

尼达尼布乙磺酸盐固体分散体的制备和性能研究

刘方方¹, 王婷婷²

1. 天津市肿瘤医院空港医院, 天津 300308

2. 南开大学 药学院, 天津 300350

摘要: **目的** 制备尼达尼布乙磺酸盐固体分散体, 并考察其性能。 **方法** 采用溶剂蒸发法制备尼达尼布乙磺酸盐固体分散体, 并采用差示扫描量热法、粉末 X 射线衍射和傅里叶变换红外光谱进行物理表征和高温高湿稳定性考察。 **结果** 尼达尼布乙磺酸盐与 Soluplus 按质量比 1 : 9 制备固体分散体。尼达尼布乙磺酸盐以无定形存在于分散体中。温度对固体分散体基本无影响, 湿度的影响较大。 **结论** 将尼达尼布乙磺酸盐制备固体分散体提高了药物的溶解度和溶出度。

关键词: 尼达尼布乙磺酸盐固体分散体; 尼达尼布乙磺酸盐; 差示扫描量热法; 粉末 X 射线衍射; 傅里叶变换红外光谱; 溶解度; 溶出度

中图分类号: R944 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2024)01 - 0088 - 06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.01.011

Preparation and properties of nintedanib ethanesulfonate salt solid dispersion

LIU Fangfang¹, WANG Tingting²

1. Tianjin Cancer Hospital Airport Hospital, Tianjin 300308, China

2. College of Pharmacy, Nankai University, Tianjin 300350, China

Abstract: **Objective** To prepare nintedanib ethanesulfonate salt solid dispersion and study its properties. **Methods** Nintedanib ethanesulfonate salt solid dispersion was prepared by solvent evaporation method, and its physical characterization and stability in high temperature and high humidity were investigated by differential scanning calorimetry (DSC), powder X-ray diffraction (PXRD), and Fourier transform infrared spectroscopy (FR-IR). **Results** Solid dispersions was prepared with nintedanib ethanesulfonate salt and Soluplus in a mass ratio of 1 : 9. Nintedanib ethanesulfonate salt existed in an amorphous form in solid dispersion. Temperature had little effect on solid dispersion, but humidity had a greater impact. **Conclusion** Preparation of nintedanib ethanesulfonate salt solid dispersion can improve the solubility and dissolution of the drug.

Key words: nintedanib ethanesulfonate salt solid dispersion; nintedanib ethanesulfonate salt; DSC; PXRD; FR-IR; solubility; dissolution

目前针对肺纤维化治疗的药物主要是吡非尼酮、尼达尼布^[1]。轻度、中度肺功能障碍的特发性肺纤维化患者推荐使用尼达尼布^[2]。尼达尼布软胶囊是勃林格殷格翰公司研发用于治疗特发性肺纤维化的特效药, 并且 2025 年在中国境内用于治疗特发性肺纤维化的发明专利到期, 因此尼达尼布的制剂研究工作有重要的社会和经济价值。尼达尼布软胶囊中主要有效成分是尼达尼布乙磺酸盐。尼达尼布乙磺酸盐在酸性条件下易溶, 在小肠环境中难溶, 因此其肠道吸收差, 生物利用度低, 约为 5%^[3]。已有研究者在提高尼达尼布溶解度和生物利用度

方面进行了相关研究。Vaidya 等^[4]对尼达尼布-环糊精复合物的研究表明尼达尼布-环糊精复合物可增加药物生物活性、减少药物 P 糖蛋白外排, 并提高药物肠膜转运。Liu 等^[5]通过静电喷雾技术制备尼达尼布乙磺酸盐固体分散体, 以固体分散体为中间体制备缓释胶囊, 与市售尼达尼布软胶囊相比, 尼达尼布乙磺酸盐固体分散体和缓释胶囊均显著提高了尼达尼布乙磺酸盐的生物利用度。冯文晓^[6]对尼达尼布乙磺酸盐自微乳药物传递系统进行研究, 结果表明尼达尼布乙磺酸盐自微乳可改善尼达尼布乙磺酸盐的溶解度、溶出度和肠道吸收, 从而

收稿日期: 2023-07-19

基金项目: 天津市科技计划项目 (22JCQNJC01610)

作者简介: 刘方方, 女, 主管药师, 研究方向为医院药学。E-mail: 15922118735@163.com

使尼达尼布乙磺酸盐的生物利用度提高了 1.4 倍。固体分散体技术作为一种能有效提高难溶性药物溶解度的制剂策略, 愈发受到关注^[7-9]。为改善尼达尼布乙磺酸盐的溶出度, 本研究将其制成固体分散体, 来提高尼达尼布乙磺酸盐的溶解度和溶出度, 以提高其生物利用度。

1 仪器与试药

2695-2489 Waters 高效液相色谱仪[沃特世科技(上海)有限公司]; UV-3802S 紫外可见分光光度计(上海尤尼科仪器有限公司); ZHWY-211C 恒温培养振荡(上海智城分析仪器制造有限公司); SHH-500S 药品稳定箱(金坛市信诚实验仪器制造厂); DZ-1BCII 减压干燥箱(天津市泰斯特仪器有限公司); mp512-01 pH 计(三信精密仪器机械公司); ZRS-8G 智能溶出实验仪(天津市鑫洲科技有限公司); XS-205 梅特勒分析天平[梅特勒-托利多国际贸易(上海)有限公司]; Legend Micro 17 微量离心机(赛默飞世尔科技公司); SB-5200D 超声波清洗仪(宁波新芝生物科技股份有限公司); QL-861 涡旋混合仪(海门市其林贝尔仪器制造有限公司); OSB-2100 旋转蒸发仪(上海泉杰仪器有限公司); TG209 热重分析仪(德国耐驰公司); DSC204 差式扫描量热计(德国耐驰公司); Ulitma IV 粉末 X 射线衍射仪(日本理学株式会社); TENSOR 37 傅里叶变换红外光谱仪(德国布鲁克图谱仪器公司); Milli-Q Reference 超纯水系统[密理博(上海)贸易有限公司]。

尼达尼布乙磺酸盐(质量分数 99.0%, 成都伊诺达博医药科技有限公司, 批号 20190121); 羟丙基甲基纤维素 E5 (HPMCE5, 批号 180514)、聚乙烯吡咯烷酮 K30 (PVP K30, 批号 20191011)、聚乙二醇 6000 (PEG6000, 批号 610C033) 均购自安徽山河药用辅料股份有限公司; 聚乙烯吡咯烷酮 VA64 (PVP VA64, 批号 701072)、泊洛沙姆 188 (F68, 批号 WPAK539B)、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物(Soluplus, 批号 20210228) 均购自 BASF 公司; 甲醇、乙腈(色谱纯, 德国默克公司), 其他均为分析纯试剂。

2 方法与结果

2.1 尼达尼布乙磺酸盐的 HPLC 法测定

2.1.1 色谱条件 Waters Symmetry® C₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm), 流动相为乙腈-0.03% 三氟乙酸水溶液(40:60), 检测波长 390 nm, 体积流量 1.0 mL/min, 进样体积 10 μL, 柱温 35 °C。

2.1.2 标准曲线的绘制 精密称取尼达尼布乙磺酸盐 5.0 mg, 置于 50 mL 棕色量瓶中, 加入甲醇, 超声溶解并加至刻度, 配制 100 μg/mL 的储备液。取储备液适量, 稀释后配制 1、2.5、5、10、20、50 μg/mL 溶液, 分别取 10 μL 进样, 测定峰面积。以质量浓度为横坐标, 峰面积为纵坐标, 进行线性回归, 得回归方程 $A=30\,750\,C-24\,490$, $r=0.999\,8$ 。结果表明, 尼达尼布乙磺酸盐在 1~50 μg/mL, 质量浓度与峰面积线性关系良好。

2.1.3 准确度、精密度试验 精密称取尼达尼布乙磺酸盐 2.5、10、40 mg 各 3 份, 置于 100 mL 棕色量瓶中, 加甲醇溶液并稀释至刻度, 摇匀, 滤过。精密量取续滤液 1 mL, 置 10 mL 量瓶中, 用流动相稀释至刻度, 摇匀, 配制成 2.5、10、40 μg/mL 的样品溶液。分别取 10 μL 注入液相色谱仪, 记录峰面积, 计算准确度。取 10 μg/mL 样品溶液连续进样 6 次, 记录峰面积, 计算精密度。结果尼达尼布乙磺酸盐的平均回收率为 100.26%, RSD 值为 1.90%; 精密度的 RSD 值为 1.25%。

2.1.4 稳定性试验 精密称取尼达尼布乙磺酸盐 2.5、10、40 mg, 置于 100 mL 棕色量瓶中, 加甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀, 滤过。精密量取续滤液 1 mL, 置 10 mL 量瓶中, 用流动相稀释至刻度, 摇匀, 配制成 2.5、10、40 μg/mL 的样品溶液, 在室温下分别于 1、2、3、5、7、10 h 进样分析, 测定峰面积, 计算得其 RSD 值分别为 1.88%、2.79%、1.24%, 表明样品溶液在 10 h 内稳定。

2.1.5 测定方法 取 10 μg/mL 尼达尼布乙磺酸盐储备液和样品溶液进样测定, 采用外标法峰面积计算尼达尼布乙磺酸盐的质量浓度。

2.2 结晶抑制剂的筛选

2.2.1 聚合物对尼达尼布乙磺酸盐平衡溶解度的影响 pH 6.8 磷酸盐缓冲液和含有 0.1% 聚合物(HPMCE5、PVP K30、PEG6000、PVP VA64、F68 或 Soluplus) 的 pH 6.8 磷酸盐缓冲液各取 2 mL, 放置到 4 mL 离心管中, 加入过量尼达尼布乙磺酸盐原料药, 一式 3 份, 放置在 37 °C 恒温培养振荡器中, 振摇 48 h 后, 12 000 r/min 离心 2 min, 取上清液, 进样测定尼达尼布乙磺酸盐的质量浓度。聚合物对药物平衡溶解度的影响见表 1。尼达尼布乙磺酸盐在含有 0.1% PVP VA64、0.1% Soluplus 溶液中溶解度分别是其在 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中溶解度的 1.5、7 倍, 在含有 0.1% 其他聚合物的溶液中的

溶解度基本没有提高。

表 1 聚合物对尼达尼布乙磺酸盐平衡溶解度的影响
($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 1 Effect of polymers on solubility of nintedanib ethanesulfonate salt ($\bar{x} \pm s, n=3$)

介质	溶解度/($\mu\text{g mL}^{-1}$)
pH 6.8 磷酸盐缓冲液	2.27 ± 0.25
0.1% PVP K30	2.39 ± 0.11
0.1% PEG6000	2.27 ± 0.12
0.1% HPMC E5	2.61 ± 0.24
0.1% PVP VA64	3.35 ± 0.18
0.1% F68	2.31 ± 0.11
0.1% Soluplus	14.22 ± 0.18

2.2.2 聚合物对尼达尼布乙磺酸盐结晶的抑制能力 精密称取聚合物 HPMC E5、PVP K30、PEG6000、PVP VA64、F68 或 Soluplus 50.0 mg，分别加入到 100 mL pH 6.8 磷酸盐缓冲液中，使其充分溶解，作为溶出介质。取 10 mg/mL 尼达尼布乙磺酸盐 DMSO 溶液 500 μL 注入到上述溶出介质中，在 37 $^{\circ}\text{C}$ 、100 r/min 条件下进行溶出实验，分别于 1、3、5、10、20、30、60、120、180、240、300 min 取样 1 mL，并及时补加同体积、同温度的溶出介质。将样品以 12 000 r/min 离心 2 min，然后吸取上清液 200 μL ，用甲醇稀释 1 倍，采用 HPLC 法测定尼达尼布乙磺酸盐的质量浓度。聚合物对尼达尼布乙磺酸盐的结晶抑制能力见图 1。可以看出，Soluplus 的结晶抑制效果最佳，几乎可以完全抑制药物的沉降。PEG6000、F68 对尼达尼布乙磺酸盐过饱和溶液无结晶抑制作用。在含有 PVP VA64、HPMC E5 和 PVP K30 的介质中，前 3 h 内尼达尼布乙磺酸盐快速沉降，随后尼达尼布乙磺酸盐缓慢沉降，直至维持一定浓度不变，但整个过程中尼达尼布乙磺酸盐的质量浓度均高于不含聚合物的介质中尼达尼布乙磺酸盐的质量浓度，表明 PVP VA64、HPMC E5 和 PVP K30 对尼达尼布乙磺酸盐有一些结晶抑制作用，且此 3 种聚合物的结晶抑制能力相似。综合以上结果可知，几种聚合物对尼达尼布乙磺酸盐过饱和溶液的结晶抑制能力顺序为：Soluplus > PVP VA64 $\approx$ HPMC E5 $\approx$ PVP K30 > PEG6000 $\approx$ F68，因此选用 Soluplus 作为载体制备固体分散体。

2.3 尼达尼布乙磺酸盐固体分散体的制备

采用溶剂挥发法制备尼达尼布乙磺酸盐固体

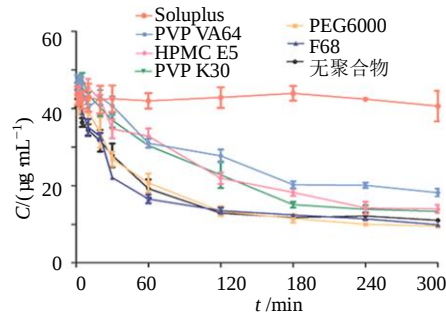


图 1 含 0.1%聚合物的 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中尼达尼布乙磺酸盐的质量浓度 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 1 Concentration of nintedanib ethanesulfonate salt in pH 6.8 phosphate buffer with 0.1% polymer ($\bar{x} \pm s, n=3$)

分散体。将尼达尼布乙磺酸盐、聚合物 Soluplus 按质量比 5 : 5、4 : 6、3 : 7、2 : 8、1 : 9 称量，置于圆底烧瓶中，加入适量甲醇 - 二氯甲烷 (1 : 1)，超声使之完全溶解，在 45 $^{\circ}\text{C}$ 下旋转蒸发除去有机溶剂，并在 25 $^{\circ}\text{C}$ 下真空干燥 6 h，粉碎，过 80 目筛，即得尼达尼布乙磺酸盐固体分散体。

2.4 固体分散体的溶出试验

参考《中国药典》2020 年版附录中溶出度一般操作对尼达尼布乙磺酸盐与 Soluplus 的物理混合物和不同比例的尼达尼布乙磺酸盐固体分散体进行溶出实验。精密称取物理混合物和不同比例的固体分散体 (相当于 5 mg 尼达尼布乙磺酸盐)，分别加入到 500 mL pH 6.8 磷酸盐缓冲液中，37 $^{\circ}\text{C}$ 、100 r/min 条件下，分别于 5、10、20、30、60、120、180、240、300 min 取样 1.5 mL，并及时补加同体积、同温度的溶出介质。将样品溶液以 12 000 r/min 离心 2 min，取上清液，采用 HPLC 法测定尼达尼布乙磺酸盐峰面积，计算累积溶出率，溶出曲线见图 2。与物理混合物相比，不同比例的固体分散体中尼达尼布乙磺酸盐的溶出行为均得到改善。药物的溶出速率和溶出度随着聚合物/药物质量比的增加而增加。尼达尼布乙磺酸盐、聚合物 Soluplus 质量比为 1 : 9 时，药物能够快速溶出，达到较高的溶出度 (>85%)，并且能够维持较高的药物浓度。选择的药物与聚合物的质量比为 1 : 9 比较合适。因此以下实验中尼达尼布乙磺酸盐与 Soluplus 均按照质量比 1 : 9 制备物理混合物和固体分散体。

2.5 固体分散体的物理表征

2.5.1 差式扫描量热法 (DSC) 根据 TGA 结果，DSC 测定时温度不超过 300 $^{\circ}\text{C}$ 。对尼达尼布乙磺酸盐、Soluplus、物理混合物和固体分散体进行 DSC

分析。精密称取 3~5 mg 样品,放入空白铝坩埚中,以 10 °C/min 将样品从 30 °C 加热至 200 °C,使用 50 mL/min 的氮气吹扫,结果见图 3。尼达尼布乙磺酸盐具有固定熔点,为结晶态药物;物理混合物中能够检测到晶体药物熔点峰,说明聚合物不干扰药物的熔点峰;在固体分散体的 DSC 曲线中,药物熔点峰消失,表明药物是以无定形存在于分散体中。

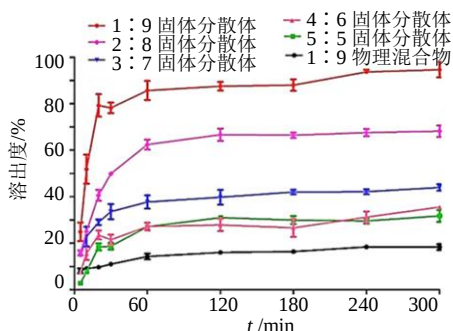


图 2 不同药物/聚合物质量比制备的固体分散体中尼达尼布乙磺酸盐的溶出曲线 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Fig. 2 Dissolution curves of nintedanib ethanesulfonate salt in solid dispersion prepared with different drug-carrier mass ratios ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

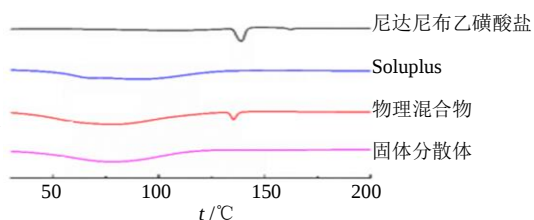


图 3 尼达尼布乙磺酸盐固体分散体的 DSC 曲线

Fig. 3 DSC thermograms of nintedanib ethanesulfonate salt solid dispersion

2.5.2 粉末 X 射线衍射 (PXRD) 对尼达尼布乙磺酸盐、Soluplus、物理混合物和固体分散体进行 PXRD 测定。测定条件:铜靶,高压强度 40 kV,管流 40 mA,测速 0.02 °/min,扫描 2θ 的范围为 3~40°;扫描类型:双轴联动。PXRD 结果见图 4。物理混合物中可以检测到尼达尼布乙磺酸盐的特征峰,而固体分散体中无药物的特征衍射峰,进一步证明了药物是以无定形存在于分散体中。

2.5.3 傅里叶变换红外光谱 (FT-IR) 通过傅里叶变换红外光谱仪对尼达尼布乙磺酸盐、Soluplus、物理混合物和固体分散体进行检测。取适量样品,采用溴化钾压片法,波长范围 4000~400 cm^{-1} ,分辨率为 4.0 cm^{-1} 。FT-IR 结果见图 5。可以看出形成固体分散体后,尼达尼布乙磺酸盐的 C=O 伸缩振动

峰从 1652.0 cm^{-1} 迁移到 1636.70 cm^{-1} , Soluplus 的 -OH 伸缩振动峰发生了红移,从 3461 cm^{-1} 迁移到 3447.37 cm^{-1} ,表明 Soluplus 的 -OH 和尼达尼布乙磺酸盐的 C=O 形成氢键,固体分散体已制备成功。

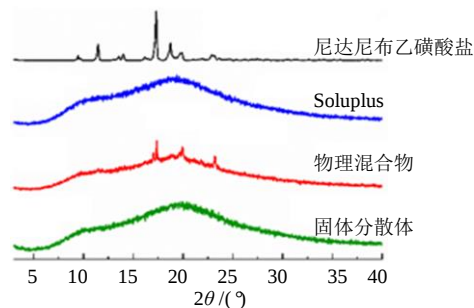


图 4 尼达尼布乙磺酸盐固体分散体的 PXRD 曲线

Fig. 4 PXRD curves of nintedanib ethanesulfonate salt solid dispersion

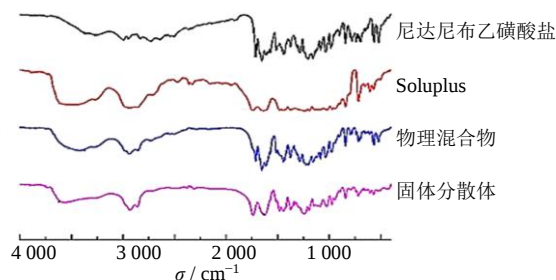


图 5 尼达尼布乙磺酸盐固体分散体的 FT-IR 图谱

Fig. 5 FT-IR curves of nintedanib ethanesulfonate salt solid dispersion

2.6 高温高湿稳定性研究

称取适量固体分散体,分别置于表面皿中,敞口放置在 25 °C、相对湿度 (RH) 20%, 60 °C、RH 10%, 25 °C、RH 75% 和 25 °C、RH 92.5% 环境中,于 0、5、10、20、30 d 取样测定。通过 PXRD、FT-IR 和体外溶出实验考察固体分散体的体系状态、溶出行为的变化。

2.6.1 PXRD 结果 在 60 °C、RH 10% 和 25 °C、RH 75% 条件下,固体分散体均未出现结晶现象。25 °C、RH 92.5% 条件下固体分散体在 20 d 出现结晶,出现了尼达尼布乙磺酸盐的特征衍射峰,表明出现尼达尼布乙磺酸盐结晶现象。见图 6。

2.6.2 FT-IR 结果 固体分散体在 60 °C、RH 10% 和 25 °C、RH 75% 条件下放置 30 d 后,其 FT-IR 图谱与 0 d 的 FT-IR 图谱相比没有变化,表明氢键未被破坏。在 25 °C、RH 92.5% 条件下,固体分散体 20 d 出现尼达尼布乙磺酸盐的特征峰 1716.85 cm^{-1} (C=O 伸缩振动峰),同时 Soluplus 的 -OH 伸缩振动

峰向高频方向移动,表明 Soluplus 的-OH 与尼达尼布乙磺酸盐的 C=O 之间的氢键被破坏。可见在固体分散体中, Soluplus 通过氢键作用与尼达尼布乙磺酸盐结合,在高湿条件下,固体分散体吸收的水

分会与聚合物相互作用,破坏聚合物与尼达尼布乙磺酸盐之间的氢键,从而加快药物分子的移动,促进非晶态尼达尼布乙磺酸盐过渡到结晶态,见图 7。固体分散体的 FT-IR 结果与 PXRD 结果相一致。

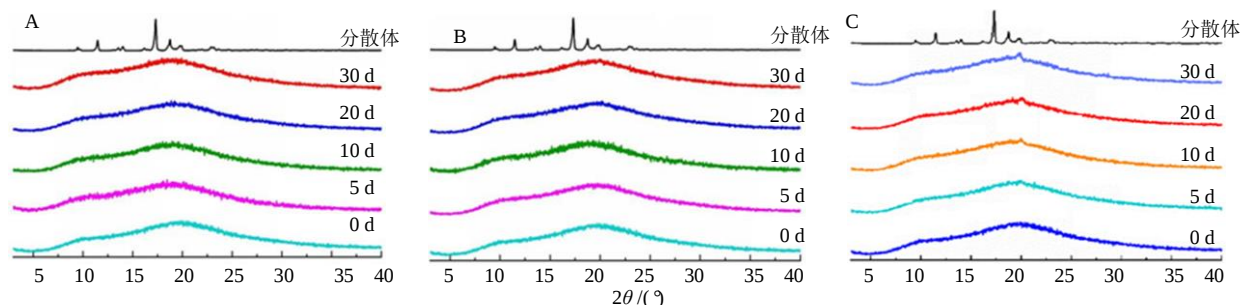


图 6 在 60 °C、RH 10% (A)、25 °C、RH 75% (B)、25 °C、RH 92.5% (C) 条件下放置 30 d 尼达尼布乙磺酸盐固体分散体的 PXRD 图谱

Fig. 6 PXRD curves of nintedanib ethanesulfonate salt solid dispersion after 30 d at 60 °C RH 10% (A), 25 °C RH 75% (B), and 25 °C RH 92.5% (C)

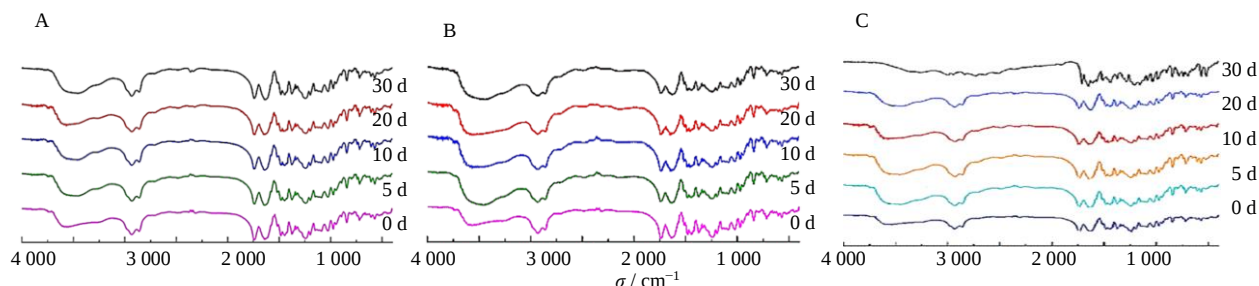


图 7 在 60 °C、RH 10% (A)、25 °C、RH 75% (B)、25 °C、RH 92.5% (C) 条件下放置 30 d 尼达尼布乙磺酸盐固体分散体的 FR-IR 图谱

Fig. 7 FR-IR curves of nintedanib ethanesulfonate salt solid dispersion after 30 d at 60 °C RH 10% (A), 25 °C RH 75% (B), and 25 °C RH 92.5% (C)

2.6.3 溶出结果 在 25 °C、RH 20%和 60 °C、RH 10%条件下放置 30 d, 固体分散体中尼达尼布乙磺酸盐的溶出度未发生变化。高湿度条件下放置 30 d, 固体分散体中尼达尼布乙磺酸盐的溶出度均明显降低。固体分散体吸收水分, 破坏聚合物与药物分子间的氢键, 降低体系的 T_g , 加快药物结晶速率, 导致药物溶出度降低。见图 8。

3 讨论

固体分散体中药物会快速释放, 形成“超饱和状态”, 此状态能够增加游离药物的浓度, 促进药物的吸收。但超饱和状态属于热力学不稳定状态, 在此状态下药会形成晶核, 同时伴随着晶体生长, 直到药物浓度达到平衡溶解度, 因此维持这种超饱和状态的稳定对于提高药物的生物利用度十分重要^[10-11]。本研究利用超饱和药物传递体系, 从几种

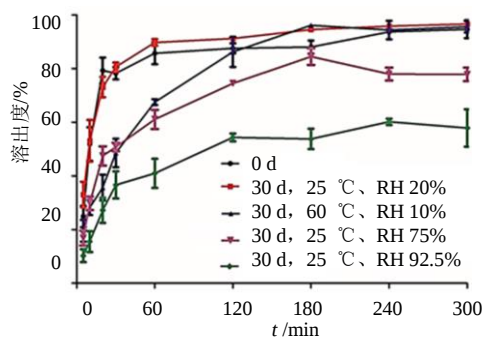


图 8 在不同条件下放置 30 d 后尼达尼布乙磺酸盐固体分散体的溶出曲线 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 8 Dissolution curve of nintedanib ethanesulfonate salt solid dispersion after 30 d under different conditions ($\bar{x} \pm s, n=3$)

常用聚合物中快速筛选出尼达尼布乙磺酸盐的结晶抑制剂。Soluplus 是一种两亲聚合物,其临界胶束浓度(CMC)较低,约为 7.6 mg/L^[12]。0.1% Soluplus 高于其 CMC 值可以形成胶束,将尼达尼布乙磺酸盐包裹在胶束疏水性的内部,从而防止药物颗粒的聚集,同时亲水性的胶束外部与水互溶,释放药物,增加药物的溶解度。PVP VA64 作为亲水性聚合物可以吸收水分,增加尼达尼布乙磺酸盐的润湿性,降低药物的聚集,同时 PVP VA64 也可以作为一种增溶剂,从而提高药物的溶解度。F68 是一种高分子非离子表面活性剂,其 CMC 值为 1.25 mmol/L^[13],但是 0.1% 浓度低于其 CMC 值,无法形成胶束,无法提高药物的溶解度。

对尼达尼布乙磺酸盐原料药进行热重分析。称取样品 3~5 mg,以 10 °C/min 的加热速率将样品从 25 °C 加热到 350 °C,同时用 25 mL/min 的氮气吹扫。结果表明尼达尼布乙磺酸盐在 300 °C 以内稳定存在,不发生分解现象。

尼达尼布乙磺酸盐原料药在高温和高湿条件下性状稳定,几乎无吸湿性,未发生降解。在高湿条件下,与尼达尼布乙磺酸盐原料药相比,制备的固体分散体的吸湿性均显著提高,其原因在于 Soluplus 是水溶性聚合物,可以快速吸收水分,从而增加整个体系的吸湿性,降低体系的稳定性,因此固体分散体应在干燥环境下保存。

本研究采用固体分散体技术能够显著提高尼达尼布乙磺酸盐的溶解度和溶出度。但是固体分散体中药物呈无定形态,与结晶态相比热力学不稳定,贮存过程中易发生相分离、重结晶等物理稳定性问题^[14-15]。对固体分散体的稳定性进行考察至关重要。本研究对制备的固体分散体进行为期 1 个月的稳定性实验,结果表明温度对固体分散体基本无影响,湿度的影响较大,其结果为尼达尼布乙磺酸盐固体分散体的长期稳定性研究提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘丽云,赵娜,王琳琳,等.吡非尼酮和尼达尼布药物的研究进展[J].山西化工,2022,42(2):49-51.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会间质性肺疾病学组.特发性肺纤维化诊断和治疗中国专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2016,39(6):427-432.
- [3] Hussar D A, Jeon M M. Naloxegol oxalate, pirfenidone, and nintedanib [J]. *J Am Pharm Assoc*, 2015, 55(4): 461-463.
- [4] Vaidya B, Shukla S K, Kolluru S, et al. Nintedanib-cyclodextrin complex to improve bio-activity and intestinal permeability [J]. *Carbohydr Polym*, 2019, 204: 68-77.
- [5] Liu H, Du K, Li D, et al. A high bioavailability and sustained-release nano-delivery system for nintedanib based on electrospray technology [J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13: 8379-8393.
- [6] 冯文晓.尼达尼布自微乳的制备及其体内外评价[D].镇江:江苏大学,2018.
- [7] Mamidi H, Palekar S, Patel H, et al. Formulation strategies for the development of high drug-loaded amorphous solid dispersions [J]. *Drug Discov Today*, 2023, 28(12): 103806.
- [8] Vo C L, Park C, Lee B J. Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2013, 85(3): 799-813.
- [9] 孙嘉慧,唐海,杨美青,等.固体分散体技术提高难溶性药物溶解度研究进展[J].化工与医药工程,2021,42(5):38-43.
- [10] Rodríguez-Hornedo N, Murphy D. Significance of controlling crystallization mechanisms and kinetics in pharmaceutical systems [J]. *J Pharm Sci*, 1999, 88(7):651-660.
- [11] Gan Y, Baak J P A, Chen T, et al. Supersaturation and precipitation applicated in drug delivery systems: Development strategies and evaluation approaches [J]. *Molecules*, 2023, 28(5): 2212.
- [12] Linn M, Collnot E M, Djuric D, et al. Soluplus® as an effective absorption enhancer of poorly soluble drugs *in vitro* and *in vivo* [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2012, 45(3): 336-343.
- [13] Maskarinec S A, Hannig J, Lee R C, et al. Direct observation of poloxamer 188 insertion into lipid monolayers [J]. *Biophys J*, 2002, 82(3): 1453-1459.
- [14] Bhardwaj S P, Suryanarayanan R. Molecular mobility as an effective predictor of the physical stability of amorphous trehalose [J]. *Mol Pharm*, 2012, 9(11): 3209-3217.
- [15] Simões M F, Nogueira B A, Tabanez A M, et al. Enhanced solid-state stability of amorphous ibrutinib formulations prepared by hot-melt extrusion [J]. *Int J Pharm*, 2020, 579: 119156.

[责任编辑 解学星]