

Preparation, Characterization of Trazodone Hydrochloride Resinates, and Investigation of the Kinetics and Thermodynamics of the Ion Exchange Process

Yi DU¹, Dongli LI¹, Xinhua LIU⁴, Yueping DING⁵, Hongfei LIU^{1,2,3,*} & Kun ZHANG^{1,*}

¹ School of Biotechnology and Health Sciences, Wuyi University, Jiangmen 529020, P.R. China

² International Healthcare Innovation Institute (Jiangmen), Jiangmen 529040, P.R. China

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

⁴ China Medical City Taizhou National Medical Hi-tech Development Zone, Taizhou, Jiangsu, 225300, PR China

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

SUMMARY. Trazodone hydrochloride (TRDH) resinates were prepared by bath method using a highly acidic cation-exchange resin as the carrier. The drug-resinate combination pattern was characterized by X-ray diffraction and DSC. The influences of the initial TRDH concentration, the reaction temperature and types of the ion-exchange resin on the process of ion exchange were investigated. Three empirical kinetics models and thermodynamics equations were used to simulate the ion exchange process under different temperatures. The results showed that drug combined with ion-exchange resin by ion bond, rather than simple physical mixture. In addition, the ion exchange rate was affected not only by the resins type and temperature, but also by initial drug concentration. Thermodynamics results showed that the ion exchange reaction between TRDH and cation-exchange resin was endothermic ($\Delta H_{r,m}^0 > 0$), feasibility ($\Delta S_{r,m}^0 > 0$) and spontaneous nature ($\Delta G_{r,m}^0 < 0$), and the equilibrium data could preferably be fitted with the first order equation. The *in vitro* drug release test showed that this process was affected by temperature and the ionic strength, while different pH of medium does not significantly affect the rate of drug release. In conclusion, Amberlite® IRP69, strongly acidic cation-exchange, had a higher affinity for ionic drugs. Increasing the reaction temperature and initial TRDH concentration promoted the preparation of the trazodone hydrochloride resinates. Drug release from resinates was fitted with Viswanathan equation, and to achieve obvious sustained-release effect, the TRDH-resin complex should be further coated with a semipermeable membrane.

RESUMEN. Se prepararon resinas de clorhidrato de trazodona (TRDH) mediante un método de bañado utilizando una resina de intercambio catiónico altamente ácida como vehículo. El patrón de combinación fármaco-resinato se caracterizó por difracción de rayos X y DSC. Se investigaron las influencias de la concentración de TRDH inicial, la temperatura de reacción y los tipos de resina de intercambio iónico en el proceso de intercambio iónico. Se utilizaron tres modelos de cinética empírica y ecuaciones de termodinámica para simular el proceso de intercambio iónico a diferentes temperaturas. Los resultados mostraron que el fármaco se combinó con una resina de intercambio iónico mediante un enlace iónico, en lugar de una simple mezcla física. Además, la tasa de intercambio iónico se vio afectada no sólo por el tipo de resinas y la temperatura, sino también por la concentración inicial del fármaco. Los resultados de la termodinámica mostraron que la reacción de intercambio iónico entre TRDH y la resina de intercambio catiónico fue endotérmica ($\Delta H_{r,m}^0 > 0$), factibilidad ($\Delta S_{r,m}^0 > 0$) y naturaleza espontánea ($\Delta G_{r,m}^0 < 0$) y el equilibrio. Los datos se podrían ajustar preferiblemente con la ecuación de primer orden. La prueba de liberación del fármaco *in vitro* mostró que este proceso se vio afectado por la temperatura y la fuerza iónica, mientras que un pH diferente del medio no afecta significativamente la velocidad de liberación del fármaco. En conclusión, Amberlite® IRP69 con intercambio catiónico fuertemente ácido, tenía una mayor afinidad por los fármacos iónicos. El aumento de la temperatura de reacción y la concentración inicial de TRDH promovieron la preparación de los resinas de clorhidrato de trazodona. La liberación del fármaco de los resinas se ajustó a la ecuación de Viswanathan, y para lograr un efecto de liberación sostenida obvio, el complejo de resina TRDH debe recubrirse aún más con una membrana semipermeable.

KEY WORDS: characterization, ion exchange resin, kinetics, thermodynamics, trazodone hydrochloride.

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