第36卷第6期 河北科技大学学报 Vol. 36, No. 6
2015年12月 Journal of Hebei University of Science and Technology Dec. 2015

文章编号:1008-1542(2015)06-0606-07 doi:10.7535/hbkd.2015yx06009

阿奇霉素纳米晶体片剂的制备及其质量评价

戎欣玉[1,2],高 倩[1],陈 涛[3],王耀飞[1],安 培[1]

(1.河北科技大学化学与制药工程学院,河北石家庄 050018;2.河北省药物化工工程技术研究中心,河北石家庄 050018;3.上海凡默谷信息技术有限公司,上海 210000)

摘 要:以纳米晶体技术为基础制备阿奇霉素纳米晶体片剂,以期提高阿奇霉素的溶出度。采用介质研磨法制备阿奇霉素纳米晶体,在此基础上制备阿奇霉素纳米晶体片剂。参考《中华人民共和国药典》对其质量进行评价,采用桨法测定溶出度,HPLC法测定含量和有关物质。通过影响因素试验、加速试验及留样试验,考察片剂的稳定性。自制阿奇霉素纳米晶体片剂符合《中华人民共和国药典》2010版二部附录片剂项下要求,溶出度较上市片剂显著提高。影响因素试验结果表明,自制片剂对高温和强光较稳定,但对环境湿度较为敏感。加速试验及留样试验结果表明,自制片剂6个月内较为稳定,贮存时应置于密闭、干燥阴凉处。

关键词:生物药物学;阿奇霉素;纳米晶体;片剂;溶出度;稳定性试验

中图分类号:R944.9 **文献标志码**:A

Preparation and evaluation of tablets of azithromycin nanocrystals

RONG Xinyu[1,2], GAO Qian[1], CHEN Tao[3], WANG Yaofei[1], AN Pei[1]

(1. School of Chemical and Pharmaceutical Engineering, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang, Hebei 050018, China; 2. Hebei Research Center of Pharmaceutical and Chemical Engineering, Shijiazhuang, Hebei 050018, China; 3. Shanghai PharmoGo Company Limited, Shanghai 210000, China)

Abstract: In order to improve the dissolution of azithromycin, azithromycin nanocrystals tablets are studied based on the nanocrystal technology. The media milling method is employed to prepare azithromycin nanocrystals, from which azithromycin nanocrystals tablets are made. The quality of the tablets is evaluated referring to Chinese Pharmacopoeia, the dissolution rates are measured by paddle method, and the content and related substances are determined by HPLC. The stabilities are investigated by impact factors test, short-time test and retention samples test. The results show that the quality of the homemade tablets meets the requirements of tablets in Appendix of volume Ⅱ of Chinese Pharmacopoeia (2010), and their dissolution rates increases significantly compared with the reference preparations. Impact factors test indicates that the homemade tablets are stable in the condition of high temperature or strong light but sensitive to environmental humidity. Short-time test and retention samples test results show that the homemade tablets are stable within 6 months, so they should be sealed and stored in a cool dry place.

Keywords: biological medicine; azithromycin; nanocrystals; tablets; dissolution; stability test

收稿日期:2015-02-24;修回日期:2015-06-01;责任编辑:张士莹

基金项目:河北省人力资源和社会保障厅留学人员科技活动择优项目

作者简介:戎欣玉(1962—),女,河北石家庄人,教授,硕士,主要从事药物制剂及药物质量方面的研究。

E-mail:rongxy@163.com

戎欣玉,高 倩,陈 涛,等.阿奇霉素纳米晶体片剂的制备及其质量评价[J].河北科技大学学报,2015,36(6):606-612.

RONG Xinyu, GAO Qian, CHEN Tao, et al. Preparation and evaluation of tablets of azithromycin nanocrystals[J]. Journal of Hebei University of Science and Technology, 2015, 36(6): 606-612.

阿奇霉素（azithromycin，AZM）为 15 元氮杂大环内酯类抗生素[1]，抗菌谱广，不仅对革兰氏阳性球菌、厌氧菌、支原体、衣原体有作用，对一些革兰氏阴性菌，包括淋球菌、流感嗜血杆菌等也有较好的抗菌作用，具有低溶解度和高渗透性，是典型的生物药剂学分类系统Ⅱ类药物。阿奇霉素的生物利用度约为 37%[2-3]，其低溶解度是影响人体吸收的主要原因。目前，国内外制药领域提高药物溶解性能常采用的方法是将药物成盐或制成前药，制剂方法包括采用包合技术、使用混合溶剂、将药物微粉化以及制备载体类纳米制剂等[4-6]。但是常用的传统方法诸如将药物成盐的方法应用范围较窄，只适用于一些难溶性弱酸或弱碱类药物，制成前药开发的产品常存在生物利用度低、不稳定等问题[7]。

纳米晶体技术，即制备纳米药物晶体，是一种新颖的增加难溶性药物[8-9]溶解度的药剂学途径。根据 Noyes-Whitney 和 Freundlich-Ostwald 方程，通过降低药物粒径至纳米级，可显著增加药物饱和溶解度和溶出速率[10-12]，从而提高其生物利用度。目前发达国家已开发上市了数个纳米药物晶体制剂品种，显示出良好的发展前景和市场潜力[13-14]。

本实验采用介质研磨法制备了阿奇霉素纳米晶体，在此基础上制备了阿奇霉素纳米晶体片剂，并对纳米晶体片剂的质量进行了评价[15-16]。

1　设备与试剂

QM-3SP04 型行星式球磨机（南京大学仪器厂提供），Nano-S90 型激光粒度测定仪（英国马尔文仪器公司提供），LGJ-10 型冷冻干燥机（北京四环科学仪器厂提供），RCZ-8A 型智能药物溶出度测定仪（天津大学精密仪器厂提供），LC3000 型高效液相色谱仪（北京恒通科技有限公司提供），SHH-250G 型光照培养箱（重庆惠达试验仪器有限公司提供），DH4000A 型电热恒温培养箱（天津泰斯特仪器有限公司提供），KF-1 型水分测定仪（上海安亭科学仪器厂提供），DP30A 单冲压片机（北京国药龙立科技有限公司提供）。

阿奇霉素（药用，质量分数为 97.3%，湖北恒硕化工有限公司提供），阿奇霉素片剂（市售，规格为 125 mg/片，石药集团欧意药业有限公司提供），十二烷基硫酸钠（SDS，天津市大茂化学试剂厂提供），交联聚乙烯吡咯烷酮（PVPP，上海德祥医药技术有限公司提供），微晶纤维素（MCC，山东光大科技发展有限公司提供），乳糖（郑州康源化工产品有限公司提供），硬脂酸镁（天津市永大化学试剂有限公司提供），磷酸氢二钾（北京益利精细化学品有限公司提供），磷酸（烟台欧利国际贸易有限公司提供），卡尔-费休氏试液（天津市赛孚瑞科技有限公司提供），以上试剂均为市售分析纯；乙腈（色谱纯，Oceanpak Alexative Chemical 有限公司提供）；实验室用水为双重蒸馏水。

2　制备方法

2.1　阿奇霉素纳米晶体的制备

采用介质研磨法制备阿奇霉素纳米混悬液[17]，冷冻干燥后得到 AZM 纳米晶体粉末，测定含量及粒径后备用。

2.2　片剂的制备

称取 AZM 纳米晶体粉末适量，崩解剂 PVPP 为总处方量的 6%（质量分数，下同），填充剂 MCC 为 15%，乳糖为 33%，润滑剂硬脂酸镁为 1%。将各辅料分别研细，过 180 μm（80 目）筛，混合，最后加入润滑剂，采用粉末直接压片，制成片重为（0.30±0.01）g、规格为 125 mg 的 AZM 纳米晶体片剂。

3　阿奇霉素纳米晶体片剂的质量评价

3.1　阿奇霉素纳米晶体的形态及粒径

称取适量 AZM 纳米晶体，置于 100 mL 烧杯中，加适量蒸馏水后超声分散成均匀混悬液，采用激光粒度分布仪对制备的 AZM 纳米晶体进行粒度测定。分别取适量 AZM 原料药及纳米晶体，加蒸馏水超声分散 3 min。从混悬液中部用毛细管吸取部分样品置于载玻片上，自然晾干，喷金后用光学显微镜观察并采用扫描电镜对原料药和纳米晶体进行形态学分析。

3.2 片剂质量检查

参照《中华人民共和国药典》2010版二部附录片剂项下[18]的规定，检查片剂的外观、硬度、脆碎度、质量差异及崩解时限。

3.3 水分测定

取本品适量，混匀，精密称定，参照《中华人民共和国药典》2010版水分测定法测定。

3.4 溶出度测定

考察3批自制AZM纳米晶体片剂和参比制剂(市售阿奇霉素片剂)在pH值为1.2，4.0，6.0及蒸馏水4种溶出介质中的溶出效果。将蒸馏水经脱气处理后，分别配制pH值为1.2的盐酸溶液、醋酸盐缓冲溶液、磷酸盐缓冲溶液及蒸馏水500 mL作为溶出介质，搅拌桨转速为100 r/min，水浴温度为(37±0.5)℃。待温度稳定后，分别向各溶出杯中投入自制制剂和参比制剂，在指定时间点(1，3，7，10，15，20，30，45，60 min)取样5 mL，过滤，同时补加5 mL新鲜介质。将滤液适当稀释，采用HPLC法记录色谱图及峰面积，计算溶出量并绘制药物的溶出曲线，每个样品平行测定6次。

液相色谱条件如下。色谱柱：Sepax BR C_{18}柱(250 mm×4.6 mm，5 μm，pH值耐受范围为1.5～10)；流动相：0.05 mol/L磷酸氢二钾溶液(用体积分数为20%的磷酸溶液调节pH值至8.2)：乙腈为45 ：55(体积比)；柱温：室温；检测波长：210 nm；流速：1 mL/min；进样量：50 μL。

3.5 含量及有关物质测定

测定3批自制阿奇霉素纳米晶体片剂的AZM含量及有关物质。取自制AZM纳米晶体片剂10片，精密称定，研细。精密称取适量(相当于阿奇霉素0.1 g)置于50 mL容量瓶中，加适量流动相使其溶解，超声10 min，用流动相稀释至刻度，摇匀，静置。过滤，弃去初滤液，取续滤液备用。按上述色谱条件进样50 μL，记录色谱图。另取AZM对照品适量，同法测定。按外标法以峰面积计算AZM片剂中的药物含量。

另取本品细粉适量，加流动相使AZM溶解并制成每1.0 mL含AZM 10 mg的溶液，过滤，取续滤液作为供试品溶液。精密量取1.0 mL，置于100 mL量瓶中，用流动相稀释至刻度，摇匀，作为对照品溶液。进样50 μL，记录色谱图，按主成分自身对照法计算，AZM有关物质总量不得大于1.0%。

色谱条件同3.4。

4 阿奇霉素纳米晶体片剂的初步稳定性研究

4.1 影响因素试验

4.1.1 高温试验

取自制AZM纳米晶体片剂，裸露置于开口洁净容器中，于60 ℃下放置10天，于第5天和第10天取样，对含量、有关物质、溶出度(45 min)及水分进行检测，考察结果与0天试验结果进行对比。

4.1.2 高湿试验

取自制AZM纳米晶体片剂，裸露置于开口恒湿密闭容器中，在25 ℃、湿度RH值为92.5%的条件下放置10天，于第5天和第10天取样，对含量、有关物质、溶出度(45 min)及水分进行检测，考察结果与0天试验结果进行对比。

4.1.3 强光照射试验

取自制AZM纳米晶体片剂，裸露置于开口光照培养箱内，在照度为(4 500±500)Lx条件下放置10天，于第5天和第10天取样，对含量、有关物质、溶出度(45 min)及水分进行检测，考察结果与0天试验结果进行对比。

4.2 加速试验

取3批AZM纳米晶体片剂，按市售包装，置于恒温培养箱内，在温度为(40±2)℃，RH值为(75±5)%的条件下放置6个月。试验期间，于第1，2，3，6月末分别取样，对含量、有关物质、溶出度(45 min)及水分进行检测，考察结果与0个月试验结果进行对比。

4.3 留样试验

取3批AZM纳米晶体片剂，按市售包装，置于恒温培养箱内，在温度为(25±2)℃，RH值为(60±10)%的条件下放置。试验期间，于第0，3，6月末取样一次，对含量、有关物质、溶出度(45 min)及水分进行检测，

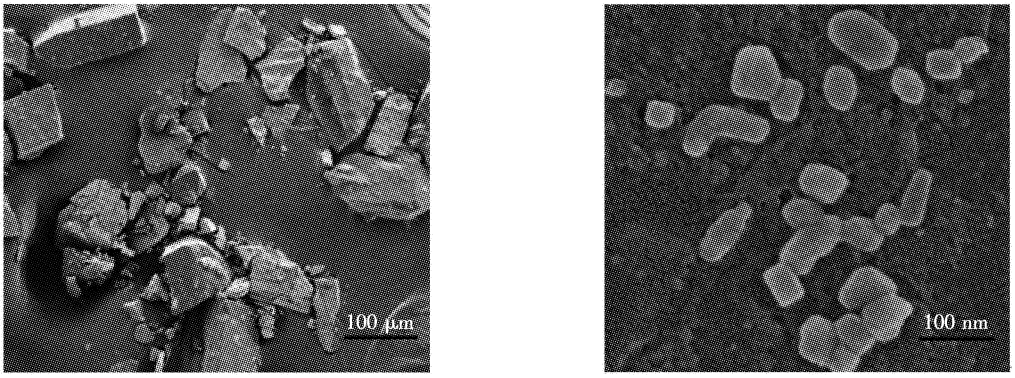
考察结果与 0 个月试验结果进行对比。

5　结　果

5.1　质量评价结果

5.1.1　形态及粒径

图 1 为 AZM 原料药及纳米晶体扫描电镜图，图 2 为 AZM 纳米晶体的粒度分布图[17]。结果显示，原料药以不规则的块状晶体形式存在，平均粒径约为 100 μm；纳米晶体呈现较规则的长方体形，粒径降至 150 nm 左右，且粒度分布较为均匀。测得平均粒径为 165 nm，大部分的颗粒粒度分布在 100～300 nm 内，PI 为 0.157，分散性良好。



a) 原料药　　b) 纳米晶体

图 1　AZM 原料药及纳米晶体扫描电镜图[17]

Fig. 1　Scanning electron micrographs of API and nanocrystals of AZM[17]

5.1.2　片剂质量

本品完整光洁，色泽均匀，硬度、脆碎度、装量差异及崩解时限测定结果见表 1，均符合《中华人民共和国药典》规定。

表 1　AZM 纳米晶体片剂的质量检查（n=3）

Tab. 1　Quality of tablets of AZM nanocrystals (n=3)

批号	硬度/(kg·cm^{-2})	脆碎度/%	质量差异/%	崩解时限/s
第 1 批	4.88	0.25	2.52	242
第 2 批	4.24	0.48	2.53	243
第 3 批	6.02	0.40	2.64	251

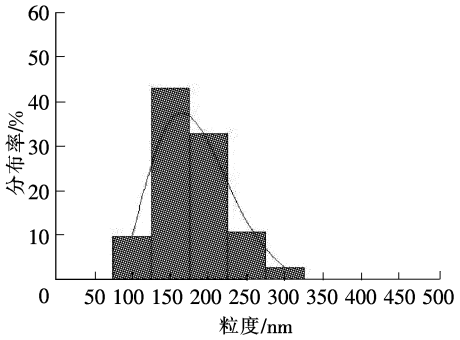


图 2　AZM 粒度分布图

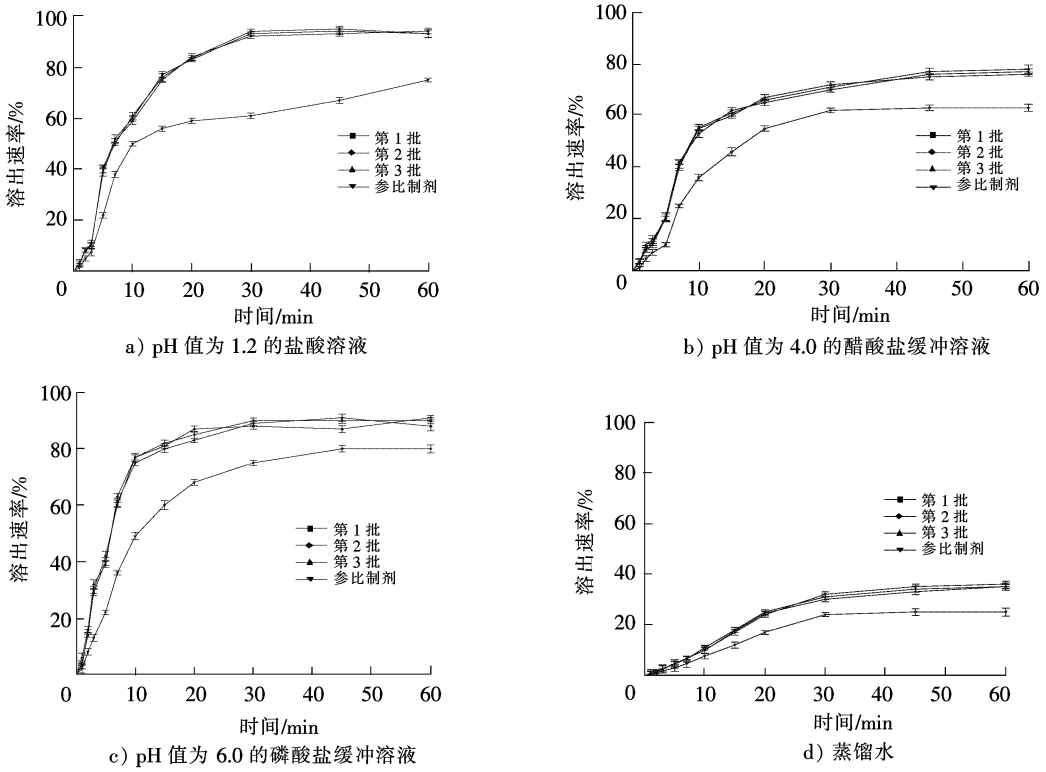
Fig. 2　Particle size distribution of AZM

5.1.3　水分

3 批片剂内容物平均水分含量为 0.97%（质量分数，下同），未超过 6%，符合《中华人民共和国药典》要求。

5.1.4　溶出度

自制制剂与参比制剂分别在 pH 值为 1.2 的盐酸溶液、pH 值为 4.0 的醋酸盐缓冲溶液、pH 值为 6.0 的磷酸盐缓冲液、蒸馏水中的溶出度测定结果见图 3。结果表明：45 min 时，在 4 种溶出介质中，AZM 纳米晶体片剂的溶出总量和溶出速率均优于市售片剂，自制片剂在 pH 值为 1.2 的盐酸溶液、pH 值为 6.0 的磷酸盐缓冲液中，20 min 时溶出度均能达到 80%以上，而市售片剂均低于 60%，自制制剂能显著提高 AZM 的溶解度和溶出度；3 批制剂的体外溶出曲线相似，表明制剂处方工艺的重现性良好。



a) pH值为1.2的盐酸溶液　b) pH值为4.0的醋酸盐缓冲溶液

c) pH值为6.0的磷酸盐缓冲溶液　d) 蒸馏水

图3 自制制剂与参比制剂的溶出曲线(n=6)

Fig. 3 Dissolution curve of homemade formulations and reference formulations (n=6)

5.1.5 制剂含量及有关物质含量

测定3批自制制剂的AZM含量及有关物质结果见表2。由表2可知,3批制剂含量较均匀,杂质含量符合要求。

表2 AZM纳米晶体片剂的含量及有关物质测定(n=3)

Tab. 2 Content and related substances of tablets of AZM nanocrystals (n=3)

批号	标示量/%	w(有关物质)/%
第1批	99.66	0.72
第2批	100.83	0.56
第3批	99.21	0.69

5.2 稳定性研究结果

5.2.1 影响因素试验

高温试验结果见表3。结果表明,供试品在经过60 ℃的高温试验后,片剂含量、水分、溶出度及有关物质未发生明显变化。样品经40 ℃高温试验后,内容物含量、水分、溶出度及有关物质未发生明显变化。

表3 AZM纳米晶体片剂高温(40 ℃,60 ℃)试验

Tab. 3 High temperature test of tabltes of AZM nanocrystals (40 ℃,60 ℃)

温度/℃	时间/d	性状	标示量/%	w(有关物质)/%	溶出度/%	w(水分)/%
—	0	光洁美观	99.89	0.49	91.1	0.88
60	5	光洁美观	99.13	0.61	90.2	0.81
	10	光洁美观	98.27	0.59	89.7	0.74
40	5	光洁美观	98.66	0.58	90.3	0.87
	10	光洁美观	99.32	0.72	91.6	0.80

高湿试验结果见表4。结果表明,供试品在RH值为92.5%的环境湿度下放置10天,水分含量变化超过6.0%,含量、溶出度及有关物质未发生明显变化。降低湿度至75%并同法进行试验,样品经RH值为75%的高湿试验后,水分略有变化,含量、溶出度及有关物质均未发生明显变化。

表 4　AZM 纳米晶体片剂高湿(RH 值为 92.5%，75%)试验

Tab. 4　Humidity test of tabltes of AZM nanocrystals (RH 92.5%，75%)

相对湿度/%	时间/ d	性状	标示量/%	w(有关物质)/%	溶出度/%	w(水分)/%
—	0	光洁美观	99.89	0.49	91.1	0.88
92.5	5	光洁美观	98.66	0.82	91.2	2.89
	10	光洁美观	97.33	0.86	90.0	7.17
75	5	光洁美观	97.56	0.75	89.7	2.31
	10	光洁美观	98.11	0.79	88.4	3.66

强光照射试验结果见表 5。结果表明，样品经强光照射后，外观、含量、水分、溶出度及有关物质基本稳定，未发生明显变化。

表 5　AZM 纳米晶体片剂光照(4 500 Lx)试验

Tab. 5　Light test of tabltes of AZM nanocrystals (4 500 Lx)

时间/d	性状	标示量/%	w(有关物质)/%	溶出度/%	w(水分)/%
0	光洁美观	99.89	0.49	91.1	0.88
5	光洁美观	99.73	0.63	88.6	0.91
10	光洁美观	99.19	0.76	90.7	0.70

5.2.2　加速试验

加速试验结果见表 6。结果表明，样品在经 6 个月加速试验后，外观完整光洁，色泽均匀；含量、溶出度、水分等指标基本稳定，有关物质略有增加，但均符合《中华人民共和国药典》规定。

表 6　AZM 纳米晶体片剂加速试验(n=3)

Tab. 6　Short-time test of tabltes of AZM nanocrystals (n=3)

批号	时间/月	性状	标示量/%	w(有关物质)/%	溶出度/%	w(水分)/%
第 1 批	0	光洁美观	99.89	0.49	91.1	0.88
	1	光洁美观	99.62	0.56	90.8	0.89
	2	光洁美观	99.04	0. 59	90.3	0.87
	3	光洁美观	98.85	0.66	88.6	0.91
	6	光洁美观	98.79	0.69	89.7	0.97
第 2 批	0	光洁美观	99.60	0.53	90.1	0.84
	1	光洁美观	99.28	0.58	91.3	0.82
	2	光洁美观	99.11	0.62	89.8	0.92
	3	光洁美观	98.73	0.69	88.9	0.99
	6	光洁美观	98.66	0.87	91.1	1.14
第 3 批	0	光洁美观	99.34	0.55	88.8	0.68
	1	光洁美观	100.31	0.65	89.6	0.85
	2	光洁美观	99.77	0.73	88.9	0.91
	3	光洁美观	98.87	0.70	90.2	0.99
	6	光洁美观	99.32	0.84	91.4	1.07

5.2.3　留样试验

留样试验结果见表 7。结果表明，样品在经 6 个月留样试验后，外观均完整光洁，色泽均匀；含量、溶出度、水分、有关物质等未发生明显变化。

表 7　AZM 纳米晶体片剂留样试验(n=3)

Tab. 7　Retention samples test of tabltes of AZM nanocrystals (n=3)

批号	时间/月	性状	标示量/%	w(有关物质)/%	溶出度/%	w(水分)/%
第 1 批	0	光洁美观	99.89	0.49	91.1	0.88
	3	光洁美观	99.59	0.56	91.8	0.77
	6	光洁美观	99.42	0.59	89.5	0.84
第 2 批	0	光洁美观	99.56	0.55	90.3	0.71
	3	光洁美观	98.78	0.62	89.9	0.82
	6	光洁美观	99.12	0.74	88.5	0.94
第 3 批	0	光洁美观	101.17	0.44	89.6	0.86
	3	光洁美观	99.85	0.55	90.3	1.06
	6	光洁美观	99.71	0.69	91.1	1.28

6 结 论

阿奇霉素是难溶性药物，生物利用度较低。据报道，纳米晶体技术是改善难溶性药物溶解度的药剂学途径之一[19-20]。本实验以纳米晶体技术为基础制备了阿奇霉素纳米晶体片剂，水分、装量差异、片剂含量、有关物质含量均符合要求，且较市售片剂的溶出度显著提高，有利于提高生物利用度。初步稳定性试验结果表明，自制片剂置于阴凉干燥处密封保存，稳定性较好。在后续的研究中，将对阿奇霉素纳米晶体片剂在9，12，18，24，36个月的稳定性继续进行考察，同时将对动物体内吸收情况加以探讨，为后续开发提供依据。

参考文献/References：

[1] 于连华. 阿奇霉素的合理应用[J]. 临床合理用药，2010，23(3)：63-64.
YU Lianhua. Rational use of azithromycin[J]. Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use，2010，23(3)：63-64.

[2] EHNHAGE A，RAUTIAINEN M，FANG A F，et al. Pharmacokinetics of azithromycin in serum and sinus fuid after administration of extended-release and immediate-release formulations in patients with acute bacterial sinusitis [J]. International Journal of Antimicrobial Agents，2008，31：561-566.

[3] MÜLLER R H，SCHMIDT S，BUTTLE I，et al. SolEmuls-novel technology for the formulation of i. v. emulsions with poorly soluble drugs[J]. International Journal of Pharmaceutics，2004，269：293-302.

[4] SERAJUDDIN A T M. Salt formation to improve drug solubility[J]. Advanced Drug Delivery Reviews，2007，59：603-616.

[5] BINDERUP E，BJORKLING F，HJARNAA P，et al. EB1627：A soluble prodrug of the potent anticancer cyanoguanidine CHS828[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters，2005，15：2491-2494.

[6] XI Han，GHOROI C，DANIEL T，et al. Simultaneous micronization and surface modification for improvement of flow and dissolution of drug particles[J]. International Journal of Pharmaceutics，2011，415：185-195.

[7] 王廉卿，戎欣玉，刘魁，等. 纳米药物晶体的制备技术及其应用[J]. 河北科技大学学报，2014，35(4)：339-348.
WANG Lianqing，RONG Xinyu，LIU Kui，et al. Preparation technologies and applications of poorly-soluble drug nanocrystals[J]. Journal of Hebei University of Science and Technology，2014，35(4)：339-348.

[8] 郑爱萍，石靖. 纳米晶体药物研究进展[J]. 国际药学研究杂志，2012，39(3)：177-183.
ZHENG Aiping，SHI Jing. Research progress in nanocrystal drugs[J]. Journal of International Pharmaceutical Research，2012，39(3)：177-183.

[9] 蔡霞，刘春燕，吕慧侠. 纳米药物制备工艺与设备研究进展[J]. 机电信息，2011(8)：5-11.
CAI Xia，LIU Chunyan，LYU Huixia. Research progress in nano-drug preparation technology and equipment[J]. Mechanical and Electrical Information，2011(8)：5-11.

[10] KESISOGLOU F，PANMAI S，WU Yunhui. Nanosizing-oral formulation development and biopharmaceutical evaluation[J]. Advanced Drug Delivery Reviews，2007，59：631-644.

[11] PENG Liu，RONG Xinyu，LARUC J，et al. Nanosuspensions of poorly soluble drugs：Preparation and development by wet milling[J]. International Journal of Pharmaceutics，2011，411：215-222.

[12] SHEGOKAR R，MÜLLER R H. Nanocrystals：Industrially feasible multifunctional formulation technology for poorly soluble actives [J]. International Journal of Pharmaceutics，2010，399：129-139.

[13] MÜSCHWITZER J P. Drug nanocrystals in the commercial pharmaceutical development process[J]. International Journal of Pharmaceutics，2013，453：142-156.

[14] MERSKO-LIVERSIDGE E，LIVERSIDGE G G. Nanosizing for oral and parenteral drug delivery：A perspective on formulating poorly-water soluble compounds using wet media milling technology[J]. Advanced Drug Delivery Reviews，2011，63：427-440.

[15] 周建平，陈定宪，章顺楠，等. 阿奇霉素分散片的研究[J]. 化工时刊，2010(11)：32-34.
ZHOU Jianping，CHEN Dingxian，ZHANG Shunnan，et al. The development and application of fibred magnesium hydroxide[J]. Chemical Industry Times，2010(11)：32-34.

[16] 陈秀. 阿奇霉素分散片的处方工艺研究及质量考察[J]. 中国抗生素杂志，2010，35(9)：675-683.
CHEN Xiu. Formulation and quality investigation of azithromycin dispersible tablets[J]. Chinese Journal of Antibiotics，2010，35(9)：675-683.

[17] 戎欣玉，陈涛，郝小妹，等. 介质研磨法制备阿奇霉素纳米晶[J]. 河北师范大学学报(自然科学版)，2012，36(5)：502-508.
RONG Xinyu，CHEN Tao，HAO Xiaomei，et al. Preparation of azithromycin nanocrystals by wet media technology[J]. Journal of Hebei Normal University(Natural Science Edition)，2012，36(5)：502-508.

[18] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京：中国医药科技出版社，2010.
Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of People's Republic of China[M]. Beijing：China Medical Science Press，2010.

[19] KATTEBOINAA S，CHANDRASEKHAR V S R，BALAJI S. Drug nanocrystals：A novel formulation approach for poorly soluble drugs [J]. International Journal of Pharm Tech Research，2009(3)：682-686.

[20] SUN Bo，YEO Y. Nanocrystals for the parenteral delivery of poorly water-soluble drugs[J]. Current Opinion in Solid State and Materials Science，2012，16：295-301.