

# 左氧氟沙星片及胃漂浮缓释微丸在大鼠体内的药动学比较研究<sup>Δ</sup>

邱妍川<sup>1\*</sup>, 钟玲<sup>2</sup>, 何静<sup>1#</sup> (1.重庆医药高等专科学校药学院, 重庆 401331; 2.重庆药友制药有限责任公司研发中心, 重庆 401121)

中图分类号 R945;R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)10-1347-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.10.11

**摘要** 目的:建立测定大鼠血浆中左氧氟沙星浓度的方法,并比较左氧氟沙星片及胃漂浮缓释微丸在大鼠体内的药动学差异。方法:将SD大鼠随机分为左氧氟沙星片组和左氧氟沙星胃漂浮缓释微丸组,每组6只。分别空腹灌胃相应药物40 mg/kg(以生理盐水为溶剂),并于给药前及给药后0.25、0.5、1、2、4、8、12、24 h自眼眶取血0.3 mL,采用超高效液相色谱法(UPLC)测定大鼠血浆中左氧氟沙星的浓度。色谱柱为Waters Acquity UPLC BEH C<sub>18</sub>,流动相为0.1%甲酸溶液-乙腈(78:22, V/V),流速为0.3 mL/min,检测波长为294 nm,柱温为40 ℃,进样量为2 μL。采用DAS 3.0软件计算两组大鼠的药动学参数,采用F检验考察两者的差异。结果:左氧氟沙星检测质量浓度的线性范围为0.20~20.12 μg/mL,定量下限为0.20 μg/mL,最低检测限为0.04 μg/mL;日内、日间RSD均小于10%,回收率符合2015年版《中国药典》生物样品定量分析的相关要求。大鼠单剂量灌胃左氧氟沙星片及胃漂浮缓释微丸后的平均药-时曲线均符合二室模型,达峰浓度(*c*<sub>max</sub>)分别为(12.13±1.67)、(8.76±1.13) μg/mL,达峰时间(*t*<sub>max</sub>)分别为(0.86±0.15)、(2.48±0.45) h,消除半衰期(*t*<sub>1/2β</sub>)分别为(4.67±0.95)、(6.67±1.01) h,药-时曲线下面积(AUC<sub>0-∞</sub>)分别为(42.95±4.21)、(126.48±9.44) μg·h/mL, AUC<sub>0-∞</sub>分别为(50.66±6.72)、(132.61±10.63) μg·h/mL。与左氧氟沙星片比较,左氧氟沙星胃漂浮缓释微丸的*c*<sub>max</sub>显著降低, *t*<sub>max</sub>、*t*<sub>1/2β</sub>、AUC、平均驻留时间均显著延长或升高(*P*<0.05);相对生物利用度为294%。结论:本研究建立的UPLC法操作简便,专属性强,灵敏度、精密度高,可用于大鼠血浆中左氧氟沙星质量浓度的检测及药动学的研究。将左氧氟沙星制成胃漂浮缓释微丸后,其药动学参数变化明显,药物在大鼠体内的滞留时间明显延长,生物利用度显著提高。

**关键词** 左氧氟沙星;胃漂浮缓释微丸;超高效液相色谱法;血药浓度;药动学;大鼠

- 版.北京:中国医药科技出版社,2015:303-305.
- [3] 王影,刘文娟,崔瑛.黄连现代研究进展[J].中医学报,2014,29(11):1642-1645.
- [4] 邓晓威,谢宁.黄连素及其衍生物的药效学研究进展[J].中医学报,2017,45(4):108-111.
- [5] 胡明姝.黄连不同炮制产品的临床应用[J].中国处方药,2018,16(2):21-22.
- [6] 吴朝阳.黄连的不同炮制方法及临床药用经验[J].北方药学,2013,10(6):58.
- [7] 范景辉,赵玉梅,李志平.小檗碱的药理作用研究[J].中国药物经济学,2014,9(6):220-221.
- [8] 王凌,王少明,庄捷,等.不同炮制方法对黄连主成分含量及肠吸收的影响[J].中国临床药理学与治疗学,2011,16(2):165-169.
- [9] 降雪,贾天柱.黄连及其炮制品表观油水分布系数的测定[C]//武汉:中华中医药学会中药炮制分会2009年学术研讨会论文集,2009:427-429.
- [10] 王婷婷,钟凌云.姜制黄连炮制近年来研究进展[J].时珍国医国药,2016,27(2):427-429.
- [11] 杨伟鹏,王怡薇,王彦礼,等.吴茱萸汁炮制对黄连抗炎药效和苦寒药性的影响[J].中国中医药信息杂志,2013,20(8):42-44,47.
- [12] 蒋俊,徐江,贾晓斌,等.萸黄连饮片“反制”前后物质基础差异性研究[J].药物分析杂志,2011,31(1):43-50.
- [13] 刘琨,刘蜀宝.关于《中国药典》及《临床用药须知》不妥之处的讨论[J].中国药事,2009,23(8):786-787,789.
- [14] 杨俊.探讨中药不同炮制方法对中药药效的影响[J].中国实用医药,2014,9(25):238-239.
- [15] 陈虹.中药炮制规范化的药用探讨[J].中国现代药物应用,2012,6(7):112-113.
- [16] 蒋俊,贾晓斌,薛璟,等.黄连的炮制历史沿革及其炮制品现代研究进展[J].中国医院药学杂志,2010,30(2):156-158.
- [17] 钟凌云,孙莹莹,龚千锋.炮制影响黄连药性研究现状及展望[J].中草药,2010,41(2):323-325.
- [18] 陈博,万敬员.黄连现代中医临证研究[J].中华中医药学刊,2018,36(10):2505-2508.

Δ 基金项目:重庆市科学技术委员会社会民生科技创新专项项目(No.cstc2016shmszx130078);重庆市卫生计生委医学科研项目(No.2015MSXM098)

\* 副教授,硕士。研究方向:药物制剂。电话:023-61969199。E-mail:christiana42@163.com

# 通信作者:副教授,硕士。研究方向:药物制剂。电话:023-61969199。E-mail:hejingt@126.com

(收稿日期:2018-08-14 修回日期:2019-02-02)  
(编辑:张元媛)

# Comparative Study on Pharmacokinetics of Levofloxacin Tablets and Levofloxacin Gastric Floating Sustained-release Pellets in Rats

QIU Yanchuan<sup>1</sup>, ZHONG Ling<sup>2</sup>, HE Jing<sup>1</sup> (1. Chongqing Medical and Pharmaceutical College, Chongqing 401331, China; 2. Research and Development Center, Yao Pharma. Co., Ltd., Chongqing 401121, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To establish a method for the concentration determination of levofloxacin in rat plasma and compare the pharmacokinetic difference between Levofloxacin tablets and gastric floating sustained-release pellets in rats. METHODS: SD rats were randomly divided into Levofloxacin tablets group and Levofloxacin gastric floating sustained-release pellets group, with 6 rats in each group. They were given relevant medicine intragastrically 40 mg/kg (taking normal saline as solvent), and the blood samples 0.3 mL were collected before medication and 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24 h after medication. The plasma concentration of levofloxacin in rats was determined by UPLC. The determination was performed on Waters Acquity UPLC BEH C<sub>18</sub> column with mobile phase consisted of 0.1% formic acid-acetonitrile (78:22, V/V) at the flow rate of 0.3 mL/min. The detection wavelength was set at 294 nm, and column temperature was 40 °C. The sample size was 2 μL. The pharmacokinetic parameters of rats were calculated by using DAS 3.0 software, and the difference between them were detected by *F*-test. RESULTS: The linear range of levofloxacin was 0.20-20.12 μg/mL, and limit of quantitation was 0.20 μg/mL. The limit of detection was 0.04 μg/mL. The intra-day and inter-day RSDs were less than 10%. The recoveries were all in line with the related requirements of quantitation analysis of the biological samples stated in 2015 edition of *Chinese Pharmacopoeia*. Average drug concentration-time curves of single dose of Levofloxacin tablets group and Levofloxacin gastric floating sustained-release pellets group were all in line with two-compartment model after intragastric administration. The pharmacokinetic parameters  $c_{max}$  were (12.13 ± 1.67) and (8.76 ± 1.13) μg/mL;  $t_{max}$  were (0.86 ± 0.15) and (2.48 ± 0.45)h;  $t_{1/2\beta}$  were (4.67 ± 0.95) and (6.67 ± 1.01)h; AUC<sub>0- $t$</sub>  were (42.95 ± 4.21) and (126.48 ± 9.44) μg·h/mL; AUC<sub>0- $\infty$</sub>  were (50.66 ± 6.72) and (132.61 ± 10.63) μg·h/mL, respectively. Compared with Levofloxacin tablets,  $c_{max}$  of Levofloxacin gastric floating sustained-release pellets were decreased significantly, and  $t_{max}$ ,  $t_{1/2\beta}$ , AUC and mean retention time were prolonged or increased significantly ( $P < 0.05$ ), and relative bioavailability was 294%. CONCLUSIONS: Established UPLC method is simple, specific, sensitive and precise, and can be used for the determination of levofloxacin concentration in rat plasma and its pharmacokinetic study. After levofloxacin is made into gastric floating sustained-release pellets, pharmacokinetic parameters are changed significantly, retention time is prolonged significantly and bioavailability is improved significantly.

**KEYWORDS** Levofloxacin; Gastric floating sustained-release pellets; UPLC; Plasma concentration; Pharmacokinetics; Rats

左氧氟沙星(Levofloxacin)作为第三代喹诺酮类抗菌药物,被中华医学会消化病学分会确认为幽门螺杆菌感染初次及补救治疗方案首选药物,疗效肯定,是目前临床上用于治疗消化性溃疡的主要药物之一<sup>[1-2]</sup>。该药市售口服剂型以片剂、胶囊剂为主,但上述剂型在胃、小肠上部无菌部位的停留时间有限,即便将其制备为普通缓释制剂,也难以确保其在胃肠道有充足的释药时间,故其治疗效果受到明显影响<sup>[3-4]</sup>。

胃漂浮缓释微丸可在胃内持续漂浮,延长药物的胃内滞留时间,促使其在作用部位充分释放,有助于提高药物的口服生物利用度,同时克服了胃漂浮片等单元系统可能出现的突释现象,备受研究人员的广泛关注<sup>[5-7]</sup>。将左氧氟沙星制成胃漂浮缓释微丸可使药物与幽门螺杆菌充分接触,在发挥杀菌作用的同时,可有效促进药物在小肠上部的吸收,有助于稳定其血药浓度、减少患者服药次数、提高临床疗效<sup>[8-9]</sup>。本课题组在前期制备左氧氟沙星胃漂浮缓释微丸的基础上,建立了检测大鼠血浆中左氧氟沙星浓度的超高效液相色谱法(UPLC),并比较了左氧氟沙星胃漂浮缓释微丸与普遍片剂在大鼠体内的药动学差异,旨在为左氧氟沙星新型口服制剂的设计与制备提供参考。

## 1 材料

### 1.1 仪器

1290型UPLC仪,配有含60 mm高灵敏度最大光强卡套式流通池的二极管阵列检测器(美国Agilent公司);XS205型十万分之一电子天平(瑞士Mettler-Toledo公司);Vortex Genius 3型涡流混合仪(德国IKA公司);移液器(德国Eppendorf公司);Allegra X-22R Centrifuge型多功能台式高速低温离心机(美国Beckman公司);KQ-500E型超声仪(昆山市超声仪器有限公司);E-50型挤出滚圆机、WBF型流化床包衣机(重庆英格造粒包衣技术有限公司)。

### 1.2 药品与试剂

左氧氟沙星原料药(浙江国邦药业有限公司,批号:160809,纯度:>99%);左氧氟沙星对照品(中国食品药品检定研究院,批号:130455-201607,纯度:供含量测定用);左氧氟沙星片[参比制剂,第一三共制药(北京)有限公司,批号:1704G16,规格:0.5 g];微晶纤维素(MCC,杭州高成生物营养技术公司,批号:20170101);羟丙基甲基纤维素[HPMC,陶氏化学(中国)有限公司,批号:3A290124L1];Eudragit® RL-30D丙烯酸树脂(德国ROHM公司,批号:G140916556);碳酸氢钠(重庆川江

化学试剂厂,批号:20161102);柠檬酸三乙酯(潍坊迪蒙化工有限公司,批号:161126);聚乙二醇400(PEG400,湖南尔康制药股份有限公司,批号:20160601);甲醇、乙腈、甲酸为色谱纯,其余试剂均为分析纯,水为自制去离子水。

### 1.3 动物

清洁级SD大鼠,雌雄各半,6周龄,体质量(162±25)g,由重庆医科大学实验动物中心提供[动物使用许可证号:SYXK(渝)2017-0023]。

## 2 方法与结果

### 2.1 左氧氟沙星胃漂浮缓释微丸的制备

将左氧氟沙星原料药、十六醇、MCC按质量比7:26:6混合后,过100目筛,加60%乙醇适量制备软材,用挤出滚圆机于0.7 mm筛孔挤出滚圆制粒,于40℃干燥,得丸芯;将起泡剂碳酸氢钠、黏合剂HPMC、水溶性增塑剂PEG400按质量比6:2:1(g/g/g)配制产气包衣液,将Eudragit® RL-30D丙烯酸树脂、柠檬酸三乙酯按质量比6:1(g/g)配制阻滞包衣液,采用流化床包衣机将丸芯与包衣液混合,制得左氧氟沙星胃漂浮缓释微丸,平均载药量12.3%(质量比)。

### 2.2 分组与给药

将大鼠按随机数字法分成两组,即左氧氟沙星片组和左氧氟沙星胃漂浮缓释微丸组,每组6只。所有大鼠均禁食、不禁水12 h,于次日晨起分别空腹灌胃左氧氟沙星片和“2.1”项下左氧氟沙星胃漂浮缓释微丸40 mg/kg[均按左氧氟沙星质量计,以生理盐水为溶剂;剂量按成人与大鼠换算系数(0.018)计算而得]。

### 2.3 血浆样品采集

分别于给药前及给药后0.25、0.5、1、2、4、8、12、24 h自眼眶取血0.3 mL,置于肝素化的塑料离心管中,以5 000 r/min离心10 min,分离血浆,置于-20℃冰箱中保存,备用。

### 2.4 色谱条件

色谱柱:Waters Acquity UPLC BEH C<sub>18</sub>(50 mm×2.1 mm,1.7 μm),保护柱:BEH C<sub>18</sub>(5 mm×2.1 mm,1.7 μm);流动相:0.1%甲酸溶液-乙腈(78:22, V/V);流速:0.3 mL/min;检测波长:294 nm;柱温:40℃;进样量:2 μL。

### 2.5 溶液的制备

精密称取左氧氟沙星对照品20.12 mg,置于100 mL量瓶中,加入适量甲醇,超声(功率:500 W,频率:40 kHz)1 min使溶解,再用甲醇稀释至刻度,摇匀,即得质量浓度为0.201 mg/mL的对照品贮备液。

### 2.6 血浆样品的处理

精密量取大鼠血浆样品100 μL,置于0.5 mL EP管中,加入甲醇300 μL,涡旋混匀1 min,于10℃下以12 000 r/min离心5 min,取上清液适量,进样分析。

### 2.7 方法学考察

2.7.1 专属性考察 分别取空白血浆、空白血浆+左氧

氟沙星对照品及大鼠灌胃后12 h时的血浆样品(左氧氟沙星胃漂浮缓释微丸组)各适量,按“2.6”项下方法处理后,再按“2.4”项下色谱条件进样分析,记录色谱图(见图1)。结果,左氧氟沙星的保留时间约为3.5 min,峰形较好,内源性物质不干扰左氧氟沙星的定量分析。

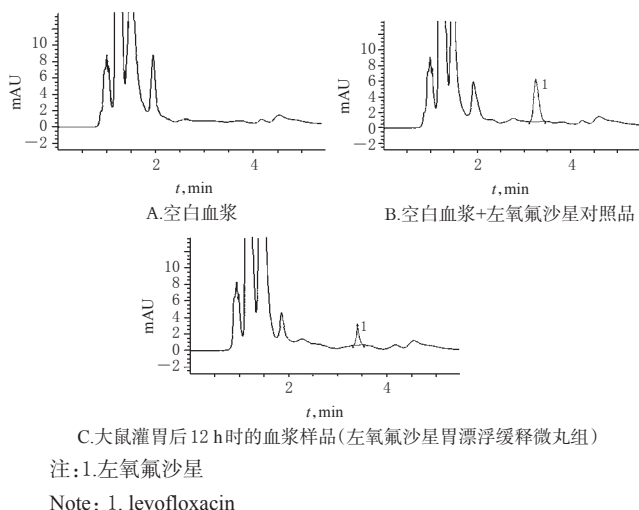


图1 超高效液相色谱图

Fig 1 UPLC chromatograms

2.7.2 标准曲线的绘制与定量下限(LLOQ)、最低检测限的考察 精密量取“2.5”项下对照品贮备液各适量,用空白大鼠血浆稀释,制成质量浓度分别为0.20、0.50、1.01、5.03、10.06、20.12 μg/mL的含药血浆样品,按“2.6”项下方法处理后,再按“2.4”项下色谱条件进样分析,记录峰面积。以左氧氟沙星质量浓度( $c$ , μg/mL)为横坐标、左氧氟沙星峰面积( $y$ )为纵坐标进行线性回归,得回归方程为 $y = 11.496 6c + 2.106 1$  ( $r = 0.998 2$ )。结果,左氧氟沙星检测血药浓度的线性范围为0.20~20.12 μg/mL。分别以信噪比10:1、3:1考察LLOQ和最低检测限。结果,左氧氟沙星的LLOQ为0.20 μg/mL,最低检测限为0.04 μg/mL。

2.7.3 精密度与方法回收率试验 按“2.7.2”项下方法配制左氧氟沙星LLOQ(0.20 μg/mL)血浆样品和低、中、高质量浓度(0.50、5.03、15.09 μg/mL)质控样品各5份,按“2.6”项下方法处理后,再按“2.4”项下色谱条件进样分析,考察日内精密度;连续测定3 d,考察日间精密度;以实测质量浓度与理论质量浓度进行比较,考察方法回收率。结果,左氧氟沙星LLOQ血浆样品及低、中、高质量浓度质控样品的日内RSD分别为5.79%、2.53%、3.47%、4.40% ( $n = 5$ ),日间RSD分别为7.21%、5.69%、6.43%、6.25% ( $n = 15$ );方法回收率分别为(96.27 ± 6.21)%、(97.85 ± 4.76)%、(97.26 ± 5.23)%、(98.55 ± 4.32)%、RSD分别为6.45%、4.86%、5.38%、4.38% ( $n = 5$ )。

2.7.4 提取回收率 按“2.7.2”项下方法配制左氧氟沙星LLOQ(0.20 μg/mL)血浆样品和低、中、高质量浓度



(0.50、5.03、15.09  $\mu\text{g/mL}$ )质控样品各5份,按“2.6”项下方法处理后,再按“2.4”项下色谱条件进样测定,记录峰面积( $A_1$ )。取“2.5”项下对照品贮备液适量,用甲醇稀释至上述相应质量浓度,再按“2.4”项下色谱条件进样测定,记录峰面积( $A_2$ ),提取回收率= $A_1/A_2 \times 100\%$ 。结果,左氧氟沙星LLOQ血浆样品及低、中、高质量浓度质控样品的提取回收率分别为 $(84.24 \pm 3.73)\%$ 、 $(84.31 \pm 3.02)\%$ 、 $(85.65 \pm 2.51)\%$ 、 $(86.34 \pm 2.76)\%$ ,RSD分别为4.43%、3.58%、2.93%、3.20% ( $n=5$ )。

2.7.5 稳定性考察 按“2.7.2”项下方法配制左氧氟沙星低、高质量浓度(0.50、15.09  $\mu\text{g/mL}$ )质控样品,分别于室温放置12 h、 $-20^\circ\text{C}$ 放置12 d、冻融( $-20^\circ\text{C} \sim$ 室温)3次后,按“2.6”项下方法处理后,再按“2.4”项下色谱条件进样测定,考察各样品在上述条件下的稳定性,每质量浓度平行操作3次。结果,各样品实测质量浓度与理论质量浓度的偏差在 $\pm 15\%$ 之内,表明其在上述条件下稳定性良好。

## 2.8 药动学研究

12只SD大鼠按“2.2”项下方法分组、给药后,按“2.3”“2.6”项下方法采血并处理,再按“2.4”项下色谱条件进样分析,根据随行标准曲线计算左氧氟沙星的质量浓度,并采用Excel 2007软件绘制平均药-时曲线,详见图2。

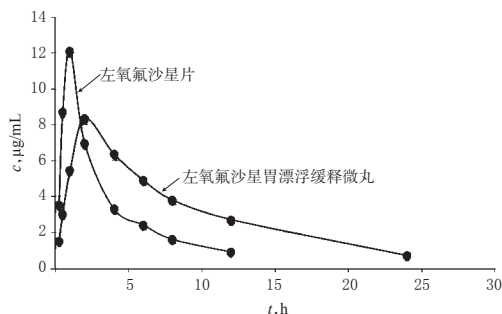


图2 大鼠单剂量灌胃左氧氟沙星片和左氧氟沙星胃漂浮缓释微丸的平均药-时曲线

Fig 2 Average drug concentration-time curves after single dose of Levofloxacin tablets and gastric floating sustained-release pellets in rats with intragastric administration

采用DAS 3.0软件处理上述平均药-时曲线数据,计算两种制剂的主要药动学参数,并计算相对生物利用度 $[F = (AUC_{0-t})_{微丸组} / (AUC_{0-t})_{片剂组} \times 100\%]$ ,结果见表1。采用SPSS 16.0软件对数据进行统计分析。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用F检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

由图2、表1可见,大鼠单剂量灌胃左氧氟沙星片和左氧氟沙星胃漂浮缓释微丸后的平均药-时曲线均符合二室模型。与左氧氟沙星片比较,其胃漂浮微丸的达峰浓度( $c_{\max}$ )显著降低,达峰时间( $t_{\max}$ )、消除半衰期( $t_{1/2\beta}$ )、

药-时曲线下面积(AUC)、平均驻留时间(MRT)均显著延长或升高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );而两组表观分布容积( $V/F$ )比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。左氧氟沙星胃漂浮缓释微丸的相对生物利用度为294%。

表1 大鼠单剂量灌胃左氧氟沙星片和左氧氟沙星胃漂浮缓释微丸的主要药动学参数( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Tab 1 Main pharmacokinetic parameters after single dose of Levofloxacin tablets and gastric floating sustained-release pellets in rats with intragastric administration ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

参数	左氧氟沙星片	左氧氟沙星胃漂浮缓释微丸
$c_{\max}, \mu\text{g/mL}$	$12.13 \pm 1.67$	$8.76 \pm 1.13^*$
$t_{\max}, \text{h}$	$0.86 \pm 0.15$	$2.48 \pm 0.45^*$
$t_{1/2\beta}, \text{h}$	$4.67 \pm 0.95$	$6.67 \pm 1.01^*$
$AUC_{0-t}, \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$	$42.95 \pm 4.21$	$126.48 \pm 9.44^*$
$AUC_{0-\infty}, \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$	$50.66 \pm 6.72$	$132.61 \pm 10.63^*$
$MRT_{0-t}, \text{h}$	$3.64 \pm 0.46$	$7.85 \pm 0.85^*$
$MRT_{0-\infty}, \text{h}$	$5.76 \pm 0.73$	$8.93 \pm 1.21^*$
$V/F, \text{L/kg}$	$2.11 \pm 0.89$	$2.24 \pm 0.77$

注:与左氧氟沙星片比较, \* $P < 0.05$

Note: vs. Levofloxacin tablets, \* $P < 0.05$

## 3 讨论

左氧氟沙星为抗菌力强、抗菌谱广的喹诺酮类代表药物。有研究人员对左氧氟沙星三联疗法治疗幽门螺杆菌感染的效果进行评价,结果发现患者胃内较高浓度的左氧氟沙星能更容易地杀灭幽门螺杆菌<sup>[10]</sup>。由于其普通口服制剂在胃内滞留时间较短,导致药物释放不完全,或在胃肠道吸收区暴露不足,使得药效受到影响<sup>[3-4,11]</sup>,因此延长药物在胃内的滞留时间是提高左氧氟沙星治疗消化性溃疡、慢性胃炎等疾病效果的方法之一。目前,虽有将其制备成为胃漂浮片的报道,但该剂型属于单元系统,可能存在突释现象使药物浓度局部过高,或漂浮性能欠佳,导致胃排空快、释药不完全等现象的发生,从而影响治疗效果<sup>[12]</sup>。而将左氧氟沙星制成胃漂浮缓释微丸可避免单元系统可能出现的突释现象;加之该种剂型的丸芯密度小,其产气层的存在使制剂进入胃内后能产生二氧化碳,促使微丸在胃中停留更长时间,保证药物释放更为完全,以提升其治疗胃部疾病的效果<sup>[5-7]</sup>。

现有文献报道多采用高效液相色谱法(HPLC)、液质联用法(LC-MS)测定生物样品中左氧氟沙星的浓度,但检测中多运用其他药物(如谷氨酸洛美沙星、环丙沙星)作为内标,且耗时相对较长;虽有研究人员采用超快速液相色谱串联质谱法(UFLC-MS/MS)进行含量测定,检测时间有所缩短,但成本较高且操作烦琐,不适用于大样本的批量检测<sup>[13-15]</sup>。UPLC法较普通HPLC法的成本略高,但其在检测时间、灵敏度和试剂使用成本等方面均具有较大优势。为此,本研究建立了检测大鼠血浆

中左氧氟沙星浓度的UPLC法。在前期预试验中,本课题组评价了中性流动相(水-乙腈)的分离效果,发现左氧氟沙星的色谱峰峰形较差;而在水中加入0.1%甲酸后,左氧氟沙星的色谱峰峰形得到明显改善。在筛选色谱柱时,本课题组选择了UPLC BEH C<sub>18</sub>色谱柱,该色谱柱的酸碱耐受性较好,所得左氧氟沙星的色谱峰峰形对称、峰宽较窄,且分离效率较高。在样品的前处理方法优化过程中,本课题组同时比较了甲醇、乙腈、6%高氯酸溶液的沉淀效果。结果显示,以甲醇作为沉淀剂可避免杂质峰对待测物的干扰,且操作简便、快速。为提高检测效率,本研究采用了外标法,经方法学验证,本法精密密度与回收率均符合2015年版《中国药典》(四部)生物样品定量分析的相关要求<sup>[16]</sup>,且操作、计算更为简便;本法左氧氟沙星检测血药浓度的线性范围为0.20~20.12 μg/mL, LLOQ为0.20 μg/mL,最低检测限为0.04 μg/mL,灵敏度较高,适用于大鼠血浆中左氧氟沙星的定量分析。

药动力学研究表明,制成胃漂浮缓释微丸后,左氧氟沙星的 $t_{max}$ 、 $t_{1/2\beta}$ 、AUC、MRT均较普通片剂显著延长或升高,相对生物利用度是普通片剂的近3倍。左氧氟沙星普通片剂给药12 h后,难以检出血中药物残留;而胃漂浮缓释微丸在给药24 h后,仍能检出药物残留,提示将左氧氟沙星制成胃漂浮缓释微丸可明显延长药物在体内停留的时间,提高其生物利用度。这可能是由于剂型的改善使得药物在胃内停留的时间明显延长,使其释放更完全;同时,该剂型又能使部分药物通过幽门进入小肠,大大提高了药物的吸收程度<sup>[6]</sup>。后续可通过检测胃及肠道组织中的药物浓度来进一步验证。

综上所述,本研究建立了生物样品中左氧氟沙星浓度的检测方法,获得了左氧氟沙星胃漂浮微丸在大鼠体内的相关药动力学参数,并比较了其与普通片剂的药动力学差异,可为该剂型的深入研发奠定基础。但由于体内药动力学的复杂性与样本量有限等问题,仍需对其药动力学参数与药效学的相关性作进一步探讨。

## 参考文献

[1] GAN HY, PENG TL, HUANG YM, et al. Efficacy of two different dosages of levofloxacin in curing *Helicobacter pylori* infection: a prospective, single-center, randomized clinical trial[J]. *Sci Rep*, 2018. DOI: 10.1038/s41598-018-27482-2.

[2] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组/全国幽门螺杆菌研究协作组,刘文忠,谢勇,等.第4次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. *中华消化杂志*, 2012, 32(10):

655-661.

[3] PAGARIYA TP, PATIL SB. Development and optimization of multiparticulate drug delivery system of alfuzosin hydrochloride[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2013. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2012.08.035.

[4] ZHANG C, XU M, TAO X, et al. A floating multiparticulate system for ofloxacin based on a multilayer structure: In vitro and in vivo evaluation[J]. *Int J Pharm*, 2012, 430(1/2): 141-150.

[5] DONGARE PS, DAREKAR AB, GONDKAR SB, et al. Floating drug delivery systems: a better approach[J]. *Int J Pharm Bio Sci*, 2013, 3(4): 72-75.

[6] MISHRA J, DASH AK. Recent advances in gastro retentive drug delivery system: a review[J]. *Mintage J Pharm Med Sci*, 2013, 2(2): 25-27.

[7] 霍涛涛,陶春,姚枫枫,等.胃滞留给药系统的研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2017, 26(4): 420-426.

[8] YAN HX, ZHANG SS, HE JH, et al. Application of ethyl cellulose, microcrystalline cellulose and octadecanol for wax based floating solid dispersion pellets[J]. *Carbohydr Polym*, 2016. DOI: 10.1016/j.carbpol.2016.04.050.

[9] QI X, JIANG Y, ZHANG H, et al. Tablets compressed with gastric floating pellets coated with acrylic resin for gastro retention and sustained release of famotidine: in-vitro and in-vivo study[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2015, 67(4): 493-500.

[10] 罗玲玲,胡咏梅,张磊,等.左氧氟沙星治疗幽门螺杆菌感染研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2013, 29(8): 578-586.

[11] ZHU X, QI X, WU Z, et al. Preparation of multiple-unit floating-bioadhesive cooperative minitables for improving the oral bioavailability of famotidine in rats[J]. *Drug Deliv*, 2014, 21(6): 459-466.

[12] 于鹏宇.法莫替丁胃漂浮缓释微丸的研究[D].沈阳:沈阳药科大学,2009.

[13] 邓鸣,刘建芳,于洋,等.高效液相色谱法测定人血浆中左氧氟沙星浓度[J]. *中国药事*, 2006, 20(7): 439-441.

[14] 王昌,贾正平,李文斌,等.UFLC-MS/MS法测定急进高原前后大鼠体内左氧氟沙星含量及其药代动力学差异[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2017, 46(2): 160-164.

[15] 吴媛媛,靳桂民,杜冠华,等.左氧氟沙星4种晶型的大鼠体内药动力学研究[J]. *医药导报*, 2014, 33(11): 1407-1411.

[16] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:363-368.

(收稿日期:2018-08-22 修回日期:2019-03-24)

(编辑:张元媛)