

基于生理药代动力学模型对盐酸莫西沙星有效性的研究

高 婕^{1,2}, 冯 芳², 王立新¹, 崇小萌¹, 王 晨^{1*}, 尹利辉^{1*}

(1. 中国食品药品检定研究院, 北京 102629; 2. 中国药科大学, 江苏 南京 210009)

摘要: 本研究基于生理药代动力学理论, 建立和验证盐酸莫西沙星的体内药代模型, 计算不同剂型在体内包括静脉血及肺、脾等不同器官的药物浓度-时间曲线, 通过相应药代动力学参数结果与相关病原菌的最小抑菌浓度的比较, 量化评价本品种及其制剂的有效性水平。结果表明, 盐酸莫西沙星制剂在相应器官的抗感染有效性水平基本一致, 品种制剂的生理药代动力学模型可以更为准确地描述抗感染药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄过程, 适用于这类药物的有效性评价工作, 为相应科研与科学监管工作提供有力的研判依据。

关键词: 盐酸莫西沙星; 生理药代动力学模型; 有效性; 药效学

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2022)07-2153-05

Evaluation on the efficacy of moxifloxacin hydrochloride based on physiological pharmacokinetic models

GAO Jie^{1,2}, FENG Fang², WANG Li-xin¹, CHONG Xiao-meng¹, WANG Chen^{1*}, YIN Li-hui^{1*}

(1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China; 2. China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

Abstract: This study is to establish and validation *in vivo* models of moxifloxacin based on the theory of physiologically based pharmacokinetics (PBPK), and then to predict the distribution of moxifloxacin in human venous return and organ such as lung, spleen and so on. The efficacy of moxifloxacin and its pharmaceutical preparations were quantified by comparing the pharmacokinetic parameters with the minimum inhibitory concentration of related pathogenic bacterium. The results showed that the anti-infection efficacy of pharmaceutical moxifloxacin preparation in the corresponding organs was basically the same. The PBPK model of moxifloxacin preparations can be more accurately described the pharmacokinetic of anti-infective drugs in human, it is suitable for the efficacy evaluation of anti-infective drugs and provides a strong basis for the corresponding scientific research and scientific supervision.

Key words: moxifloxacin hydrochloride; physiologically based pharmacokinetic model; efficacy; pharmacodynamics

盐酸莫西沙星 (moxifloxacin hydrochloride) 是德国拜耳公司研制的具有 8-甲氧基的氟喹诺酮类抗菌药, 属第四代氟喹诺酮类, 既保留了第三代氟喹诺酮类药物的抗革兰阴性菌、革兰阳性菌的活性, 又增加了对

厌氧菌的抗菌活性。盐酸莫西沙星的抗菌机制为干扰拓扑异构酶 II 和 IV。拓扑异构酶是控制 DNA 拓扑和在 DNA 复制、修复和转录中具有关键作用的酶。主要用于治疗急性细菌性鼻窦炎、慢性支气管炎急性发作、社区获得性肺炎、复杂性腹腔内感染以及皮肤和皮肤组织感染等^[1]。

抗生素抗菌活性通常以最低抑菌浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 和最低杀菌浓度 (mini-

收稿日期: 2022-01-25; 修回日期: 2022-05-10.

*通讯作者 Tel: 86-10-53851540, E-mail: wangchen@nifdc.org.cn;

Tel: 86-10-67095316, E-mail: yinlihui@nifdc.org.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2022-0108

mum bactericidal concentration, MBC) 表示, 目前常规应用的抗感染药物大多为广谱抗生素品种, 即单一制剂对应不同敏感菌和作用器官。Stass 等^[2]、Wang 等^[3]曾以静脉血中药物浓度为研究对象对盐酸莫西沙星制剂在体内的有效性进行研究。由于影响药物在体内的吸收、分布、代谢、排泄 (ADME) 过程因素众多, 且不同器官中药物分布浓度不同、同一药物活性成分对不同敏感菌的 MIC 也不同, 因此单从静脉血中药物浓度去评价药物制剂的有效性局限性较大。

生理药代动力学 (physiologically based pharmacokinetics, PBPK) 是建立在组织机体生理、生化、解剖和药物热力学性质基础上的一种整体模型^[4]。在药代动力学对静脉血中药物浓度的计算基础上, 将人体内组织分为血流灌注型和膜限速型两类, 用血液循环将体内各器官进行连接, 采用不同的药物游离分配系数算法进行其中药物浓度的计算^[5,6]。GastroPlus 是基于药物的理化性质和人体胃肠道生理, 模拟口服药物体内吸收的计算软件。采用高级房室模型作为吸收模型, 生理药代动力学模型 (PBPK 模型) 作为处置模型, 以与机体相关的生理学性质、药物理化与药剂学性质和生理模型为基础, 利用机制性卷积积分 (convolution) 和去卷积积分 (deconvolution) 算法模拟药物制剂的口服吸收、药代动力学和药效动力学行为。采用血流灌注限速模型作为药物在体内组织分布的评估算法, 药物组织-血液分配系数 (tissue to blood partition coefficients, K_p) 是组织中药物浓度与从该组织流出血液中药物浓度之比, 是血流限速型生理模型最重要的参数, 以 Lukacova (rodgers-single) 方法计算各组织和器官的 K_p 值和组织中药物游离分数 (f_{ut}): K_p 采用 GastroPlus 中默认的 Lukacova 公式 1 和 2 进行计算:

$$K_{pu} = V_{ew} + \frac{1/X_{[D]_{iw}}}{1/X_{[D]_{ip}}} \cdot V_{iw} + \left(\frac{P \cdot V_{nit} + (0.3 \cdot P + 0.7) \cdot V_{phit}}{1/X_{[D]_{ip}}} \right) + (F_n + F_a) \cdot \left[\frac{1}{f_{up}} - 1 - \left(\frac{P \cdot V_{nlp} + (0.3 \cdot P + 0.7) \cdot V_{php}}{1/X_{[D]_{ip}}} \right) \right] \cdot RA_{ip} + (F_c) \cdot \left(\frac{K_a \cdot [AP]_T (1/X_{[D]_{iw}} - 1)}{(1/X_{[D]_{ip}})} \right) \quad (1)$$

$$K_p = K_{pu} \cdot f_{up} \quad (2)$$

其中 V_{nit} 是组织中中性脂类的百分数, V_{phit} 是组织中磷酸酯的百分数, V_{ew} 是组织中细胞外水分的百分数, V_{iw} 是组织中细胞内水分的百分数, K_a 是碱性化合物与酸性磷酸酯的结合常数, $[AP]_T$ 是每个组织中酸性磷酸酯的浓度, $X_{[D]_{iw}}$ 和 $X_{[D]_{ip}}$ 分别是中性药物在细胞内

(pH 7) 的百分数以及在血浆中 (pH 7.4) 的百分数, P 是药物在溶剂/水中分配系数, f_{up} 是药物的游离分数, RA_{ip} 是组织和血浆中白蛋白的浓度比, $F_n + F_a$ 是血浆中没有正电荷情况下药物的百分数, F_c 是血浆中有正电荷情况下药物的百分数, K_{pu} 是游离的组织与血浆的浓度比。

f_{ut} 采用公式 3 计算:

$$f_{ut} = \frac{X_{[D]_{ip}} \cdot f_{up}}{K_p \cdot X_{[D]_{it}}} \quad (3)$$

公式 3 是基于血浆、细胞外与细胞内的水中未结合的中性浓度可瞬间达到平衡的假设, 并由此获得模拟的游离浓度的校正比例。其中, $X_{[D]_{it}}$ 是血流灌注型组织中性药物在细胞内的水中 (pH 7.4) 的百分数, 或者渗透性限速组织中性药物在细胞外的水中 (pH 7.4) 的百分数。

本研究拟采用生理药代动力学理论, 通过构建药物和制剂的 PBPK 模型, 对药物在不同治疗目的器官中的浓度变化水平结合相应敏感菌的 MIC 值, 对盐酸莫西沙星的有效性进行综合评价与研究。

材料与方法

药代动力学软件 GastroPlusTM, 版本 9.0.0007, 装载模块: Basic、PBPK、IVIVC、PKPlus、Metabolism & Transport、ADMET Predictor 和 Optimization Module; 药物结构-性质关系计算软件: ADMET PredictorTM, 版本 8.0.4.6, 均为美国 Simulations Plus 公司产品。

盐酸莫西沙星 PBPK 模型的搭建与验证 具体步骤包括: ① 收集盐酸莫西沙星的理化特征及药动学参数, 基于建模参数在加载不同种属生理参数建立相应 PBPK 模型, 药物分布过程中各种属组织 K_p 值采用 Lukacova 方法计算、稳态分布体积采用 Poulin 公式结合相应组织体积、药物分配系数进行计算; 药物清除过程: 莫西沙星为肝外代谢, 肾小球滤过无法表征全部清除且莫西沙星可以快速分布到血管外间隙, 将清除定义在血液室。通过建立莫西沙星在不同种属动物体内的 PBPK 模型并依据相应给药方式的药-时曲线与文献数据对比进行建模参数验证; ② 利用 PBPK 模型加载制剂与剂量, 模拟药物在体内的过程: 采用机制性卷积积分方式搭建人体内 PBPK 品种模型, 加载不同剂型及相应给药方式, 利用模型分别对口服给药 (po) 和静脉给药 (iv) 途径的药时曲线与文献数据进行验证, 对盐酸莫西沙星 PBPK 模型的准确性进行进一步考察; ③ 计算药物在血浆及各目标组织器官中的生理药代参数 (K_p , f_{ut}), 拟合相应药-时曲线进行验证: 采用决定系数 r^2 不小于 0.8 和静脉血对应药峰浓度 (peak concentration, C_{max})、药时曲线下面积 (area under curve,

AUC) 等药代参数与测定值差异范围在 80%~125% 间^[7]、组织器官中药物浓度拟合优度采用倍数偏差以预测值与实测值的倍数比值在 1~2 间, 判断模型的准确性可被接受^[8]。

应用模型预测盐酸莫西沙星有效性水平 盐酸莫西沙星包括片剂、注射剂等剂型: 片剂规格为 0.4 g, 注射剂规格为 0.4 g:250 mL、推荐输液时间为 90 min。将盐酸莫西沙星理化参数 (表 1^[9-11]) 及给药方案输入已验证的模型中, 通过 GastroPlusTM 模拟盐酸莫西沙星进入人体后血浆及器官药物浓度随时间变化的趋势图。药效学 (pharmacodynamic, PD) 反映了抗菌药物抑制或杀灭细菌的生物学效应及疗效水平。根据作用机制, 抗感染药物分为时间依赖型和浓度依赖型, 分别采用相应特征药效学评价参数。盐酸莫西沙星属于浓度依赖型品种, 当血药浓度大于 MIC 后, 药物浓度越高, 杀菌作用越强, 药物有效性水平采用 AUC_{0-24h}/MIC 进行表征^[12]。根据《抗菌药物药代动力学/药效学理论临床应用专家共识》, 对于革兰阴性菌引起的感染, $AUC_{0-24h}/MIC \geq 125$ 杀菌效果较好, 并可有效减少细菌产生耐药性; 对于革兰阳性菌, AUC_{0-24h}/MIC 值在 30~40 可达到有效的治疗效果。通过 AUC_{0-24h}/MIC 值对盐酸莫西沙星有效性进行评价。

Table 1 Physicochemical data of moxifloxacin. pK_a : Dissociation constants; lgP : Apparent partition coefficient; CL: Clearance rate; P_{eff} : Effective permeability

Physicochemical parameter	Data	Source
Molecular mass	401.44	[9]
Solubility/mg·mL ⁻¹	27.50	[10]
pK_a	6.3 (acid)	[11]
	9.3 (base)	
lgP	1.9	[11]
Mean precipitation time/s	900	Gastroplus default
Diffusion coefficient/cm ² ·s ⁻¹	0.75×10^5	Gastroplus default
Partical size/g·mL ⁻¹	1.2	Gastroplus default
CL/mL·min ⁻¹ ·kg ⁻¹	7.871	Estimated by ADMET Predictor TM
Human $P_{eff}/cm \cdot s^{-1}$	1.05×10^{-4}	Estimated by ADMET Predictor TM

结果

1 盐酸莫西沙星 PBPK 模型的建立与验证

利用模型分别计算盐酸莫西沙星以静脉给药方式在大鼠、兔和比格犬的药-时曲线并与文献^[13-15]比较, 决定系数 r^2 分别为 0.909、0.937 和 0.811; AUC_{0-t} 预测值与文献结果的比值分别为: 106.7%、95.8% 和 97.8%, 模型相应参数准确性通过验证。

根据《中国居民营养与慢性病状况报告 (2020 年)》中生理参数建立人体内 PBPK 模型, 计算盐酸莫西沙星

片和盐酸莫西沙星注射液的体内药时曲线结果并与文献比较^[16,17] (图 1), 显示口服给药和静脉给药途径, 模型计算和文献结果间的决定系数分别为 0.863、0.830。均大于 0.8, 静脉给药后 AUC_{0-24h} 的预测值和实测值分别为 39.438 和 41.097 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, C_{max} 预测值与实测值分别为 4.590 和 5.733 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。口服给药后 AUC_{0-24h} 的预测值和实测值分别为 41.925 和 36.957 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, C_{max} 预测值与实测值分别为 3.019 和 3.052 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 预测值均在实测值的 80%~125% 内, 模型计算不同制剂药-时曲线的准确性通过验证。

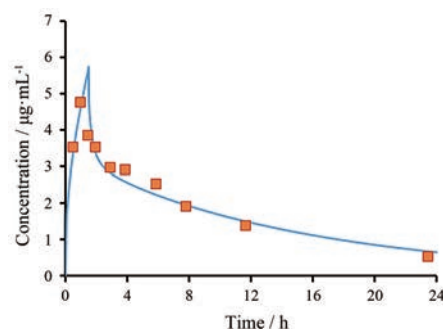


Figure 1 Physiologically based pharmacokinetics (PBPK) model-validation results for *in vivo* data of moxifloxacin administration in human (iv). The square represents the results of the corresponding blood concentration time points in the literature, and the curve is the blood concentration curve calculated by the model

2 盐酸莫西沙星在各组织器官中药物浓度计算与有效性评价

采用 Lukacova 方法计算盐酸莫西沙星在不同组织器官 K_p 及 f_{ut} (表 2), 用于拟合剂量 400 mg 单次给药 24 h 包括静脉血、肺、脑、脾、皮肤及生殖系统中的莫西沙星药物浓度曲线, 结果见图 2。腹腔感染涉及的器官包括肝脏、脾脏和肾脏等, 其中脾脏 0~24 h 内的莫西沙星药物浓度水平最低, 由于腹腔感染采用同一病原菌作为 PD 标准, 因此选用脾脏的药物浓度曲线作为腹腔感染的表征; 由于模型无法准确鼻窦药物浓度, 采用脑部整体药物浓度代替。

根据各器官的药-时曲线, 分别计算不同给药方式的 AUC_{0-24h} 及 C_{max} 。相同剂量下静脉给药途径具有更快的达峰时间、更高的 C_{max} 及 AUC_{0-24h} 水平 (表 3)。

Table 2 The K_p and f_{ut} values of moxifloxacin in tissues and organs

Tissue/organ	K_p	f_{ut}
Lung	1.588	0.289
Skin	1.727	0.266
Spleen	2.071	0.222
Reproductive organ	2.542	0.181
Brain	2.720	0.169

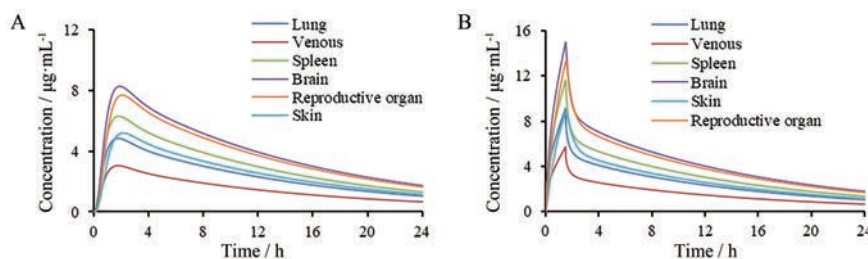


Figure 2 Concentration prediction of moxifloxacin in different tissues in healthy subjects after *po* (A) or *iv* (B)

Table 3 The pharmacokinetic parameters of moxifloxacin in human receiving moxifloxacin oral and intravenous injection

Organ	AUC _{0-24h} /μg·mL ⁻¹ ·h ⁻¹		C _{max} /μg·mL ⁻¹	
	<i>iv</i>	<i>po</i>	<i>iv</i>	<i>po</i>
Venous return	41.10	36.96	5.73	3.05
Lung	63.24	58.67	9.08	4.84
Skin	70.66	63.51	8.90	5.19
Spleen	85.03	76.45	11.67	6.32
Reproductive organ	104.08	93.56	13.35	7.68
Brain	111.58	100.32	14.98	8.28

采用文献^[18,19]数据对PBPK模型计算单次静脉给药400 mg对应肺部和生殖系统(子宫)中莫西沙星24 h药物浓度-时间曲线进行验证考察,以倍数偏差小于2.0为标准判断:肺部AUC_{0-24h}的预测值和实测值分别为65.24和98.37 μg·mL⁻¹·h⁻¹,倍数比值1.51,同组静脉血AUC_{0-24h}的预测值和实测值分别为41.10和58.72 μg·mL⁻¹·h⁻¹,倍数比值1.43;生殖器官(子宫)AUC_{0-24h}的预测值和实测值分别为104.08和71.90 μg·mL⁻¹·h⁻¹,倍数比值1.45,同组静脉血AUC_{0-24h}的预测值和实测值分别为41.10和39.76 μg·mL⁻¹·h⁻¹,倍数比值1.03;模型在相应组织器官中与同步静脉血中的药物浓度曲线均通过验证。

各病原菌对盐酸莫西沙星的MIC敏感值不同,选取各组织器官对应MIC值最高的病原菌作为该器官PD评价标准。将各药时曲线对应AUC_{0-24h}与MIC的比值作为盐酸莫西沙星有效性的评价依据,根据表4^[20,21],相同剂量单次给药静脉注射制剂在各治疗目的器官的有效性口服制剂基本一致。

Table 4 The AUC_{0-24h}/MIC values of moxifloxacin in human receiving moxifloxacin oral and intravenous injection. (+): Gram positive bacteria; (-): Gram negative bacteria. MIC: Minimum inhibitory concentration

Disease	Pathogenic bacterium	Organ	MIC ₉₀ /mg·L ⁻¹	AUC _{0-24h} /MIC	
				<i>iv</i>	<i>po</i>
Community-acquired bacterial pneumonia	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (+)	Lung	0.25 ^[20]	253	235
Acute bacterial sinusitis	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (+)	Paranasal sinuses/brain	0.25 ^[20]	446	401
Complicated skin and skin structure infection	<i>Enterobacter cloacae</i> (-)	Skin	2 ^[20]	35	32
Intra-abdominal infections	<i>Enterococcus faecalis</i> (+)	Abdominal cavity/spleen	8-16 ^[20]	5-11	5-10
	<i>Staphylococcus aureus</i> (+)		0.12 ^[20]	709	637
Pelvic inflammatory disease	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (-)	Reproductive organ	0.015 ^[20]	6 987	6 237
Plague	<i>Yersinia pestis</i> (-)	Venous return	0.06-0.25 ^[21]	164-685	148-616

讨论

根据药品说明书的适应症范围结合上述结果,盐酸莫西沙星用于肺部感染、细菌性鼻窦炎、生殖系统感染和鼠疫等感染性治疗时:规格400 mg剂量注射制剂和口服制剂的有效性水平基本一致,剂型间差异处于80%~125%内;在用于皮肤和腹腔感染的治疗:建议在病原体鉴定的基础上参考最新抗感染药物对病原菌的药敏实验结果进行用药方案的调整与完善,以保证制剂的有效性水平和降低耐药的发生概率。本研究中采用的病原菌MIC值为文献报道来源,在实际应用中应根据实测或细菌耐药监测结果进行动态调整,以获得更好的制剂有效性结果。基于模型计算制剂在体内的ADME机制,亦可对影响有效性水平的关键质控标准限度合理性进行评价,本研究中,利用模型计算口服制剂在体内的累计吸收量和渗透量,通过与制剂溶出特征比较,证实当前质控标准中相应限度远满足药物吸收和渗透的阈值水平,非属有效性保证限度,更多从生产一致性水平波动控制的目的而约束。

利用生理药代动力学模型将PK/PD的药代药效学分析外推至相应目的器官,与抗感染药物的药理药效特征相匹配,可更为准确地对药物有效性水平进行描述。通过建立品种的生理药代动力学模型,将制剂特征、给药方式、特殊用药人群(儿童、老年人、肝、肾功能异常人群)的特征以相应参数值的方式进行加载和运算,可更加直接准确地评价制剂或其他因素在不同生理特征人群中的药物有效性水平。该研究方法思路给予药物和制剂的研究者、药品监管者有利的数据

工具支持。与所有基于算法模拟的研究方法一样, 药物及制剂的生理药代动力学模型的准确性, 依赖于数据的验证与参数校正工作, 这也是保证相关工作准确高效的重要根本所在。

作者贡献: 高婕, 模型构建和文章撰写; 冯芳, 实验设计支持; 王立新和崇小萌, 实验设计和数据支持; 王晨和尹利辉, 实验设计和软件支持。

利益冲突: 所有作者声明本文无任何利益冲突。

References

- [1] Hunter A. Moxifloxacin [J]. *Chin J Pract Intern Med (中国实用内科杂志)*, 2002, 22: 635-638.
- [2] Stass H, Kubitzka D. Pharmacokinetics and elimination of moxifloxacin after oral and intravenous administration in man [J]. *Antimicrob Chemother*, 1999, 43: 83-90.
- [3] Wang SM, Zhou H, Guo SJ, et al. Bioequivalence and safety evaluation of moxifloxacin hydrochloride tablets in healthy volunteers [J]. *Chin J Clin Pharmacol (中国临床药理学杂志)*, 2015, 31: 2414-2416, 2436.
- [4] Yu MM, Gao ZW, Chen XY, et al. Predicting pharmacokinetics of anti-cancer drug, famitinib in human using physiologically based pharmacokinetic model [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2014, 49: 1684-1688.
- [5] Jones H, Rowland K. Basic concepts in physiologically based pharmacokinetic modeling in drug discovery and development [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2013, 2: 63-75.
- [6] Law F, He SX. The development and application of physiologically based pharmacokinetic modelling [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 1997, 32: 151-160.
- [7] Tsume Y, Amidon GL. The biowaiver extension for BCS class III drugs: the effect of dissolution rate on the bioequivalence of BCS class III immediate-release drugs predicted by computer simulation [J]. *Mol Pharm*, 2010, 7: 1235-1243.
- [8] Li G, Wang K, Chen R, et al. Simulation of the pharmacokinetics of bisoprolol in healthy adults and patients with impaired renal function using whole-body physiologically based pharmacokinetic modeling [J]. *Pharmacol Acta*, 2012, 33: 1359-1371.
- [9] Charoo NA, Abdallah DB, Parveen T, et al. Biowaiver monograph for immediate-release solid oral dosage forms: moxifloxacin hydrochloride [J]. *J Pharm Sci*, 2020, 109: 2654-2675.
- [10] Benet LZ, Broccatelli F, Oprea TI. BDDCS applied to over 900 drugs [J]. *AAPS J*, 2011, 13: 519-547.
- [11] Lemaire S, Tulkens PM, van Bambeke F. Contrasting effects of acidic pH on the extracellular and intracellular activities of the anti-gram-positive fluoroquinolones moxifloxacin and delafloxacin against *Staphylococcus aureus* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55: 649-658.
- [12] Zhang J, Lv Y, Yu KJ, et al. Expert consensus on the clinical application of antimicrobial pharmacokinetics/pharmacodynamics theory [J]. *Chin J Tuberc Respir Dis (中华结核和呼吸杂志)*, 2018, 41: 409-446.
- [13] Czyzski A, Sokol A, Szalek E. HPLC method for determination of moxifloxacin in plasma and its application in pharmacokinetic analysis [J]. *J Liquid Chromatogr Related Technol*, 2017, 40: 8-12.
- [14] Varon F, Bovaira MJ, Espuny A, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic integration of moxifloxacin in rabbits after intravenous, intramuscular and oral administration [J]. *J Vet Pharmacol Ther*, 2005, 28: 343-348.
- [15] Siefert HM, Domdey-Bette A, Henninger K, et al. Pharmacokinetics of the 8-methoxyquinolone, moxifloxacin: a comparison in humans and other mammalian species [J]. *J Antimicrob Chemother*, 1999, 43: 69-76.
- [16] Zhou LX. Pharmacokinetics and Bioequivalence of Moxifloxacin Hydrochloride Tablets in Chinese Healthy Volunteers After Fasting and Fed Conditions (盐酸莫西沙星片在中国健康志愿者体内空腹和餐后的药动学和生物等效性) [D]. Hefei: Anhui Medical University, 2018.
- [17] Wise R, Andrews JM, Marshall G, et al. Pharmacokinetics and inflammatory-fluid penetration of moxifloxacin following oral or intravenous administration [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1999, 43: 1508-1510.
- [18] Stass H, Kubitzka D, Aydeniz B, et al. Penetration and accumulation of moxifloxacin in uterine tissue [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2008, 102: 132-136.
- [19] 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: 558-562.
- [20] Milatovic D, Schmitz FJ, Brisse S, et al. *In vitro* activities of sitafloxacin (DU-6859a) and six other fluoroquinolones against 8 796 clinical bacterial isolates [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000, 44: 1102-1107.
- [21] Louie A, Heine HS, VanScoy B, et al. Use of an *in vitro* pharmacodynamic model to derive a moxifloxacin regimen that optimizes kill of *Yersinia pestis* and prevents emergence of resistance [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55: 822-830.