

## A Compound Flexible Nanoemulsion Co-loaded with Cabazitaxel and Elemene for Improved Efficacy and Safety in Paclitaxel Resistant Lung Adenocarcinoma

Rongrong WANG <sup>1,2</sup>, Liyan YIN <sup>1,2,3</sup>, Zhaowu ZENG <sup>1,2 \*</sup> & Yiyi ZENG <sup>1,2 \*</sup>

<sup>1</sup> School of Pharmacy, Hangzhou Normal University,  
Hangzhou 311121, China

<sup>2</sup> Key Laboratory of Elemene Class Anti-Cancer Chinese Medicines, Engineering Laboratory of Development and Application of Traditional Chinese Medicines, Collaborative Innovation Center of Traditional Chinese Medicines of Zhejiang Province, Hangzhou Normal University,  
Hangzhou 311121, China

<sup>3</sup> School of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University,  
Guangzhou 510006, China.

**SUMMARY.** The aim was to prepare a compound flexible nanoemulsion co-loaded with cabazitaxel and elemene for the treatment of paclitaxel resistant lung adenocarcinoma. It was prepared successfully. Its average particle size was  $(102.39 \pm 3.69)$  nm. The pharmacokinetics in rats revealed that, the  $AUC_{(0-t)}$  and  $C_{max}$  of  $\beta$ -elemene and cabazitaxel in the compound flexible nanoemulsion had a significant increase of about 5 times than those in the control groups. The pharmacodynamic demonstrated that the compound flexible nanoemulsion (0.625 mg/kg cabazitaxel and 3.125 mg/kg elemene) was better than the cabazitaxel flexible nanoemulsion and cabazitaxel injection (2.5 mg/kg). The  $LD_{50}$  value of cabazitaxel injection was 15.94 mg/kg. The maximum tolerable dose of the compound flexible nanoemulsion was 40 mg/kg. Those results indicated that the compound flexible nanoemulsion co-loaded with cabazitaxel and elemene has a better efficacy and safety on paclitaxel-resistant lung adenocarcinoma, a synergistic effect of reducing toxicity while increasing efficacy.

**RESUMEN.** El objetivo fue preparar una nanoemulsión flexible compuesta co-cargada con cabazitaxel y elemene para el tratamiento de adenocarcinoma de pulmón resistente a paclitaxel. Fue preparado con éxito. Su tamaño medio de partícula fue  $(102.39 \pm 3.69)$  nm. La farmacocinética en ratas reveló que el  $AUC_{(0-t)}$  y la  $C_{max}$  de  $\beta$ -elemeno y cabazitaxel en la nanoemulsión flexible del compuesto tuvieron un aumento significativo de aproximadamente 5 veces en comparación con los grupos de control. La farmacodinámica demostró que la nanoemulsión flexible compuesta (0,625 mg/kg de cabazitaxel y 3,125 mg/kg de elemeno) fue mejor que la nanoemulsión flexible de cabazitaxel y la inyección de cabazitaxel (2,5 mg/kg). El valor  $LD50$  de la inyección de cabazitaxel fue de 15,94 mg/kg. La dosis máxima tolerable del compuesto nanoemulsión flexible fue de 40 mg/kg. Esos resultados indicaron que la nanoemulsión flexible compuesta cocargada con cabazitaxel y elemene tiene una mejor eficacia y seguridad en el adenocarcinoma de pulmón resistente al paclitaxel, un efecto sinérgico de reducción de la toxicidad al tiempo que aumenta la eficacia.

**KEY WORDS:** cabazitaxel, elemene, flexible nanoemulsion, lung adenocarcinoma, paclitaxel resistance.

\* Authors to whom correspondence should be addressed. E-mails: zengzhaowu@hznu.edu.cn (Z.Z. Z); zengyiyi@hznu.edu.cn (Y.Y. Z).