

Preparation and *In Vitro* /*In Vivo* Study of Phenytoinum Natricum Drug-Resin Sustained-Release Suspension

Hongfei LIU ^{1,2} *, Feiqin ZHU ¹, Yang QU ¹, Xiuqing RUAN ¹, Xin ZHANG ¹,
Zhu ZHANG ¹, Xianxian NIE ¹, Lin FANG ¹, Yan HE ^{3,4} & Ying XU ¹

¹ College of Pharmacy, Jiangsu University, Zhenjiang, 212013, China

² Jiangsu Wangao Pharmaceutical Industry Co., Ltd, Zhenjiang, 212400, China

³ Jiangsu Sunan Pharmaceutical Industry Co., Ltd, Nantong, 226100, China

⁴ School of Chemical Engineering and Light Industry,
Guangdong University of Technology, Guangzhou, 510006, China

SUMMARY. In the present study, sustained-release suspensions with strong base anion exchange resin as carrier were prepared. Complexes of ion-exchange resins and Phenytoin Natricum (PN), a model drug, were prepared using the batch method. The physicochemical characteristics of the drug-resin complex were studied. The SEM results showed that there was no drug crystallization on the surface of drug resins. The DSC and XRD studies proved that the drug was in amorphous nature. The sustained-release resin microcapsules of PN were prepared with emulsion-solvent evaporation method. The effects of different factors including formulation process and technique on the release behavior of sustained-release microcapsules were investigated, and the optimum formulation was selected by orthogonal experimental design method. The sustained-release suspension was formulated with xanthan gum as suspending agent. Sedimentation volume and re-dispersibility of the prepared suspension were found to be satisfactory. The release behavior of the PN sustained-release suspensions *in vivo* and *in vitro* was investigated. The cumulative release rates of 0.5, 1, and 2 h were 45, 60 and 70%, respectively, *in vitro*, according to the release requirements in the United States Pharmacopoeia on sustained release capsules. The *in vivo* pharmacokinetics was studied in male rats. The marketed PN tablets used as reference, the *in vivo* pharmacokinetics test showed that the suspension and reference had no significant differences in AUC_{0-24h}, but indicated a significant difference in t_{max} and C_{max}. The t_{max} increased from 4 h (reference) to 6 h (test), The C_{max} reduced from 24.97 µg/mL (reference) to 16.22 µg/mL (test), indicating a sustained release property *in vivo*. The average relative bioavailability of reformulated sustained release suspension was 95.04% compared to PN tablets with decreased C_{max}, delayed t_{max} and had an obviously sustained-release effect.

RESUMEN. Se prepararon suspensiones de liberación sostenida con resina de intercambio aniónico de base fuerte como portadores. Se prepararon complejos de resinas de intercambio iónico y Phenytoin Natricum (PN), un fármaco modelo, usando el método de lote. Se estudiaron las características fisicoquímicas del complejo fármaco-resina. Los resultados de SEM mostraron que no había cristalización de fármacos en la superficie de las resinas de fármaco. Los estudios DSC y XRD demostraron que el fármaco tenía naturaleza amorfa. Las microcápsulas de resina de liberación sostenida de PN se prepararon con el método de evaporación de emulsión-disolvente. Se investigaron los efectos de diferentes factores, incluyendo el proceso de formulación y la técnica sobre el comportamiento de liberación de las microcápsulas de liberación sostenida, y la formulación óptima fue seleccionada por el método de diseño experimental ortogonal. La suspensión de liberación sostenida se formuló con goma de xantano como agente de suspensión. Se encontró que el volumen de sedimentación y la re-dispersibilidad de la suspensión preparada eran satisfactorios. Se investigó el comportamiento de liberación de las suspensiones de PN de liberación sostenida *in vivo* e *in vitro*. Las velocidades de liberación acumulada de 0,5, 1 y 2 h fueron 45%, 60% y 70% respectivamente, *in vitro*, de acuerdo con los requerimientos de liberación en la farmacopea de los Estados Unidos en cápsulas de liberación sostenida. La farmacocinética *in vivo* se estudió en ratas macho. Las tabletas de PN comercializadas como referencia, la prueba de farmacocinética *in vivo* mostró que la suspensión y la referencia no tenían diferencias significativas en AUC_{0-24h}, pero indicaron una diferencia significativa en t_{max} y C_{max}. La t_{max} aumentó de 4 h (referencia) a 6 h (prueba), la C_{max} disminuyó de 24,97 µg/mL (referencia) a 16,22 µg/mL (prueba), indicando una propiedad de liberación sostenida *in vivo*. La biodisponibilidad relativa media de la suspensión de liberación sostenida reformulada fue del 95,04% en comparación con los comprimidos de PN con C_{max} disminuida, t_{max} retrasada y tuvo obviamente un efecto de liberación sostenida.

KEY WORDS: ion-exchange resin, Phenytoinum Natricum, suspension, sustained-release.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: articlepharmacyliu@163.com