

# 卡巴他赛脂质微球注射液容器内残氧量对制剂稳定性影响

李爽 刘阳 何海冰 朴洪宇\* 唐星  
(沈阳药科大学 药学院 辽宁 沈阳 110016)

**摘要:** 目的 考察卡巴他赛脂质微球(cabazitaxel lipid microsphere, CTX-LM)注射液容器内残氧量对制剂稳定性的影响,并讨论制剂中药物的降解机制。方法 在加速条件下,测定药物含量、制剂粒径、pH值、残氧量、全氧化值等指标。结果 残存氧对卡巴他赛固体原料药无降解作用,40、60和80℃加速10d的含量质量分数分别为99.8%、99.8%和99.9%,残氧量无明显变化;高温条件下卡巴他赛水溶液药物含量质量分数降低至40.4%,但与残存氧无关。对于卡巴他赛脂质微球注射液,高温下低氧组制剂氧化程度小于高氧组,且化学稳定性更好,降解活化能分别为62.6 kJ·mol<sup>-1</sup>和56.1 kJ·mol<sup>-1</sup>。其机制为磷脂的不饱和脂肪酸侧链经残存氧氧化断裂,产生酸性氧化产物使体系pH值下降,加剧了卡巴他赛在弱酸条件的水解,且残存氧越多、温度越高时,药物降解越显著。结论 控制容器内残氧量有助于提高卡巴他赛脂质微球注射液的稳定性。

**关键词:** 卡巴他赛; 脂质微球; 残氧量; 氧化; 稳定性

中图分类号: R 94 文献标志码: A

卡巴他赛(cabazitaxel)是新一代紫杉烷类化合物(结构式见图1),通过干扰细胞有丝分裂和分裂间期细胞功能所必需的微管网络而起到抗肿瘤作用<sup>[1-2]</sup>。临床前研究显示,卡巴他赛对多种多西他赛敏感及不敏感的移植瘤均表现出很高的抗肿瘤活性<sup>[3-4]</sup>。2010年,卡巴他赛注射液(商品名Jevtana)由美国FDA批准,与泼尼松联合用于治疗既往已接受过一种含多西他赛治疗方案的转移性激素不应性前列腺癌。但吐温80的使用可导致严重的过敏反应及外周神经毒性、嗜中性粒细胞减少症等毒副作用,同时也会影响药物在体内的分布,使药物呈现非线性药代动力学分布<sup>[5]</sup>;乙醇可能会影响中枢神经系统。脂肪乳剂因具有溶剂特性,能够提高载药量,其将药物包裹在内相避免与血管直接接触,减少药物降解并降低刺激性,耐受终端灭菌等特点使其成为难溶性药物的良好载体<sup>[6]</sup>。本文作者采用高压均质技术,制备了高载药卡巴他赛脂质微球注射液(平均粒径在200 nm的脂肪乳剂)并通过粒径、pH值、残氧量、全氧化值和药物含量等指标,研究容器内残氧量对卡巴他赛脂质微球注射液稳定性的影响。

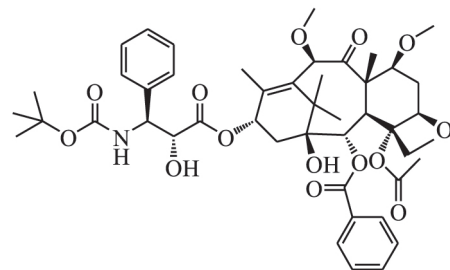


Fig. 1 Structure of cabazitaxel

图1 卡巴他赛结构式

## 1 仪器与材料

日立L-2000高效液相色谱仪(日本Hitachi公司),集热式恒温加热磁力搅拌器(巩义市予华仪器有限公司),电热恒温水浴锅(北京市长风仪器仪表公司),PB-10精密pH计、电子天平(赛多利斯科学仪器(北京)有限公司),Nicomp<sup>TM</sup> PSS 380动态光散射粒度测定仪(美国PSS粒度仪公司),高速剪切机(德国IKA公司),高压均质机(意大利Niro公司),顶空分析仪(丹麦PBI Dansensor公司)。

卡巴他赛(成都伊诺达博医药科技有限公

收稿日期: 2016-03-28

作者简介: 李爽(1991-),女(汉族),黑龙江鸡西人,硕士研究生, E-mail ls319519@163.com; \* 通讯作者: 朴洪宇(1975-),男(朝鲜族),辽宁沈阳人,副教授,博士,主要从事纳米药物晶体的制备及其在口服固体给药系统上的应用, Tel. 024-23986355 E-mail Hy\_piao@126.com。

司 纯度质量分数 >99.6% ,批号: 20140116) ,注射液中链甘油三酸酯(中航(铁岭)药业有限公司) ,胆固醇(北京百灵威科技有限公司) ,油酸、蛋黄卵磷脂 E80(德国 Lipoid 公司) ,泊洛沙姆 188(德国 Basf 公司) ,甘油(浙江遂昌惠康药业有限公司) ,注射用水(四川科伦药业有限公司) ,甲醇、乙腈、异丙醇(色谱纯,天津康科德化学试剂厂)。

## 2 方法与结果

### 2.1 卡巴他赛脂质微球注射液的制备

称取 0.12 g 卡巴他赛与 1.2 g 蛋黄卵磷脂 E80 完全溶解于适量无水乙醇,于 80 °C 用磁力搅拌将无水乙醇挥干至恒重,再加入 0.05 g 油酸,0.2 g 胆固醇和 10 g 中链甘油三酯,用磁力搅拌于 70 °C 搅拌混合均匀,即得油相;称取 0.2 g 泊洛沙姆 188 和 2.25 ~ 2.50 g 注射用甘油溶解于适量氮气饱和的注射用水中,75 °C 保温待用,即得水相。在高速分散机剪切下,缓慢将水相加入上述油相中,再以 10 000 r·min<sup>-1</sup> 的转速下搅拌 3 min 得到初乳;将初乳冷却后,用 0.1 mol·L<sup>-1</sup> 氢氧化钠溶液调 pH 值至 6.80 ~ 6.90,以氮气饱和的注射用水定容至 100 mL,转移至高压均质机中,2.0 × 10<sup>4</sup> kPa 均质 2 次,8.0 × 10<sup>4</sup> kPa 均质 6 次。将终乳经 0.22 μm 微孔滤膜过滤,分装入西林瓶,充入氮气后轧盖密封。

### 2.2 卡巴他赛脂质微球注射液的评价指标和测定方法

将卡巴他赛脂质微球注射液用纯化水稀释后用动态光散射粒度测定仪测定脂质微球的平均粒径与分布,用顶空分析仪测量容器内残氧量。采用高效液相色谱法及外标一点法测定卡巴他赛体外含量<sup>[7]</sup>。依据 ω-3 鱼油脂肪乳注射液的质量标准,测定卡巴他赛脂质微球注射液的过氧化值和甲氧苯胺值。

全氧化值(the oxidation value,TV) = 2 × 过氧化值(peroxide value,PV) + 甲氧苯胺值(aniline methoxyl value,AV)。

### 2.3 残存氧对卡巴他赛脂质微球注射液稳定性的影响

按“2.1.1”条所述制备的卡巴他赛脂质微球注射液灌装 30 mL 置 50 mL 的西林瓶中,在轧盖密封时,固定氮气流的压力与速度流量,通过调整充氮时间控制充入氮气量的多少,平行操作将样品分成低氧组(容器内残氧量低)及高氧组(容器

内残氧量高)。分别避光置于 40、60 和 80 °C 恒温水浴槽中,分别于 0、1、3、5 和 10 d 时取样,用冷水浴迅速降至室温使反应终止,测定其药物含量,同时测定残氧量、粒径、pH 值、过氧化值和甲氧苯胺值,计算全氧化值。

### 2.4 残存氧中卡巴他赛脂质微球注射液药物降解机制的研究

为研究卡巴他赛脂质微球注射液中药物受残存氧影响的降解机制,作者分别探讨了残存氧对卡巴他赛原料药、卡巴他赛水溶液和脂质材料的影响。

取适量卡巴他赛原料药于 10 mL 西林瓶中,不充入氮气直接轧盖密封,分别避光置于 40、60 和 80 °C 温度下,10 d 后测定残氧量和卡巴他赛含量,并与 0 时刻相比较,考察不同温度下残存氧对卡巴他赛原料药化学稳定性的影响。

称适量卡巴他赛原料药配制卡巴他赛的乙醇溶液,将上述溶液用 pH 为 5.51(卡巴他赛较稳定的 pH 条件)的磷酸盐缓冲液(含质量分数为 0.6% 的吐温 80)稀释至卡巴他赛浓度约为 48 mg·L<sup>-1</sup>,分装并密封至 10 mL 西林瓶中,在避光、80 °C 条件下分别于 0.5、1、2、4、6、8、12、24 和 36 h 取样,迅速冷却终止反应后测定卡巴他赛含量,同时在 8、12、24 和 36 h 监测容器内残氧量并与 0 时刻比较,考察高温条件下残存氧对卡巴他赛水溶液稳定性的影响。

制备与“2.1.3”条所述制剂相同处方量的空白脂质微球注射液,0.22 μm 微孔滤膜过滤,灌装 30 mL 置 50 mL 的玻璃容器中,采用与“2.1.3”条所述相同的方法分为低氧组与高氧组避光置于 40、60 和 80 °C 恒温水浴槽中,分别于 0、1、3、5 和 10 d 时取样,冷却,测定残氧量、pH 值、过氧化值和甲氧苯胺值,计算全氧化值。

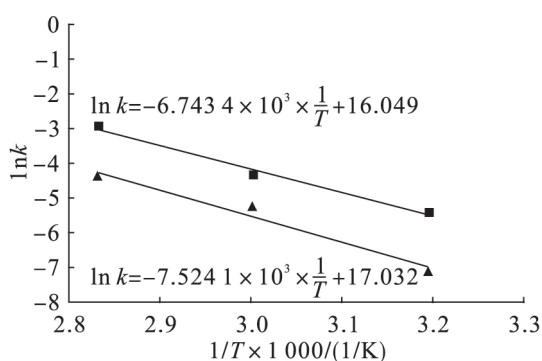
### 2.5 卡巴他赛脂质微球注射液理化特性

制备的卡巴他赛脂质微球注射液外观呈均匀的乳白色液体。测定终乳的 pH 值为 6.23,粒径为(217.7 ± 65.1) nm;卡巴他赛质量浓度为 1.164 g·L<sup>-1</sup>(质量分数为 97.0%)。过氧化值和甲氧苯胺值分别为 0.15 mmol·L<sup>-1</sup>和 4.2。

### 2.6 残存氧对卡巴他赛脂质微球注射液化学稳定性的影响

以反应浓度的常数对数(ln c)对反应时间(t)作图,在 40、60 和 80 °C 下不同残氧量的卡巴他赛脂质微球注射液中主药浓度 ln c 与 t 均呈线

性关系,计算出各条件下的反应速率常数( $k$ ),低氧组和高氧组分别为 $(0.8 \times 10^{-3}) / (4.4 \times 10^{-3})$  ( $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ )、 $(0.5 \times 10^{-2}) / (1.29 \times 10^{-2})$  ( $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ )和 $(1.2 \times 10^{-2}) / (5.1 \times 10^{-2})$  ( $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ )。相同温度下,高氧组制剂的药物降解速率也大。以 $\ln k$ 对 $1/T \times 1000$ 作图得到不同残氧量卡巴他赛脂质微球注射液中卡巴他赛的阿仑尼乌斯(Arrhenius)方程: $\ln k = -\frac{E_a}{RT} + \ln A$ ( $E_a$ 为反应活化能, $T$ 为绝对温度, $A$ 和 $R$ 分别为频率因子和气体常数),如图2。依据上述方程可推算出高、低残氧量制剂中卡巴他赛降解的活化能分别为 $56.1\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 和 $62.6\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。相同的加速条件下,残氧量低的卡巴他赛脂质微球注射液具有更好的化学稳定性。



■—CTX-LM with high residual oxygen; ▲—CTX-LM with low residual oxygen

Fig. 2 Arrhenius plot of cabazitaxel in CTX-LM with different residual oxygen

图2 不同残氧量卡巴他赛脂质微球注射液中卡巴他赛的阿仑尼乌斯方程

### 2.7 残存氧中卡巴他赛脂质微球注射液药物降解机制的研究

经测定,将卡巴他赛原料药直接密封,西林瓶中平均残氧量体积分数为 $20.7\%$  ( $n=3$ ),加速 $10\text{ d}$ 后 $40$ 、 $60$ 和 $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下容器内残氧体积分数分别为 $20.6\%$ 、 $20.3\%$ 和 $20.8\%$ ,没有明显变化,表明残存氧对卡巴他赛作用微弱或无作用;这与加速前后卡巴他赛含量变化一致:卡巴他赛含量虽略有降低,但变化微小,以 $0$ 时刻卡巴他赛含量质量分数为 $100\%$ 计算,加速 $10\text{ d}$ 卡巴他赛的含量质量分数分别为 $99.8\%$ 、 $99.8\%$ 和 $99.9\%$ ,可以认为卡巴他赛原料药在残存氧存在的条件下稳定。

以反应浓度的常数对数( $\ln c$ )对反应时间( $t$ )作图, $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下 $\text{pH } 5.51$ 的卡巴他赛水溶液

( $48\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ )中主药浓度 $\ln c$ 与 $t$ 呈线性关系,卡巴他赛含量质量分数下降至 $40.4\%$ (以 $0$ 时刻为 $100\%$ 计)。加热 $8$ 、 $12$ 、 $24$ 和 $36\text{ h}$ 残氧量体积分数分别为 $20.8\%$ 、 $20.3\%$ 、 $20.3\%$ 和 $20.4\%$ ,与 $0$ 时刻残氧量体积分数 $20.5\%$  ( $n=3$ )无明显差异,因此卡巴他赛的降解不是由容器内残存氧引起,即残存氧不影响卡巴他赛水溶液化学稳定性。

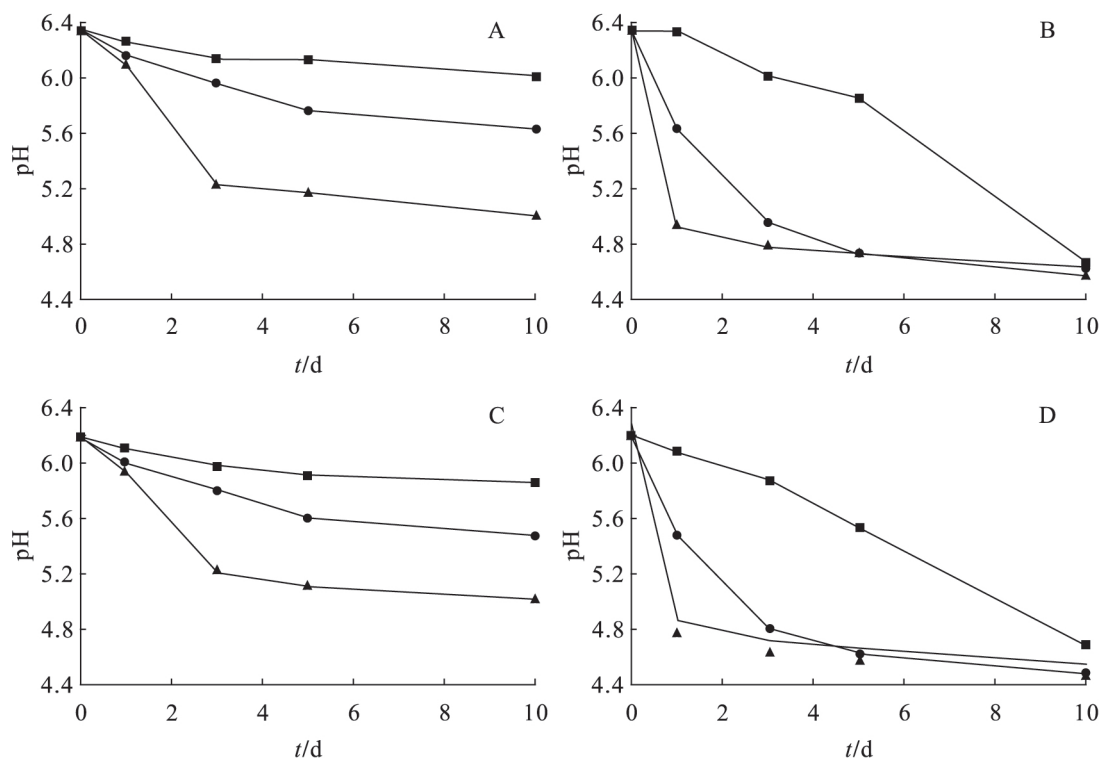
加速试验中,不同残氧量的空白脂质微球注射液 $\text{pH}$ 值均降低,耗氧量增大(结果见图3、4和表1、2),且高氧组空白制剂的 $\text{pH}$ 值下降更显著,残存氧消耗更剧烈。将过氧化值和甲氧苯胺值综合考虑对脂质微球的氧化程度进行评价,如图5所示空白脂质微球的全氧化值随着加速试验的进行不断增加,且当温度越高、容器内残氧量越大时,脂质材料被氧化程度越深。结果显示,卡巴他赛脂质微球在相同条件下 $\text{pH}$ 值、耗氧量和被氧化程度的变化趋势与空白脂质微球几乎相同。图6显示卡巴他赛脂质微球平均粒径和粒度分布变化并不显著。

## 3 讨论

本文作者考察了卡巴他赛脂质微球注射液容器内残氧量对制剂稳定性的影响。结果表明脂质微球的氧化趋势与制剂中药物降解的趋势相一致,容器内残氧量越高,则加速过程中消耗的残存氧越剧烈, $\text{pH}$ 值下降越显著,制剂被氧化程度越高,所引起的药物降解也越多;并且残存氧对卡巴他赛原料药及卡巴他赛水溶液的化学稳定性无影响。因此卡巴他赛脂质微球中药物的降解是由于容器中残存氧对制剂中脂质材料的氧化而间接引起的。

a. 酯键水解是卡巴他赛在碱性和弱酸性水溶液中降解的主要途径<sup>[7-8]</sup>,降解时酰氧键断裂生成相应的羧酸和醇,而且卡巴他赛在碱性条件下降解更剧烈,因为生成的羧酸可与碱成盐,促进水解反应正向进行。但本研究制剂 $\text{pH}$ 在 $4.5\sim 6.5$ 之间,卡巴他赛降解主要是弱酸条件下发生的水解。

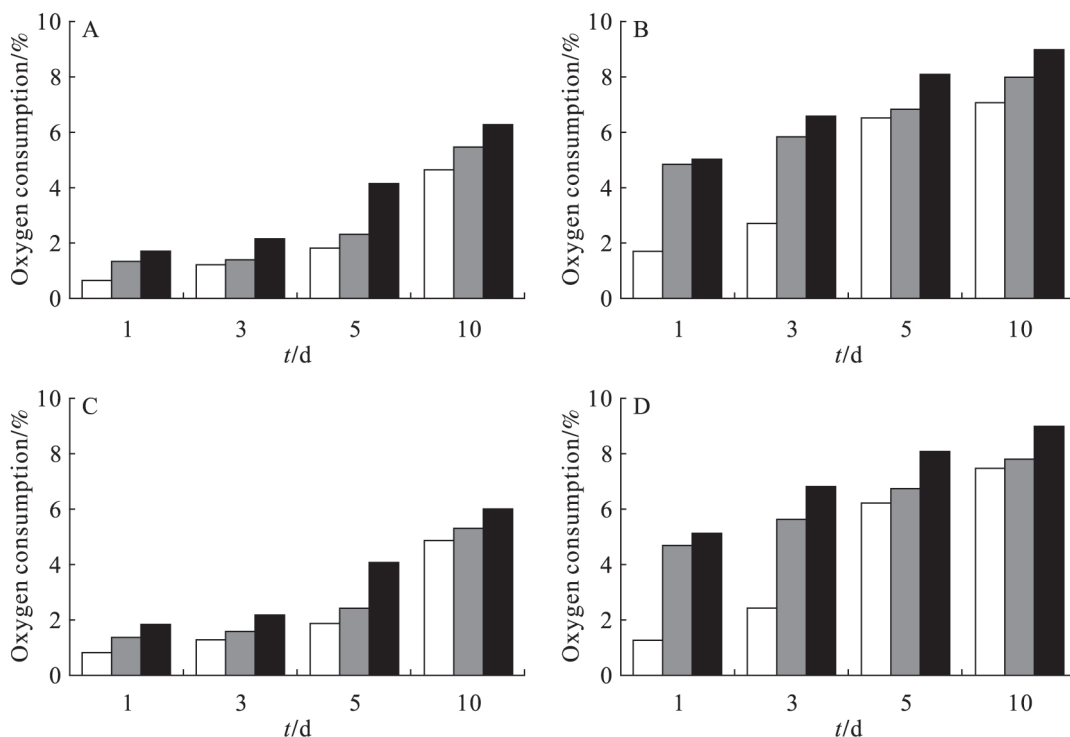
b. 油脂的自动氧化指室温时不饱和油脂与空气中的氧在未经任何直接光照、未加任何催化剂等条件下的完全自发的氧化反应,是油脂氧化最主要的途径。油脂的脂肪酸侧链不饱和程度越高、反应温度越高,发生的氧化作用越明显。本产品主要油相成分中链甘油三酯的侧链主要由辛酸及癸酸基团组成,无不饱和双键存在,不易被氧



A—Blank lipid microsphere with low residual oxygen; B—Blank lipid microsphere with high residual oxygen; C—CTX-LM with low residual oxygen; D—CTX-LM with high residual oxygen; ■—40 °C; ●—60 °C; ▲—80 °C

Fig. 3 pH value changes of blank and drug-loaded lipid microsphere with different residual oxygen

图 3 不同残氧量空白脂质微球和卡巴他赛脂质微球注射液的 pH 值变化图



A—Blank lipid microsphere with low residual oxygen; B—Blank lipid microsphere with high residual oxygen; C—CTX-LM with low residual oxygen; D—CTX-LM with high residual oxygen; □—40 °C; ■—60 °C; ■—80 °C

Fig. 4 Oxygen consumption of blank and drug-loaded lipid microsphere with different residual oxygen

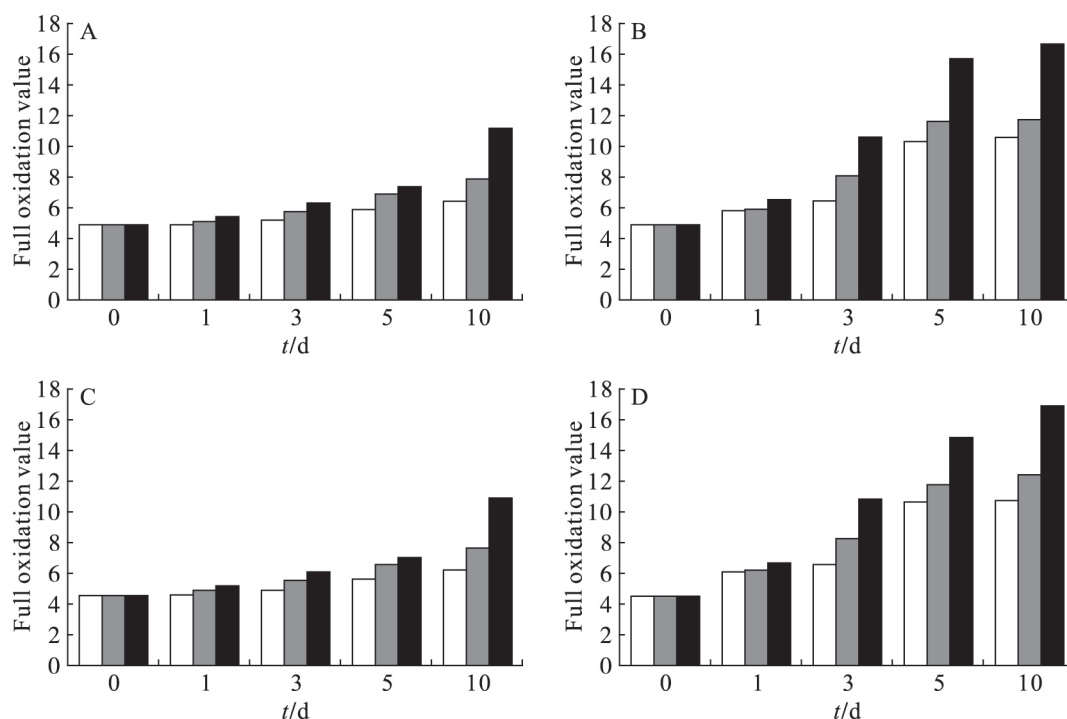
图 4 不同残氧量空白脂质微球和卡巴他赛脂质微球注射液容器内残存氧消耗量

**Table 1 Residual oxygen results of blank lipid microsphere with different residual oxygen( $\varphi$ /%)****表1 不同残氧量空白脂质微球注射液容器内残氧量结果( $\varphi$ /%)**

<i>t</i> /d	Low residual oxygen			High residual oxygen		
	40 °C	60 °C	80 °C	40 °C	60 °C	80 °C
0	7.67	7.67	7.67	13.80	13.80	13.80
1	6.99	6.32	5.97	12.10	8.94	8.76
3	6.42	6.25	5.50	11.10	7.97	7.19
5	5.85	5.35	3.53	7.31	6.95	5.69
10	3.02	2.19	1.39	6.77	5.83	4.84

**Table 2 Residual oxygen results of drug-loaded lipid microsphere with different residual oxygen( $\varphi$ /%)****表2 不同残氧量卡巴他赛脂质微球注射液容器内残氧量结果( $\varphi$ /%)**

<i>t</i> /d	Low residual oxygen			High residual oxygen		
	40 °C	60 °C	80 °C	40 °C	60 °C	80 °C
0	7.86	7.86	7.86	13.60	13.60	13.60
1	7.03	6.47	6.00	12.30	8.91	8.47
3	6.58	6.30	5.68	11.20	8.01	6.79
5	5.99	5.43	3.79	7.40	6.88	5.52
10	3.01	2.56	1.83	6.17	5.80	4.57



A—Blank lipid microsphere with low residual oxygen; B—Blank lipid microsphere with high residual oxygen; C—CTXLM with low residual oxygen; D—CTXLM with high residual oxygen; □—40 °C; ■—60 °C; ■—80 °C

**Fig. 5 Full oxidation value of blank and drug-loaded lipid microsphere with different residual oxygen****图5 不同残氧量空白脂质微球和卡巴他赛脂质微球注射液的全氧化值**

化; 磷脂酰胆碱和磷脂酰乙醇胺是蛋黄卵磷脂 E80 中最主要的成分, 分别含质量分数分别为 82% 和 9.2%。在 sn-1 位通常为饱和的酰基基团, 而 sn-2 位则为多种不饱和和侧链, 使磷脂很容易被氧化。磷脂不仅通过自由基连锁反应生成过氧化

物和氢过氧化物, 还能继续分解产生醛、酮、酸等二次氧化产物<sup>[9-10]</sup>。因此, 随着氧化程度的增大, 过氧化值表现为先升高后降低, 甲氧苯胺值则越来越大, 与本研究中的结果(未列出)相一致。同时, 自由基反应产生的过氧化物和分解

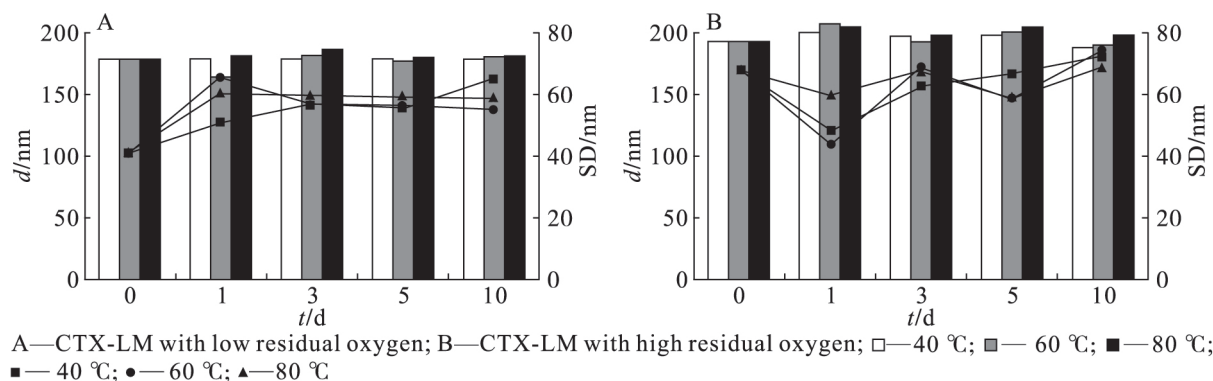


Fig. 6 Particle size and SD of CTX-LM with different residual oxygen

图 6 不同残氧量卡巴他赛脂质微球注射液粒径分布

产物(如醛等)经继续氧化生成的酸,可使系统酸值上升<sup>[11]89</sup>,并且在上述图 3 所示的 pH 结果中得到了验证。磷脂氧化酸败加深了脂质微球系统内的酸环境,游离 H<sup>+</sup> 浓度升高,从而加剧了卡巴他赛在弱酸条件的水解过程,导致卡巴他赛的降解。

c. 在密闭条件下,磷脂氧化速率随氧压的升高而增大<sup>[11]78-79</sup>,因此高氧组制剂被氧化速率大于低氧组,耗氧量更高。但随着高氧组制剂容器内残存氧的消耗,氧压逐渐降低,同时自由基反应底物也随之消耗,因此高氧组制剂加速超过 3 d 后耗氧量增加缓慢。

d. 大部分氧化磷脂会导致磷脂分子层的无序性。氧化后磷脂不饱和脂肪酸侧链断裂,使其亲脂性降低而更倾向于水相,非极性侧链分子间作用力减小降低了界面膜的强度,引起脂质微球的物理不稳定性<sup>[12-13]</sup>。但本研究中,制剂在加速试验中平均粒径和分布并没有显著增大,可能因为在处方中加入了适量胆固醇,在远高于磷脂相变温度(E80 相变温度约 8 °C)的加速条件下,胆固醇改善了氧化磷脂导致的界面膜的无序性,提高制剂的物理稳定性,避免了乳滴的增大。

#### 参考文献:

- [1] FIGG W D. Cabazitaxel: filling one of the gaps in the treatment of prostate cancer [J]. *Cancer Biology and Therapy* 2010, 10: 1233 - 1234.
- [2] MITA A C, DENIS L J, ROWINSKY E K, et al. Phase I and pharmacokinetic study of XRP6258 (RPR 116258A), a novel taxane, administered as a 1-hour infusion every 3 weeks in patients with advanced solid tumors [J]. *Clinical Cancer Research An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 2009, 15(2): 723 - 730.
- [3] VRIGNAUD P, SEMIOND D, LEJUNE P, et al. Pre-

clinical antitumor activity of cabazitaxel, a semisynthetic taxane active in taxane-resistant tumors [J]. *Clin Cancer Res* 2013, 19: 2973 - 2983.

- [4] BOUCHET B P, GALMARINI C M. Cabazitaxel, a new taxane with favorable properties [J]. *Drugs of Today* 2010, 46(10): 735 - 742.
- [5] REDDY L H, BAZILE D. Drug delivery design for intravenous route with integrated physicochemistry, pharmacokinetics and pharmacodynamics: Illustration with the case of taxane therapeutics [J]. *Adv Drug Del Rev* 2013, 71: 34 - 57.
- [6] FLOYD A G. Top ten considerations in the development of parenteral emulsions [J]. *Pharmaceutical Science & Technology Today*, 1999, 2(4): 134 - 143.
- [7] SHAO Y, ZHANG C, YAO Q, et al. Improving cabazitaxel chemical stability in parenteral lipid emulsions using cholesterol [J]. *Eur J Pharm Sci* 2013, 52(1): 1 - 11.
- [8] WANG Y, FENG F, CHEN L, et al. Isolation, identification and characterization of potential impurities in cabazitaxel and their formation [J]. *Magnetic Resonance in Chemistry* 2014, 52: 783 - 788.
- [9] 李瑞强, 祖元刚, 王化, 等. 水中氧含量对脂肪乳氧化稳定性的影响 [J]. *中国医院药学杂志* 2013, 33(13): 1065 - 1068.
- [10] 穆同娜, 张慧, 景全荣. 油脂的氧化机理及天然抗氧化物的简介 [J]. *食品科学* 2004, 25(增刊): 241 - 244.
- [11] 何东平, 胡传荣. *油脂化学* [M]. 北京: 化学工业出版社 2013.
- [12] 郭勇飞, 尹明明, 陈福良. 乳化剂对 4.5% 高效氯氟菊酯水乳剂物理稳定性的影响 [J]. *农药学报*, 2011, 13(1): 71 - 78.
- [13] 耿亚男. 磷脂氧化对脂质体性质的影响 [D]. 无锡: 江南大学学报 2013: 27 - 36.

(下转至第 944 页)

ZHANG Xiao-hong<sup>1</sup> ZHAO Xiu-feng<sup>2</sup> ZHANG Jiu-long<sup>3</sup> FAN Yi<sup>3</sup> LI Dan<sup>4\*</sup>

(1. Department of Health Care ,the Affiliated Central Hospital of Shenyang Medical College ,Shenyang 110024 ,China; 2. Oncology Department ,Affiliated Hongqi Hospital of Mudanjiang Medical University ,Mudanjiang 157000 ,China; 3. School of Pharmacy ,Shenyang Pharmaceutical University ,Shenyang 110016 ,China; 4. Department of Pharmaceutics ,the Affiliated Central Hospital of Shenyang Medical College ,Shenyang 110024 ,China)

**Abstract: Objective** To optimize the formulation of paclitaxel sub-emulsion by Box-Behnken design.

**Methods** MCT concentration( $X_1$ ) , phospholipids concentration( $X_2$ ) , F 68 concentration( $X_3$ ) and oleic acid ( $X_4$ ) were selected as independent variables ,and the entrapment efficiency ( $Y_1$ ) and size( $Y_2$ ) as response variables. A Box-Behnken Design for four factors at three levels was used in this study. Dialysis method was used to investigate the drug release behavior and MTT method was used to evaluate its cytotoxicity. **Results** In the optimized formulation ,the optimal condition were  $X_1 = 12.70$  , $X_2 = 1.95$  , $X_3 = 0.43$  , $X_4 = 0.05$  , respectively. According to the optimal formulation ,there was narrow difference between the predicted value and measured value in EE/% and size ,which proves that this method can be used to optimize the formulation of sub-microne mulsion. In the *in vitro* release assay ,paclitaxel loaded sub-micronemulsion showed significantly sustained release behavior. MTT assay demonstrated the formulation have higher cytotoxicity against MCF-7 cells and HepG2 cells compared with paclitaxel solution. **Conclusions** Box-Behnken design method is suitable for modeling of paclitaxel loaded sub-micronemulsion.

**Key words:** sub-micronemulsion; paclitaxel; Box-Behnken response design

(上接第 937 页)

## Effect of residual oxygen in vials on the stability of cabazitaxel lipid microsphere

LI Shuang ,LIU Yang ,HE Hai-bing ,PIAO Hong-yu\* ,TANG Xing

(School of Pharmacy ,Shenyang Pharmaceutical University ,Shenyang 110016 ,China)

**Abstract: Objective** To investigate the effect of residual oxygen in vials on the stability of cabazitaxel lipid microsphere(CTX-LM) and the degradation mechanism of cabazitaxel in lipid microsphere. **Methods** In acceleration test ,drug content ,particle size ,pH ,residual oxygen and the full oxidation value were measured.

**Results** After acceleration test of 10 days ,residual oxygen was constant and the content of CTX stored at 40 , 60 and 80 °C was 99.8% ,99.8% and 99.9% ,respectively. The content of cabazitaxel in aqueous solution reduced to 40.4% ,which was independent of residual oxygen. CTX-LM with low residual oxygen demonstrated more stable and more hardly to be oxidated than that with high residual oxygen ,the  $E_a$  of degradation was  $62.6 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$  and  $56.1 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$  ,separately. In the presence of residual oxygen ,the unsaturated fatty acid side chains of lecithin were prone to break ,then its acid oxidation products would decrease the pH of CTX-LM ,which could promote hydrolysis of cabazitaxel. The higher residual oxygen and temperature ,the more cabazitaxel was degraded. **Conclusions** To limit the residual oxygen in vials could improve the stability of CTX-LM.

**Key words:** cabazitaxel; lipid microsphere; residual oxygen; oxidation; stability