和pH 6.8的条件下分别在5、10、15、20、30、60、120、180、240、300和360 min取样4 mL(取样后补加等体积同温溶出介质),样品用0.45 μm微孔滤膜过滤,取续滤液,稀释后HPLC测定。

**BBH-IRP69复合物在人工唾液中释放** 为验证BBH-IRP69复合物较盐酸小檗碱片在唾液环境中是

否有较好的掩味效果,采用2020版中国药典四部通用技术要求0931溶出度与释放度测定法中第二法浆法测定<sup>[10]</sup>,溶出介质用量1 000 mL,转速100 r·min<sup>-1</sup>,温度(37 ± 0.5) °C,取BBH-IRP69约300 mg或盐酸小檗碱片1片(均含BBH约100 mg),分别在5、10、15、20、30和60 min取样4 mL(取样后补加等体积同温人工唾液),样品用0.45 μm微孔滤膜过滤,取续滤液,稀释后用HPLC测定。

## 结果与讨论

### 1 潜溶剂及潜溶条件的考察

由图1可知,BBH在浓度为60%的乙醇中溶解度达到最高,因此,选择60%乙醇作为制备溶剂。研究中发现,BBH在该潜溶剂中的溶解度受温度影响很大,因此进一步测定不同温度下BBH在60%乙醇中的溶解度。

由图2可知,在25~65 °C内,BBH溶解度随温度的升高呈指数变化,因此溶解度的对数与温度的关系可通过线性方程式(3)表示:

$$y = 0.030\ 0x - 0.247\ 7 \quad (R^2 = 0.998\ 2) \quad (3)$$

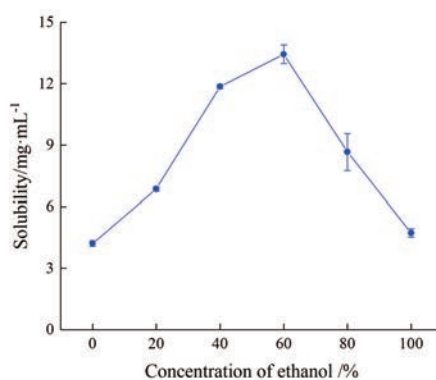


Figure 1 The solubility of berberine hydrochloride (BBH) in different concentrations of ethanol at 45 °C.  $n = 3, \bar{x} \pm s$

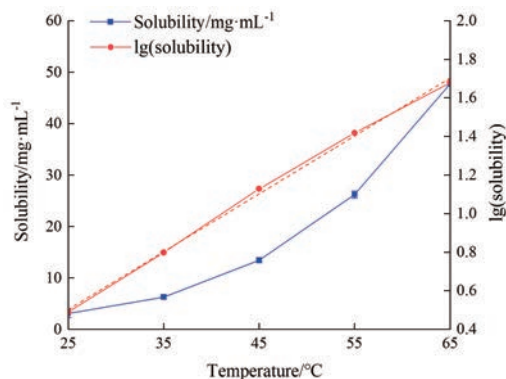


Figure 2 The solubility of BBH in 60% ethanol at different temperatures.  $n = 3, \bar{x} \pm s$

即温度和溶解度的表达式为式(4):

$$S = 10^y = 10^{(0.030 \ 0 \cdot x - 0.247 \ 7)} \quad (4)$$

其中,  $S$  为溶解度 ( $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ );  $y$  为  $\lg(S)$ ;  $x$  为溶解温度 ( $^{\circ}\text{C}$ )。

由于BBH在水中溶解度较低,一次反应平衡载药量低,需多次反应平衡才能达到较高的载药量,因此载药效率较低,本研究利用潜溶增加BBH的溶解度,使一次反应平衡就能达到较高的载药量。研究中发现,BBH在潜溶剂中的溶解度受温度影响很大,因此进一步研究了温度与BBH溶解度的关系,并发现在25~65  $^{\circ}\text{C}$ 内,BBH溶解度的指数与温度成线性关系,此关系式可用来指导后续实验过程中BBH的溶解温度和结合的反应温度。

## 2 BBH-IRP69复合物制备工艺单因素的考察

温度对IRP69树脂的载药量影响不明显(表1),因此可根据图2曲线计算BBH完全溶解时的最低温度作为反应温度;当 $m(\text{BBH}):m(\text{IRP69}) = 3:4$ 时,根据载药量和药物利用率计算的综合得分最高(图3),因此选择该比例作为最佳结合比例。在搅拌时间为60 min时,该反应达到吸附平衡,药物利用率不再升高(图4);所得复合物水洗2次时,可将未结合的BBH完全洗去(表2);通过该工艺制得3批复合物中均无乙醇检出(图5),即无乙醇溶剂残留;室温放置3个月、6个月和9个月的样品中均无BBH检出(图6),即复合物可在9个月内保持稳定。

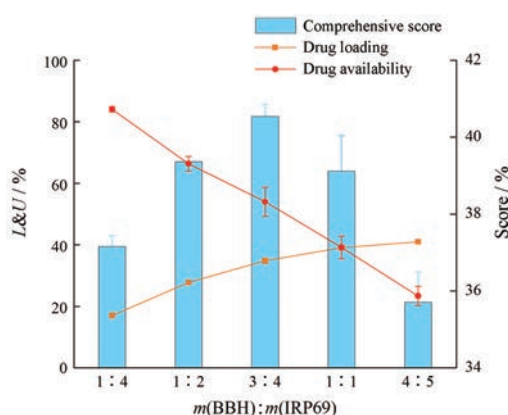
**Table 1** The result of effect of temperature on drug loading ( $L$ ).  $n = 3, \bar{x} \pm s$

Reaction temperature/ $^{\circ}\text{C}$	$L/\%$
45	$37.41 \pm 1.44$
55	$39.41 \pm 0.42$
65	$37.95 \pm 0.54$

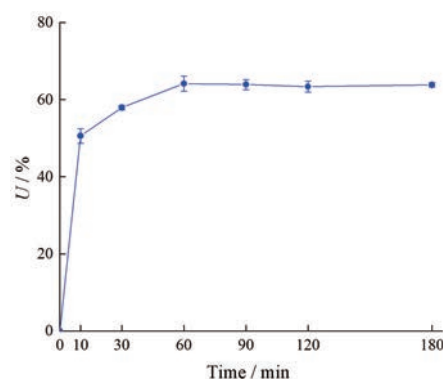
**Table 2** Inspection results of washing times.  $n = 3, \bar{x} \pm s$

Washing time	Concentration of BBH/ $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$
Filtrate	$3.06 \pm 0.28$
1	$0.49 \pm 0.05$
2	$0.03 \pm 0.01$
3	$0.00 \pm 0.00$
4	$0.00 \pm 0.00$

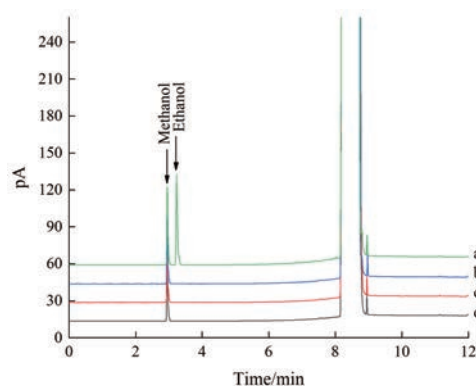
常用的复合物制备方法有批式法和柱式法<sup>[11]</sup>。一般认为批式法制备复合物操作简单,设备要求低,实验参数相对柱式法更易放大<sup>[12]</sup>,因此本实验采用批式法制备BBH-IRP69复合物,用单因素法对制备过程中的结合温度、药物树脂比例、搅拌时间和水洗次数等参数进行考察,优化出了最佳结合参数,以便后期进行放大研究。



**Figure 3** Drug loading ( $L$ ), drug availability ( $U$ ) and comprehensive score of resin under different BBH concentrations.  $n = 3, \bar{x} \pm s$



**Figure 4** BBH drug availability change curve with mixing time.  $n = 3, \bar{x} \pm s$

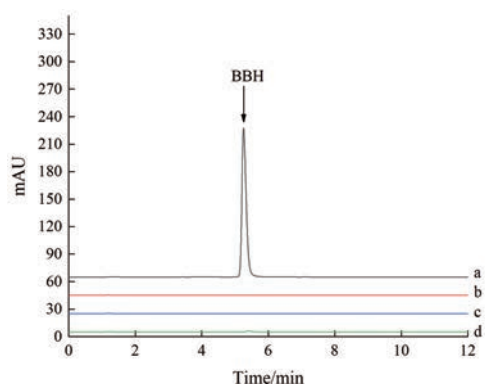


**Figure 5** GC chromatograms of reference substance and 3 samples of different batches. a: Reference substance; b: Batch 1; c: Batch 2; d: Batch 3

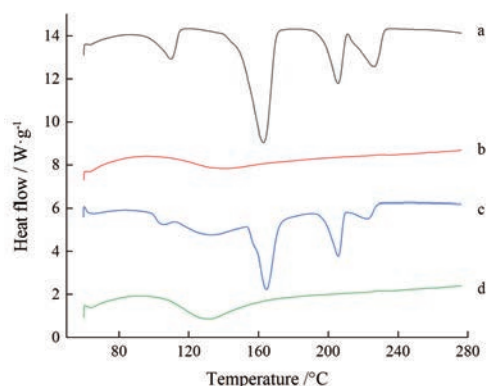
## 3 BBH-IRP69复合物的表征

SEM结果(图7)可见,BBH为结晶性粉末,IRP69为不规则颗粒,BBH-IRP69复合物较IRP69的外观无明显变化,可认为BBH被结合到IRP69内部。

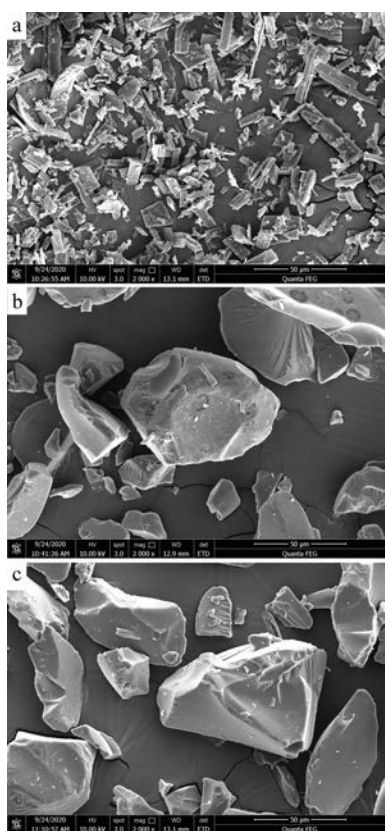
由DSC曲线(图8)可见,BBH在110  $^{\circ}\text{C}$ 和162  $^{\circ}\text{C}$ 出现脱水峰,在205  $^{\circ}\text{C}$ 出现熔融峰<sup>[13]</sup>,IRP69在143  $^{\circ}\text{C}$ 处出现吸热峰,两者物理混合物呈BBH和IRP69的吸



**Figure 6** HPLC chromatograms of reference substance of BBH and washing liquor of samples stored 3, 6 and 9 months. a: Reference substance of BBH; b: 3th month; c: 6th month; d: 9th month



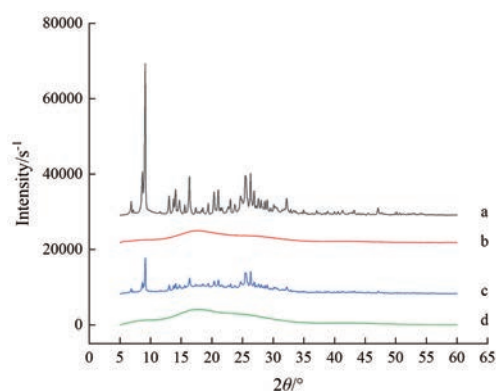
**Figure 8** DSC curves of BBH, IRP69, physical mixture and BBH-IRP69 complex. a: BBH; b: IRP69; c: Physical mixture; d: BBH-IRP69 complex



**Figure 7** SEM images of BBH, Amberlite IRP69 (IRP69) and BBH-IRP69 complex. a: BBH; b: IRP69; c: BBH-IRP69 complex

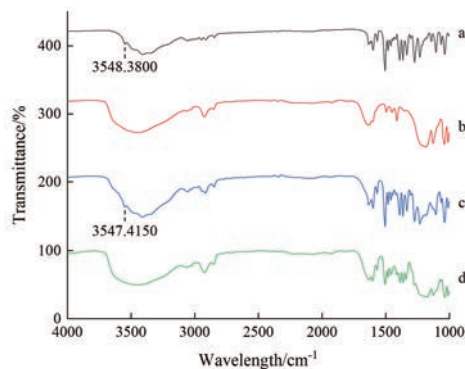
热峰的简单叠加。BBH-IRP69复合物在131 °C处出现吸热峰, 在205 °C处熔融峰消失, 表明BBH和IRP69结合形成了一种与简单物理混合物不同的新结合物。

由XRD曲线(图9)可见, BBH具有一系列明显的晶体衍射峰, IRP69为非晶态聚合物, 因此不存在晶体峰<sup>[14]</sup>, 二者物理混合物呈BBH晶体峰与IRP69非晶体扩散峰的简单叠加, 药物树脂复合物呈非晶态聚合物扩散峰, 无BBH的晶体衍射峰, 表明BBH-IRP69复合物中药物以非晶状态存在。



**Figure 9** XRD patterns of BBH, IRP69, physical mixture and BBH-IRP69 complex. a: BBH; b: IRP69; c: Physical mixture; d: BBH-IRP69 complex

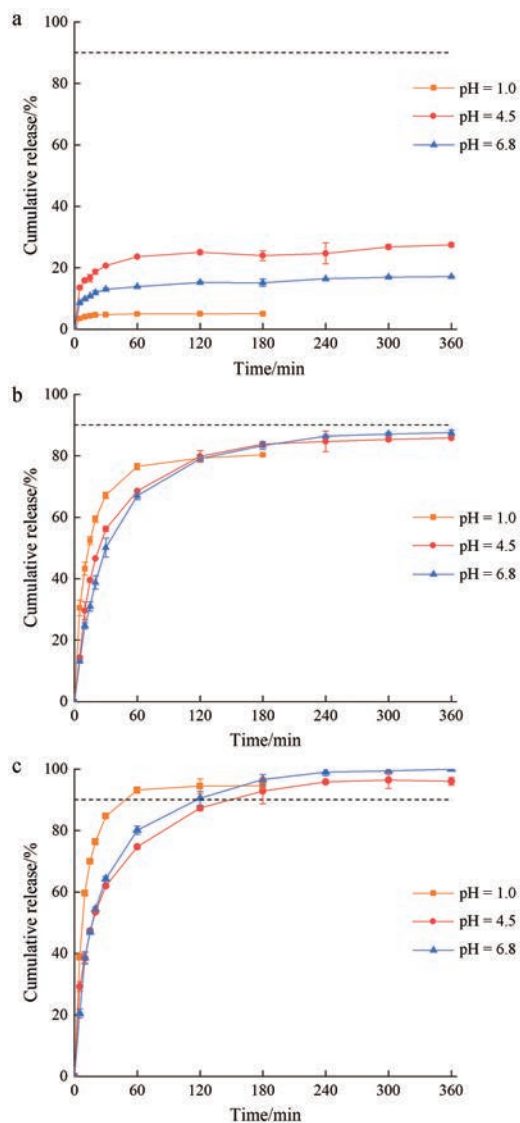
由FTIR曲线(图10)可见, BBH在3 551 cm<sup>-1</sup>处出现ν(N-H)的特征吸收峰, 而与IRP69结合后该特征峰消失, 原因是N-H的N原子与IRP69结合后限制了基团振动。上述现象说明, BBH与IRP69之间是通过离子键结合, 而非简单的物理结合<sup>[15]</sup>。



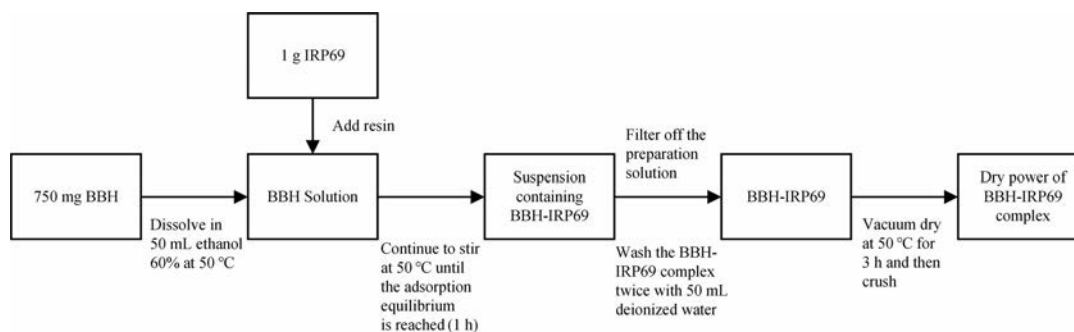
**Figure 10** FTIR spectra of BBH, IRP69, physical mixture and BBH-IRP69 complex. a: BBH; b: IRP69; c: Physical mixture; d: BBH-IRP69 complex

#### 4 BBH-IRP69复合物的释放行为

BBH-IRP69复合物的累积释放度曲线如图11所示, BBH-IRP69复合物在含0%和1% SDS的3种溶出介质中均不能完全释放, 而在含2% SDS的3种溶出介



**Figure 11** *In vitro* release profiles of BBH-IRP69 complex in dissolution medium of pH 1.0, pH 4.5 and pH 6.8, which containing 0% (a), 1% (b) and 2% (c) SDS, respectively.  $n = 3, \bar{x} \pm s$

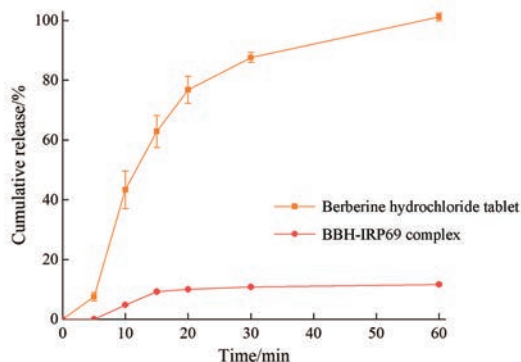


**Figure 13** A schematic diagram of preparing BBH-IRP69 complex

质中释放度均可达到90%以上。由图11可知, 复合物的药物释放受pH值的影响, 在pH 1.0的介质中释药速率最快, 而在pH 4.5和pH 6.8的介质中释药相对缓慢。

在本实验中, BBH-IRP69复合物在不含pH 1.0、4.5和6.8的介质中均不能很好地溶出, 根据文献<sup>[16]</sup>报道, 在某溶出介质中, 转速至 $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 而结束时间点溶出量仍达不到90%时, 则可在溶出介质中添加表面活性剂, 如使用磷酸二氢钾配制pH 6.8 PBS, 则缓冲液中 $\text{K}^+$ 会与SDS生成溶解度更低的十二烷基硫酸钾, 使溶出液在室温下产生十二烷基硫酸钾沉淀, 由于共沉淀效应使得待测成分一同析出。因此, 本实验中使用pKa值相近的等摩尔磷酸二氢钠替换磷酸二氢钾。

盐酸小檗碱片和BBH-IRP69复合物在人工唾液中的累积释放曲线如图12所示, 由图可见, 盐酸小檗碱片在唾液环境中可完全释放, 而BBH-IRP69复合物仅释放约10%, 尤其是在前5 min内几乎不释放。因此, 可认为复合物具有很好的掩味效果。



**Figure 12** Release profiles in artificial saliva of BBH-IRP69 complex and berberine hydrochloride tablet.  $n = 3, \bar{x} \pm s$

#### 结论

本研究首次阐明了在一定温度范围内, 一定浓度的乙醇中BBH的溶解度与温度呈指数关系, 并在实验中将该曲线用于指导复合物的制备工艺。BBH-IRP69复合物的制备流程如图13。

通过该工艺流程制得的复合物载药量 35%，药物利用率 64%。BBH 和 IRP69 之间是以离子键的形式结合。该复合物在 pH 1.0 的介质中释药速率最快，完全释放需 1 h；在 pH 4.5 和 6.8 的介质中释药相对缓慢，完全释放需 4 h；在人工唾液中几乎不释放，即该复合物可以达到很好的掩味效果，为 BBH 的掩味提供了新思路，也为后续制备适宜儿童服用的 BBH 新剂型奠定了基础。

**作者贡献：**张天翼完成了实验和论文撰写；杜若飞、王俊杰和胡佳亮协助完成；吴飞为本文修改和指导；冯怡提出实验思路与理念。

**利益冲突：**所有作者声明本文无任何利益冲突。

## References

- [1] Su F, Yan JL, Li Y, et al. Research progresses in ion exchange resin in extended/controlled-release and taste masking pharmaceutical preparations [J]. *Cent South Pharm (中南药学)*, 2020, 18: 1852-1857.
- [2] Li WN, Nan Y, Yang DQ, et al. Application of ion exchange resins in preparation of traditional Chinese medicine [J]. *Acta Chin Med Pharm (中医学报)*, 2011, 39: 101-102.
- [3] Strickley RG, Iwata Q, Wu S, et al. Pediatric drugs--a review of commercially available oral formulations [J]. *J Pharm Sci*, 2008, 97: 1731-1774.
- [4] Aman RM, Meshali MM, Abdelghani GM. Ion-exchange complex of famotidine: sustained release and taste masking approach of stable liquid dosage form [J]. *Drug Discov Ther*, 2014, 8: 268-275.
- [5] Alayoubi A, Daihom B, Adhikari H, et al. Development of a taste-masked oral suspension of clindamycin HCl using ion exchange resin Amberlite IRP 69 for use in pediatrics [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2016, 42: 1579-1589.
- [6] Kouchak M, Ramezani Z, Bagheri F. Preparation and evaluation of taste masking iron suspension: taking advantage of weak cationic exchange resin [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2018, 19: 719-729.
- [7] Fan TY, Yang YS, Hu XX, et al. Anti-MRSA activities of cycloberberine derivatives with a novel chemical scaffold [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2019, 54: 1627-1635.
- [8] Jiang LY, Wu RG. Research progress of berberine [J]. *Guangdong Chem Ind (广东化工)*, 2021, 48: 274-275.
- [9] Fu LN. Study *In Vitro* Dissolution and Establishment of the Dissolution Methods of Poorly Soluble Drugs (难溶性药物体外溶出评价及溶出度方法的建立) [D]. Hangzhou: Zhejiang University of Technology, 2014.
- [10] State Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China (中华人民共和国药典) [S]. 2020 Ed. Vol 4. Beijing: China Medical Science Press, 2020: 132.
- [11] Zeng HX. Studies on Drug Delivery System with Drug-Resinate Complex and Its Pharmacokinetics (离子交换树脂复合物的药物传递系统与药物动力学研究) [D]. Shenyang: Shenyang Pharmaceutical University, 2008.
- [12] Zhang YE. Design and Preparation of Sustained Release Suspension of Ambroxol Hydrochloride Ion-Exchange Resin Complex (盐酸氨溴索—离子交换树脂缓释混悬液的研制) [D]. Suzhou: Soochow University, 2017.
- [13] Lin X, Poudel AJ, Huang LX, et al. Nanocellulose hyperfine network achieves sustained release of berberine hydrochloride solubilized with  $\beta$ -cyclodextrin for potential anti-infection oral administration [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 153: 633-640.
- [14] Tan DCT, Ong JJ, Gokhale R, et al. Hot melt extrusion of ion-exchange resin for taste masking [J]. *Int J Pharm*, 2018, 547: 385-394.
- [15] Zhao MH, Wang SN, Li XH, et al. Preparation of sustained release berberine hydrochloride ion-exchange resin complex by one-step method in alcohol-water mixed solvent [J]. *J Shenyang Pharm Univ (沈阳药科大学学报)*, 2019, 36: 554-560.
- [16] Zhang QM, Xie MF, Ning BM, et al. Evaluation of solid oral products by dissolution profiles in different mediums [J]. *Chin J Pharm (中国医药工业杂志)*, 2009, 40: 946-950, 955.