

· 论著 ·

他克莫司阳离子微乳原位凝胶的制备及体外释放研究

林 昕¹, 张佳良², 宋洪涛^{1,2} (1. 福建医科大学福总临床医学院/第九〇〇医院, 福建 福州 350108; 2. 中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院药学科, 福建 福州 350025)

[摘要] 目的 为了改善他克莫司水溶性差、眼部生物利用度低的问题, 研制了他克莫司阳离子微乳原位凝胶, 并研究其体外药物释放行为, 为后期进一步研究提供基础。方法 通过高压均质法制得他克莫司阳离子纳米乳, 并将其分散于泊洛沙姆 407 和泊洛沙姆 188 中制备他克莫司阳离子微乳原位凝胶。采用无膜溶出模型研究其体外释放行为。结果 采用玻璃瓶倒置法测定凝胶温度, 筛选出最优凝胶基质处方为 26% 泊洛沙姆 407 和 12% 泊洛沙姆 188; 体外释药结果显示凝胶溶蚀速率是决定体外释药速率的关键。结论 成功制备了他克莫司阳离子微乳原位凝胶, 其体外释药稳定, 能满足眼用制剂要求, 展现出良好的眼部应用前景。

[关键词] 他克莫司; 阳离子微乳原位凝胶; 体外药物释放

[中图分类号] R943 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2020)04-0307-05

[DOI] 10.12206/j.issn.1006-0111.201911075

Preparation and *in vitro* release of tacrolimus-loaded cationic nanoemulsion-based in-situ gel

LIN Xin¹, ZHANG Jialiang², SONG Hongtao^{1,2} (1. Fuzong Clinical Medical College of Fujian Medical University, Fuzhou 350108, China; 2. Department of pharmacy, No. 900 Hospital of Joint Logistic Support Force of the PLA, Fuzhou 350025, China)

[Abstract] **Objective** In order to improve the problems of poor water-solubility and low bioavailability of ocular tacrolimus, a cationic nanoemulsion in-situ gel of tacrolimus was developed and its drug release behavior *in vitro* was studied to provide a basis for further research. **Methods** Tacrolimus-loaded cationic nanoemulsion was prepared by high pressure homogenization and dispersed in poloxamer 407 and poloxamer 188 to prepare tacrolimus-loaded cationic nanoemulsion-based in-situ gel. The membraneless dissolution model was used to study the *in vitro* drug release behavior. **Results** The inverse glass bottle method was used to determine the gelation temperature. The optimal formulation of gel matrix was screened out as 26% poloxamer 407 and 12% poloxamer 188. The *in vitro* release results showed that the rate of gel dissolution determined the *in vitro* drug release. **Conclusion** Tacrolimus-loaded cationic nanoemulsion-based in-situ gel is successfully prepared. Its *in vitro* drug release is stable. It meets the requirement of ophthalmic formulation and shows good prospects for ocular application.

[Key words] tacrolimus; cationic nanoemulsion-based in-situ gel; drug release *in vitro*

免疫介导的炎性眼前段疾病 (immune-mediated inflammatory anterior ocular diseases, IIAODs) 是一类常见的眼科疾病, 包括过敏性角结膜炎、前葡萄膜炎等。这类疾病可能引起某些严重的并发症和后遗症, 是主要的致盲原因之一^[1]。他克莫司 (tacrolimus, FK506) 是治疗 IIAODs 的一种强力而有效的免疫抑制剂。然而, 其水溶性差 (3 μg/ml)^[2]、生物利用度低, 是限制其用于眼科临床的主要障碍。为此, 人们研究了许多新型他克莫司眼用制剂, 如软膏剂^[3-5]、胶束^[6]、纳米乳^[7]、混悬液^[8] 等, 但其生物利用度仍未得到明显改善。目前, 他克莫司

眼用制剂在国内上市剂型为混悬液 (Talymus[®], 日本千寿药业), 其药效较常规滴眼液有一定程度的提高, 但仍然容易受到泪液冲刷而流失大量药物。因此, 研发一种眼部高滞留 FK506 制剂是一个亟待解决的问题。

本研究以阳离子纳米乳 (cationic nanoemulsion, CNE) 作为他克莫司的载体, 以泊洛沙姆 407 和泊洛沙姆 188 作为凝胶基质, 制备了他克莫司阳离子微乳凝胶 (FK506-loaded cationic nanoemulsion-based in-situ gel, FK506 CNE GEL)。该制剂兼具阳离子纳米乳及温敏型原位凝胶的双重特性, 不仅改善了

[作者简介] 林 昕, 主管药师, 研究方向: 药物临床试验, Email: 1823210638@qq.com

[通讯作者] 宋洪涛, 主任药师, 研究方向: 药物新剂型和制剂新技术, Email: sohoto@vip.163.com

他克莫司低水溶性问题,而且其所带的正电荷能与角膜所带的负电荷发生静电相互作用,以及凝胶对眼黏膜的强亲和力均大大延长了眼部滞留时间。本研究根据适宜的胶凝温度筛选出最优凝胶基质处方并对最优处方制备的他克莫司微乳凝胶进行体外释药研究,为后期进一步研究提供基础。

1 材料

1.1 仪器

Agilent 1100 型高效液相色谱系统(美国安捷伦公司);AL204 电子天平(梅特勒托利多仪器有限公司);DF-101S 集热式恒温加热磁力搅拌器(上海精密试验设备有限公司);NS1001L 型高压均质机(意大利 Niro Soavi 公司);JEM-1230 透射电子显微镜(日本 JEOL 公司);ZHUY-200D 恒温培养振荡器(上海智城分析仪器制造有限公司);TA-Discovery II 旋转流变仪(美国 TA 仪器公司);OS20-Pro 电动搅拌器(北京大龙兴创实验仪器有限公司);YAOHUA 1306 精密温度计(耀华仪器有限公司)。

1.2 药物与试剂

他克莫司对照品(含量 99.3%,福建科瑞药业有限公司);蓖麻油(湖南宏康制药股份有限公司);中链脂肪酸甘油酯(铁岭北亚药用油有限公司);吐温-80(四川金山制药有限公司);泊洛沙姆 188(德国 BASF 公司);泊洛沙姆 407(德国 BASF 公司);西他氯胺(Sigma-Aldrich);甘油(湖南尔康制药有限公司);注射用水(明澈 D24UV);异丙醇、磷酸、乙腈、二水氯化钙(国药集团化学试剂有限公司);碳酸氢钠(上海虹光化工厂有限公司);氯化钠(西陇科学股份有限公司);氯化钾(天津恒兴化学试剂制造有限公司);其他药品和试剂均为药用规格或分析纯。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱:Agilent Zorbax Eclipse XDB-C₁₈(150 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:乙腈-水(磷酸调节 pH 至 4.5)(65:35, V:V);波长:210 nm;柱温:50 °C;流速:1.0 ml/min;进样量:20 μl。

2.2 溶液的配制

2.2.1 对照品溶液的配制

精密称取他克莫司对照品 10.0 mg,置于 10 ml 量瓶中,加适量异丙醇溶解并稀释至刻度,制成 1.0 mg/ml 的储备液,4 °C 下避光保存。精密移取 3.0 ml 储备液,置于 10 ml 量瓶中,加适量异丙醇溶

解并稀释至刻度,摇匀后即得。

2.2.2 供试品溶液的配制

取他克莫司微乳凝胶样品 3 g,加入异丙醇溶解并稀释至 10 ml,经 0.22 μm 滤膜过滤后,取续滤液,即得。

2.2.3 阴性供试品溶液的配制

取空白阳离子微乳凝胶样品 3 g,加入异丙醇溶解并稀释至 10 ml,经 0.22 μm 滤膜过滤后,取续滤液,即得。

2.3 线性关系考察

分别精密吸取他克莫司储备液 0.2、0.4、0.8、1.0、2.0、4.0、8.0、10.0 ml,置于 10 ml 量瓶中,用异丙醇稀释至刻度制成系列浓度的他克莫司溶液,摇匀后取上述溶液各 20 μl,注入液相色谱仪,记录对应色谱图。以他克莫司色谱峰面积 A 为纵坐标,以他克莫司浓度 C (μg/ml)为横坐标,进行线性回归,得线性回归方程:

$$A = 15557C - 30.426, r = 0.9993 \quad (1)$$

结果表明他克莫司在 20~1000 μg/ml 浓度范围内与峰面积呈良好的线性关系。

2.4 精密度试验

取对照品溶液在上述色谱条件下重复进样 6 次,计算他克莫司色谱峰面积的 RSD 值为 1.78%。

2.5 重复性试验

取同一批他克莫司微乳凝胶 6 份,在上述色谱条件下测定,计算他克莫司微乳凝胶中他克莫司含量的 RSD 值为 2.41%。表明仪器精密度及方法重复性良好。

2.6 回收率试验

他克莫司低、中、高 3 个浓度的提取回收率分别为(97.78±0.64)%、(98.22±0.51)%、(98.70±0.69)%,符合《中国药典》2015 年版四部通则 9101 的要求,方法回收率良好,详见表 1。

表 1 加样回收率试验结果 (n=3)

加入量 (mg/ml)	测得量 (mg/ml)	回收率 (%)	\bar{x} (%)	RSD (%)
0.24	0.236	98.33	97.78	0.64
0.24	0.233	97.08		
0.24	0.235	97.92		
0.30	0.293	97.67	98.22	0.51
0.30	0.295	98.33		
0.30	0.296	98.67		
0.36	0.358	99.44	98.70	0.69
0.36	0.353	98.06		
0.36	0.355	98.61		

2.7 他克莫司微乳凝胶的处方筛选

2.7.1 他克莫司阳离子纳米乳的制备

精密量取 0.1 g 他克莫司、0.02 g 西他氯胺、6 g 中链脂肪酸甘油酯、4 g 蓖麻油放入烧杯 A 中,在 50 °C 下加热溶解作为油相;精密量取 1 g 吐温-80、0.1 g 泊洛沙姆 188、2.2 g 甘油放入烧杯 B 中,加入适量注射用水并加热至 50 °C 作为水相。将油相缓慢逐滴加入水相中,匀速搅拌同时避免乳滴溅出,控制搅拌速度为 500 r/min。在 50 °C 下继续搅拌 30 min 制得初乳,加入注射用水至 100 ml,经 600 bar 高压均质 8 次后用 0.1 mol/L 氢氧化钠调节 pH 至 7.4 制得他克莫司纳米乳(0.1%, W/V)。

2.7.2 他克莫司阳离子微乳凝胶的制备

精密称取 10 ml 他克莫司纳米乳,缓慢加入一定量的泊洛沙姆 407 和泊洛沙姆 188,冰浴条件下充分搅拌使凝胶基质均匀分散于微乳溶液,再置于 4 °C 恒温冰箱中溶胀 24 h,取出搅拌均匀即得他克莫司微乳凝胶。

2.7.3 模拟泪液(simulated tear fluid, STF)的制备^[9]

称取 6.78 g 氯化钠,1.38 g 氯化钾,2.18 g 碳酸氢钠及 0.084 g 二水合氯化钙,加入纯化水至 1000 ml。

2.7.4 加入 STF 前胶凝温度的测定

采用“玻璃瓶倒置法”^[10],将装有 10 ml 他克莫司微乳凝胶的玻璃瓶静置于恒温磁力搅拌水浴锅中,设置初始温度为 10 °C,初始平衡 20 min。放入转子以确保温度均匀扩散,控制升温速度为 0.5~1.0 °C/min,每次升温平衡 1 min,期间不断将玻

璃瓶倾斜 60°~90°并观察瓶内溶液是否流动,将其不流动时的温度记为胶凝温度(T_1),每个样品重复测定 3 次取平均值。

2.7.5 加入 STF 后胶凝温度的测定

量取 10 ml 他克莫司微乳凝胶于玻璃瓶中,再加入 1.75 ml STF^[11],按“2.7.4”项下方法测定并记录胶凝温度(T_2),每个样品重复测定 3 次取平均值。

2.7.6 联合使用泊洛沙姆 407 和泊洛沙姆 188 对胶凝温度的影响

以泊洛沙姆 407 和泊洛沙姆 188 共同作为温敏型他克莫司微乳凝胶的凝胶基质,考察不同凝胶基质浓度的他克莫司微乳凝胶对胶凝温度的影响,从而筛选出他克莫司微乳凝胶最终处方。

理想的微乳凝胶,其胶凝温度应高于室温,确保以滴入形式给药,并且经泪液稀释后仍能在低于眼表温度下 35~36 °C 形成凝胶,以确保到达用药部位后立即转变为凝胶,因此合适的胶凝温度应在 30~36 °C 之间。当泊洛沙姆 407 浓度小于 22% 或大于 26% 时,在 30~36 °C 温度范围内难以形成凝胶。由图 1 可见,他克莫司微乳凝胶的胶凝温度随泊洛沙姆 407 浓度的增加几乎呈线性降低。保持泊洛沙姆 407 浓度不变,随着溶液中泊洛沙姆 188 浓度的增加,胶凝温度呈现上升趋势。利用 SPSS 软件对胶凝温度(T)与泊洛沙姆 407 浓度(C_{407})及泊洛沙姆 188 浓度(C_{188})进行多元线性回归分析,求得加入 STF 前后多元回归方程(2)和(3)分别为:

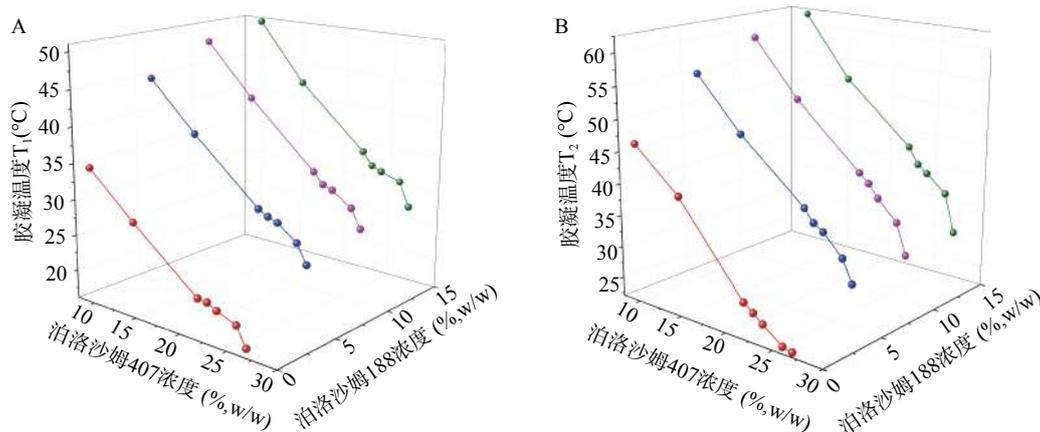


图 1 加入 STF 前(A)后(B)不同浓度泊洛沙姆 407 和泊洛沙姆 188 对胶凝温度的影响

$$T_1 = -0.745C_{407} + 1.831C_{188} - 0.077C_{188}^2 + 38.963, r = 0.989 \quad (2)$$

$$T_2 = -1.455C_{407} + 2.178C_{188} - 0.089C_{188}^2 + 60.539, r = 0.990 \quad (3)$$

在回归方程(2)中,泊洛沙姆 188 浓度在

11.89% 处达到极值;在回归方程(3)中,泊洛沙姆 188 浓度在 12.24% 处达到极值,此时泊洛沙姆 188 升高胶凝温度的效果最好。因此,将处方中的泊洛沙姆 188 浓度拟定为 12%,泊洛沙姆 407 浓度为 26%。根据上述方程计算得到胶凝温度理论值

T_1 为 30.5 °C, T_2 为 36.0 °C, 两者均处于 30~36°C, 既满足室温下处于液态, 又满足在眼表温度下形成凝胶。按照优化后的凝胶基质 (26% 泊洛沙姆 407 和 12% 泊洛沙姆 188) 制备他克莫司微乳凝胶, 测得其加入 STF 前后分别于 (31±0.17)°C、(35.7±0.26)°C 发生胶凝, 与理论值接近, 说明上述方程预测结果可信且实验结果符合要求。

2.7.7 他克莫司微乳凝胶的最优处方及制备工艺

按照“2.7.1”项下方法制备 100 ml 他克莫司阳离子纳米乳 (0.2%, W/V), 将其与 100 ml 泊洛沙姆溶液 (含 52% 泊洛沙姆 407 和 24% 泊洛沙姆 188) 混匀, 在冰浴条件下用机械搅拌器搅拌, 使凝胶基质均匀分散于微乳溶液, 直至得到无团块、分散均匀的他克莫司微乳凝胶 (0.1%, W/V)。

2.8 他克莫司微乳凝胶的表征

2.8.1 外观及透射电镜形态学

制得的他克莫司微乳凝胶在室温下为乳白色液体, 具有一定流动性; 当升温至胶凝温度时, 他克莫司微乳凝胶发生胶凝, 呈半固体凝胶状且不具有流动性。采用磷钨酸负染法通过透射电镜观察他克莫司微乳凝胶的稀释形态, 由图 2 可见其呈分布较均匀的球形。

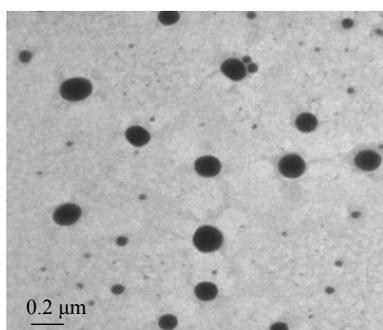


图 2 他克莫司微乳凝胶的透射电镜扫描图

2.8.2 他克莫司微乳凝胶流变学研究

采用 TA-Discovery II 旋转流变仪, 设置振荡频率为 1 Hz, 升温速率为 1 °C/min, 振荡模式下考察他克莫司微乳凝胶加入 STF 前后在 5~50°C 温度范围内凝胶相转变过程。

由图 3 可知, 他克莫司微乳凝胶的相转变过程可以通过黏弹性模量的急剧增大而清晰地呈现。当温度较低时弹性模量 G' 和黏性模量 G'' 变化不大, 趋势平稳, 此时 $G'' > G'$, 呈液态特征。当上升至一定温度时, $G' = G''$, 体系开始由液态转变为半固体凝胶态。随着温度继续升高, $G' > G''$, 直至弹性模量 G' 和黏性模量 G'' 变化曲线趋于平缓, 完成相转变。若将此时温度定义为胶凝温度, 则与玻璃瓶倒

置法测定结果相近。由加入 STF 前后 G' 、 G'' 曲线对比可知, 加入 STF 后他克莫司微乳凝胶的胶凝温度升高 [加入 STF 前后胶凝温度分别为 (32±0.31)°C、(35±0.26)°C], G' 、 G'' 均降低, 说明体系受 STF 稀释需要更高的温度完成相转变, 与玻璃瓶倒置法测定结果一致。加入 STF 前后黏弹性模量增长速率相近, 说明 STF 的加入不改变凝胶胶凝机制。

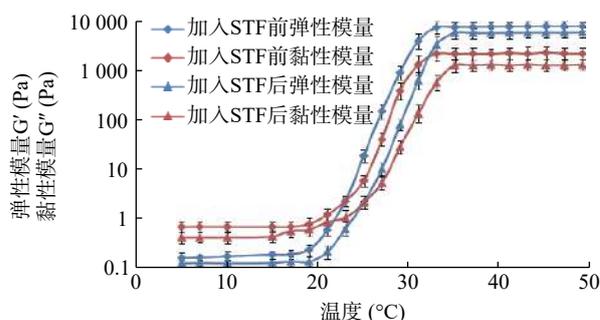


图 3 他克莫司阳离子微乳凝胶加入 STF 前后的相转变过程

2.9 他克莫司微乳凝胶体外释放研究

2.9.1 他克莫司微乳凝胶的溶蚀动力学

精密量取 2 g 他克莫司微乳凝胶倒入表面积为 1.99 cm² 的加盖玻璃瓶, 置于恒温培养振荡器中, 35 °C 条件下加热 15 min, 使之完全形成凝胶。加入 2.4 ml STF 作为释放介质, 在 100 r/min 振荡条件下恒温振荡 30 min 后倾出释放介质, 称量玻璃瓶重量并记录。重复上述操作直至剩余凝胶不足 10%, 实验重复 3 次取平均值, 作凝胶经时溶蚀曲线图。凝胶经时溶蚀曲线经动力学方程拟合后得到方程:

$$y = 0.0073x - 0.0591, r = 0.997 \quad (4)$$

由图 4 可见, 凝胶溶蚀以恒定的速率进行, 与时间呈现良好的线性关系。

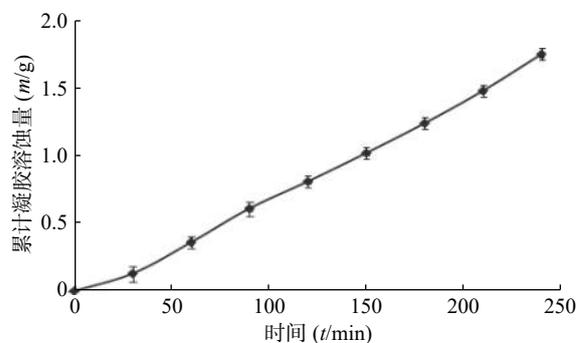


图 4 他克莫司微乳凝胶溶蚀曲线

2.9.2 他克莫司微乳凝胶中药物的释放

将“2.9.1”项下得到的释放介质倒入 10 ml 容量瓶, 取适量异丙醇溶解至刻度, 超声处理 15 min, 10000 r/min 离心 10 min, 上清液用 0.22 μm 微孔滤

膜滤过,取续滤液,HPLC测定药物浓度。以累积药物释放量对时间作图,得到药物释放曲线。释药曲线经动力学方程拟合后,方程为:

$$y = 0.0074x - 0.0105, r = 0.999 \quad (5)$$

由图5可见,药物释放曲线与时间呈现良好线性关系,显示出零级动力学特征。

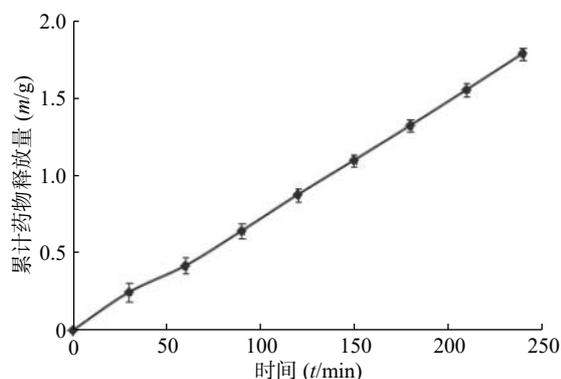


图5 药物释放曲线

2.9.3 凝胶溶蚀与药物释放的相关性分析

以累积凝胶溶蚀率为横坐标,以累积药物释放率为纵坐标作图,结果如图6所示,曲线拟合后得到方程:

$$y = 1.0025x + 2.7505, r = 0.997 \quad (6)$$

其斜率接近于1,说明凝胶溶蚀速率是影响体外释药速率大小的关键因素。

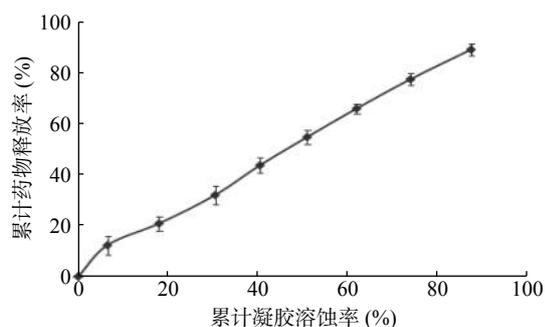


图6 凝胶溶蚀与药物释放的相关性曲线

3 讨论

3.1 溶剂的选择

实验前期使用乙腈破乳,但其破乳能力较弱,需要较大量才能使阳离子纳米乳完全破乳,对样品的稀释较大,不利于后期定量测定,所以选择破乳能力更强的异丙醇。此外,他克莫司在异丙醇中较稳定。根据预实验结果,使用异丙醇的破乳效果较好且他克莫司浓度处于定量范围内,辅料峰与他克

莫司峰分离度>1.5,他克莫司峰形较好,辅料等对其测定无干扰。

3.2 凝胶基质的特性

选择非离子型表面活性剂泊洛沙姆407和泊洛沙姆188作为凝胶基质是由于阴离子材料可与阳离子纳米乳发生相互作用,因而不宜作为凝胶基质,而阳离子材料具有较大毒性,通常也不适用于眼科使用。而所以选择两者共同作为凝胶基质是由于低浓度的泊洛沙姆407胶凝温度较高,不易形成凝胶,而高浓度的泊洛沙姆407在室温条件下即可形成凝胶。因此,泊洛沙姆407不宜单独作为凝胶基质^[12]。泊洛沙姆溶液发生胶凝是由于亲水性聚氧化乙烯(PEO)包裹在疏水性聚氧化丙烯(PPO)内核的外部形成胶束,且胶束间相互聚集、缠绕的结果。通常增加亲水性PEO含量可升高胶凝温度,因此为避免室温下形成凝胶,在泊洛沙姆407溶液中加入泊洛沙姆188,从而增加PEO含量,得到适宜的胶凝温度。

【参考文献】

- [1] SHOUGHY S S. Topical tacrolimus in anterior segment inflammatory disorders[J]. *Eye Vis (Lond)*, 2017, 4: 7.
- [2] LIN H R, SUNG K C. Carbopol/pluronic phase change solutions for ophthalmic drug delivery[J]. *J Control Release*, 2000, 69(3): 379-388.
- [3] PASTOR-CLERIGUES A, SERRANO A, MILARA J, et al. Evaluation of the ocular tolerance of three tacrolimus topical pharmaceutical preparations by bovine corneal opacity and permeability test[J]. *Curr Eye Res*, 2016, 41(7): 890-896.
- [4] ABEYSIRI P, JOHNSTON N R, MOLTENO A C. The use of topical tacrolimus 0.1% skin ointment for anterior segment conditions: a case series[J]. *Ophthalmol Eye Dis*, 2010, 2: 5-8.
- [5] TAM P M, YOUNG A L, CHENG L L, et al. Topical 0.03% tacrolimus ointment in the management of ocular surface inflammation in chronic GVHD[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2010, 45(5): 957-958.
- [6] KUTLEHRIA S, VHORA I, BAGDE A, et al. Tacrolimus loaded PEG-cholecalciferol based micelles for treatment of ocular inflammation[J]. *Pharm Res*, 2018, 35(6): 117.
- [7] SILVA-CUNHA A, DA SILVA G R, DE CASTRO W V, et al. Evaluation of the pharmacokinetics and ocular tolerance of a microemulsion containing tacrolimus[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2014, 30(1): 59-65.
- [8] OHASHI Y, EBIHARA N, FUJISHIMA H, et al. A randomized, placebo-controlled clinical trial of tacrolimus ophthalmic suspension 0.1% in severe allergic conjunctivitis[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2010, 26(2): 165-174.

(下转第317页)

- [3] LYU S, YAO K H, DONG F, et al. Vaccine serotypes of *Streptococcus pneumoniae* with high-level antibiotic resistance isolated more frequently seven years after the licensure of PCV7 in Beijing[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2016, 35(3): 316-321.
- [4] SONG J H. Advances in pneumococcal antibiotic resistance[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2013, 7(5): 491-498.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(4): 1-27.
- [6] 赵东玲, 屈清慧, 李瑞林, 等. 莫西沙星致不良反应3445例文献分析[J]. *中国药房*, 2015, 26(21): 2913-2915.
- [7] 赵春江, 张菲菲, 王占伟, 等. 2012年中国成人社区获得性呼吸道感染主要致病菌耐药性的多中心研究[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2015, 38(1): 18-22.
- [8] SOMAN A, HONEYBOURNE D, ANDREWS J, et al. Concentrations of moxifloxacin in serum and pulmonary compartments following a single 400 mg oral dose in patients undergoing fiberoptic bronchoscopy[J]. *J Antimicrob Chemother*, 1999, 44(6): 835-838.
- [9] 王小均, 刘春涛, 余勤, 等. 盐酸莫西沙星的全身和肺部药代动力学比较研究[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2008, 7(2): 88-92.
- [10] BREILH D, JOUGON J, DJABAROUTI S, et al. Diffusion of oral and intravenous 400 mg once-daily moxifloxacin into lung tissue at pharmacokinetic steady-state[J]. *J Chemother*, 2003, 15(6): 558-562.
- [11] 李奕, 成熙, 曹玉书, 等. 莫西沙星在肺炎大鼠血液及肺组织的药代动力学研究[J]. *中国药物应用与监测*, 2017, 14(6): 336-340.
- [12] 郭蓓宁, 郁继诚, 张菁, 等. 氟喹诺酮类药物对临床分离肺炎链球菌的防突变浓度[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2010, 10(1): 13-16.
- [13] 黄兴富, 童伟, 吴静, 等. 万古霉素在重症感染患者的药理学[J]. *医药导报*, 2018, 37(6): 745-749.
- [14] BALL P, STAHLMANN R, KUBIN R, et al. Safety profile of oral and intravenous moxifloxacin: cumulative data from clinical trials and postmarketing studies[J]. *Clin Ther*, 2004, 26(7): 940-950.
- [15] 陈晓红, 赵志刚, 王慧媛. 122例莫西沙星所致不良反应分析[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2009, 9(10): 782-783.
- [16] 刘宪军. 1824例莫西沙星不良反应报告分析[J]. *中国药业*, 2015, 24(13): 56-58.
- [17] 谷建刚, 王书民, 秦智彬, 等. 莫西沙星引发的神经/精神系统不良反应分析[J]. *医学综述*, 2018, 24(19): 3937-3940, 3945.
- [18] BOCHUD P Y, CALANDRA T. Pathogenesis of *Sepsis*: new concepts and implications for future treatment[J]. *BMJ*, 2003, 326(7383): 262-266.
- [19] JOYNT G M, LIPMAN J, GOMERSALL C D, et al. The pharmacokinetics of once-daily dosing of ceftriaxone in critically ill patients[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2001, 47(4): 421-429.
- [20] FLECK A, RAINES G, HAWKER F, et al. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury[J]. *Lancet*, 1985, 1(8432): 781-784.
- [21] 瞿颖, 卢燕, 孙美珍, 等. 马波沙星在健康小鼠和感染多杀性巴氏杆菌小鼠体内的药理学比较[J]. *华南农业大学学报*, 2016, 37(2): 14-19.
- [收稿日期] 2020-02-04 [修回日期] 2020-05-16
[本文编辑] 陈盛新

(上接第311页)

- [9] HÄGERSTRÖM H, PAULSSON M, EDSMAN K. Evaluation of mucoadhesion for two polyelectrolyte gels in simulated physiological conditions using a rheological method[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2000, 9(3): 301-309.
- [10] LIU Y, LU W L, WANG J C, et al. Controlled delivery of recombinant hirudin based on thermo-sensitive Pluronic F127 hydrogel for subcutaneous administration: *In vitro* and *in vivo* characterization[J]. *J Control Release*, 2007, 117(3): 387-395.
- [11] LEDERER C M Jr, HAROLD R E. Drop size of commercial *Glaucoma* medications[J]. *Am J Ophthalmol*, 1986, 101(6): 691-694.
- [12] 魏刚. 体温敏感眼用凝胶的研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2002.
- [收稿日期] 2019-11-19 [修回日期] 2020-04-04
[本文编辑] 陈盛新