

盐酸米托蒽醌脂质体的药效学、药动学及组织分布

王彩霞^{1,2}, 李春雷^{1,2*}, 赵曦^{1,2}, 杨汉煜^{1,2}, 魏娜^{1,2},
李彦辉^{1,2}, 张莉^{1,2}, 张兰^{1,2}

(1. 河北省制剂工程技术研究中心, 河北 石家庄 050051;
2. 石药集团中奇制药技术(石家庄)有限公司, 河北 石家庄 050051)

摘要: 本文进行了盐酸米托蒽醌脂质体 (Mit-lipo) 与盐酸米托蒽醌游离药 (Mit-free) 的药效学、药动学及在荷瘤小鼠中的组织分布的比较研究。采用人前列腺癌 PC-3 移植肿瘤模型探讨 Mit-lipo 的抗肿瘤作用; 犬单次静脉给予 Mit-lipo 和 Mit-free 观察药动学参数变化; 荷 S180 小鼠单次静脉给予 4 mg·kg⁻¹ 的 Mit-lipo 和 Mit-free 观察药物的组织分布特征。结果表明 ① 药效学: Mit-lipo 1、2 和 4 mg·kg⁻¹ 剂量依赖性地抑制人前列腺癌 PC-3 肿瘤生长, 与等剂量的 Mit-free 相比疗效显著增强。② 药动学: 与 Mit-free 相比, Mit-lipo 在 Beagle 犬体内 AUC 和 t_{1/2} 更高, 数据表明 Mit-lipo 具有长循环的特点。③ 荷瘤小鼠组织分布: 与 Mit-free 相比, Mit-lipo 主要集中在肿瘤区而非正常组织, 其 AUC 值是相同剂量 Mit-free 的 8.7 倍。Mit-lipo 在心、肾、肺、脾和肠组织中的 C_{max} 比等剂量的 Mit-free 分别低 30.2%、161.6%、20.2%、27.9% 和 78.3%。米托蒽醌制成脂质体后在体内的动力学参数和组织分布行为发生了改变, 从而增强了药物的治疗效果, 提高了治疗指数。

关键词: 米托蒽醌; 脂质体; 药效学; 药代动力学; 组织分布

中图分类号: R943

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2010) 12-1565-05

Pharmacodynamics, pharmacokinetics and tissue distribution of liposomal mitoxantrone hydrochloride

WANG Cai-xia^{1,2}, LI Chun-lei^{1,2*}, ZHAO Xi^{1,2}, YANG Han-yu^{1,2}, WEI Na^{1,2},
LI Yan-hui^{1,2}, ZHANG Li^{1,2}, ZHANG Lan^{1,2}

(1. Hebei Pharmaceutical Technology and Engineering Research Center, Shijiazhuang 050051, China;

2. CSPC Zhongqi Pharmaceutical Technology (Shijiazhuang) Co., Ltd, Shijiazhuang 050051, China)

Abstract: This study is to compare the pharmacodynamics, pharmacokinetics and tissue distribution of liposomal mitoxantrone (Mit-lipo) and free mitoxantrone (Mit-free). The antineoplastic effect of Mit-lipo was evaluated on PC-3 human xenograft tumor model after repeated intravenous injection at dose levels of 1, 2 and 4 mg·kg⁻¹. The pharmacokinetic study of Mit-lipo and Mit-free was performed on dogs following a single intravenous injection. The tissue distribution of Mit-lipo and Mit-free was observed on S-180 bearing mice after a single intravenous injection. ① Pharmacodynamics: Mit-lipo dose-dependently inhibited PC-3 tumor growth at a dose ranging from 1 to 4 mg·kg⁻¹. The antitumor effect studies showed that Mit-lipo significantly improved the therapeutic effect in comparison with free drug. ② Pharmacokinetics: in comparison with Mit-free, the AUC and t_{1/2} values of Mit-lipo at the same dose level were higher than those of Mit-free in Beagle dogs. The results showed that Mit-lipo had long circulation characteristics. ③ Tissue distribution in S-180 bearing mice: compared to Mit-free, Mit-lipo preferentially accumulated into tumor zones instead of normal

收稿日期: 2010-06-17.

基金项目: 国家高技术研究发展计划 (863 计划) 资助项目 (2007AA021810).

*通讯作者 Tel: 86-311-87892058, Fax: 86-311-87885233, E-mail: lcllib@126.com

tissues. Tumor AUC in Mit-lipo treated animals was 8.7 fold higher than that in mice treated with the same dose of Mit-free. The $C_{\max}$ values of Mit-lipo in heart, kidney, lung, spleen and intestinal tissue in Mit-lipo were 30.2%, 161.6%, 20.2%, 27.9% and 78.3% lower than those of Mit-free, respectively. The pharmacokinetics and tissue distribution of Mit-lipo changed obviously, thus increasing therapeutic effect and improving drug therapeutic index.

Key words: mitoxantrone; liposome; pharmacodynamics; pharmacokinetics; tissue distribution

米托蒽醌为合成的蒽环类广谱抗肿瘤药物,能嵌入到DNA碱基之间从而阻断DNA合成与转录,导致DNA链的交联和链结构的破坏^[1]。此外,米托蒽醌也能干扰RNA的合成,并且还是拓扑异构酶II的有效抑制剂,从而导致基因组DNA的崩解^[2]。米托蒽醌对体外培养活跃期和非活跃期细胞都有细胞毒作用,为细胞周期非特异性药物^[3]。米托蒽醌进入血液后大部分(95%以上)迅速与血浆蛋白结合,造成严重的毒副作用,如骨髓抑制、胃肠道反应及心脏毒性,限制了其临床用量及疗效提高^[4]。

脂质体作为抗肿瘤药物的载体,可以减少药物在正常组织的分布,增加药物在肿瘤组织的蓄积,从而降低药物毒性,改善药物的治疗指数^[5, 6]。美国Neopharm公司通过在HSPC磷脂双分子层中添加荷负电的心磷脂,采用被动载药技术将米托蒽醌包裹于脂质双层中^[7]。加拿大INEX公司通过使用DSPC和DMPC二种不同磷脂,采用主动载药技术(pH梯度法)制备了大单室脂质体,结果证明使用DMPC的处方可以加快药物释放,改善治疗效果^[8]。本课题组也对米托蒽醌脂质体的制备进行了研究,首先采用硫酸梯度法制备了不同PEG含量及不同磷脂组成的脂质体,通过小鼠体内药代、分布、毒性和药效实验证明HSPC磷脂和高PEG含量处方可以显著提高米托蒽醌的治疗指数^[9]。随后又证明缩小脂质体粒径可以优化米托蒽醌脂质体的释放,提高疗效^[10]。

本文对一个优选的盐酸米托蒽醌脂质体(Mit-lipo)处方采用人PC-3前列腺癌异体移植瘤模型评价其抗肿瘤作用,通过犬与荷瘤鼠的药代动力学和组织分布实验比较了其于盐酸米托蒽醌游离药(Mit-free)体内行为的差异。

材料与方法

药物和试剂 Mit-lipo [石药集团中奇制药技术(石家庄)有限公司研制,每支10 mL, 10 mg, 批号070501]; Mit-free (重庆凯林制药有限公司,含量99.4%,批号M20070104)。药品临用前以5%葡萄糖

注射液稀释;甲醇,乙腈(色谱纯, Fisher 公司);冰醋酸(分析纯,天津市光复科技发展有限公司);庚烷磺酸钠(分析纯,天津市科密欧化学试剂开发中心,纯度:99.5%);PRMI 1640培养基(Sigma公司);胎牛血清(Gibco产品);Trypsin 1:250(Sigma公司);5%葡萄糖注射液(石家庄四药有限公司)。

细胞 小鼠S-180细胞株,人前列腺癌PC-3细胞株(中国科学院上海生命科学研究院细胞资源中心)。S-180细胞置于含10%胎牛血清的RPMI 1640培养液中,PC-3细胞置于含10%胎牛血清的F12K培养液中,37℃,饱和湿度、5%的CO₂培养箱中培养。

动物 清洁级昆明小鼠(河北省实验动物中心),体重18~22 g,实验动物生产许可证号为SCXK[冀]2008-1-003;Beagle犬(广州医药工业研究所),雌雄各半,体重8~10 kg,实验动物生产许可证号SCXK(粤)2003-0007;5~6周龄的BALB/c雄性裸鼠(北京维通利华实验动物技术有限公司),实验动物生产许可证号为SCXK[京]2007-0001,裸鼠饲养于清洁环境中的SPF层流柜。实验动物使用许可证号:SYXK(冀)2006-0046。

仪器及设备 IX70型倒置荧光显微镜(Olympus公司);液相色谱输液泵:Waters 2690系统泵,四元梯度泵、在线脱气机、自动进样器、柱温箱(美国Waters公司);紫外检测器:Waters 996型二极管阵列检测器(美国Waters公司);数据系统:Millennium 32软件(美国Waters公司)。

对PC-3实体瘤的体内抑制作用 收集对数生长期的人前列腺癌PC-3细胞,将瘤细胞悬液接种于5~6周BALB/c雄性小鼠前肢腋下皮下组织,接种体积为0.15 mL,含瘤细胞数约 1.2×10^6 个。接种完成后,剩余瘤细胞悬液在光镜下计数,活瘤细胞数>95%。接种28天后,挑选肿瘤体积为100~300 mm³的小鼠,按肿瘤体积大小将动物随机均匀分为Mit-lipo的1、2和4 mg·kg⁻¹剂量组,Mit-free的2 mg·kg⁻¹剂量组及空白5%葡萄糖注射液组,分别静脉给药,6天后根据体重进行第2次给药,给药容积均为20

$\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。使用测量瘤径的方法, 动态观察受试药的抗肿瘤作用。在给药后第 4、6、8、11、14、18、20、24 和 26 天测量瘤径, 同时称量小鼠体重。肿瘤体积 (tumor volume, V) 的计算公式为: $V=1/2\times a\times b^2$ 。其中 a 、 b 分别表示肿瘤长宽, 根据测量结果计算肿瘤体积。采用 SPSS 11.5 统计软件, Repeated measure 过程分析随时间变化各次测量间肿瘤体积的变化趋势, Multivariate 过程比较各次测量时组间肿瘤体积差异。

犬体内药动力学参数测定 18 只 Beagle 犬按性别及体重指数均分为 3 组, 分别为 Mit-lipo 0.2、0.4 和 $1.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组; $0.2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组 6 只犬经过 3 周的洗脱期后给予 Mit-free $1.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。分别于给药后不同时间 (15、30、45 min 和 1、2、4、8、24、48、72、96、120 h) 从前肢静脉取血 1 mL 置肝素抗凝管中。采用 HPLC 法测定血浆中米托蒽醌的药物浓度, 色谱柱为 Zorbax SB-C₁₈ 分析柱 ($150\text{ mm}\times 4.6\text{ mm}$, $5\text{ }\mu\text{m}$, Agilent 公司, SN: USCM014615), C₁₈ 预置柱 ($4\text{ mm}\times 3.0\text{ mm}$, Phenomenex, Torrance, CA, USA); 检测波长 655 nm; 流动相: 乙腈与庚烷磺酸钠缓冲液 (庚烷磺酸钠 2.01 g, 冰醋酸 4.5 mL, 水 500 mL) 64 : 36 (v/v); 柱温 $30\text{ }^{\circ}\text{C}$; 流速 $1.0\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 。取犬血浆 200 μL , 加入蛋白沉淀剂 400 μL [乙腈-甲醇 (含 $0.5\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}\text{ HCl}$) = 10 : 90, v/v], 涡流混合 30 s, 室温放置 30 min, 离心 ($11\text{ }000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$) 15 min 后, 取上清液 20 μL 进样, 记录色谱图。采用 DAS (ver2.1.1) 药动力学软件对实测的血药浓度数据进行计算, 再运用 SPSS (ver11.5) 统计学软件对药动力学参数进行成组 t 检验、配对 t 检验和相关性检验。

荷瘤小鼠体内组织分布测定 选取肿瘤边界清晰、肿瘤块大小约为 $10\text{ mm}\times 10\text{ mm}$ 的 S180 荷瘤雄性小鼠进行试验。每个时间点取小鼠 12 只, 随机分为 Mit-lipo 和 Mit-free 组, 以 $4\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量分别静脉给药。给药后 1、4、8 和 24 h 将小鼠断颈处死, 迅速解剖, 取出心脏、肝脏、脾、肺、肾脏、小肠、骨髓和肿瘤组织, 用生理盐水洗去残留血液及内容物, 滤纸吸干, 称重, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存待检。采用 HPLC 法测定组织样品中米托蒽醌的药物浓度, 条件同上。取骨髓、肝脏、心脏、肾脏、脾和肺组织样品 0.05 g, 小肠和肿瘤组织样品 0.1 g, 分别置于 2 mL 离心管中, 加入 20% 抗坏血酸溶液 0.4 mL, 用组织匀浆机研磨处理, 制成组织匀浆液。取组织匀浆液 200 μL , 加入蛋白沉淀剂 200 μL [乙腈-甲醇 (含 $0.5\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}\text{ HCl}$) = 10 : 90], 涡流混合 30 s, 室温放置 30 min, 离心 ($11\text{ }000$

$\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$) 15 min 后, 取上清液 50 μL 进样, 记录色谱图。

结果

1 Mit-lipo 对 PC-3 实体瘤的体内抑制作用

实验期间空白对照组和 Mit-lipo 各剂量组动物无死亡, Mit-free $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量组中 1 只裸鼠因药物毒性死亡。实验结束时 Mit-free 治疗组动物体重比给药前下降 3.4%, Mit-lipo 各剂量组动物体重均有不同程度的增长 (12.4%、10.7%和 18.4%), 空白对照组体重增加了 19.5%。

Mit-lipo 对 PC-3 肿瘤的抑制作用见图 1。数据表明, Mit-free $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 两次给药对肿瘤生长有延迟作用, 但无显著性差异 ($P > 0.05$); Mit-lipo 各剂量组在首次给药后第 11 天开始呈显著剂量依赖性地抑制肿瘤的生长 ($P < 0.05$)。

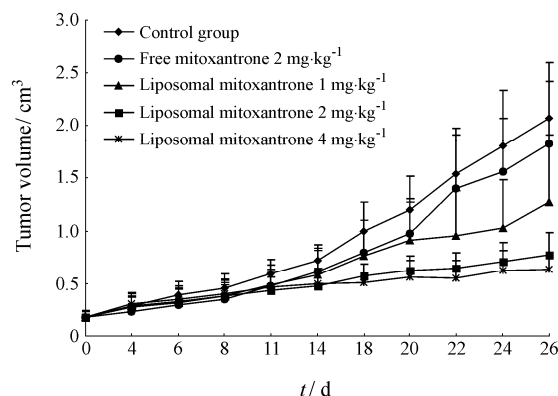


Figure 1 Growth curves of human prostate PC-3 carcinoma in nude mice. $n = 9$, $\bar{x} \pm s$

2 犬体内药动力学参数

2.1 血浆样品测定的方法学评价 色谱条件下血浆样品中内源性物质不干扰待测物的测定; 米托蒽醌的血浆浓度在 $0.10\sim 50\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 内线性关系良好, 相关系数在 $0.997\text{ }6\sim 0.997\text{ }9$, 定量下限为 $0.10\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$; 米托蒽醌低、中、高 3 个浓度 (0.20 、 2.0 和 $40.0\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$) 的回收率分别为 88.0%、98.2% 和 92.5%; 日内精密度均小于 10.8%, 日间精密度均小于 13.1%, 最低定量浓度 (LLOQ) 点的日内精密度均小于 8.60%。样品 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冷冻保存 30 天稳定。

2.2 药动力学参数测定与比较 Mit-lipo 在犬体内 $0.2\sim 1.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 呈线性动力学特性 (表 1), 与 $1.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的 Mit-free 相比, 等剂量 Mit-lipo 的 AUC 和 $t_{1/2}$ 更高, 清除速率更低, 分布容积更小。

3 荷瘤小鼠组织分布行为

3.1 组织样品方法学评价 色谱条件下生物样品中内源性物质不干扰待测物的测定; 米托蒽醌的组织匀浆浓度在 $0.01 \sim 5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 内线性关系良好, 相关系数在 $0.9954 \sim 0.9984$; 米托蒽醌 ($0.02, 0.2$ 和 $4 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$) 的回收率 $95\% \sim 116\%$, 日内精密度均小于 5.76% , 最低定量浓度 (LLOQ) 点的日内精密度均小于 5.16% 。

3.2 组织分布的测定及比较 与 $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的 Mit-free 相比, 等剂量的 Mit-lipo 在肿瘤组织中米托蒽醌的峰浓度和 AUC 更高 (表 2), 表明脂质体制剂 Mit-lipo 对于肿瘤组织具有显著的靶向性。Mit-lipo 在大多数正常组织中 (心、肾、肺、脾和肠组织) 米托蒽醌峰浓度和 AUC 较低。如 Mit-lipo 在心、肾、肺、脾和肠组织中米托蒽醌的峰浓度比等剂量的 Mit-free 分别低 $30.2\%、161.6\%、20.2\%、27.9\%$ 和 78.3% 。

讨论

大多数抗肿瘤药物对肿瘤的靶向性不明显, 常常对人体正常组织造成不可逆的损伤, 不利于癌症的治疗。抗肿瘤药物脂质体对肿瘤组织具有靶向性和缓释性, 在肿瘤组织能保持较高的药物浓度, 持续作

用时间长, 减少了抗肿瘤药物的副作用, 显示了其特有的优越性。但并不是所有的脂质体处方均可以改善疗效, 降低毒性, 治疗效果的改善依赖于药物的靶向效率和释药速率的交互作用^[11]。

本实验研究证明 Mit-lipo 在犬体内具有更高的 AUC 和 $t_{1/2}$, 更低的清除速率和更小的分布容积, 其 AUC_{0-t} 、 $C_{\max}$ 和 $t_{1/2}$ 分别为等剂量 Mit-free 的 $10766、39$ 和 177 倍, 表明 Mit-lipo 在体内具有长循环的特点。荷瘤鼠组织分布实验表明 Mit-lipo 对肿瘤组织具有显著的靶向性, 这与 Mit-lipo 可以显著提高米托蒽醌对人前列腺癌 PC-3 移植瘤抑瘤作用的实验结果相一致。正是由于 Mit-lipo 在体内的动力学参数和组织分布行为发生了改变, 从而增强了药物的治疗效果, 提高了治疗指数。

组织分布实验显示 Mit-lipo 在大多数正常组织中 (心、肾、肺、脾和肠组织) 有较低的米托蒽醌峰浓度和 AUC, 由于实验中不能分辨脂质体中的游离米托蒽醌的量, 所以游离米托蒽醌的实际浓度可能更低, 这意味着 Mit-lipo 在临床应用时毒性可能减轻。

以上研究结果显示, 本课题所研制的米托蒽醌脂质体注射液可能为临床提供一种患者顺应性更好的抗肿瘤药物。

Table 1 Pharmacokinetic parameters of liposomal mitoxantrone and free mitoxantrone after single dose intravenous administration in dog. $n = 6$, $\bar{x} \pm s$

Pharmacokinetic parameter	Liposomal mitoxantrone			Free mitoxantrone
	$0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	$0.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	$1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	$1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$
$\text{AUC}_{0-t} / \text{mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	124.8 ± 29.6	328.5 ± 58.6	753.6 ± 119.3	0.07 ± 0.05
$\text{AUC}_{0-\infty} / \text{mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	139.9 ± 32.8	350.7 ± 66.4	793.1 ± 133.0	0.10 ± 0.06
$t_{1/2} / \text{h}$	28.38 ± 3.03	28.71 ± 6.08	26.50 ± 3.87	0.15 ± 0.09
$T_{\max} / \text{h}$	0.958 ± 0.102	1.542 ± 1.30	0.958 ± 0.510	0.05 ± 0.01
$\text{CLz}/F (\text{L} \cdot \text{h}^{-1})$	0.002 ± 0.001	0.001 ± 0.000	0.001 ± 0.000	19.98 ± 23.76
$\text{Vz}/F (\text{L} \cdot \text{kg}^{-1})$	0.061 ± 0.014	0.048 ± 0.006	0.049 ± 0.007	2.287 ± 0.683
$C_{\max} / \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	3.06 ± 0.700	9.00 ± 1.59	18.75 ± 2.39	0.48 ± 0.22

Table 2 The tissue distribution of liposomal mitoxantrone and free mitoxantrone in tumor bearing mice. $n = 6$, $\bar{x} \pm s$

Tissue	$C_{\max} / \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$			$\text{AUC}_{0-t} / \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$		
	Liposomal mitoxantrone	Free mitoxantrone	Ratio	Liposomal mitoxantrone	Free mitoxantrone	Ratio
Bone marrow	1.06 ± 0.11	0.08 ± 0.06	13.25	11.68	0.26	44.92
Heart	4.07 ± 1.14	5.30 ± 0.52	0.77	73.53	79.07	0.93
Intestine	2.40 ± 1.25	4.28 ± 0.73	0.56	53.14	74.26	0.72
Kidney	7.09 ± 0.50	18.55 ± 2.45	0.38	152.01	292.12	0.52
Liver	6.57 ± 0.81	4.92 ± 0.68	1.34	132.28	63.15	2.09
Lung	8.22 ± 0.59	9.88 ± 0.77	0.83	113.32	184.02	0.62
Spleen	5.99 ± 0.97	7.66 ± 1.10	0.78	119.81	125.04	0.96
Tumor	11.63 ± 0.39	1.36 ± 0.14	8.55	213.1	24.53	8.69

References

- [1] Koeller J, Eble M. Mitoxantrone: a novel anthracycline derivative [J]. Clin Pharm, 1988, 7: 574-581.
- [2] Wiseman LR, Spencer CM. Mitoxantrone: a review of its pharmacology and clinical efficacy in the management of hormone-resistant advanced prostate cancer [J]. Drugs Aging, 1997, 10: 473-485.
- [3] Dunn CJ, Goa KL. Mitoxantrone: a review of its pharmacological properties and use in acute nonlymphoblastic leukaemia [J]. Drugs Aging, 1996, 9: 122-147.
- [4] Kroger N, Damon L, Zander AR, et al. Secondary acute leukemia following mitoxantrone-based high-dose chemotherapy for primary breast cancer patients [J]. Bone Marrow Transplant, 2003, 32: 1153-1157.
- [5] Gabizon A, Shmeeda H, Barenholz Y. Pharmacokinetics of pegylated liposomal doxorubicin: review of animal and human studies [J]. Clin Pharmacokinet, 2003, 42: 419-436.
- [6] Immordino ML, Dosio F, Cattel L. Stealth liposomes: review of the basic science, rationale, and clinical applications, existing and potential [J]. Int J Nanomed, 2006, 1: 297-315.
- [7] Johnson JL, Ahmad A, Khan S, et al. Improved liquid chromatographic method for mitoxantrone quantification in mouse plasma and tissues to study the pharmacokinetics of a liposome entrapped mitoxantrone formulation [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2004, 799: 149-155.
- [8] Lim HJ, Masin D, Madden TD, et al. Influence of drug release characteristics on the therapeutic activity of liposomal mitoxantrone [J]. J Pharmacol Exp Ther, 1997, 281: 566-573.
- [9] Li CL, Cui JX, Wang CX, et al. Lipid composition and grafted PEG affect *in vivo* activity of liposomal mitoxantrone [J]. Int J Pharm, 2008, 362: 60-66.
- [10] Li CL, Cui JX, Wang CX, et al. Encapsulation of mitoxantrone into pegylated SUVs enhances its antineoplastic efficacy [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2008, 70: 665-668.
- [11] Cui JX, Li CL, Guo WM, et al. Direct comparison of two pegylated liposomal doxorubicin formulations: is AUC predictive for toxicity and efficacy? [J]. J Control Release, 2007, 118: 204-215.