

Investigation of the Kinetics Thermodynamics of the Ion Exchange Process for the Phenytoin Natricum Resinates

Hongfei LIU^{1,2}, Chao CHEN¹, Xiuqing RUAN³, Yingxue HE¹,
Shanshan ZHAO¹, Rong YANG¹, Yan HE⁴, Yueping DING⁵ & Ying XU^{1*}

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

² Zhangjiagang Xinchuang Biological Technology Co., Ltd, Zhenjiang, 212013, China

³ Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co., Ltd., Nanjing, 210023, China

⁴ Jiangsu Sunan Pharmaceutical Industry Co., Ltd., Nantong, 226100, China

⁵ Jiangsu Sihuan Biopharmaceutical Co., Ltd., Wuxi, 214000, China

SUMMARY. Phenytoin natricum (PN) resinates were prepared by bath method using a strongly basic anion-exchange resin as the carrier. The drug-resinate combination pattern was characterized by scanning electron microscopy, X-ray diffraction and differential scanning calorimetry. The effects of the reaction temperature and particle size of the ion-exchange resin on the process of ion exchange were investigated, the kinetics and thermodynamics were studied under different conditions. The *in vitro* drug release from the drug-resinates was investigated in different media. The study showed that the combination of PN and resin was a chemical combination, and the rate of ion exchange increased on increasing the temperature and reducing the particle size of the resin. The thermodynamics constants of ion exchange process were as follows: The $\Delta G_{r,m}^{\circ}$ was -5.34, -5.77, and -7.00 KJ/mol, the $\Delta H_{r,m}^{\circ}$ was 18.15 KJ/mol, and the $\Delta S_{r,m}^{\circ}$ was 0.079, 0.077, and 0.079 KJ/K when the temperature was 298, 310, and 318 K, respectively. The *in vitro* release test showed that the release process of drug-resin was affected by the temperature, stirring speed, medium volume, the intensity and kind of the ion. The *in vitro* release of PN resin was fitted with Viswanathan equation, it conformed to the process of particle diffusion. Also, the results of *in vitro* release of PN resin showed that the release equilibrium of PN could be achieved within a relatively short time. Therefore, further coating of PN resin is necessary to achieve a significant sustained release effect.

RESUMEN. Los resinosos de fenitoína sódica (PN) se prepararon mediante un método de baño utilizando una resina de intercambio aniónico muy básica como vehículo. El patrón de combinación del fármaco-resinato se caracterizó por microscopía electrónica de barrido, difracción de rayos X y calorimetría diferencial de barrido. Se investigaron los efectos de la temperatura de reacción y el tamaño de partícula de la resina de intercambio iónico en el proceso de intercambio iónico, se estudiaron la cinética y la termodinámica en diferentes condiciones. La liberación del fármaco *in vitro* a partir del fármaco-resinato se investigó en diferentes medios. El estudio mostró que la combinación de PN y resina era una combinación química, y que la tasa de intercambio iónico aumentaba al aumentar la temperatura y reducir el tamaño de partícula de la resina. Las constantes termodinámicas del proceso de intercambio iónico fueron las siguientes: $\Delta G_{r,m}^{\circ}$ fue -5.34, -5.77 y -7.00 KJ/mol, el $\Delta H_{r,m}^{\circ}$ fue 18.15 KJ/mol, y el $\Delta S_{r,m}^{\circ}$ fue 0.079, 0.077 y 0.079 KJ/K cuando la temperatura fue de 298, 310 y 318 K, respectivamente. La prueba de liberación *in vitro* mostró que el proceso de liberación de la resina de fármaco se vio afectado por la temperatura, la velocidad de agitación, el volumen medio, la intensidad y el tipo de ion. La liberación *in vitro* de resina PN se ajustó a la ecuación de Viswanathan, que se ajustaba al proceso de difusión de partículas. Además, los resultados de la liberación *in vitro* de resina PN mostraron que el equilibrio de liberación de PN podría lograrse en un tiempo relativamente corto. Por lo tanto, es necesario un recubrimiento adicional de resina PN para lograr un efecto de liberación sostenida significativo.

KEY WORDS: characterization, *in vitro* release, ion exchange resin, kinetics, phenytoin natricum, thermodynamics.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: 13368442@qq.com