



An Intravenous Lipid Emulsion of Docetaxel based on Phospholipid Complex Strategy: Evaluation *In vitro* and *In vivo*

Su-na HE^{1,2}, Dan-dan LIU³, Rui-zhi ZHANG^{2,4}, Yan LI¹, Leng-xin DUAN¹ & Dong-kai WANG^{2,*}

¹ Medical college, Henan University of Science & Technology, Luoyang, China

² School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang, China

³ School of Biomedical & Chemical Engineering,

Liaoning Institute of Science and Technology, Benxi, China

⁴ Department of Marketing, Henan University of Animal Husbandry and Economy, Zhengzhou, China

SUMMARY. In an effort to prepare a new preparation of docetaxel for intravenous administration, docetaxel phospholipid complex (DPC) was prepared to increase the solubility of docetaxel using solvent-evaporation method for the first time. Infrared spectroscopy (IR), X-ray diffraction analysis, solubility and the n-octanol/water partition coefficient (P) were studied to prove the formation of DPC. Then the lipid emulsion of docetaxel phospholipid complex (DPC-LE) was prepared using high- pressure homogenization method, characterized, and evaluated in comparison with docetaxel injection (Taxotere) *in vitro* and *in vivo*. The particle size, poly disperse index (PDI), zeta potential, stability constant and the entrapment efficiency of the prepared emulsion were determined to be 140 ± 22 nm, 0.232 ± 0.034 , -33.5 ± 3.2 mV, $19.2 \pm 2.4\%$, and $99.1 \pm 1.5\%$, respectively. Transmission electron microscopy displayed that the emulsions were homogeneous and spherical in shape. The hemolysis rate of DPC-LE (below 0.5 %) decreased markedly compared to taxotere (from 1.4 % to 6.3 %). Likewise, the pharmacokinetic behavior of DPC-LE in rats was different from that of taxotere, evidenced by the lower maximum plasma drug concentration (C_{max}), lower total elimination rate (CL) and longer mean resistance time (MRT) in emulsion group, which suggested that DPC-LE had sustained-release effect. In conclusion, the novel DPC-LE prepared here without toxic surfactant may be potential for clinical use due to its low hemolysis, sustained-release effect and suitable for industrial-scale production. DPC-LE could be as an alternative delivery system for parenteral administration of docetaxel.

RESUMEN. Se desarrolló una nueva preparación de docetaxel para administración intravenosa, el complejo fosfolípido docetaxel (DPC), para aumentar la solubilidad del fármaco utilizando por primera vez el método de evaporación del disolvente. Para demostrar la formación de DPC se utilizó espectroscopía infrarroja (IR), análisis de difracción por rayos X, la solubilidad y el coeficiente de partición n-octanol (P). La emulsión lipídica del complejo fosfolípido docetaxel (DPC-LE) se preparó utilizando el método de homogeneización a alta presión, caracterizado y evaluado en comparación con la inyección de docetaxel (taxotere) *in vitro* e *in vivo*. El tamaño de partícula, el índice de polidispersión (PD), el potencial zeta, la constante de estabilidad y la eficacia de captura de la emulsión preparada fueron de 140 ± 22 nm, $0,232 \pm 0,034$, $-33,5 \pm 3,2$ mV, $19,2 \pm 2,4\%$ y $99,1 \pm 1,5\%$, respectivamente. La microscopía electrónica de transmisión demostró que las emulsiones fueron homogéneas y de forma esférica. La tasa de hemólisis de DPC-LE (por debajo de 0,5 %) disminuyó notablemente en comparación con taxotere (de 1,4 a 6,3%). Del mismo modo, el comportamiento farmacocinético de DPC-LE en ratas fue diferente de la de taxotere, evidenciado por la menor concentración máxima de fármaco en plasma ($C_{m\acute{a}x}$), la velocidad de eliminación total más baja (CL) y más largo el tiempo medio de resistencia (MRT) en el grupo de emulsión, lo cual sugiere que DPC-LE tuvo efecto de liberación sostenida. En conclusión, la nueva preparación DPC-LE sin surfactante tóxico puede ser de uso clínico potencial debido a su baja hemólisis, efecto de liberación sostenida y adecuada para la producción a escala industrial. DPC-LE podría ser un sistema de suministro alternativo para la administración parenteral de docetaxel.

KEY WORDS: Docetaxel, Phospholipid complex, Lipid emulsion, Haemolysis, Pharmacokinetics.

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