·实验研究·

托法替尼 SS 异构体晶型结晶工艺及晶习研究

关皓月[1],孙婧雯[2],牛剑钊[1*]

(1 中国食品药品检定研究院,北京 100050; 2 中国石油勘探开发研究院,北京 100083)

[摘要] **目的:**对托法替尼 SS 异构体结晶工艺中的关键溶剂进行考察,探索优势晶型。**方法:**采用重结晶方法和混悬竞争方法研究托法替尼 SS 异构体在不同溶剂中的转晶情况,采用粉末 X 射线衍射和红外光谱法等多种分析方法,对托法替尼 SS 异构体转晶前后的结晶形式进行了结构表征。模拟托法替尼 SS 异构体的晶体结构和晶习。**结果:**以乙醇为结晶溶剂合成的托法替尼 SS 异构体较为稳定。其晶型表征参数可作为衡量托法替尼 SS 异构体原料质量的指标。托法替尼 SS 异构体晶胞参数为 a = 8.559 1,b = 27.011 4,c = 7.157 5,α = γ = 90°,β = 68.210 1°,属于单斜晶系,空间群为 $P2_1/c$。**结论:**采用乙醇作为结晶溶剂,可以有效实现优势晶型合成,从而建立更适合于托法替尼 SS 异构体结晶工艺体系,为托法替尼 SS 异构体的制备提供了理论依据和示范参考。

[关键词] 托法替尼 SS 异构体;多晶型;混悬竞争;晶习

[中图分类号] R917 [文献标志码] A [文章编号] 1003 - 3734(2026)07 - 0749 - 05

Study on crystal structure and crystal habit of tofacitinib enantiomer

GUAN Hao-yue[1], SUN Jing-wen[2], NIU Jian-zhao[1*]

(1 *National Institutes for Food and Drug Control*, *Beijing* 100050, *China*; 2 *Research Institute of Petroleum Exploration and Development*, *Beijing* 100083, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To investigate the key solvents influencing the crystallization process of tofacitinib enantiomer and to explore the dominant crystal form. **Methods**: Recrystallization and suspension competition methods were used to study the crystallization of tofacitinib enantiomer in different solvents. Powder X-ray diffraction and infrared spectroscopy were used to characterize the crystalline forms of tofacitinib enantiomer. The crystal structure and crystal habit of tofacitinib enantiomer were simulated. **Results**: The tofacitinib enantiomer synthesized by ethanol was stable. The crystal characterization parameters can be used as an index to measure the raw material quality of tofacitinib enantiomer. The cell parameters of tofacitinib enantiomer are a = 8.559 1, b = 27.011 4, c = 7.157 5, α = γ = 90°, β = 68.210 1, belonging to the single monoclinic system with the space group $P2_1/c$. **Conclusion**: Using ethanol as the crystallization solvent can effectively synthesize the dominant crystal form, so as to establish a crystallization process system more suitable for tofacitinib enantiomer, providing a theoretical basis and demonstration effect for the preparation of tofacitinib enantiomer.

[**Key words**] tofacitinib enantiomer; polymorph; suspension competition; crystal habit

[基金项目] 国家"重大新药创制"科技重大专项基金资助项目(2017ZX09101001)

[作者简介] 关皓月,女,副主任药师,主要从事仿制药质量研究。E-mail:guanhaoyue@ nifdc. org. cn。

[通讯作者] *牛剑钊,男,主任药师,主要从事仿制药质量研究。E-mail:njz@ nifdc. org. cn。

[DOI]10. 20251/j. cnki. 1003-3734. 2026. 07. 011

药物晶型是影响药品质量、安全性和有效性的关键因素,其晶型不准确可能对患者健康和企业发展造成重大风险。1988 年雅培公司利托那韦转晶事件主要是其药物因生产过程中晶型Ⅰ意外转变为晶型Ⅱ,导致药品失效。该研究发现,微量降解产物(杂质)可能作为晶种诱导晶型转变,或自身形成特定晶型。这一案例表明,不仅主药晶型需严格把控,某些特定杂质的晶型研究同样不可忽视——其可能通过“多米诺效应”影响整体药品质量。枸橼酸托法替布由美国辉瑞公司研发,于 2012 年 11 月被美国 FDA 批准,用于治疗成人活动期及对氨甲蝶呤反应不佳的中至重度类风湿关节炎(rheumatoid arthritis,RA)。托法替尼 SS 异构体是枸橼酸托法替布合成过程中的工艺杂质,国内外专利和文献报道了枸橼酸托法替布存在多晶型和无定型现象[1],而关于托法替尼 SS 异构体并无相关报道。本研究前期在标定托法替尼 SS 异构体标准物质研制过程中发现其同样存在多晶型现象,不同晶型原料的引湿性及降解情况不同,原料的储存条件及稳定性有所差异,对于杂质的多晶型现象往往被忽视,为了确保标定结果准确、储存条件合理、原料稳定一致,本文对托法替尼 SS 异构体的晶型合成工艺及化合物晶习进行深入研究。

通过科学的结晶工艺可以有效控制产品的晶型、晶习、粒子科学性质、溶剂残留、引湿性等[2],从而影响下游如过滤干燥、磨粉、储存以及连续制造[3-4]过程,但由于药物结晶工艺差异,导致晶体大小、纯度以及晶型等重要指标会有所不同,从而对药物的成药性、稳定性、安全性、质量可控性等产生重要影响[5]。因此,掌握药物结晶影响因素、结晶技术以及控制策略尤为重要。结晶工艺可分为蒸发结晶、冷却结晶、盐析结晶、熔融结晶和升华结晶等多种类型[6-7]。在药物结晶生产中,溶液结晶是最主要的方式,经常发现在不同溶剂中或同一种溶剂不同温度下会获得不同的晶型[8-9]。化合物在溶液中的转晶过程不但受热力学控制,同时还受到动力学的影响。溶剂介导的转晶实验中最常用的是混悬竞争实验[10-11]。在药物多晶型筛选实验中,混悬竞争实验经常被用来筛选稳定的晶型和辨别特定温度下 2 种晶型的热力学稳定性关系。

本研究重点讨论不同的结晶工艺对最终托法替尼 SS 异构体产品晶型的影响,通过采用不同纯化溶剂对原料进行重结晶,考察不同工艺下的晶型,通过晶型混悬竞争实验选择各化合物的优势晶型,寻找形成优势晶型的最佳工艺。通过 Materials Studio 4.3 分子模拟软件,以 AE 晶习模块模拟枸橼酸托法替尼 SS 异构体的理论晶习,了解该化合物的基本结构。托法替尼 SS 异构体结构式见图 1。

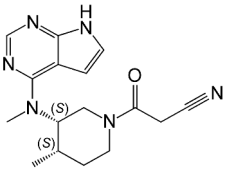


图 1 托法替尼 SS 异构体的结构式

材料与方法

1 仪器与试剂

XRD－7000 小角 X 射线衍射仪(岛津公司);PE 红外光谱仪(PE 公司);SmartLab 粉末 X 射线衍射仪(日本理学公司);DSC 3 差示扫描热量仪(METTLER 公司);电子天平(梅特勒托利多公司)。

溴化钾晶体(国药集团化学试剂有限公司,批号:20212230);托法替尼 SS 异构体(珠海优润公司,批号:430032);甲醇,乙醇,乙酸乙酯,四氢呋喃,乙腈和丙酮均购自天津津东天正精细化学试剂厂,分析纯;二甲基亚砜(上海阿拉丁生化科技股份有限公司,分析纯)。

2 实验方法

2.1 枸橼酸托法替尼 SS 异构体晶型样品的制备

2.1.1 单溶剂法多晶型样品的制备 称取一定量的枸橼酸托法替尼 SS 异构体原料 A,分别溶于甲醇、乙醇、乙酸乙酯、四氢呋喃,乙腈、丙酮中,溶解后过滤置于室温下,静置挥发得到多晶型样品 B、C、D、E、F、G。称取一定量的枸橼酸托法替尼 SS 异构体溶于乙酸乙酯后,直接旋干得到多晶型样品 H。

2.1.2 混合溶剂法多晶型样品的制备 称取一定量的枸橼酸托法替尼 SS 异构体于圆底烧瓶中,加入乙酸乙酯溶剂磁力搅拌加热至沸腾,全部溶解后,在补加少量乙酸乙酯,保持沸腾 2 min 后逐滴加入石油醚溶液,直至溶液出现浑浊且不再复溶后,再补加几滴乙酸乙酯使其澄清。放至室温,待其结晶,得到多晶型样品 I。

同样的操作,用甲醇为良溶剂,水为不良溶剂,待其结晶,得到多晶型样品 J。

2.2　枸橼酸托法替尼 SS 异构体多晶型样品粉末 X 射线衍射(powder X-ray diffraction,PXRD)多晶型检测

取样品适量,置玛瑙研钵中研细,采用 Cu Kα1 靶,扫描范围(2θ):5°～80°;狭缝宽度:0.01°;扫描速度:4°·min^{-1};电压 45 kV;电流 200 mA。

2.3　枸橼酸托法替尼 SS 异构体多晶型样品的红外光谱扫描(infrared spectroscopy,IR)多晶型检测

采用 KBr 压片法,分辨率:4 cm^{-1},扫描次数:16 次;测量范围:4 000～400 cm^{-1}。

2.4　枸橼酸托法替尼 SS 异构体晶型混悬竞争实验

将上述制备的枸橼酸托法替尼 SS 异构体以乙酸乙酯、四氢呋喃和乙醇为溶剂所得到的结晶,进行混悬竞争实验。

将以乙酸乙酯为溶剂的多晶型样品 D,四氢呋喃为溶剂的多晶型样品 E,乙醇为溶剂的多晶型样品 C 各取 8 mg,混合均匀得到样品Ⅰ,进行 PXRD 检测。

分别配制枸橼酸托法替尼 SS 异构体的乙酸乙酯饱和溶剂、四氢呋喃饱和溶剂和乙醇饱和溶剂各 1 mL。分别取样品 D、E、C 各 45 mg,混合均匀,分成 3 份分别加入上述的饱和溶剂中,在室温下搅拌 2 d。离心所得固体分别为Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ,进行 PXRD 检测。

2.5　晶习考察

晶习是表征晶体宏观外部形态的物理量,有机固体的晶习是其固态分离体系设计和操作的一个重要参数,影响下游操作过程和物质的性能。因此预测和控制晶习的研究在制药行业、精细化工领域越来越受到关注[12-15]。本文通过 Materials Studio 4.3-分子模拟软件,以 AE 晶习模拟模块,模拟枸橼酸托法替尼 SS 异构体的理论晶习。

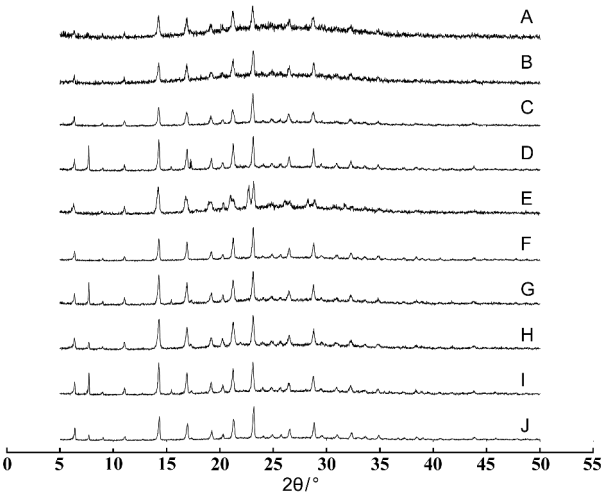
2.5.1　分子结构优化　在 MS 的 DMol3 模块中,选择几何优化任务,在 GGA-PBE 泛函及 DNP 基组下对初始分子进行几何结构优化。

2.5.2　晶习预测　在 MS 的 Polymorph 模块中,选择晶习预测任务,选择 COMPASS Ⅱ力场,电荷由力场指定,添加有机分子最为常见的 24 种空间群进行晶习预测。

结　　果

1　多晶型样品 PXRD 检测

10 种多晶型样品的 PXRD 图谱见图 2,合成具体数据见表 1,制备溶剂分类见表 2。



A:原料;B:甲醇为溶剂;C:乙醇为溶剂;D:乙酸乙酯为溶剂;E:四氢呋喃为溶剂;F:乙腈为溶剂;G:丙酮为溶剂;H:乙酸乙酯直接旋干;I:双溶剂结晶,良溶剂乙酸乙酯不良溶剂石油醚;J:双溶剂结晶,良溶剂甲醇不良溶剂水

图 2　托法替尼 SS 异构体的多晶型样品 PXRD 图

表 1　托法替尼 SS 异构体的 PXRD 数据

样品	2θ/°
A	14.27、16.91、19.09、21.16、23.05、26.41、28.77
B	6.38、11.03、14.27、16.89、19.11、20.24、21.25、23、14、26.51、28.79
C	6.35、11.04、14.27、16.89、19.14、20.30、21.25、23.10、26.45、28.81
D	6.38、7.70、11.04、14.27、16.93、17.27、19.20、20.28、21.23、23.12、26.49、28.77
E	6.31、11.04、14.23、16.93、19.20、20.26、21.02、22.71、23.14、28.27、28.83
F	6.36、11.04、14.27、16.91、19.18、20.28、21.23、23.14、26.49、28.79
G	6.36、7.71、11.04、14.27、16.91、19.20、20.26、21.23、23.10、26.45、28.77
H	6.36、7.70、11.03、14.30、16.91、19.18、20.22、21.25、23.10、26.49、28.79
I	6.36、7.71、11.04、14.27、16.91、19.18、20.26、21.23、23.10、26.45、28.76
J	6.40、7.71、11.12、14.30、16.97、19.23、20.31、21.27、23.18、26.56、28.83

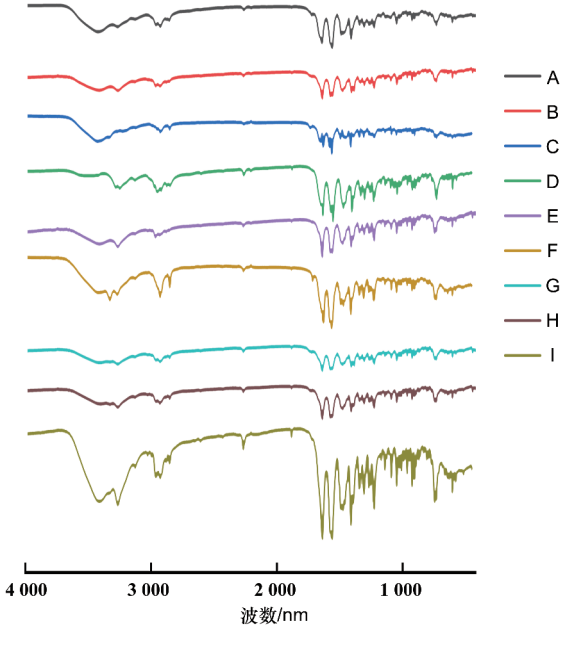
根据 PXRD 谱图与数据观察得知 B、C、F 晶型与原料晶型 A 是一致的,可以推测原料药的工艺制作最后可能是以甲醇、乙醇或乙腈为溶剂制作而成。D、G、H、I、J 晶型样品的衍射峰形基本是相似的,与 A、B、C、F 不同在于有 7.7°衍射峰且强度各不相同。E 晶型样品与原料药和其他晶型比对没有 7.7°的衍射峰,却比其他晶型样品多了一个约在 22.7°的衍射峰。

表 2 不同制备溶剂合成原料命名对照

样品编号	制备工艺
A	原料
B	甲醇为溶液
C	乙醇为溶液
D	乙酸乙酯为溶液
E	四氢呋喃为溶液
F	乙腈为溶液
G	丙酮为溶液
H	乙酸乙酯直接旋干
I	双溶剂结晶,良溶剂乙酸乙酯,不良溶剂石油醚
J	双溶剂结晶,良溶剂甲醇,不良溶剂水

2 多晶型样品 IR 检测

不同溶剂合成样品的 IR 图谱见图 3。



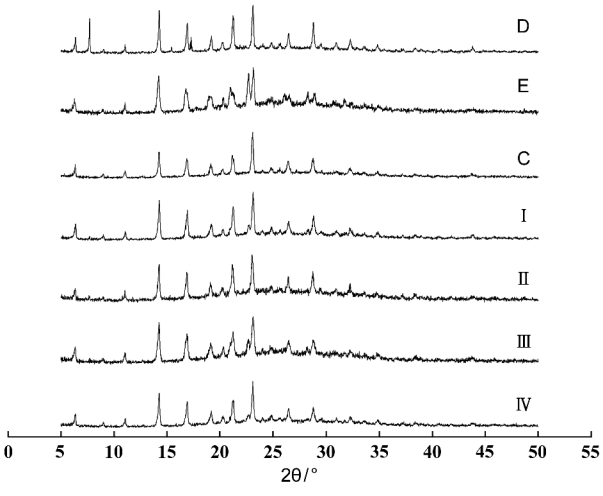
A:甲醇;B:乙醇;C:乙酸乙酯;D:四氢呋喃;E:乙腈;F:丙酮;G:乙酸乙酯直接风干;H:双溶剂,良溶剂 EA,不良溶剂 PE;I:双溶剂,良溶剂甲醇,不良溶剂水

图 3 托法替尼 SS 异构体的多晶型样品 IR 图

乙醇溶剂合成样品的 IR 存在特征吸收峰为 1 639、1 576、1 409、1 395 cm^{-1}。其中 1 639 cm^{-1}归属为 C = O 峰,1 576 cm^{-1}归属 C = C 双键峰。

3 混悬竞争实验 PXRD 考察

混悬竞争实验下各样品 PXRD 图谱见图 4。



D:乙酸乙酯为溶剂;E:四氢呋喃为溶剂;C:乙醇为溶剂;Ⅰ:D/B/C 的混合物;Ⅱ:乙酸乙酯饱和溶剂体系;Ⅲ:四氢呋喃饱和溶剂体系;Ⅳ:乙醇饱和溶剂体系

图 4 晶型样品与混合样品及不同饱和体系晶型竞争的 PXRD 图

根据所测得谱图分析,观察Ⅱ的 PXRD 图可得知在乙酸乙酯饱和体系下进行 D、E、C 的晶型竞争实验中,C 晶型最为稳定。而观察Ⅲ和Ⅳ的 PXRD 图得知在四氢呋喃和乙醇饱和溶剂体系中进行的晶型竞争实验,E、C 晶型都还存在。D 晶型在 7.7°的衍射峰都已消失,推测 D 晶型与 E、C 晶型相比较为不稳定。综上所述,以乙醇为结晶溶剂合成的托法替布异构体较为稳定。PXRD 和 IR 的表征参数见表 3。

表 3 托法替尼 SS 异构体晶型特征参数

表征	托法替尼 SS 异构体
IR/cm^{-1}	3 265、2 268、1 639、1 576、1 558、1 484、1 476、1 461、1 409、1 395、1 227、1 047、926、745、733
PXRD/o	6.42、9.06、11.11、14.33、16.96、19.24、20.33、21.29、23.16、26.54、28.83

4 晶习预测

预先设定的空间群:C2、C2/c、$C222_1$、Cc、$I4_1cd$、P1、$P\bar{1}$、P2/c、P4/m、$P2_1$、$P2_1/c$、$P3_1$、$P3_2$、$P4_3$、$P2_12_12$、$P4_12_12$、$P4_32_12$、$P2_12_12_1$、Pbca、Pbcn、Pc、$Pca2_1$、Pccn、$Pna2_1$。

对于每个空间群而言,选择软件预测能量占优的前 50 个结构计算其对应的 PXRD 图谱并输出为 .csv 格式。在 origin 中,将所得 120 个预测晶型的 PXRD 图谱与实验值进行作图对比,得到图 5。

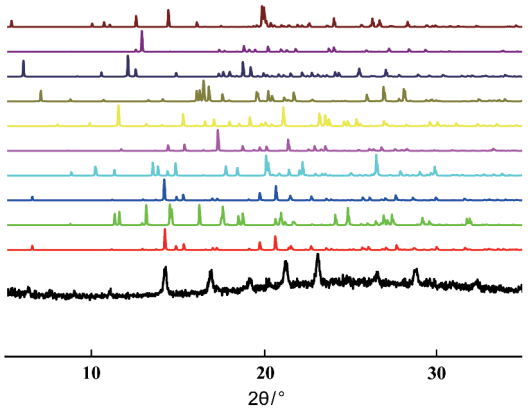


图 5 托法替尼 SS 异构体晶习预测与实验测得 PXRD 对比图

通过对比 120 张图片中 PXRD 图谱发现，$P2_1/c$ 与实验值最为接近。虽然部分峰并不能完全重合，但根据经验，即便解单晶所得的结果进行 PXRD 对照时仍会存在部分峰位置的偏移。因此，该结果可利用。

得到托法替尼 SS 异构体晶胞参数为 a = 8.559 1，b = 27.011 4，c = 7.157 5，α = γ = 90°，β = 68.210 1°，属于单斜晶系，空间群为 $P2_1/c$。

使用 AE 模型预测 $P2_1/c$ 结构对应的晶习，结果见图 6。整体呈现块状，其中主要晶面包括：(020)、(111)、(1-11)、(011)、(0-11)、(100)。混合溶剂体系命名见表 4。

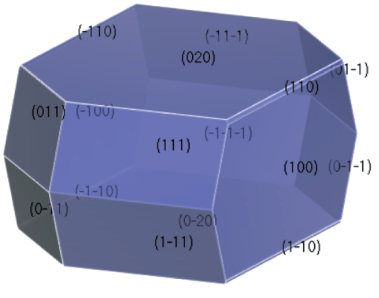


图 6 $P2_1/c$ 结构模拟的晶习图

表 4 混合溶剂体系命名对照

样品编号	制备工艺
Ⅰ	A、B、C 的混合
Ⅱ	乙酸乙酯饱和溶剂体系
Ⅲ	四氢呋喃饱和溶剂体系
Ⅳ	乙醇饱和溶剂体系

讨　论

本研究通过不同结晶溶剂工艺及混悬竞争实验考察，明确了托法替尼 SS 异构体合成的关键有机溶剂，得到托法替尼 SS 异构体的生产工艺中采用乙醇作为结晶溶剂可获得较为稳态的晶型。通过 Materials Studio 4.3 分子模拟软件拟合了该化合物的晶胞参数及晶体结构，确定了该对映异构体的晶体结构（单斜晶系，空间群 $P2_1/c$）及其晶习，为该化合物的晶型控制与工艺开发提供了重要理论依据。

[参 考 文 献]

[1] FLANAGAN ME, LI ZJ. Crystalline 3-{4-methyl-3-[methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amino]-piperidin-1-yl}-3-oxo-propionitrile citrate. 美国：US6965027(B2)[P]. 2005-11-15.

[2] BANERJEE M, BRETTMANN B. Combining surface templating and confinement for controlling pharmaceutical crystallization [J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(10): 995.

[3] ZHAO B, ZANG HC, ZHONG L, *et al*. Review of the application of PAT in the pharmaceutical continuous crystallization process[J]. *Curr Top Med Chem*, 2023, 23(18): 1699-1714.

[4] KSHIRSAGAR S, LAKSHMI RSN, RAMAKRISHNAN S, *et al*. Process intensification of atorvastatin calcium crystallization for target polymorph development via continuous combined cooling and antisolvent crystallization using an oscillatory baffled crystallizer[J]. *Int J Pharm*, 2022, 627: 122172.

[5] WICHROWSKI NJ, FISHER AC, ARDEN NS, *et al*. An overview of drug substance manufacturing processes [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2020, 21(7): 271.

[6] MALWADE CR, QU HY. Process analytical technology for crystallization of active pharmaceutical ingredients[J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(21): 2456-2472.

[7] CHEN RL, WANG XN, LIU WL, *et al*. A comparative study on dissolution enhancement of acetaminophen by cooling, anti-solvent, and solvent evaporation crystallization[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2017, 18(1): 224-230.

[8] KUMAR R, THAKUR AK, BANERJEE N, *et al*. Liquid antisolvent crystallization of pharmaceutical compounds: current status and future perspectives[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2023, 13(2): 400-418.

[9] MAGHSOODI M. Role of solvents in improvement of dissolution rate of drugs: crystal habit and crystal agglomeration[J]. *Adv Pharm Bull*, 2015, 5(1): 13-18.

[10] BUKOVEC P, BENKIC P, SMRKOLJ M, *et al*. Effect of crystal habit on the dissolution behaviour of simvastatin crystals and its relationship to crystallization solvent properties[J]. *Pharmazie*, 2016, 71(5): 263-268.

[11] PAULINO AS, RAUBER G, CAMPOS CEM, *et al*. Dissolution enhancement of Deflazacort using hollow crystals prepared by antisolvent crystallization process[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2013, 49(2): 294-301.

[12] 吴萍，黄国传，刘文鹏，等. 不同晶习他克莫司一水合物晶型的表征研究及稳定性考察[J]. 中国现代应用药学，2022，39(14)：1856-1862.

[13] 王欣雨，俞卡茜，周新波，等. 晶习对辛伐他汀氧化稳定性的影响[J]. 现代药物与临床，2023，38(1)：65-70.

[14] 李妍，吴宇嘉，刘涛，等. 有机晶体多晶型调控研究进展[J]. 化学工程，2013，41(9)：31-35.

[15] HADJITTOFIS E, ISBELL MA, KARDE V, *et al*. Influences of crystal anisotropy in pharmaceutical process development[J]. *Pharm Res*, 2018, 35(5): 100.

编辑：毕晓帆/接受日期：2025-07-17