



Preparation, Characterization and Pharmacokinetic Studies of Ternary Mixed Micelles for Oral Administration of Diclazuril

Jun DAI¹, Hong LONG¹, Xiaochun MA¹, Lei XU¹, Shibin ZHANG^{1*} & Jianyu ZHOU^{2*}

¹ Laboratory Animal Center, Zunyi Medical University, Zunyi Guizhou Province 563000, China

² Chongqing Dingrun Medical Device Co., Ltd., Jiulongpo District Chongqing City, 401329, China

SUMMARY. A ternary mixed micelle comprised of sodium deoxycholate, RH 40 and Tween 80 was developed to enhance the solubility of diclazuril in water and to improve pharmacokinetic properties of diclazuril for oral administration. The mixed micelles were prepared by film hydration method and optimized by orthogonal test. The mixed micelles powder was characterized by using TEM, XRD and DLS. And the comparison of the pharmacokinetic properties of diclazuril loaded ternary mixed micelles and commercial diclazuril solution was conducted in rabbits as well. Results showed that there was synergistic solubilization between two of sodium deoxycholate, RH 40 and Tween 80 on diclazuril in water. The dosage of diclazuril, sodium deoxycholate, RH 40, and Tween 80 are 5, 200, 150, and 100 mg, respectively. XRD showed that diclazuril existed in the mixed micelles as the amorphous state, and the solubility of diclazuril in ternary mixed micelles was $3921.70 \pm 9.21 \mu\text{g/mL}$, which is 38.85 times than that of diclazuril in water. The pharmacokinetics showed that the ternary mixed micelles can increase C_{max} , $t_{1/2\alpha}$, and AUC significantly compared to diclazuril solution, whereas decrease T_{max} , CL, and V significantly on the other hand.

RESUMEN. Se desarrolló una micela mixta ternaria compuesta de desoxicolato sódico, RH 40 y Tween 80 para aumentar la solubilidad del diclazurilo en agua y mejorar las propiedades farmacocinéticas del diclazurilo para administración oral. Las micelas mixtas se prepararon mediante el método de hidratación de la película y se optimizaron mediante prueba ortogonal. El polvo de micelas mixtas se caracterizó por TEM, XRD y DLS. La comparación de las propiedades farmacocinéticas de las micelas mixtas ternarias cargadas con diclazurilo y la solución comercial de diclazurilo se realizó en conejos. Los resultados mostraron que hubo solubilización sinérgica entre dos de desoxicolato de sodio, RH 40 y Tween 80 en diclazuril en agua. La dosificación de diclazurilo, desoxicolato de sodio, RH 40 y Tween 80 es de 5, 200, 150 y 100 mg, respectivamente. XRD demostró que el diclazurilo existía en las micelas mixtas en estado amorfo; la solubilidad del diclazurilo en las micelas mixtas ternarias era de $3921,70 \pm 9,21 \mu\text{g/mL}$, que es 38,85 veces mayor que la del diclazurilo en agua. La farmacocinética mostró que las micelas mixtas ternarias pueden aumentar la C_{max} , $t_{1/2\alpha}$ y AUC significativamente en comparación con la solución de diclazurilo, mientras por otro lado disminuyen significativamente T_{max} , CL y V.

KEY WORDS: diclazuril, RH 40, sodium deoxycholate, ternary mixed micelles, Tween 80.

* Authors to whom correspondence should be addressed. *E-mails:* 574610922@qq.com (Shibin Zhang), zhoujianyu2015@hotmail.com (Jianyu Zhou).