

Preparation and *In Vitro/In Vivo* Evaluation of Trazodone Hydrochloride Drug-Resin Sustained-Release Suspension

Hongfei LIU^{1,3}, Fangrong JIANG¹, Hui DING¹, Yang QU¹, Ming XU²,
Yan HE², Wei LI³, Yueping DING⁴, Yi DU⁵ & Ying XU^{1*}

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

² Jiangsu Sunan Pharmaceutical Industry Co., Ltd, Nantong, 226100, China

³ Zhangjiagang Xinchuang Biological Technology Co., Ltd, Zhenjiang, 212013, China

⁴ Jiangsu Sihuan Biopharmaceutical Co., Ltd, Wuxi, 214000, China

⁵ School of Biotechnology and Health Sciences, Wuyi University, Jiangmen 529020, P.R. China

SUMMARY. The trazodone hydrochloride drug resin was prepared by bath method with Amberlite® IRP69 as drug carrier. The combination pattern of trazodone hydrochloride and Amberlite®IRP69 was investigated by X-ray and DSC. Results showed that the drug and resin bonding pattern was not a simple physical mixture but ionic bond. Trazodone hydrochloride resin sustained release microcapsule was prepared by emulsion-solvent evaporation process. The coating formulation and technological conditions were optimized by the single factor experiment and orthogonal test, and the reproducibility of drug release from three batches of trazodone hydrochloride resin microcapsules was satisfactory. Trazodone hydrochloride sustained release suspension were prepared as follows: 0.4 g trazodone hydrochloride resin microcapsules (equivalent to 150 mg trazodone hydrochloride), 0.5 g sucrose, 0.2 g xanthan gum and 0.5 mL glycerol was diluted with deionized water to 50 mL. Beagle dogs were selected as the model animal for pharmacokinetic study with trazodone hydrochloride tablet as the reference. The trazodone hydrochloride analysis method *in vivo* was established. Pharmacokinetic parameters showed that the relative bioavailability of sustained-release suspension was $98.52 \pm 5.65\%$ compared with reference. The peak serum concentrations (C_{max}) of trazodone hydrochloride tablet and drug-resinate sustained release suspension were 1638.15 ± 78.03 and 1227.35 ± 100.04 ng/mL. The times to peak concentrations (T_{max}) were 1.45 ± 0.10 and 4.93 ± 0.54 h and $t_{1/2}$ were 5.94 ± 0.54 and 12.40 ± 0.97 h, respectively. As the results showed, the biological half-life of trazodone hydrochloride drug-resinate sustained release suspension was prolonged compared with conventional trazodone hydrochloride tablets, and the suspension demonstrated sustained-release effects *in vivo*.

RESUMEN. La resina de fármaco de clorhidrato de trazodona se preparó por el método de baño con Amberlite® IRP69 como vehículo de fármaco. El patrón de combinación de clorhidrato de tra y Amberlite®IRP69 se investigó mediante rayos X y DSC. Los resultados mostraron que el patrón de unión de la droga y la resina no era una simple mezcla física sino un enlace iónico. La microcápsula de liberación sostenida de resina de clorhidrato de trazodona se preparó mediante el proceso de evaporación en emulsión disolvente. La formulación del revestimiento y las condiciones tecnológicas se optimizaron mediante el experimento de factor único y la prueba ortogonal, y la reproducibilidad de la liberación del fármaco de tres lotes de microcápsulas de resina de clorhidrato de trazodona fue satisfactoria. La suspensión de liberación sostenida de clorhidrato de trazodona se preparó de la siguiente manera: se diluyeron 0,4 g de microcápsulas de resina de clorhidrato de trazodona (equivalentes a 150 mg de clorhidrato de trazodona), 0,5 g de sacarosa, 0,2 g de goma xantana y 0,5 mL de glicerol con agua desionizada hasta 50 mL. Los perros Beagle se seleccionaron como el animal modelo para el estudio farmacocinético con tableta de clorhidrato de trazodona como referencia. Se estableció el método de análisis de clorhidrato de trazodona *in vivo*. Los parámetros farmacocinéticos mostraron que la biodisponibilidad relativa de la suspensión de liberación sostenida era de $98,52 \pm 5,65\%$ en comparación con la referencia. Las concentraciones máximas en suero (C_{max}) de la tableta de clorhidrato de trazodona clorhidrato de trazodona y la suspensión de liberación sostenida de fármaco-resinato fueron $1638,15 \pm 78,03$ y $1227,35 \pm 100,04$ ng/mL. Los tiempos para las concentraciones máximas (T_{max}) fueron $1,45 \pm 0,10$ y $(4,93 \pm 0,54$ h y los $t_{1/2}$ fueron $5,94 \pm 0,54$ y $12,40 \pm 0,97$ h, respectivamente. Como mostraron los resultados, la semivida biológica de la suspensión de liberación sostenida de resinato de trazodona y fármaco-resinato se prolongó en comparación con las tabletas de clorhidrato de trazodona convencionales, y la suspensión demostró efectos de liberación sostenida *in vivo*.

KEY WORDS: Trazodone hydrochloride; ion-exchange resin; microcapsule; sustained-release suspension; pharmacokinetic analysis

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