



Pharmacokinetic Study of Diclofenac Sodium Tablets Formulated with pH-Sensitive Polyacrylamide Hydroxamic Benzyl Ester in Healthy Rabbits

Qi-ying SHEN & Ting TANG *

School of Medicine, Hangzhou Normal University,
Hangzhou 310036, China

SUMMARY. Previously we synthesized a novel enteric degradable polymer, polyacrylamide hydroxamic benzyl ester (PAHB). Here, we prepared diclofenac sodium (DC)-containing PAHB tablets. *In vivo* pharmacokinetic studies were performed after orally administering single high- and low-dose DC tablets to healthy rabbits. Blood samples were withdrawn periodically to determine the plasma drug concentrations using high-performance liquid chromatography (HPLC). The low, middle, and high DC concentration mean recoveries were 96.9, 98.5, and 96.7%, respectively. The intra- and inter-day precision were 3.0, 2.3, and 3.1%; and 3.6, 4.7, and 3.8%, respectively. These data validated the accuracy and feasibility of the HPLC method. The Drug and Statistics (DAS) program was used to calculate various pharmacokinetic parameters, which were best described by a one-compartment model. The area under the curve (AUC) and maximum concentration (C_{max}) of the enteric tablets improved significantly compared to the DC/PAHB solution. The DC enteric tablet relative bioavailability was 295.3% vs. DC/PAHB suspension. These findings suggest that PAHB prevented the acid-unstable drug from being released in gastric solution, consequently improving drug bioavailability after oral administration significantly.

RESUMEN. Anteriormente hemos sintetizado un nuevo polímero degradable entérico, bencil éster hidroxámico de poliacrilamida (PAHB). Aquí hemos preparado tabletas de PAHB que contienen diclofenaco sódico (DC). Los estudios farmacocinéticos *in vivo* se realizaron después de la administración oral única de alta y baja dosis de tabletas de DC a conejos sanos. Las muestras de sangre fueron retiradas periódicamente para determinar las concentraciones plasmáticas del fármaco utilizando cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Las recuperaciones de baja, media y alta concentración de DC fueron 96,9, 98,5 y 96,7%, respectivamente. La precisión intra- e inter-día fueron de 3,0, 2,3, y 3,1% y 3,6, 4,7, y 3,8%, respectivamente. Estos datos validan la exactitud y la viabilidad del método HPLC. El programa estadístico de drogas (DAS) se utilizó para calcular diversos parámetros farmacocinéticos, que se describe mejor mediante un modelo de un compartimiento. El área bajo la curva (AUC) y la concentración máxima (C_{max}) de las tabletas entéricas mejora significativamente en comparación con la solución de DC/PAHB. La biodisponibilidad relativa de tableta entérica DC fue de 295,3% vs. suspensión/PAHB DC. Estos hallazgos sugieren que PAHB previno la inestabilidad en medio ácido del fármaco en solución gástrica, mejorando en consecuencia de manera significativa la biodisponibilidad del fármaco tras la administración oral.

KEY WORDS: diclofenac sodium, pharmacokinetics, pH sensitivity, polyacrylamide hydroxamic benzyl ester

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: tina_tangzhu@163.com (TingTang).