

盐酸小檗碱树脂复合物冻干口崩片的制备及质量评价

朱笑颜, 戴俊东*, 郭鹏川, 吴师月, 周琦人(北京中医药大学中药学院, 北京 102488)

摘要:目的 以盐酸小檗碱为模型药物, Kyron-T114 为载药树脂, 制备盐酸小檗碱树脂复合物以实现冻干口崩片的良好掩味效果。方法 采用静态制备法, 制备药物树脂复合物, 绘制吸附等温线、吸附动力学曲线研究树脂的吸附机理, 通过扫描电镜(SEM)、差示扫描量热法(DSC)、X射线衍射法(XRD)和傅立叶红外光谱法(FTIR)对制得的树脂复合物进行物性表征。采用冻干赋型技术, 制备盐酸小檗碱与树脂复合物口腔崩解片, 对其体外溶出度研究与掩味效果进行评价。结果 制得的盐酸小檗碱树脂复合物载药量为 43.04%, 药物在树脂上的吸附为多分子层的化学吸附。盐酸小檗碱粉末的溶出主要受溶解度的影响, 其溶出机制以 Fick 扩散为主。树脂复合物粉末的溶出主要受溶液 pH 和离子浓度及种类影响, 人工胃液中, 药物从树脂中快速解离, 薄膜扩散成为溶出的限速步骤; 水、人工唾液、pH 4.5 和 pH 6.8 的人工肠液中药物解离速度较慢, 粒子扩散成为溶出的限速步骤。树脂复合物冻干口崩片在人工唾液中的溶出显著低于盐酸小檗碱冻干口崩片, 经感官评价与电子舌检测, 证明其具有良好的矫味效果。结论 盐酸小檗碱树脂复合物冻干口崩片掩味效果较好, 且弱阳离子交换树脂 Kyron-T114 制备的树脂复合物有利于改善难溶性药物在人工胃液中的溶出, 进而改善其口服生物利用度, 为中药的掩味提供新的思路。

关键词: 盐酸小檗碱; 离子交换树脂; Kyron-T114; 掩味作用; 药物树脂复合物

doi:10.11669/cpj.2024.08.008 中图分类号:R944 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2024)08-0724-08

Preparation and Quality Evaluation of Berberine Hydrochloride Resin Complex Lyophilized Oral Disintegration Tablets

ZHU Xiaoyan, DAI Jundong*, GUO Pengchuan, WU Shiyue, ZHOU Qiren (School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare berberine hydrochloride resin complex for good taste-masking effect of lyophilized oral disintegration tablets using berberine hydrochloride as a model drug and using Kyron-T114 as the drug-loaded resin. **METHODS** The drug-resin composites were prepared by using the static method. Then drawn the adsorption isotherm and adsorption kinetic curves to study the adsorption mechanism of the resin. Afterwards, the characteristic of the berberine hydrochloride resin complex was studied by using the SEM, DSC, XRD and FTIR. Finally, prepared the oral disintegration tablets of berberine hydrochloride and its resin complex by using the lyophilized extrusion technology. Next, studied the in vitro release experiments and evaluated the effect of masking taste.

RESULTS According to the research, a berberine hydrochloride-resin complex with the drug loaded of 43.04% was prepared. And the analysis showed that the adsorption of the drug on the resin was the multilayered chemical adsorption. The dissolution of berberine hydrochloride's powder is mainly affected by the solubility of berberine hydrochloride. Moreover, the dissolution mechanism is mainly based on Fick diffusion. The dissolution of berberine hydrochloride's powder is mainly affected by the pH of the solution, along with the concentration and the type of the ion in the solution. In artificial gastric juice, the drug dissociates rapidly from the resin. So the film diffusion was the rate-limiting step for dissolution. On the contrary, the drug dissociated slowly in the water, artificial saliva, artificial intestinal fluids including pH 4.5 and pH 6.8. So the particle diffusion was the rate-limiting step for dissolution. Besides, the dissolution of lyophilized oral disintegration tablets of drug-resin complexes in artificial saliva was significantly lower than that of berberine hydrochloride oral disintegration tablets. Lastly, the results from sensory evaluation and electronic tongue detection proved that the lyophilized oral disintegration tablets of berberine hydrochloride-resin compound has good taste masking effect. **CONCLUSION** Berberine hydrochloride resin complex lyophilized mouth collapse has good taste masking effect. Moreover, the drug-resin complex prepared by Kyron-T114, a weak cation exchange resin, is beneficial to improve the dissolution of poorly soluble drugs in artificial gastric juice, thereby improving their oral bioavailability. Thus, it can provide a new idea for the taste masking of traditional Chinese medicine.

KEY WORDS: berberine hydrochloride; ion exchange resin; Kyron-T114; effect of masking taste; drug-resin complex

冻干技术制备的口腔崩解片质地疏松, 呈多孔崩解, 吞咽后入胃迅速起效, 在儿童及精神病、老年无定形结构, 无需用水送服, 遇唾液即可迅速溶解或痴呆、癫痫等特殊病人用药方面具有独特的优势。

作者简介: 朱笑颜, 女, 硕士研究生 研究方向: 分子药剂学与新型给药系统 * 通讯作者: 戴俊东, 男, 博士, 副教授, 硕士生导师
研究方向: 分子药剂学与新型给药系统 Tel: (010)53912123

口崩片主要在口腔中释放药物,为改善患者服药的可接受性和依从性,掩味在口崩片的开发中起着重要的作用^[1-2]。掩盖药物不良味道的方法主要包括感官掩蔽法^[3-4]、添加苦味阻滞剂^[5-6]、药物的包被或化学修饰^[7-10]。离子交换树脂上的电离官能团可与药物离子络合生成药物-树脂复合物,控制药物在唾液中的释放,达到掩味的目的^[11]。与其他方法相比,离子交换树脂具有交换容量大,掩味效果好,可控制药物的释放速率和改善药物稳定性等优点。

盐酸小檗碱有抗炎、抗肿瘤、免疫调节等多种药理作用^[12-13],临床上常以口服方式给药,由于味道极苦,儿童的口服依从性较低^[14],限制了其在临床的应用。本研究选择 FDA 批准的弱阳离子交换树脂 Kyron-T114,将盐酸小檗碱制备成树脂复合物冻干口崩片,研究树脂复合物对盐酸小檗碱冻干口崩片的掩味效果。

1 仪器与试药

BSA223S-CW 型电子分析天平(德国赛多利斯科学仪器有限公司);SHA-B 型水浴恒温振荡器(金坛市良友仪器有限公司);pH 计[奥豪斯仪器(上海)有限公司];756PC 型紫外可见分光光度计(上海舜宇恒平科学仪器有限公司);BY-G20 型离心机(北京白洋医疗器械有限公司);RC806D 型溶出试验仪(天津市天大天发科技有限公司);ASTREE II V5.1 型电子舌(法国 Alpha MOS 公司)。

盐酸小檗碱(纯度 95%,上海源叶生物科技有限公司,批号 J12GS151377);Kyron-T114(印度 COREL PHARMA CHEM 公司,批号 02020084);甘露醇(纯度 $\geq 99\%$,上海源叶生物科技有限公司,批号 M24GS149532);羟丙基甲基纤维素(HPMC)(黏度 5 mPa·s,上海昌为医药辅料技术有限公司,批号 YD160124L1);盐酸(北京市通广精细化工公司,批号 20210126);KH₂PO₄(北京化工厂,批号 20170718);NaCl(北京拜尔迪生物技术有限公司,批号 20191029);CaCl₂(北京化工厂,批号 20161125);NaOH(天津大茂化学试剂厂,批号 20200801);NaH₂PO₄·2H₂O(北京百瑞极生物科技有限公司,批号 20220121)。

2 方法

2.1 树脂复合物的制备

用纯化水配制 0.03 mg·mL⁻¹的硫酸钠溶液,加入适量盐酸小檗碱,完全溶解制得 5 mg·mL⁻¹的

盐酸小檗碱溶液。取离子交换树脂 0.06 g 置于 50 mL 锥形瓶,加入 15 mL 盐酸小檗碱溶液,在 60 °C、100 r·min⁻¹下水浴恒温振荡 30 min,离心,沉淀用 15 mL 纯化水洗两次,50 °C 烘干至恒重即得盐酸小檗碱-树脂复合物^[15]。

取盐酸小檗碱-树脂复合物研细,精密称取 10 mg 置于 50 mL 锥形瓶中,加入 0.35 mol·L⁻¹盐酸乙醇溶液 20 mL,30 °C 超声 30 min,取出,冷至室温,补足质量,8 000 r·min⁻¹离心 1 min,紫外分光光度计测定上清液中盐酸小檗碱含量^[14],按公式 1 计算树脂复合物的载药量 DL。

$$DL(\%) = m_2/m_1 \times 100\% \quad \text{公式(1)}$$

其中, m_1 是称取的复合物的质量, m_2 是测得复合物中盐酸小檗碱的质量。

2.2 吸附机制研究

2.2.1 吸附等温线 用纯化水配制质量浓度为 1、3、5、7、9 mg·mL⁻¹的盐酸小檗碱溶液,制备树脂复合物,用公式 2 计算树脂的吸附量 Q_e (mmol·g⁻¹),绘制吸附等温线。

$$Q_e = 1\ 000m_2/[(m_1 - m_2)M] \quad \text{公式(2)}$$

M 是盐酸小檗碱的相对分子质量。

2.2.2 吸附动力学曲线 用纯化水配制质量浓度为 5 mg·mL⁻¹的盐酸小檗碱溶液,制备树脂复合物,分别在 5、10、20、30、60、90、120 min 取出,用公式 2 计算树脂的吸附量 Q_e (mmol·g⁻¹),绘制吸附动力学曲线。

2.3 盐酸小檗碱-树脂复合物的物性表征

分别用扫描电镜(SEM)、差示扫描量热法(DSC)、X 射线衍射法(XRD)和傅立叶红外光谱法(FTIR)对盐酸小檗碱、空白树脂、两者的物理混合物和盐酸小檗碱-树脂复合物进行物理表征。SEM 测试条件为:加速电压为 12 kV,工作距离为 10 mm,放大倍数为 1 600 倍;DSC 扫描条件为:扫描温度范围为 60~260 °C,升温速度为 10 °C·min⁻¹,氮气气氛;XRD 测试条件为:扫描角度范围为 5~60°,步长为 0.05°,速率为 2°·min⁻¹;FTIR 测试条件为:溴化钾压片,扫描波长范围为 400~4 000 cm⁻¹。

2.4 冻干口崩片的制备

参照处方比例(表 1),制成混悬液,以 0.8 mL 注样量精准灌装到定制的成型模具中冻干成型,制备盐酸小檗碱与树脂复合物口崩片。对其进行质量评价,观察样品的外观颜色、平整性、成型性、是否黏,参照 2020 年版《中国药典》检查样品的崩解时限、脆碎度、硬度和含量均匀度。

表 1 盐酸小檗碱树脂复合物冻干口崩片制备处方. mg

Tab. 1 The prescription to prepare berberine hydrochloride resin complex lyophilized oral disintegration tablets. mg

Prescription	Mannitol	HPMC (5 mPa · s)	Berberine hydrochloride	Ion exchange resin
1	64	40	25	0
2	28	40	0	60

2.5 体外溶出度评价

参考 2020 年版《中国药典》盐酸小檗碱片溶出度测定方法,分别取相当于盐酸小檗碱 25 mg 的盐酸小檗碱及其树脂复合物粉末,以及盐酸小檗碱及其树脂复合物冻干片,以水、人工唾液^[16]、人工胃液、人工肠液 (pH 4.5)、人工肠液 (pH 6.8) 为溶出介质,于温度 37 °C、转速 120 r · min⁻¹,溶出液体积 1 000 mL 条件下,于 5、10、20、30 和 60 min (人工唾液于 1、2、5、10、15、20、30 和 60 min) 取样测定,比较上述样品在不同介质中的溶出情况。

2.6 掩味研究

2.6.1 感官评价 选取健康志愿者 12 位,获得知情同意后,采用随机交叉给药设计,先用生理盐水漱口,再分别给予盐酸小檗碱冻干口崩片及其树脂复合物冻干口崩片 1 片置于口中,至其完全崩解,然后漱口至口中无苦味;将苦味分为 10 个等级:1~2:无苦味;3~4:几乎无苦味(阈值苦味);5~6:轻微苦;7~8:中等苦;9~10:非常苦。分别记录苦味程度。

2.6.2 电子舌 盐酸小檗碱标准溶液配制方法:精密称量 20 mg 盐酸小檗碱于 100 mL 量瓶中,加入纯化水超声使其溶解,定容至刻度,得到 0.2 mg · mL⁻¹ 的标准溶液,取 1、4、7、10、13、15 mL 于 100 mL,加入纯化水定容至刻度,制得质量浓度为 2、8、14、20、26、30 μg · mL⁻¹ 的盐酸小檗碱溶液,每个浓度平行制备三份样品,用电子舌检测。

取 2 mL 人工唾液于 50 mL 离心管,37 °C 水浴,取盐酸小檗碱冻干口崩片及其树脂复合物冻干口崩片各一片,放入离心管中,1 min 后取出,过滤得到冻干口崩片溶出液,稀释 25 倍后用电子舌检测。

3 结果

3.1 吸附机制研究

3.1.1 吸附等温线 盐酸小檗碱的吸附等温线见图 1,随着盐酸小檗碱的初始浓度升高,吸附量显著增大,用 3 种吸附等温线方程进行拟合,拟合结果见表 2。

拟合得到的 Temkin 方程的相关系数最大,拟合效果最佳,据此推测 Kyron-T114 树脂对盐酸小檗碱

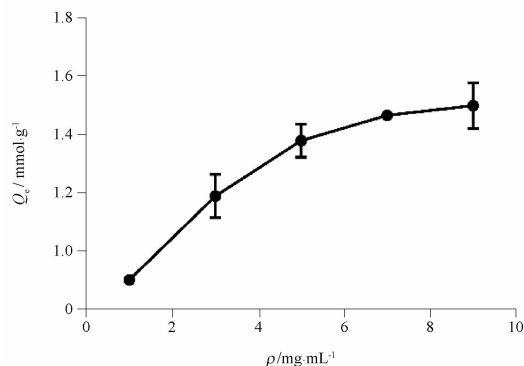


图 1 盐酸小檗碱的吸附等温线. $n = 3, \bar{x} \pm s$

Fig. 1 The absorption isotherm of berberine hydrochloride. $n = 3, \bar{x} \pm s$

表 2 盐酸小檗碱吸附等温线模型拟合结果

Tab. 2 The model's fitting results of absorption isotherm of berberine hydrochloride

Model	Equation	r^2
Langmuir	$Q_e = 0.887 \frac{8\rho_e}{1 + 0.561 1\rho_e}$	0.963 0
Freundlich	$Q_e = 0.875 6\rho_e^{(1/5.737 8)}$	0.943 0
Temkin	$Q_e = 0.259 4 \ln(14.841 2\rho_e)$	0.994 0

注: Q_e - 盐酸小檗碱在离子交换树脂上的吸附量; ρ_e - 吸附平衡时盐酸小檗碱的质量浓度。

Note: Q_e - The adsorption capacity of berberine hydrochloride adsorbed on the resin complex; ρ_e - The concentration of berberine hydrochloride at adsorption equilibrium.

的吸附作用为多分子层化学吸附,吸附剂与吸附质分子间存在相互作用。

3.1.2 吸附动力学曲线 不同时间盐酸小檗碱在树脂上的吸附量见图 2,在前 5 min 内,药物与树脂的吸附反应较快,之后趋于平衡。用 3 种动力学模型对其进行拟合,拟合结果见表 3。准二级动力学方程拟合的相关系数最大,说明药物与树脂的吸附为化学吸附,与吸附等温线拟合得到的结论一致,吸附的主要作用可能与共用电子的形成以及电子转移有关。拟合得到的平衡吸附量约为 1.35 mmol · g⁻¹。

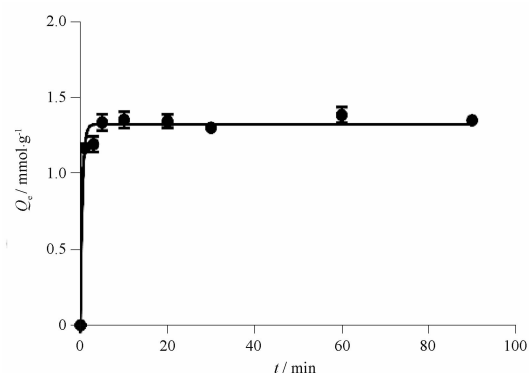


图 2 盐酸小檗碱吸附动力学曲线. $n = 3, \bar{x} \pm s$

Fig. 2 The adsorption kinetic curves of berberine hydrochloride. $n = 3, \bar{x} \pm s$

表3 盐酸小檗碱吸附动力学模型拟合结果

Tab.3 The model's fitting results of adsorption kinetic of berberine hydrochloride

Model	Equation	r^2
Pseudo-first-order kinetic	$\ln(1.323\ 7-Q_t) = \ln(1.323\ 7) - 2.101\ 0t$	0.985 4
Pseudo-second-order kinetic	$t/Q_t = 1/[4.119\ 6 \times (1.350\ 72)] + t/1.350\ 7$	0.992 3
Elovich equation	$Q_t = 0.041\ 67 \ln t - 0.911\ 5$	0.990 1

注: $Q_t - t$ 时间盐酸小檗碱在离子交换树脂上的吸附量。

Note: $Q_t -$ Adsorption capacity of berberine hydrochloride adsorbed on the resin complex at the time of t .

3.2 盐酸小檗碱-树脂复合物的物性表征

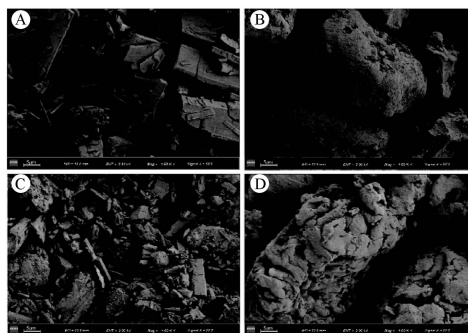
SEM 结果(图3)所示,盐酸小檗碱为结晶型粉末,空白树脂为不规则颗粒,盐酸小檗碱-树脂复合物为不规则颗粒,可以认为盐酸小檗碱被结合到树脂内部。DSC 扫描图见图4。盐酸小檗碱在 117 °C 和 173 °C 出现脱水峰,在 182 °C 出现熔融峰,空白树脂在 185 °C 出现熔融峰,两者的物理混合物呈盐酸小檗碱和空白树脂吸热峰的简单叠加。盐酸小檗碱-树脂复合物在 191 °C 出现熔融峰,说明盐酸小檗碱和空白树脂结合形成了一种和普通物理混合物不同的新混合物。XRD 曲线见图5,盐酸小檗碱有一系列明显的晶体衍射峰,为结晶性粉末;离子交换树脂具有非晶态的大扩散峰;两者物理混合物的 XRD 曲线为盐酸小檗碱和离子交换树脂峰的简单叠加;树脂复合物呈非晶态聚合物的扩散峰,不含盐酸小檗碱的晶体峰,说明在树脂复合物中,药物以非晶体的形式存在。红外光谱见图6,物理混合物与盐酸小檗碱的红外光谱一致,在 2 700 ~ 3 500 cm^{-1} 有 C-H、O-H 的吸收峰,1 505 cm^{-1} 处有芳环的骨架振动峰,此外,物理混合物在 1 697 cm^{-1} 处有羰基的吸收峰,与空白树脂一致。盐酸小檗碱-树脂复合物在 1 600 cm^{-1} 和 1 093 ~ 1 273 cm^{-1} 处形成了新的吸收峰,说明复合物中形成了新的结构,复合物中盐酸小檗碱与树脂不是简单的物理吸附,而是形成了化学键。

3.3 冻干口崩片的制备

制备的盐酸小檗碱片呈黄色疏松饼状(图7);树脂复合物片呈淡黄色疏松饼状,下层颜色较深,偏红棕色,外观平整。测定盐酸小檗碱与树脂复合物口崩片的崩解时限、硬度等见表4。其崩解时限、含量均匀度符合药典规定。

3.4 体外溶出度评价

盐酸小檗碱粉末的溶出主要受不同介质中溶解度的影响(图8)。受人工胃液中盐酸,以及人工唾液中所含 NaCl 和 CaCl_2 同离子效应的影响,盐酸小檗碱的溶解度较低,溶出较慢。分析溶出曲线

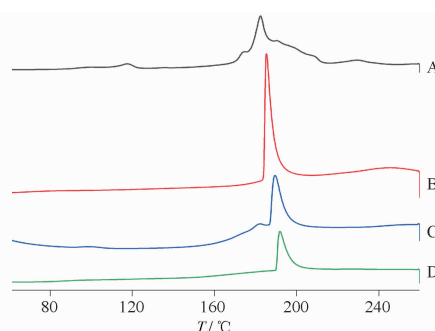


A - 盐酸小檗碱; B - 空白树脂; C - 盐酸小檗碱与树脂的物理混合物; D - 盐酸小檗碱-树脂复合物。

A - berberine hydrochloride; B - ion exchange resin; C - physical mixture; D - drug-resin complex.

图3 盐酸小檗碱树脂复合物扫描电镜(SEM)分析图($\times 1600$)

Fig.3 The analysis graphs of Scanning electron microscope for the berberine hydrochloride resin complex($\times 1600$)

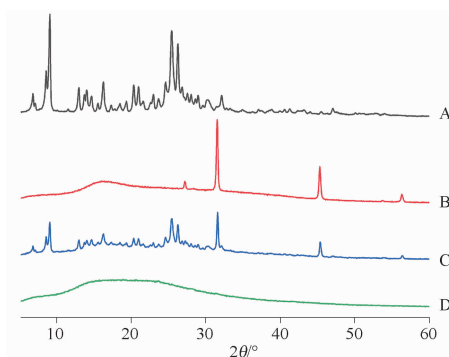


A - 盐酸小檗碱; B - 空白树脂; C - 盐酸小檗碱与树脂的物理混合物; D - 盐酸小檗碱-树脂复合物。

A - berberine hydrochloride; B - ion exchange resin; C - physical mixture; D - drug-resin complex.

图4 盐酸小檗碱树脂复合物差示扫描量热(DSC)图

Fig.4 The scans of DSC for the berberine hydrochloride resin complex

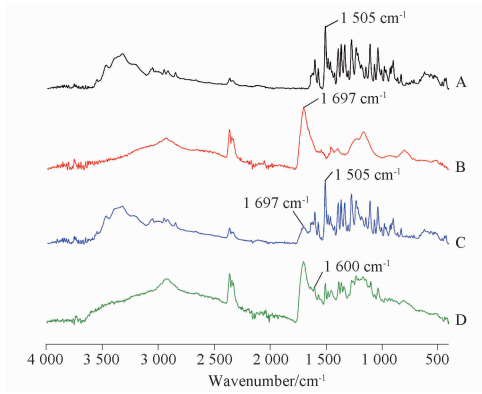


A - 盐酸小檗碱; B - 空白树脂; C - 盐酸小檗碱与树脂的物理混合物; D - 盐酸小檗碱-树脂复合物。

A - berberine hydrochloride; B - ion exchange resin; C - physical mixture; D - drug-resin complex.

图5 盐酸小檗碱树脂复合物 X-粉末衍射(XRD)图

Fig.5 The analysis graphs for XRD for the berberine hydrochloride resin complex



A - 盐酸小檗碱; B - 空白树脂; C - 盐酸小檗碱与树脂的物理混合物; D - 盐酸小檗碱-树脂复合物。

A - berberine hydrochloride; B - ion exchange resin; C - physical mixture; D - drug-resin complex.

图6 盐酸小檗碱树脂复合物红外光谱 (FTIR) 图

Fig. 6 The graphs of FTIR of the berberine hydrochloride resin complex

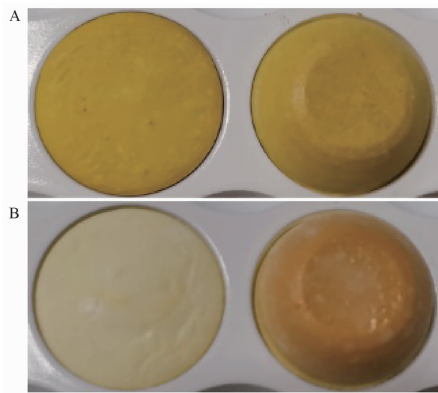


图7 盐酸小檗碱(A)及其树脂复合物(B)冻干口崩片外观图

Fig. 7 The appearance of lyophilized oral disintegration tablets of berberine hydrochloride(A) and drug resin complex (B)

表5 盐酸小檗碱粉末释放拟合模型

Tab. 5 Fitting models for the release of the powders of berberine hydrochloride

Groups	Zero order	First order	Higuchi matrix	Ritger-Peppas model	
	r^2	r^2	r^2	r^2	n
Artificial saliva	0.394 6	0.937 2	0.667 2	0.994 5	0.133 9
Artificial gastric juice	0.435 8	0.985 5	0.738 2	0.998 1	0.130 7
Artificial intestinal fluid (pH 4.5)	0.221 4	1.000 0	0.500 7	0.999 9	0.004 4
Artificial intestinal fluid (pH 6.8)	0.223 3	0.999 9	0.503 0	1.000 0	0.005 4
Water	0.226 5	0.999 5	0.506 7	0.999 7	0.007 0

树脂复合物粉末的溶出受溶液 pH 和离子浓度及种类影响,在不同介质中的溶出曲线差异显著(图9)。纯化水中缺少离子,盐酸小檗碱的溶出量最低;人工胃液中, pH 较低, H^+ 浓度最大, 药物溶出最快; pH 4.5 和 pH 6.8 的人工肠液离子浓度相近, 但由于 K^+ 对药物释放的影响大于 Na^+ 和 H^+ ^[18], 致使树脂

表4 盐酸小檗碱及其树脂复合物冻干口崩片评价指标, $n = 6, \bar{x} \pm s$

Tab. 4 The evaluation indicators of lyophilized oral disintegration tablets of berberine hydrochloride and drug resin complex. $n = 6, \bar{x} \pm s$

Parameter	Tablets of berberine hydrochloride	Tablets of drug-resin complex
Disintegration time/s	13.38 ± 0.43	12.72 ± 0.95
Hardness /N	16.17 ± 0.95	25.42 ± 2.32
Brittleness /%	< 0.1	< 0.1
Content/mg · piece ⁻¹	26.13 ± 0.61	26.92 ± 0.31

间的相似性,结果表明,人工唾液与人工胃液中的溶出曲线的相似因子 $f_2 > 50$, 具有相似性。在水、pH 4.5 和 pH 6.8 人工肠液中盐酸小檗碱溶解度增大,溶出速度也相应加快,三者的溶出曲线具有相似性。对盐酸小檗碱粉末在不同介质中的溶出曲线进行模型拟合,各释放曲线按 Ritger-Peppas 方程^[17]拟合的相关系数均较高(表5),且 $n \leq 0.45$, 说明其溶出机制以 Fick 扩散为主。

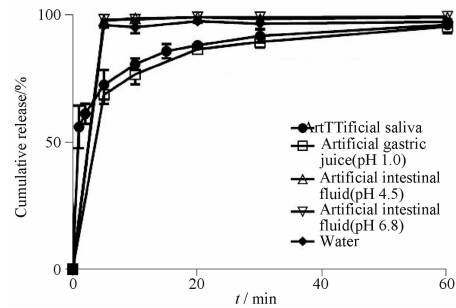


图8 盐酸小檗碱粉末溶出结果. $n = 6, \bar{x} \pm s$

Fig. 8 The dissolution results of the powders of berberine hydrochloride. $n = 6, \bar{x} \pm s$

复合物在 pH 6.8 的人工肠液中溶出较快。人工唾液中离子较少,但由于含有 Ca^{2+} 和 K^+ , 使树脂复合物的溶出介于 pH 4.5 和 pH 6.8 的人工肠液之间。

药物-树脂复合物的药物扩散是由粒子扩散和薄膜扩散过程组成的。因此,树脂复合物的药物释放动力学主要依赖于颗粒核心和颗粒周围边界层的

药物离子和反离子扩散阻力,其药物扩散阶段所涉及的过程包括反离子和药物离子在边界层的扩散,以及在树脂颗粒内部的扩散。根据 Boyd 和 Bhaskar 的理论,用粒子扩散与薄膜扩散模型对树脂复合物在各溶出介质中的释放进行拟合^[18-19](表 6)。在人工胃液中,薄膜扩散的相关系数更大,说明离子在树脂内部快速扩散,薄膜扩散成为盐酸小檗碱从树脂复合物中溶出的限速步骤;在水、人工唾液、pH 4.5 和 pH 6.8 人工肠液中,树脂内部离子扩散速度较慢,粒子扩散成为溶出的限速步骤。

表 6 盐酸小檗碱树脂复合物药物离子扩散模型

Tab.6 Fitting models for the release of berberine hydrochloride resin complex

Groups	Particle diffusion controlled model		Film diffusion controlled model	
	Equation	r^2	Equation	r^2
Artificial saliva	$-\ln(1-F) = 0.138 0t^{0.65} + 0.462 5$	0.828 3	$-\ln(1-F) = 0.028 3t + 0.753 0$	0.688 0
Artificial gastric juice	$-\ln(1-F) = 0.030 7t^{0.65} + 2.808 0$	0.887 5	$-\ln(1-F) = 0.006 5t + 2.876 9$	0.947 1
artificial intestinal fluid (pH 4.5)	$-\ln(1-F) = 0.069 7t^{0.65} + 0.343 7$	0.949 8	$-\ln(1-F) = 0.013 9t + 0.523 9$	0.888 7
Artificial intestinal fluid (pH 6.8)	$-\ln(1-F) = 0.075 5t^{0.65} + 1.930 6$	0.731 3	$-\ln(1-F) = 0.014 4t^{0.65} + 2.140 0$	0.633 4
Water	$-\ln(1-F) = 0.029 0t^{0.65} + 0.085 2$	0.910 7	$-\ln(1-F) = 0.005 7t^{0.65} + 0.161 7$	0.835 1

注: F - 盐酸小檗碱在溶液中的累积释放量。

Note: F - The cumulative release of berberine hydrochloride in solution.

药物在人工唾液中的溶出曲线见图 10,由于药物在口腔内停留时间较短,主要对比药物在人工唾液中 1~2 min 的溶出度。树脂复合物粉末及其冻干片中药物的溶出量均显著低于盐酸小檗碱粉末及其冻干片,说明树脂复合物能够显著减缓盐酸小檗碱在人工唾液中的释放(图 11)。此外,盐酸小檗碱冻干片的溶出量显著低于盐酸小檗碱粉末,可能与冻干片处方中的 HPMC 在溶解时形成的凝胶减缓了药物的释放有关。

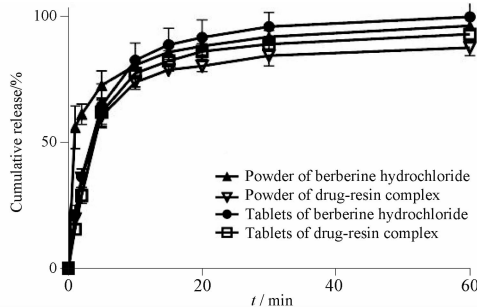


图 10 药物在人工唾液中溶出结果. $n = 6, \bar{x} \pm s$

Fig.10 The dissolution results of the drug in artificial saliva. $n = 6, \bar{x} \pm s$

1 h 内盐酸小檗碱在人工胃液中的累积溶出度均在 90% 以上,说明盐酸小檗碱均能完全释放,并且树脂复合物粉末及其冻干片在人工胃液中的溶出较盐酸小檗碱粉末及其冻干片快,说明盐酸

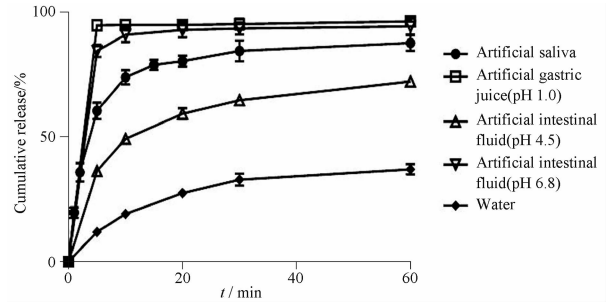
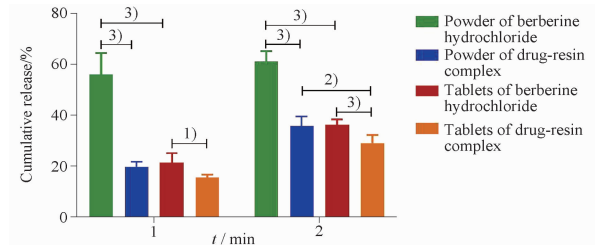


图 9 盐酸小檗碱树脂复合物粉末溶出结果. $n = 6, \bar{x} \pm s$

Fig.9 The dissolution results of the powders of berberine hydrochloride resin complex. $n = 6, \bar{x} \pm s$



组间相比,¹⁾ $P < 0.05$;²⁾ $P < 0.01$;³⁾ $P < 0.001$ 。

¹⁾ $P < 0.05$;²⁾ $P < 0.01$;³⁾ $P < 0.001$, comparison among groups.

图 11 1~2 min 药物在人工唾液溶出结果. $n = 6, \bar{x} \pm s$

Fig.11 The dissolution results of the drug of 1-2 min in artificial saliva. $n = 6, \bar{x} \pm s$

小檗碱通过离子键形式与树脂结合形成复合物,破坏了其晶格结构,经离子置换后更有利于其在人工胃液中的快速溶出(图 12)。

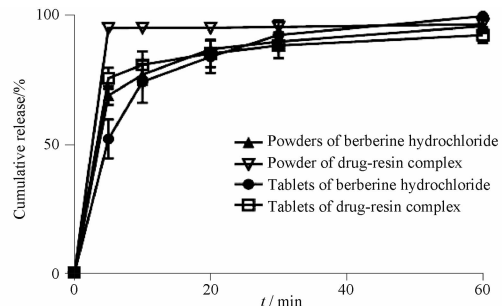
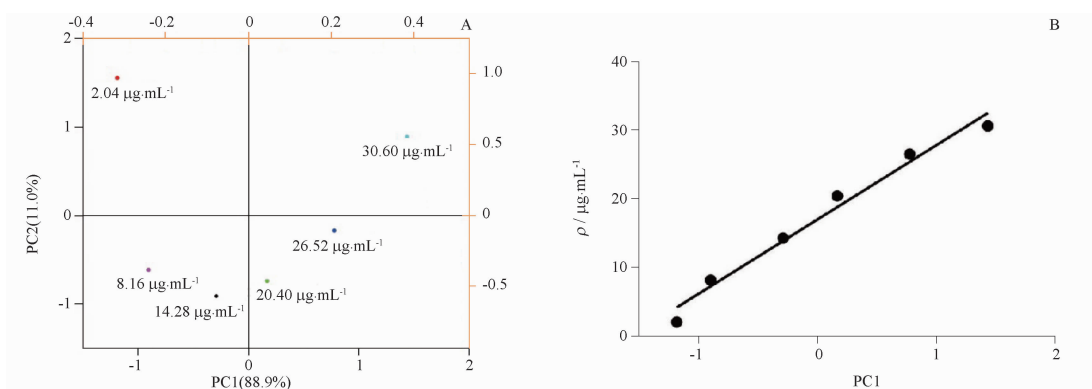


图 12 药物在人工胃液溶出结果. $n = 6, \bar{x} \pm s$

Fig.12 The dissolution results of the drug in artificial gastric juice. $n = 6, \bar{x} \pm s$

3.5 掩味评价

3.5.1 感官评价 对盐酸小檗碱及其树脂复合物冻干片进行感官评价,盐酸小檗碱冻干片评分结果为 (8.67 ± 1.03) ($n = 12$),具有强烈的苦味,树脂复合物冻干片口尝评分为 (3.58 ± 0.76) ($n = 12$),几乎无苦味,说明将盐酸小檗碱制备成树脂复合物冻干片后,苦味显著降低,掩味效果较好。



A - 电子舌响应值 PCA 图; B - 盐酸小檗碱标准溶液 PC1 值; PC1 - 主成分 1; PC2 - 主成分 2。

A - the PCA of electronic tongue detection response value; B - the value of PC1 of the standard; PC1 - Principal component 1; PC2 - Principal component 2.

图 13 盐酸小檗碱标准溶液电子舌检测响应值 PCA 分析

Fig. 13 The PCA of electronic tongue detection response value of the standard solution of berberine hydrochloride

因人的口腔中唾液体积较小^[22],以 2 mL 人工唾液中冻干片的溶出液进行电子舌评价,1 min 后人工唾液中树脂复合物冻干片的药物释放量显著低于盐酸小檗碱冻干片的药物释放量,初步判断树脂复合物冻干片具有掩味效果。

对冻干片溶出液的电子舌检测结果进行 PCA 分析,见图 14,盐酸小檗碱冻干片的 PC1 值大于树脂复合物的 PC1 值,说明盐酸小檗碱冻干片更苦,树脂复合物冻干片具有一定的掩味效果。

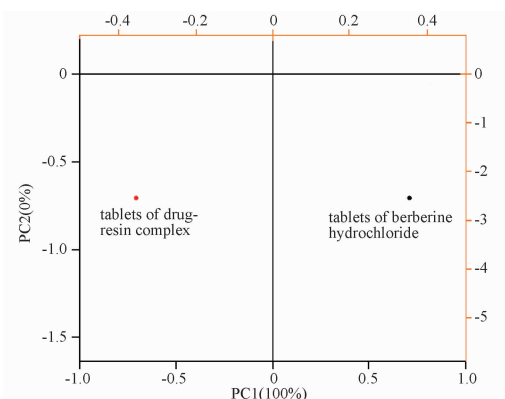


图 14 冻干片电子舌检测响应值 PCA 分析

Fig. 14 The PCA of electronic tongue detection response value of the lyophilized tablets

3.5.2 电子舌评价 对盐酸小檗碱标准溶液测得的电子舌响应值进行 PCA 分析,结果见图 13,其中图 13A 所示,PC1 的贡献率已经超过 80%,水平方向差距较大,随着盐酸小檗碱溶液浓度的不断增加,PC1 的值也不断增加。PC1 的值和盐酸小檗碱浓度为正相关关系(图 13B)。而盐酸小檗碱溶液浓度越高,味道越苦,说明 PC1 值越大,苦味越强^[20-21]。

4 讨论

药物在树脂上的吸附主要受到树脂的性质和制备条件如药物树脂比例、pH、溶液中离子等的影响^[23-24],本研究采用弱阳离子交换树脂 Kyron-T114 制备得到载药量为 43.04% 的盐酸小檗碱树脂复合物,采用冻干赋型技术进一步将其制备成冻干口崩片。通过人工唾液中的溶出情况、感官评价和电子舌评价,证明制备得到的树脂复合物冻干片具有良好的掩味效果。与强阳离子交换树脂 Amberlite IRP69 相比,Kyron-T114 制备的树脂复合物在人工胃液中盐酸小檗碱的溶出速度更快,5 min 即可基本释放完全(94.7%),远高于盐酸小檗碱粉末(68.7%)。在具有良好矫味作用的同时,还有利于提高难溶性药物的溶出,进而改善其口服生物利用度,为中药口服制剂的掩味提供了新的思路。

掩味评价的方法主要包括药物释放和溶出度研究、动物实验、感官评价和电子舌检验等。体外药物释放和溶出度研究可用于测定基于固体制剂的味觉掩蔽效果,以确定浓度是否高于味觉阈值。动物和人类一样具有“短暂获取味觉厌恶(BATA)模型”,它们倾向于多吃自己喜欢的东西,少吃不喜欢的东西^[25]。啮齿动物 BATA 模型是一种相对简单和快

速的方法,可以客观定量地检测不同活性成分的味道^[26]。最准确、最标准的评价方法是人类志愿者的感官味觉评价,但要考虑伦理和毒理的因素^[27]。此外,还存在成本昂贵,试验周期长,味觉疲劳和个体差异大等问题^[25,28]。电子舌是模拟人的舌头对待测样品进行分析、识别和判断,通过多元统计方法对得到的数据进行处理,快速地反映出样品整体的质量信息,实现对样品的识别和分类。电子舌的传感器响应值能够整体反映溶液的味觉信息,具有非特异性、高灵敏度、非主观性等优点,与感官评价相比,能够提供更为客观的评价信息。

REFERENCES

- [1] AL-KASMI B, AL RAHAL O, EL-ZEIN H, *et al.* Structural and *in vitro in vivo* evaluation for taste masking [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2018, 15(11): 1105-1116.
- [2] PENG Y, ZHANG H, GAO L, *et al.* Palatability assessment of carbocysteine oral solution strawberry taste versus carbocysteine oral solution mint taste: a blinded randomized study [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 822086. DOI: 10.3389/fphar.2022.822086.
- [3] SMUTZER G, CHERIAN S, PATEL D, *et al.* A formulation for suppressing bitter taste in the human oral cavity [J]. *Physiol Behav*, 2020, 226: 113129. DOI: 10.1016/j.physbeh.2020.113129.
- [4] GARDENER H, ELKIND M S V. Artificial sweeteners, real risks [J]. *Stroke*, 2019, 50(3): 549-551.
- [5] ANDREWS D, SALUNKE S, CRAM A, *et al.* Bitter-blockers as a taste masking strategy: a systematic review towards their utility in pharmaceuticals [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2021, 158: 35-51.
- [6] BAKER-SMITH C M, DE FERRANTI S D, COCHRAN W J, *et al.* The use of nonnutritive sweeteners in children [J]. *Pediatrics*, 2019, 144(5). DOI: 10.1542/peds.2019-2765.
- [7] FAISAL W, FARAG F, ABDELLATIF A A H, *et al.* Taste masking approaches for medicines [J]. *Curr Drug Deliv*, 2018, 15(2): 167-185.
- [8] FAN Y, CHEN H, HUANG Z, *et al.* Taste-masking and colloidal-stable cubosomes loaded with cefpodoxime proxetil for pediatric oral delivery [J]. *Int J Pharm*, 2020, 575: 118875. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.118875.
- [9] STRICKLEY R G. Pediatric oral formulations: an updated review of commercially available pediatric oral formulations since 2007 [J]. *J Pharm Sci*, 2019, 108(4): 1335-1365.
- [10] SUTTHAPITAKSAKUL L, DASS C R, SRIAMORNSAK P. Donepezil—an updated review of challenges in dosage form design [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2021, 63:102549. DOI:10.1016/j.jddst.2021.102549.
- [11] PANRAKSA P, BOONSERMSUKCHAROEN K, HWANG K M, *et al.* Taste masking of nizatidine using ion-exchange resins [J]. *Processes*, 2019, 7(11):779. DOI:10.3390/pr7110779.
- [12] ZHU L, GU P, SHEN H. Protective effects of berberine hydrochloride on dss-induced ulcerative colitis in rats [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 68: 242-251.
- [13] ZENG Q, DENG H, LI Y, *et al.* Berberine directly targets the nek7 protein to block the nek7-nlrp3 interaction and exert anti-inflammatory activity [J]. *J Med Chem*, 2021, 64(1): 768-781.
- [14] ZHANG T Y, DU R F, WANG Y J, *et al.* Preparation, characterization and *in vitro* release of berberine hydrochloride resin complex [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2021, 56(8): 2282-2288.
- [15] YAN N N. Adsorption behaviors of benzenesulfonic acid compounds from salty aqueous solution on anion exchange resins [D]. Nanjing: Southeast University, 2018.
- [16] BORGES A F, SILVA C, COELHO J F, *et al.* Oral films: Current status and future perspectives: I-galenical development and quality attributes [J]. *J Controlled Release*, 2015, 206: 1-19.
- [17] JAIN S K, PRAJAPATI N, RAJPOOT K, *et al.* A novel sustained release drug-resin complex-based microbeads of ciprofloxacin hcl [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2016, 44(8): 1891-1900.
- [18] LI C, HAN X, HONG X, *et al.* Study on the complexation and release mechanism of methylphenidate hydrochloride ion exchange resin complex [J]. *Polymers* (Basel), 2021, 13(24): 4394. DOI: 10.3390/polym13244394.
- [19] HAN X, ZHANG S, CHAI Z, *et al.* *In vitro* and *in vivo* evaluation of the taste-masking efficiency of amberlite irp88 as drug carriers in chewable tablets [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2019, 49: 547-555.
- [20] FENG T, WANG H, ZHUANG H N, *et al.* A method for detection of the bitterness of berberine hydrochloride by electronic tongue rapidly: China, CN106568823A, [P]. 2017-04-19.
- [21] HU X Y, LU Y, WANG X M, *et al.* Identification of taste critical quality attribute and formulation optimization of Xiaoer Qingrening Granules based on electronic tongue and human senses [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2023, 58(10): 2875-2881.
- [22] KEELEY A, TEO M, ALI Z, *et al.* *In vitro* dissolution model can predict the *in vivo* taste masking performance of coated multiparticulates [J]. *Mol Pharm*, 2019, 16(5): 2095-2105.
- [23] GUIMARAES T F, VITAL I C F, DE SOUSA E G R, *et al.* Investigation of chloroquine resinate feasibility and *in vitro* taste masking evaluation for pediatric formulations [J]. *AAPS Pharm SciTech*, 2022, 23(2): 69. DOI: 10.1208/s12249-022-02219-7.
- [24] Zhang T Y, DU R F, WANG Y J, *et al.* Research progress of preparation technology of ion-exchange resin complexes [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2022, 23(4): 105. DOI: 10.1208/s12249-022-02260-6.
- [25] HU S, LIU X, ZHANG S, *et al.* An overview of taste-masking technologies: approaches, application, and assessment methods [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2023, 24(2): 67. DOI: 10.1208/s12249-023-02520-z.
- [26] NOORJAHAN A, AMRITA B, KAVITA S. *In vivo* evaluation of taste masking for developed chewable and orodispersible tablets in humans and rats [J]. *Pharm Dev Technol*, 2014, 19(3): 290-295
- [27] ALOPAEUS J F, GÖBEL A, BREITKREUTZ J, *et al.* Investigation of hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complexation of two poorly soluble model drugs and their taste-sensation-effect of electrolytes, freeze-drying and incorporation into oral film formulations [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2021, 61: 102245. DOI: 10.1016/j.jddst.2020.102245.
- [28] NOH H W, JEON Y, KIM J H, *et al.* Higher serum total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio is associated with increased mortality among incident peritoneal dialysis patients [J]. *Nutrients*, 2021, 14(1): 144. DOI: 10.3390/nu14010144.

(收稿日期:2023-04-03)