

不同晶型阿苯达唑的表征及其片剂溶出行为的比较研究



孙海玲^{1,2}, 鲍实^{1,2}, 陶怡^{1,2}, 陈雷霖^{1,2}, 孙荧^{1,2}, 刘晨曦^{1,2}

1. 湖北省药品监督检验研究院 (武汉 430075)
2. 湖北省生物制品研究所 (武汉 430075)

【摘要】目的 对不同溶剂重结晶获得的阿苯达唑原料进行晶型分析, 并探讨不同晶型阿苯达唑原料及其片剂的溶出性能。**方法** 采用甲醇和三氯甲烷对市售阿苯达唑进行重结晶, 分别获得两种晶体, 运用差示扫描量热法、场发射扫描电子显微镜及 X 射线粉末衍射法对晶型进行表征。采用流通池溶出仪, 以 0.1 mol/L 盐酸溶液为溶出介质, 对不同晶型的原料及其相应片剂的溶出速率进行性能研究。**结果** 两种不同溶剂重结晶得到的阿苯达唑原料分别对应不同晶型, 而这两种晶型原料及其混合晶型在溶出度上存在明显差异; 在此基础上, 由不同晶型原料制备的片剂在溶出行为方面也表现出显著区别。**结论** 阿苯达唑的晶型可能是其制剂体外溶出的关键影响因素。该研究为阿苯达唑制剂的质量一致性评价提供了试验依据, 同时也为保障其临床用药的有效性奠定了科学基础。

【关键词】 阿苯达唑; 晶型; X-粉末衍射; 差示扫描量热法; 场发射扫描电子显微镜; 流通池法; 溶出速率

【中图分类号】 R285.5; R917.101

【文献标识码】 A

Characterization of different crystal forms of albendazole and comparative impact on tablet dissolution behavior

SUN Hailing^{1,2}, BAO Shi^{1,2}, TAO Yi^{1,2}, CHEN Leiling^{1,2}, SUN Ying^{1,2}, LIU Chenxi^{1,2}

1. Hubei Institute For Drug Control, Wuhan 430075, China

2. Hubei Institute For Biological Products Control, Wuhan 430075, China

Corresponding author: LIU Chenxi, Email: liuchenxi@sina.com

【Abstract】Objective To analyze the crystal forms of albendazole raw materials obtained by recrystallization from different solvents, and to explore the dissolution properties of different crystal forms of albendazole raw materials and their tablets. **Methods** Commercial albendazole was recrystallized from methanol and chloroform to obtain two crystal forms, which were characterized by differential scanning calorimetry, field emission scanning electron, and X-ray powder diffraction. Performance study on the dissolution rate of different crystal forms of raw materials and their corresponding tablets was conducted using a flow cell dissolution apparatus and a dissolution medium of 0.1 mol/L hydrochloric acid solution. **Results** The raw materials of albendazole obtained by recrystallization from two different solvents corresponded to different crystal forms, and there were significant differences in dissolution rate between these two crystal forms and their mixed crystal forms.

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202510071

基金项目: 2023 年湖北省药品监督管理局药品安全监管科研项目

通信作者: 刘晨曦, 硕士, 主任药师, Email: liuchenxi@sina.com

On this basis, tablets prepared from different crystal types of raw materials also exhibited significant differences in dissolution properties. **Conclusion** The crystal form of albendazole may be a key influencing factor for its in vitro dissolution. This study provides experimental evidence for the quality consistency evaluation of albendazole preparations, and also lays a scientific foundation for ensuring their clinical efficacy.

【Keywords】 Albendazole; Crystal form; X-ray diffraction; Differential scanning calorimetry; Field emission scanning electron; Flow-cell dissolution method; Dissolution rate

口服固体制剂的溶出过程受到原料药粒径、晶型、辅料、制剂处方及生产工艺等多种因素影响。针对同一原料药，若采用不同生产工艺或通过不同溶剂重结晶，可能得到不同晶型的产物。研究表明，不同晶型药物的物理性质存在差异，主要体现在熔点、稳定性及溶解性能等方面^[1-3]。其中，溶解性能的差异会直接影响制剂行为，尤其对难溶性口服固体制剂，其溶出特性的变化可能进一步影响药物体内吸收。

在阿苯达唑片国家抽验工作中，通过对比参比制剂与国内多家企业的产品溶出度，发现国内企业生产的阿苯达唑片体外溶出行为与参比制剂不一致^[4-10]。试验过程中还观察到，美国药典(*U.S. Pharmacopeia*, USP)阿苯达唑对照品较之中国食品药品检定研究院对照品表现出更好的溶解性。文献^[11]报道显示，阿苯达唑通常以邻硝基苯胺为起始原料，经硫氰化、硫醚化、还原和环合反应制得粗品，再通过酸溶碱沉法结晶获得原料药。由此推测阿苯达唑可能存在不同晶型。

药物晶型是影响药品溶出与吸收的关键因素之一，也是药物一致性评价中的重要研究内容。为此，本研究通过不同溶剂对阿苯达唑进行重结晶，并对所得原料进行了晶型分析。在此基础上，采用流通池法测定不同晶型阿苯达唑原料的溶出速率，并将不同晶型原料按同一处方制备成片剂，系统测定片剂的体外溶出曲线，以期为阿苯达唑制剂的一致性评价提供科学依据和研究数据。

1 材料

1.1 主要仪器

XP205 型电子天平(瑞士梅特勒-托利多公司); Xpert pro 型 X 射线衍射仪(荷兰马尔文帕纳科仪器有限公司); Zeiss SIGMA 型场发射扫描电子显微镜(德国卡尔蔡司公司); DSC/TGA Q200 型热重分析仪(美国 TA 公司); CE7 smart 型自动溶出仪(美国 Sotax 公司); Waters e2695

型高效液相色谱仪(美国沃特世公司)。

1.2 主要药品与试剂

阿苯达唑对照品(USP, 批号: R110M0, 纯度 99.6%); 阿苯达唑原料(华中药业股份有限公司, 批号: Y3202012001, 纯度 99.9%); 参比制剂阿苯达唑片(葛兰素史克日本分公司, 商品名: Eskazole Tab. 200 mg, 规格: 0.2 g, 批号: J36M); 甲醇(分析纯, 批号: 80080418)、氯仿(分析纯, 批号: 10006818)和盐酸(分析纯, 批号: 30005818)均购自国药集团化学试剂有限公司; 玉米淀粉(河南正弘药用辅料有限公司, 批号: 210106); 羧甲基淀粉钠(湖州展望药业有限公司, 批号: 20200921); 硬脂酸镁(武汉一枝花油脂化工有限公司, 批号: 200802); HPLC 分析用甲醇为色谱纯, 其余试剂均为分析纯, 水为纯化水。

2 方法与结果

2.1 晶体的制备

根据文献^[11-13]报道, 分别将阿苯达唑原料溶于甲醇与氯仿溶液中, 经加热搅拌回流 2 h 后冷却, 静置过夜析出晶体, 经过滤与干燥处理后, 得到两种重结晶产物。本文将甲醇重结晶产物命名为晶体 I, 氯仿重结晶产物命名为晶体 II, 并将国内企业常用的原料样品命名为晶体 III。

2.2 晶型分析

2.2.1 差示扫描量热法分析

采用差示扫描量热法(differential scanning calorimetry, DSC)对 3 种结晶原料进行分析。试验条件为: 起始温度 40 °C, 以 5 °C/min 的升温速率升至 300 °C。结果见图 1。晶体 I、II、III 的熔点分别约为 205、210、202 °C。3 种晶体的 DSC 曲线形态各异, 其起始放热温度及热量变化过程均不相同, 表明其是 3 种不同的晶型。进一步分析其 DSC 曲线发现, 晶体 I 与晶体 II 均呈现

单一尖峰，而晶体 III 的曲线则非单一峰形，提示其可能并非单一晶型物质。作为对照，对 USP 阿

苯达唑对照品进行了相同分析，结果表明其 DSC 曲线与晶体 II 最为相似。

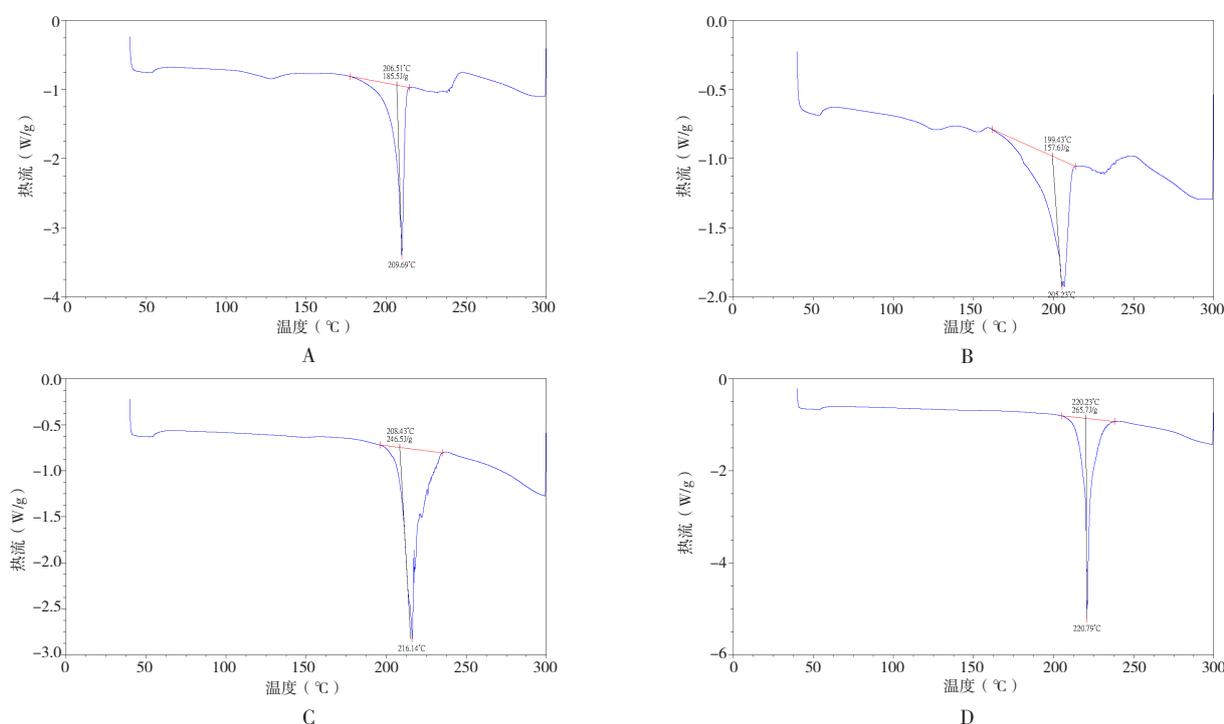


图1 DSC曲线图
Figure 1. DSC curve

注：A. 晶体I；B. 晶体II；C. 晶体III；D. USP对照品。

2.2.2 X-射线衍射法分析

试验方法：X射线源为Cu靶Ka射线（ $\lambda=0.154\ 056\ \text{nm}$ ），电压40 kV，电流40 mA，扫描范围为 $0\sim 60^\circ$ （ 2θ ），扫描速度为 $5^\circ/\text{min}$ 。结果见图2。晶体I的主要衍射峰为 8° （ 2θ ）左右，晶体II在 25° （ 2θ ）处具有强衍射信号，而晶体III在 $10\sim 20^\circ$ （ 2θ ）范围内呈现一系列衍射峰，说明3种晶体具有不同的晶型结构。对USP对照品进行X射线衍射（X-ray diffraction analysis, XRD）分析，结果显示其在 $10\sim 20^\circ$ （ 2θ ）之间亦存在一系列衍射峰，且在 8° （ 2θ ）处出现分裂的双峰，提示USP对照品可能为混合晶型，且以晶型II为主。

为进一步验证USP对照品是否为混晶，将晶型I与晶型II按不同比例混合后进行XRD分析。结果显示，以晶型II为主的混合样品在 8° （ 2θ ）处表现为分裂的双峰；而以晶型I为主的混合样品在 $10\sim 20^\circ$ （ 2θ ）范围内也出现明显的分裂峰。该结果进一步支持了晶体III及USP对照品为混合晶体的推断，并表明USP对照品中可能以晶型II为主，而晶体III中可能以晶型I为主。

2.2.3 场发射扫描电子显微镜观察

样品经喷金处理后，在15 kV加速电压和40 mA探测电流条件下进行观察。图3结果显示，3种晶体的微观形貌存在显著差异：晶体I呈大而薄的片状结构，晶体II为薄而小的块状结构，而晶体III则为团聚较为紧密的碎片状结构。该形貌差异进一步证实晶体I与晶体II属于不同晶型。同时，晶体III与USP对照品在形貌上高度相似，均表现出明显的团聚特征，这也支持了晶体III及USP对照品均为混合晶体的推论。基于形貌特征可推测，3种晶体的溶解性能可能有所不同。其中，晶体III和USP对照品因其结构团聚紧密，预计会对其溶解速率产生影响。

2.3 不同晶型原料溶出速率分析

2.3.1 溶出度测定方法

流通池法是一种新型的溶出度检测方法，不仅适用于片剂、胶囊剂、颗粒剂等常见剂型，还可用于粉末、软胶囊、栓剂等特殊剂型的溶出测定。该方法分为开环和闭环两种模式，其中闭环模式更适用于pH依赖型药物的溶出行为研究。

由于常规的篮法与浆法不适用于原料药溶出速率的直接测定，本研究采用流通池-闭环法^[14-16]对3种晶型的溶出性能进行考察。具体试验条件如下：溶出介质为 pH 1.2 盐酸溶液（配制方

法：将氯化钠 2.0 g 溶于 7.0 mL 盐酸中，加水定容至 1 000 mL），溶出介质体积 1 000 mL，流速 8 mL/min，温度 37 ℃。取样时间点为 0.5、1、2、4、8、16、22 h，每次取样体积为 2 mL。

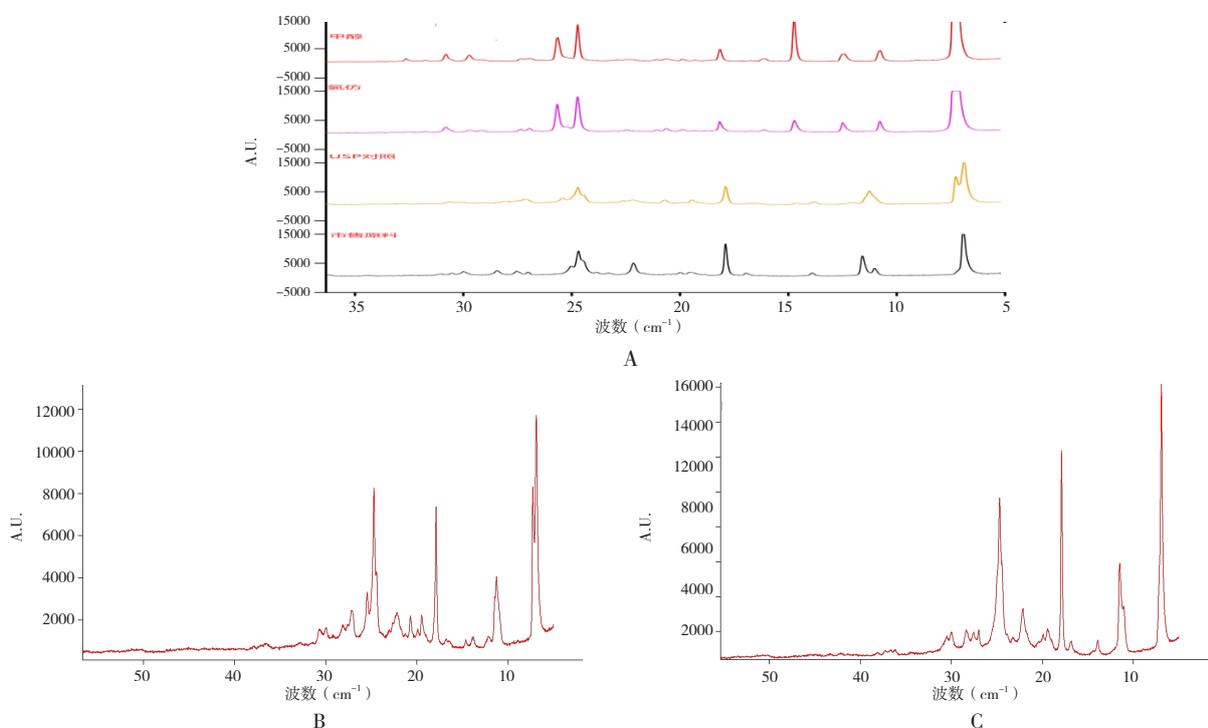


图2 XRD图谱

Figure 2. XRD pattern

注：A. 晶型叠加图；B. 晶型I与晶型II（晶型I为主）混合图；C. 晶型I与晶型II（晶型II为主）。

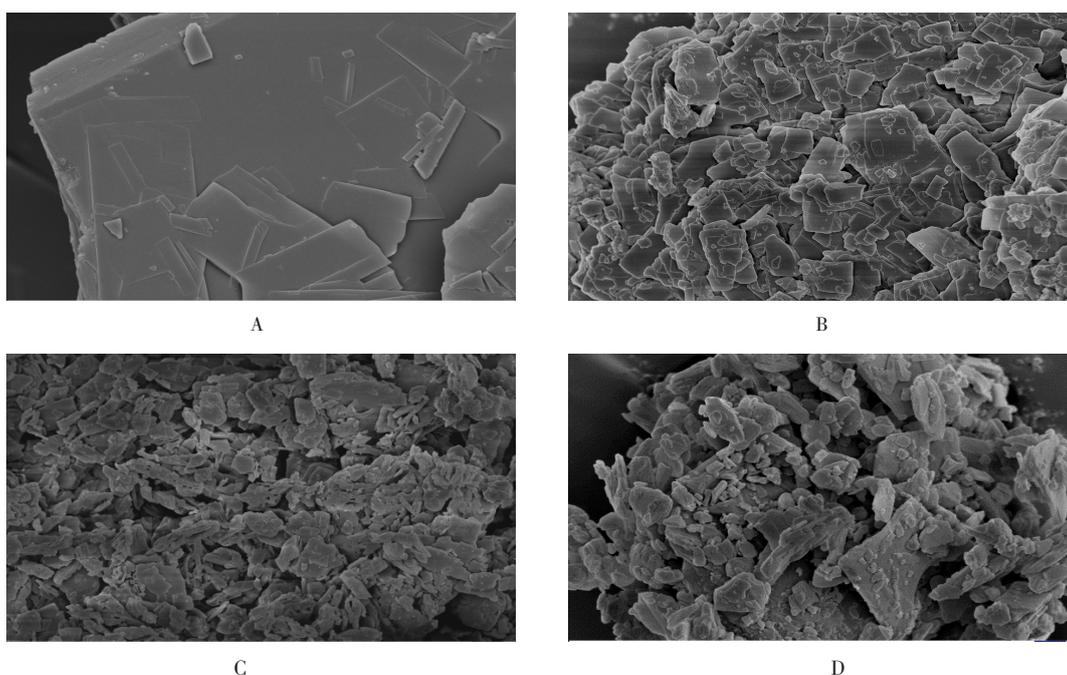


图3 场发射扫描电子显微镜图（5 000 ×）

Figure 3. Field emission scanning electron microscope image (5 000 ×)

注：A. 晶体I；B. 晶体II；C. 晶体III；D. USP对照品。

采用 HPLC 法测定溶出度。色谱条件为：Zorbax Eclipse XDB-C₁₈ 色谱柱（250 × 4.6 mm，5 μm）；流动相为 0.015 mol/L 磷酸二氢铵水溶液-甲醇（30 : 70）；检测波长 296 nm；流速 1.0 mL/min；柱温 40 °C；进样量 10 μL。根据溶出速率绘制 3 种晶型的溶出曲线（图 4）。每种晶型设置 6 个平行流通池，其 RSD 为 3.6%。结果显示，晶型 III 在 22 h 内容出总量仅为 20%，而晶型 II 在 4 h 累计溶出量已达 80%，晶型 I 则在 8 h 累计溶出 80%。结果直观地表明晶型对阿苯达唑原料溶解速率具有显著影响。

2.3.2 原料药粒径对溶出速率的影响

为了深入考察阿苯达唑晶型本身对溶出速率的影响，需要排除原料粒径这一潜在因素的干扰。为此，将晶型 III 的阿苯达唑原料进行机械粉碎并过筛，分别得到 120、100、80、60 目 4 种粒径的样品。采用流通池法测定各粒径样品的溶出度，取样时间点为 0.5、1、2、4、8、16、22、24 h，每个粒径平行设置 6 个流通池，RSD 为 3.8%。结果见图 5。不同粒径的样品在 24 h 内的溶出速率基本一致，说明在本试验条件下，粒径变化对阿苯达唑（晶型 III）的溶出行为未产生显著影响。

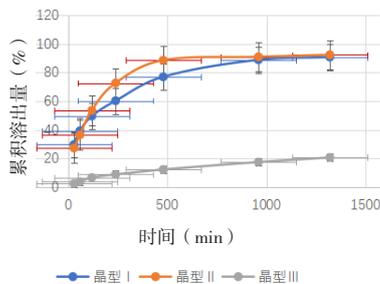


图4 3种晶型溶出曲线图 (n=6)

Figure 4. Dissolution curves of three crystal forms (n=6)

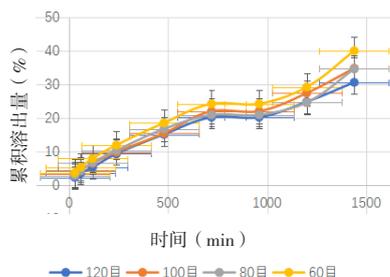


图5 不同粒径原料药的溶出曲线图 (n=6)

Figure 5. Dissolution curves of raw materials with different particle sizes (n=6)

2.4 阿苯达唑片剂的制备

为考察阿苯达唑原料晶型对片剂溶出行为的影响，本研究采用简化处方，不添加国内企业常用的助溶剂十二烷基硫酸钠。具体处方如下：主药阿苯达唑用量为 10 g；填充剂玉米淀粉（以 10% 淀粉浆形式）用量为 10 g；崩解剂羧甲基淀粉钠总量为 2.0 g，其中 1.7 g 用于制粒，0.3 g 为外加；润滑剂硬脂酸镁用量为 0.5 g。

2.5 阿苯达唑片剂的溶出度测定

由于参比制剂选用《中国药典（2025 年版）》溶出度测定第二法（桨法）^[17] 装置，该方法操作较流池法更为简便，因此本研究对 3 种不同晶型的阿苯达唑自制片剂及市售参比制剂均采用相同装置进行溶出度测定。溶出介质为 pH 1.2 盐酸溶液（配制方法：将氯化钠 2.0 g 溶于盐酸 7.0 mL，加水定容至 1 000 mL），溶出介质体积 1 000 mL，转速为 75 r/min。取样时间点为 5、10、15、30、45、60 min。溶出液按“2.3.1”项下 HPLC 条件进行含量测定，每种片剂平行测定 12 片，其 RSD 为 3.5%。图 6 结果显示，单一晶型（晶型 I 和晶型 II）制备的片剂及参比制剂均在 30 min 内达到溶出平台，60 min 累计溶出量均超过 90%。而采用市售原料（晶型 III）制备的片剂，在 60 min 时累计溶出量仅为 80%，既与参比制剂存在差异，也与单一晶型原料制备的片剂明显不同，表明原料晶型可能是影响阿苯达唑片剂体外溶出的关键因素。

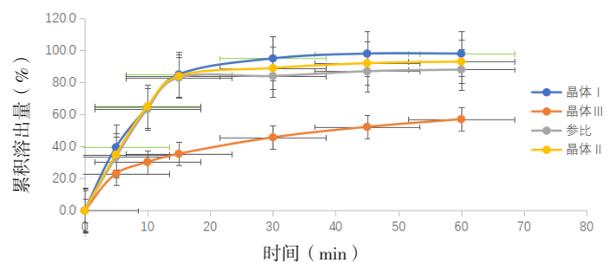


图6 3种不同晶型原料药制备片剂的溶出曲线 (n=12)

Figure 6. Dissolution curves of tablets prepared from three different crystal forms of raw materials (n=12)

3 讨论

药物多晶型是影响药品质量和疗效的关键因素之一，尤其对水中难溶的口服固体制剂具有重要意义。原料药的晶格能差异会直接影响其溶解性及稳定性，进而影响药物在体内的吸收。因此，在一致性评价研究中，应首先考察原料药的性质，

包括其晶型与粒径等关键属性。虽然目前的一致性评价并未强制要求仿制药与参比制剂具有一致的晶型，但二者在晶型上的一致有助于提高体外溶出行为的相似性，并为生物等效性试验的成功提供更有力的支持。

本研究采用甲醇与三氯甲烷对市售阿苯达唑（酸溶碱沉法所得）进行重结晶，获得两种重结晶产物，包括市售原料在内，共得到 3 种晶体。通过 DSC、XRD 和场发射扫描电子显微镜对其进行表征，结果表明：甲醇重结晶产物为晶型 I，三氯甲烷重结晶产物为晶型 II，国内市售阿苯达唑原料为混合晶型，而 USP 阿苯达唑对照品亦为以晶型 II 为主的混合晶型。这可能是 USP 对照品较中国食品药品检定研究院对照品更易溶解的原因。目前国内尚未见对阿苯达唑原料进行系统晶型研究的报道，本研究首次通过重结晶获得了不同晶型的阿苯达唑原料，并对其进行了初步表征。

阿苯达唑属于生物药剂学分类系统 IV 类药物，其溶出度与渗透性均是影响药物利用度的关键制约因素。结合阿苯达唑的溶解特性可知，该药物仅在酸性条件下溶解，当 pH 大于 4.0 时几乎不溶，表现出明显的 pH 依赖性。在橙皮书中，阿苯达唑在 4 种溶出介质中的溶出曲线显示，除 pH 1.2 介质外，在 pH 4.0、pH 6.8 及 pH 7.0 介质中溶出量均为 0。因此，本研究选用橙皮书中阿苯达唑溶出度测定项下的 pH 1.2 介质（配制方法：将氯化钠 2.0 g 溶于盐酸 7.0 mL 中，加水稀释至 1 000 mL）作为溶出介质。本研究采用流通池法对不同晶型阿苯达唑的溶出性能进行了考察。流通池溶出法与传统溶出方法相比，其更适用于粉末、软胶囊及栓剂等多种剂型的溶出测定。通过该方法直接测定原料药的溶出行为，可排除辅料及制剂工艺对溶出结果的干扰，从而直观地反映晶型及粒径对溶出的影响。因此，流通池法是一种适用于考察不同晶型原料药溶出性能的有效研究方法。

本研究进一步对 3 种不同晶型的阿苯达唑进行了溶出速率分析。结果表明，晶型 I 和晶型 II 的溶出速率均显著快于市售原料（晶型 III），二者在 8 h 内溶出量均可达到 80%。相比之下，市售原料（晶型 III）在 22 h 内溶出量仅为 10%。其中，晶型 II 表现出最快的溶出性能，在 4 h 内溶出量已达 80%，说明晶型 II 是 3 种晶型中最

易溶的晶体。这一结果也解释了同为混合晶型，USP 对照品溶解度优于中国食品药品检定研究院对照品的原因：USP 对照品中可能以晶型 II 为主要晶型。溶出试验表明，晶型差异直接影响阿苯达唑的溶出速率，提示该药物制剂的溶解性能与原料晶型密切相关。此外，本研究还对同一晶型（晶型 III）不同粒径的原料进行了溶出测定，结果显示通过机械粉碎、过筛减小粒径的方法并未显著提高其体外溶出速率，进一步说明阿苯达唑的晶型研究可能是改善其溶解性能的关键。结合场发射扫描电子显微镜观察结果，3 种晶体的微观形貌具有明显差异：晶体 I 呈大而薄的片状，晶体 II 为厚而小的块状，晶体 III 则为团聚紧密的碎片状。晶体 I 和晶体 II 具有更大的比表面积，与溶出介质接触更充分，这可能是其表观溶解度较高的结构原因。

本研究考察了不同晶型采用同一处方制备的阿苯达唑片剂的溶出行为。结果显示，单一晶型（I、II）制备的片剂及参比制剂均在 30 min 内达到溶出平台，90 min 累计溶出量均超过 90%。而采用市售原料（晶型 III）制备的片剂，在 90 min 时累计溶出量仅为 63.3%，既与参比制剂存在差异，也与单一晶型原料制备的片剂明显不同，表明原料晶型可能是影响阿苯达唑片剂体外溶出的关键因素。

目前，国内除地产化企业外，多数阿苯达唑制剂尚未通过一致性评价。相关药企的研究多集中于添加十二烷基硫酸钠等增溶剂对体外溶出的影响，却很少关注原料晶型的作用。本研究围绕阿苯达唑晶型及其溶出性能展开的系统分析，可能为解决国内制剂与参比制剂体外溶出不一致的问题提供关键线索，同时也为阿苯达唑制剂的一致性评价提供了实验依据和数据支持。

参考文献

- 薛晶, 许鸣镛, 南楠, 等. 原辅料及制剂处方工艺对口服固体制剂溶出行为的影响[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(12): 1370-1375. [Xue J, Xu MD, Nan N, et al. Effects of APIs, excipients, formulations and technologies on the dissolution profiles of solid oral preparations[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2017, 26(12): 1370-1375.] DOI: CNKI:SUN:ZXYZ.0.2017-12-004.
- 陆成晖, 陈智林, 孙兴华, 等. 浅谈新药研发中的晶型研究[J]. 中国药师, 2022, 25(7): 1245-1248. [Lu CH, Chen ZL, Sun

- XH, et al. Brief discussion on crystal form in new drug research and development[J]. *China Pharmacist*, 2022, 25(7): 1245–1248.] DOI: [10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2022.07.026](https://doi.org/10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2022.07.026).
- 3 吴蔚, 朱荣. 重视对药物晶型的研究[J]. *中国药业*, 2004, 13(11): 18–20. [Wu W, Zhu R. Importance of studying the crystal forms of drugs[J]. *China Pharmaceuticals*, 2004, 13(11): 18–20.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-4931.2004.11.022](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-4931.2004.11.022).
- 4 王蕾, 刘德胜, 潘宁, 等. 药物多晶型与固体制剂的关系研究进展[J]. *实用药物与临床*, 2001, 4(1): 35–37. [Wang L, Liu DS, Pan N, et al. Research progress on the relationship between drug polymorphs and solid formulations[J]. *Practical Pharmacy and Clinical Remedies*, 2001, 4(1): 35–37.] DOI: [10.3969/j.issn.1673-0070.2001.01.023](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-0070.2001.01.023).
- 5 吕宝茹, 于鑫, 李宁, 等. 不同厂家生产罗红霉素原料药的表征及其片剂制剂溶出的比较研究[J]. *药物分析杂*, 2019, 39(4): 735–743. [Lyu BR, Yu X, Li N, et al. Characterizations of roxithromycin APIS from different manufacturers and studies of the dissolution profiles of their tablets[J]. *Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis*, 2019, 39(4): 735–743.] DOI: [10.16155/j.0254-1793.2019.04.21](https://doi.org/10.16155/j.0254-1793.2019.04.21).
- 6 曾凡彬. 影响难溶性药物口服固体制剂溶出特性的理化因素——晶型和粒度[J]. *中国新药杂志*, 2002, 11(7): 507–509. [Zeng FB. Physical and chemical factors affecting the dissolution characteristics of poorly soluble drugs in oral solid formulations—crystal form and particle size[J]. *Chinese Journal of New Drugs*, 2002, 11(7): 507–509.] DOI: [10.3321/j.issn:1003-3734.2002.07.002](https://doi.org/10.3321/j.issn:1003-3734.2002.07.002).
- 7 王健, 曾红霞, 陈悦. 罗红霉素晶型分析及与溶解速率、溶出度的关系[J]. *中国现代应用药学*, 2013, 30(10): 1094–1097. [Wang J, Zeng HX, Chen Y, et al. Relationship of roxithromycin crystal types, dissolution rates and dissolution[J]. *Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy*, 2013, 30(10): 1094–1097.] DOI: [10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2013.10.021](https://doi.org/10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2013.10.021).
- 8 陈华, 赵文, 毛睿, 等. 2种晶型利福平制剂之间溶出曲线的差异[J]. *药物分析杂志*, 2013, 33(5): 881–884, 893. [Chen H, Zhao W, Mao R, et al. Differences of dissolution profiles between two crystallines types of fixed dose combinations of rifampin[J]. *Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis*, 2013, 33(5): 881–884, 893.] DOI: [CNKI:SUN:YWFX.0.2013-05-033](https://doi.org/CNKI:SUN:YWFX.0.2013-05-033).
- 9 夏颖帆, 蒋成君. 新晶型替格瑞洛的制备、表征及溶解性能研究[J]. *药物分析杂志* 2023, 40(8): 1086–1090. [Xia YF, Jiang CJ. Preparation, characterization and improved solubility of new crystal form of ticagrelor[J]. *Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis*, 2023, 40(8): 1086–1090.] DOI: [10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20220776](https://doi.org/10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20220776).
- 10 陈格, 余琼娥. 不同晶型阿莫西林原料对制剂溶出行为的影响[J]. *中外医学研究*, 2013, 11(13): 136–137. [Chen G, Yu QE. Effect of different crystal type of amoxicillin raw material on the stripping behavior of preparation[J]. *Chinese and Foreign Medical Research*, 2013, 11(13): 136–137.] DOI: [CNKI:SUN:YJZY.0.2013-13-099](https://doi.org/CNKI:SUN:YJZY.0.2013-13-099).
- 11 郑爱华, 黄金占, 陈祖国. 合成阿苯达唑的研究进展[J]. *浙江化工*, 2018, 49(12): 1–5, 9. [Zheng AH, Huang JZ, Chen ZG, et al. Research progress in synthesis of albendazole[J]. *Zhejiang Chemical Industry*, 2018, 49(12): 1–5, 9.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-4184.2018.12.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-4184.2018.12.001).
- 12 Palomares-Alonso F, Toledo A, Hernández GP, et al. Effect of dexamethasone on albendazole cysticidal activity in experimental cysticercosis by *Taenia crassiceps* in BALA/c mice: *in vitro* and *in vivo*[J]. *Exp Parasitol*, 2020, 208: 107801. DOI: [10.1016/j.exppara.2019.107801](https://doi.org/10.1016/j.exppara.2019.107801).
- 13 Guo C, Fritz MP, Struppe J, et al. NMR crystallography at fast magic-angle spinning frequencies[J]. *Anal Chem*, 2021, 93(23): 8210–8218. DOI: [10.1021/acs.analchem.1c00784](https://doi.org/10.1021/acs.analchem.1c00784).
- 14 Pettarin M, Bolger MB, Chronowska M, et al. A combined *in vitro* in-silico approach to predict the oral bioavailability of borderline BCS Class II/IV weak base albendazole and its main metabolite albendazole sulfoxide[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2020, 155: 105552. DOI: [10.1016/j.ejps.2020.105552](https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105552).
- 15 马玲, 王曼泽, 朱捷, 等. 阿苯达唑片多条溶出曲线的研究和测定[J]. *中国药学杂志*, 2018, 3(24): 2123–2126. [Ma L, Wang MZ, Zhu J, et al. Determination of the dissolution curves of albendazole tablets[J]. *Chinese Pharmaceutical Journal*, 2018, 3(24): 2123–2126.] DOI: [10.11669/cpj.2018.24.011](https://doi.org/10.11669/cpj.2018.24.011).
- 16 谢莉, 陈红, 张亿. 流通池法测定甲硝唑口腔粘片片的释放大[J]. *中国药师*, 2020, 23(4): 761–764. [Xie L, Chen H, Zhang Y, et al. Dissolution determination of metronidazole oral sticking tablets by flow-through cell method[J]. *China Pharmacist*, 2020, 23(4): 761–764.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-049X.2020.04.041](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-049X.2020.04.041).
- 17 中国药典 2025 年版. 二部 [S]. 2025: 722.

收稿日期: 2025 年 10 月 28 日 修回日期: 2026 年 01 月 03 日
本文编辑: 钟巧妮 李 阳