晶型对枸橼酸托法替布原料药理化性质的影响

王 燕[1,2]，牟 伊[2]，文 帅[2]，李 幸[2]，赵 耀[2]，王东凯[1*]

（1. 沈阳药科大学药学院，辽宁沈阳 110122；2. 泰州学院医药与化学化工学院，江苏泰州 225300）

摘要：研究了晶型对枸橼酸托法替布（**1**）原料药理化性质的影响。利用溶剂结晶法制备得到了 2 种晶型（晶型Ⅰ、晶型Ⅱ）的 **1**，并通过 PXRD、DSC/TGA 及 FT-IR 进行表征，测定其粒度分布、平衡溶解度及流动性。结果显示，晶型Ⅰ的 PXRD 及 FT-IR 谱图与原研专利报道一致，DSC/TGA 曲线略有差异，而晶型Ⅱ的 PXRD、FT-IR 谱图及 DSC/TGA 曲线和晶型Ⅰ存在明显差异；2 种晶型的平衡溶解度差别不大，均呈现显著的 pH 依赖性，但晶型Ⅱ的溶解速率明显小于晶型Ⅰ；晶型Ⅱ粒径明显大于晶型Ⅰ，流动性较晶型Ⅰ好。该研究制得的新晶型（晶型Ⅱ）在缓控释制剂的开发中可能具有较好的应用前景。

关键词：枸橼酸托法替布；类风湿性关节炎；多晶型表征；溶解性；粒径；流动性

中图分类号：R917；O742^{+}.4　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2025)01-0089-07

引用：王 燕，牟 伊，文 帅，等. 晶型对枸橼酸托法替布原料药理化性质的影响［J］. 中国医药工业杂志，2025, 56(1): 89-95. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.01.010

Effect of Crystal Form on Physicochemical Properties of Tofacitib Citrate in Bulk Forms

WANG Yan[1,2], MOU Yi[2], WEN Shuai[2], LI Xing[2], ZHAO Yao[2], WANG Dongkai[1*]

(*1. School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110122; 2. College of Medicine and Chemical Engineering, Taizhou University, Taizhou 225300*)

ABSTRACT: The effect of crystal form on the physicochemical properties of tofacitib citrate (**1**) in bulk forms were studied. Two kinds of **1** crystal (form Ⅰ and form Ⅱ) were prepared by solvent crystallization method. They were characterized by PXRD, DSC/TGA and FT-IR, and their particle size distribution, equilibrium solubility and fluidity were determined. The results showed that PXRD pattern and FT-IR spectrum of form Ⅰ were consistent with those reported in the original patent while the DSC/TGA curves were slightly different, but the PXRD pattern, FT-IR spectrum and DSC/TGA curves of form Ⅱ were significantly different from those of form Ⅰ. The equilibrium solubilities of form Ⅰ and form Ⅱ showed a significant pH dependence while the dissolution rate of form Ⅱ was significantly lower than that of form Ⅰ. In addition, the particle size of form Ⅱ was obviously larger than that of form Ⅰ, and the fluidity of form Ⅱ was better than that of form Ⅰ. This research indicated that the new crystal type (form Ⅱ) of **1** might have a good application prospect in the development of sustained-release preparations.

Key Words: tofacitib citrate; rheumatoid arthritis; polycrystalline characterization; solubility; particle size; fluidity

枸橼酸托法替布（tofacitib citrate，**1**），又名枸橼酸托法替尼，作为一种新型口服小分子 JAK3 抑制剂，是目前临床上治疗对甲氨蝶呤不耐受或反应不足的中至重度类风湿性关节炎（rheumatoid arthritis，RA）的首选药物[1−2]，其化学结构如图 1 所示。2017 年 3 月 16 日，原国家食品药品监督管理总局正式批准 **1** 用于治疗 RA。目前，我国的市售

收稿日期：2024-01-17

基金项目：2022 年泰州市科技支撑计划（社会发展）项目（SSF20220050）、江苏省高校自然科学研究重大项目（24KJA350004）

作者简介：王 燕（1989—），女，博士研究生，专业方向：药物多晶型、药物新剂型与新技术。

通信作者：王东凯（1962—），男，教授，博士生导师，从事药物缓控释制剂技术、纳米给药系统的研究。

E-mail：wangdksyphu@126.com

剂型包括**1**普通片和缓释片。在近5年的临床治疗中，有文献[3—6]报道其还可用于治疗其他免疫性病症，如器官移植、狼疮、多发性硬化症、银屑病、糖尿病并发症等。

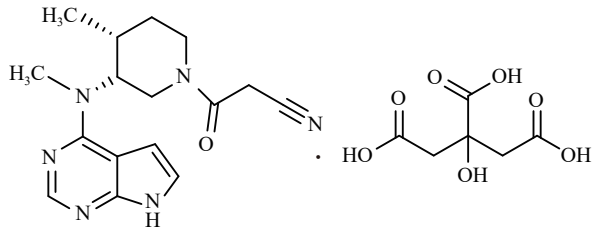


图1　1的化学结构

Fig.1　Chemical Structure of **1**

多晶型是原料药中普遍存在的一种现象，不同晶型的原料药可能有不同的理化性质，如熔点、溶解度、溶解速率、密度等。当化合物存在多晶型现象时，不同晶型的原料药会影响制剂的稳定性和生物利用度[7]。美国辉瑞制药公司在原研专利[8]中公布了**1**的结晶形式化合物及其制备方法，专利[9]公布了**1**非结晶形式（无定型）化合物的制备方法。中国专利[10]中公布了**1**结晶形式化合物的另一种制备方法，其所述晶体颗粒的平均粒径为3～10 μm，较原研专利[8]报道的原料药颗粒粒径更小，但该晶体仍具有较好的流动性，在制剂生产中可用于直接压片。中国专利[11]中公布了**1**的新结晶形式及制备方法，其衍射角（2θ±0.2°）的特征峰明显区别于原研专利[8]，DSC图谱显示该晶体熔融吸收峰的峰值为222 ℃，也明显区别于原研专利[8]所报道的203 ℃。此外，中国专利[12]公布了另一种无定型形式的**1**原料药制备方法，该方法与专利[9]相比，操作流程简单，对设备要求较低，且提高了原料药的稳定性和溶解度。由此可见，**1**原料药也存在多晶型现象，但目前国内外对于**1**晶型的研究较少，KADUK等[13]利用PXRD数据对原研专利公布的**1**晶体结构进行了求解和细化，并利用密度函数技术进行了优化。

原料药多晶型研究是处方前研究的一项重要工作，原料药的性质对制剂产品的最终质量也有较大影响。为更好地开发**1**相关产品，杨群等[14]研究了**1**晶体的相关理化性质，研究结果证实**1**属于BCS Ⅲ类药物，晶型结构稳定，在高温、高湿及强光照条件下均较稳定。寻找药物优势晶型对于制剂产品的开发及提高药物疗效均极为重要[15]。在此基础上，本研究参照国内外**1**相关晶型的制备专利，制备了2种**1**原料药晶体，分别为晶型Ⅰ、晶型Ⅱ，利用PXRD、DSC、FT-IR对**1**的多晶型形态进行了表征，并系统研究了2种晶型的溶解度、粒度分布及流动性，以期为相关制剂产品的处方设计、原料药的包装和贮存条件的确定等提供科学依据。

1　仪器与试药

D2 Phaser型X射线衍射仪（德国布鲁克公司）；TGA/DSC 1型同步热分析仪、AR2130型电子天平（瑞士梅特勒-托利多公司）；1260型高效液相色谱仪（美国安捷伦公司）；HELOS/RODOS型干法激光粒度仪、VIBRI/ASPIROS型干法进样器（德国新帕泰克公司）。

1原料药（含量99.5%，批号20201017）、**1**对照品（含量99.9%，批号20212001）（江西瑞威尔生物科技有限公司）；甲醇为色谱级，三乙胺、浓盐酸、冰乙酸、乙醇、乙腈、丙酮、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠等常用试剂为分析纯，水为纯化水。

2　方法与结果

2.1　不同晶型**1**原料药的制备

晶型Ⅰ：称取**1**原料药100 g，溶于乙醇和水（体积比5∶3）2 000 mL中，加热至回流并搅拌1 h，冷却至40 ℃后保温1 h，将混合物继续冷却至10 ℃并在该温度下维持2 h，过滤，滤饼在40 ℃减压干燥10 h，得**1**晶型Ⅰ（白色结晶性粉末，以下简称晶型Ⅰ）。

晶型Ⅱ：称取**1**原料药100 g，溶于甲醇、乙腈和水（体积比1∶1∶1）2 000 mL中，加热至回流，维持1 h，冷却至20 ℃后，向溶液中按1 mL/min的速度逐滴加入预冷至20 ℃的乙醇和丙酮（体积比1∶3）2 000 mL，析出晶体后在冰水浴条件下继续降温至0 ℃，并保温搅拌3 h，静置析晶4 h，过滤，滤饼在40 ℃减压干燥10 h，得**1**晶型Ⅱ（白色结晶性粉末，以下简称晶型Ⅱ）。

2.2　晶型的表征

2.2.1　PXRD分析

X射线衍射仪的检测条件：Cu Kα辐射，石墨单色器；管压40 kV；管流150 mA；扫描范围　3º～

40º；扫描速度 5(º)/min；步长 0.02º；狭缝条件 发散狭缝为 1º，防散射狭缝为 1º，接收狭缝 0.6 mm。

称取“**2.1**”项下制备的晶型Ⅰ和晶型Ⅱ各 20 mg，在上述条件下进行扫描。结果如图 2 所示，晶型Ⅰ以 2*θ* 衍射角表示的 PXRD 图谱在 5.7º、14.8º、16.1º、18.7º、20.2º、27.0º 等处具有较强特征峰（相对强度大于 30%），这与原研专利[8]报道的晶型特征一致，提示本实验室制备的晶型Ⅰ为原研专利已报道的晶型。而晶型Ⅱ的 PXRD 图谱在 6.8º、9.1º、10.0º、10.3º、11.7º、12.6º、14.0º、16.3º、16.8º、19.1º、20.0º、20.4º、21.0º、22.6º、24.0º、27.2º、27.5º、28.4º、29.6º、34.5º、35.3º、36.3º、39.3º 处具有较强特征峰，其特征峰明显区别于晶型Ⅰ，同时也明显区别于专利[11]公布的 **1** 新晶型特征峰（PXRD 图谱在 2.42º、3.25º、4.23º、5.04º、6.12º、7.08º、8.02º、9.72º、10.63º、12.90º、14 .35º、15.71º、17.82º、18.34º、19.24º、22.46º、24.56º、26.62º、30.75º 和 32.45º 处有特征衍射峰），提示本试验制备得到了一种 **1** 的新晶型形式。

2.2.2 同步热分析

同步热分析仪的检测条件：空气流速 2.0 mL/min；升温范围 40 ～ 300 ℃；升温速度 10 ℃ /min。

称取“**2.1**”项下制备的晶型Ⅰ和晶型Ⅱ各约 4 mg，在上述条件下进行扫描。结果如图 3 所示。从 DSC 图谱中可以看出，晶型Ⅰ在 220.67 ℃处有明显吸热峰，同时 TGA 曲线在该温度时也存在明显的失重台阶，说明晶型Ⅰ熔融吸热峰的峰值为 220.67 ℃，而原研专利[8]报道晶型Ⅰ熔融吸热峰的峰值为 203.16 ℃（DSC 检测条件：氮气流速为 2.0 mL/min，升温范围为 40 ～ 300 ℃，升温速度为 5 ℃ /min）。此外，杨群等[14]报道 **1** 在 210 ℃处有明显的特征吸热峰，但其 PXRD 谱图与本研究结果及原研专利一致。熔融吸热峰不一致的原因可能是检测条件有差别，不同的检测条件（如保护气、升温速率等）会使试验结果存在一定的偏差。晶型Ⅱ在 263.17 ℃处有明显的熔融吸热峰，TGA 曲线在该温度时也存在明显的失重台阶。本试验制备的晶型Ⅰ和晶型Ⅱ在同一热重分析条件下表现出不同的熔点，进一步说明了晶型Ⅱ为一种 **1** 的新晶型形式。此外，从 DSC/TGA 曲线可以看出，晶型Ⅰ和晶型Ⅱ均只有 1 个熔融分解的吸收峰和失重台阶，说明二者晶体结构中均不含有溶剂。

2.2.3 FT-IR 分析

采用 KBr 压片法对晶型Ⅰ、Ⅱ进行红外扫描，仪器检测条件为：扫描波长 4 000 ～ 400 cm^{-1}；扫描次数 32；分辨率 4 cm^{-1}。

结果如图 4 所示，晶型Ⅰ在官能团区（3 500 ～ 2 900 cm^{-1}）的 3 377、3 156 和 2 951 cm^{-1} 处有特征吸收峰，这与杨群等[14]报道的结果一致。在指

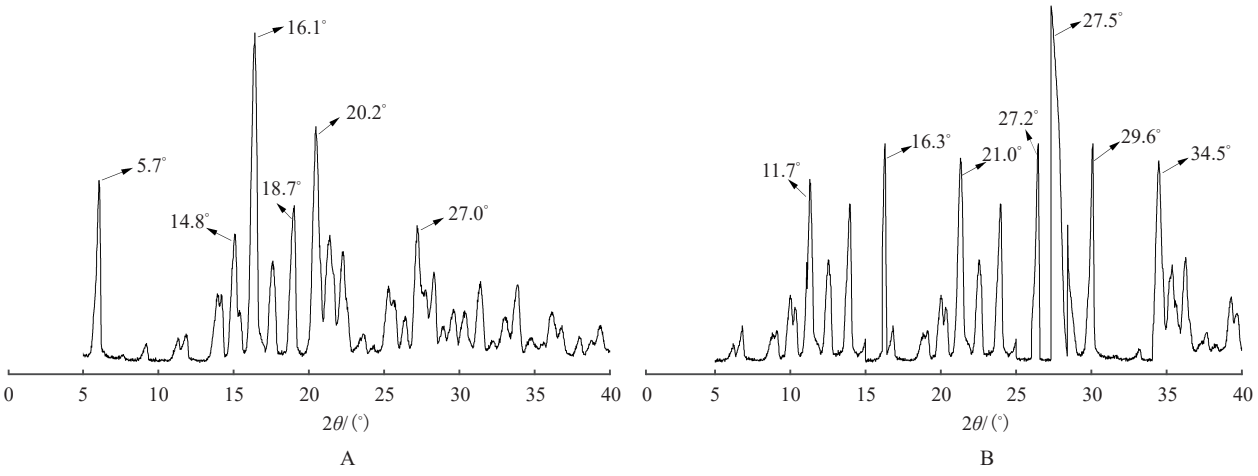


图 2 1 晶型Ⅰ（A）、晶型Ⅱ（B）的 PXRD 图谱

Fig.2 PXRD Patterns of **1** Crystal Forms Ⅰ (A) and Ⅱ (B)

纹区（2 000 ～ 500 cm^{-1}）也有较为尖锐的吸收峰（1 731、1 625、1 524、1 409、1 347、1 214、1 166、1 113、842、598 和 515 cm^{-1} 处），这和 **1** 分子结构中的嘧啶并吡咯环有关。晶型Ⅱ的指纹区吸收峰（1 729、1 625、1 524、1 412、1 345、1 205、1 168、1 110、839、603 和 513 cm^{-1} 处）以及官能团区主要峰（3 377、3 156 和 2 949 cm^{-1} 处）与晶型Ⅰ相比无显著差异，但在 2 361 cm^{-1} 处有一特征吸收峰，显著区别于晶型Ⅰ。这可能是不同晶型中分子排列不同，分子间作用力和作用强度也不相同，导致特征吸收峰发生改变。结合 PXRD 及 DSC/TGA 结果，进一步说明了晶型Ⅱ为一种新晶型形态。

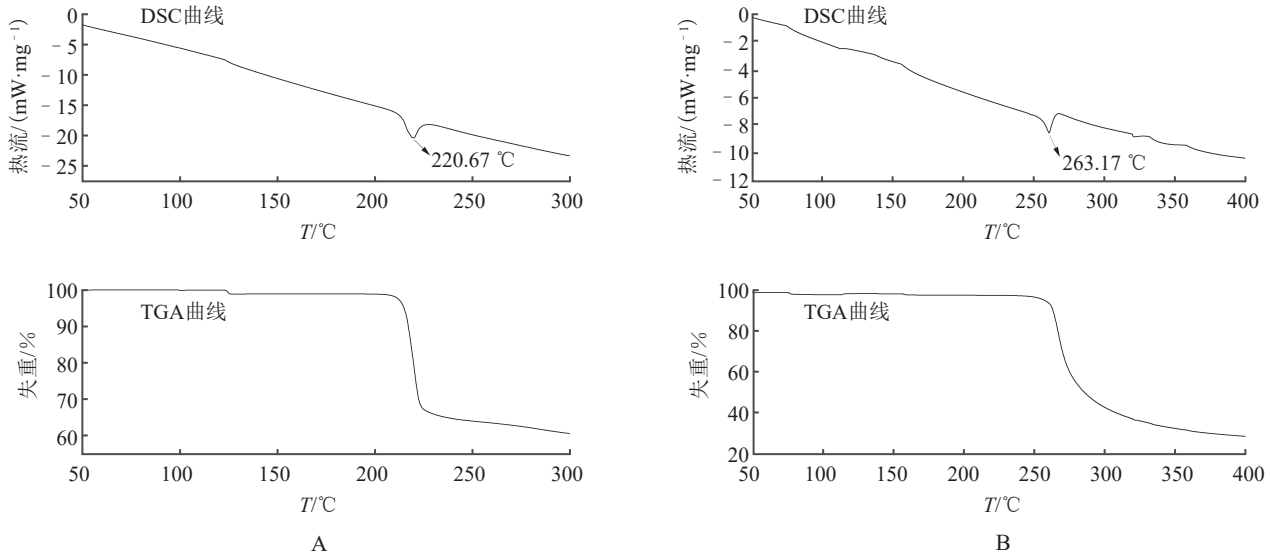


图 3　1 晶型Ⅰ（A）、晶型Ⅱ（B）的 DSC/TGA 曲线

Fig.3　DSC/TGA Curves of **1** Crystal Forms Ⅰ（A）and Ⅱ（B）

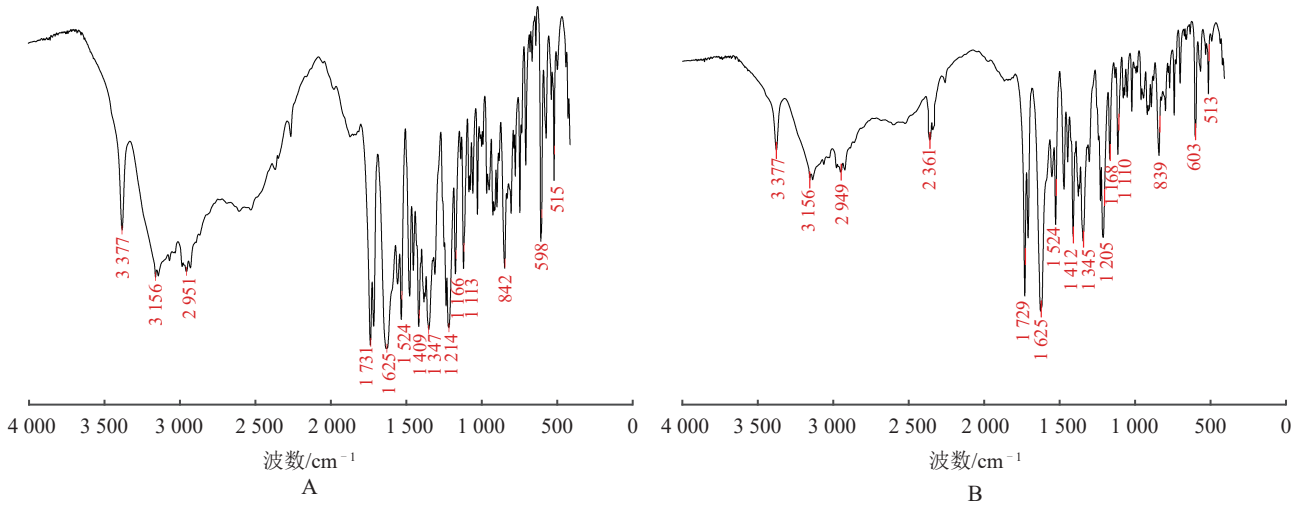


图 4　1 晶型Ⅰ（A）、晶型Ⅱ（B）的 FT-IR 图谱

Fig.4　FT-IR Spectra of Crystal Forms Ⅰ（A）and Ⅱ（B）

2.3 不同晶型 **1** 原料药的溶解性测定

药物多晶型对于原料药的溶解性有显著影响，参照杨群等[14]在测定平衡溶解度中使用的 **1** 含量测定方法，首先考察晶型Ⅰ和晶型Ⅱ在不同 pH 介质中的平衡溶解度。结合人体消化道的 pH 分布特点，选取 pH 1.0 盐酸、pH 3.0 三乙胺溶液、pH 4.0 乙酸溶液、pH 6.8 磷酸缓冲溶液、pH 8.0 磷酸缓冲溶液和水作为平衡介质。在各介质中分别加入过量的晶型Ⅰ和晶型Ⅱ，利用 HPLC 法测定原料药含量，计算平衡溶解度，平行测定 3 次，取平均值。

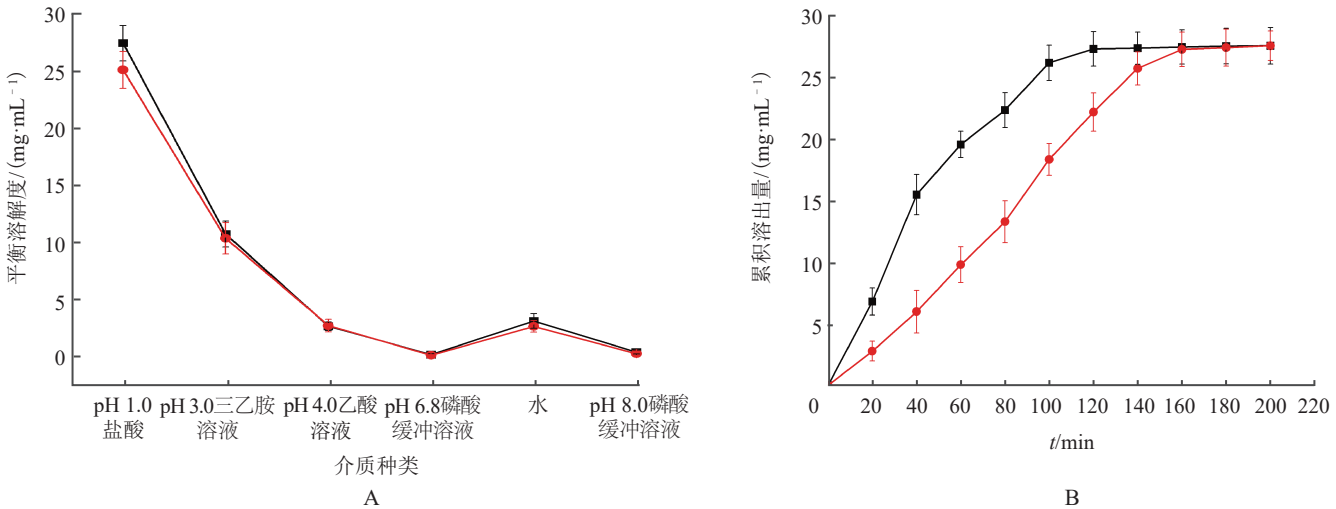
色谱条件[14]：色谱柱 ZORBAX SB-C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 甲醇和水（体积比 45∶55），等度洗脱；流速 1 mL/min；检测波长 289 nm；柱温 30 ℃；进样量 20 μL。

结果如图 5A 所示，晶型Ⅰ和晶型Ⅱ在不同 pH 介质中的平衡溶解度整体趋势相似，均表现出显著的 pH 依赖性，在 pH 1.0 介质中溶解度最高，在 pH 6.8 介质中溶解度最低，在水与 pH 4.0 介质中的溶解度相似，这与杨群等[14]报道一致。其中，晶型Ⅰ在各条件下的平衡溶解度略高于晶型Ⅱ（图 5A），说明不同晶型 **1** 原料药的平衡溶解度无显著差异。

为进一步考察晶型Ⅰ和晶型Ⅱ在同一溶出介质中溶解速率的差异，选取平衡溶解度最大的 pH 1.0 盐酸为溶出介质，在介质中分别加入过量的晶型Ⅰ和晶型Ⅱ，每隔 20 min 取样，测定原料药含量（方法同上），含量维持稳定（3 次测定结果相近）后停止试验。结果如图 5B 所示，晶型Ⅰ和晶型Ⅱ在 pH 1.0 盐酸中的溶出速率有显著差异，晶型Ⅰ的溶出速率明显高于晶型Ⅱ，在 120 min 即可达到溶解平衡，晶型Ⅱ在 40 ～ 140 min 的溶出速率曲线接近于直线，呈现恒速溶解的趋势，在 160 min 达到溶解平衡。这可能是由于晶型Ⅱ粒径较大（原料药粒径越大，溶出速率相对越小），也可能是晶体本身的分子内部结构导致溶出速率降低。晶型Ⅱ的溶解性能对于缓释制剂的开发可能是有利的。

2.4 不同晶型 **1** 原料药的粒度分布测定

参照牟聪等[16]报道的研究方法，以激光散射法（干法）进行 **1** 原料药晶型Ⅰ、Ⅱ的粒度分析。仪器检测条件：分散压力 2.0×10^5 Pa；进样速率 70%；光学浓度≤ 10%；狭缝宽度 2 mm。分别制备晶型Ⅰ（批号 20230201、20230202、20230203、20230204、20230205、20230206）和晶型Ⅱ（批号 20230207、



A—在不同 pH 条件下的平衡溶解度曲线；B—在 pH 1.0 盐酸中的溶解速率曲线。

■—晶型Ⅰ；●—晶型Ⅱ。

图 5 晶型Ⅰ、晶型Ⅱ的溶解性曲线（n=3）

Fig.5 Solubility Curves of Crystal Forms Ⅰ and Ⅱ（n=3）

20230208、20230209、20230210、20230211、20230212）各 6 批样品，检测粒径并计算均值与 RSD。

结果如表 1 所示，其中 6 批晶型Ⅰ样品的 $d(0.9)$ 均值为（8.09±0.02）μm，各项参数值的 RSD ≤ 2%，表明测定方法稳定、可靠，但测定结果区别于杨群等[14]的报道［**1** $d(0.9)$ 为 59.69 μm］。$d(0.9)$ 的差异可能是由于不同厂家生产的原料药粒径有所不同，也可能是由于原料药重结晶后粒径发生了改变。6 批晶型Ⅱ样品的 $d(0.9)$ 均值为（29.59±0.27）μm，明显大于晶型Ⅰ，说明本试验制备得到的 **1** 原料药晶型Ⅰ和晶型Ⅱ粒径大小存在较大差异。晶型Ⅱ在制备过程中温度逐级降低，析晶过程也较长，因此析晶的温度和时间可能是影响粒径大小的重要因素。

2.5 不同晶型 **1** 原料药的流动性测定

参照 ChP 2020 年版四部通则《0993 堆密度和振实密度测定法》，分别测量 6 批次晶型Ⅰ和晶型Ⅱ样品的松密度、振实密度，计算豪斯纳比（Hausner ratio，即振实密度与松密度之比）和卡尔指数［卡尔指数 =（振实密度 － 松密度）/ 振实密度[17]］。

结果如表 2 所示，6 批次晶型Ⅰ样品测量值的 RSD ≤ 10%，豪斯纳比为 1.36，卡尔指数为 26.67%；同样，晶型Ⅱ测量值的 RSD ≤ 10%，豪斯纳比为 1.21，卡尔指数为 17.39%。晶型Ⅰ的流动性较差，可能是由于颗粒过细，而晶型Ⅱ在粉体学评价中表现出良好的流动性。对于晶型Ⅰ，在后期的制剂处方工艺中需要通过调整处方工艺来改善流动性；而晶型Ⅱ是否需要，有待进一步的工艺考察。

3 讨论

原料药多晶型研究对于新药及仿制药开发均具有重要意义，但目前对 **1** 原料药的多晶型研究除少数专利报道外，尚未有系统研究。本试验通过溶剂结晶法制备了 2 种 **1** 晶型，通过 PXRD、热分析、FT-IR 等多晶型表征方法对二者进行了定性表征，鉴定结果显示晶型Ⅰ与原研专利[8]报道一致，而晶型Ⅱ各项指标特征均区别于晶型Ⅰ，为一种新晶型形态，且两种晶体结构中均不存在吸附溶剂和结晶溶剂，可作为一种潜在的药用晶型[18]。

1 为 BCS Ⅲ类，即高溶解、低渗透药物[14]，药物的溶解度满足临床使用要求，粒径大小对溶出的影响也较小。但原料药的粒度分布对药物

表 1　晶型Ⅰ和晶型Ⅱ粒径测定结果（n=6）

Tab.1　Particle Size Determination Results of Crystal Forms Ⅰ and Ⅱ（n=6）

样品批号	$d(0.1)$/μm	$d(0.5)$/μm	$d(0.9)$/μm	样品批号	$d(0.1)$/μm	$d(0.5)$/μm	$d(0.9)$/μm
20230201	0.72	2.83	8.12	20230207	3.11	15.75	29.85
20230202	0.73	2.88	8.10	20230208	3.12	15.81	29.61
20230203	0.72	2.91	8.11	20230209	3.11	15.41	29.01
20230204	0.71	2.85	8.06	20230210	3.14	15.21	29.67
20230205	0.72	2.85	8.05	20230211	3.25	15.53	29.65
20230206	0.73	2.86	8.09	20230212	3.16	15.91	29.75
均值	0.72±0.01	2.86±0.02	8.09±0.02	均值	3.15±0.05	15.54±0.22	29.59±0.27
RSD/%	0.95	0.83	0.30	RSD/%	1.55	1.42	0.92

表 2　晶型Ⅰ和晶型Ⅱ流动性测定结果（n=6）

Tab.2　Fluidity Test Results of Crystal Forms Ⅰ and Ⅱ（n=6）

样品批号	松密度 /（g·mL^{-1}）	振实密度 /（g·mL^{-1}）	样品批号	松密度 /（g·mL^{-1}）	振实密度 /（g·mL^{-1}）
20230201	0.22	0.30	20230207	0.18	0.24
20230202	0.21	0.29	20230208	0.20	0.25
20230203	0.23	0.31	20230209	0.19	0.23
20230204	0.21	0.32	20230210	0.18	0.22
20230205	0.22	0.30	20230211	0.21	0.24
20230206	0.20	0.28	20230212	0.19	0.22
均值	0.22±0.01	0.30±0.01	均值	0.19±0.01	0.23±0.01
RSD/%	4.45	4.30	RSD/%	5.56	4.73

的稳定性、安全性都具有重要影响，且在制剂开发中，原料药的粒径大小对物料流动性、制剂均匀度也均有较大影响。因此，粒度研究也是原料药理化性质中的一项重要内容[18]。此外，杨群等[14]表明**1**的溶解具有显著的pH依赖性，而不同晶型原料药的溶解度会存在一定差异[19]。结合处方前研究的各项指标，选取对制剂工艺影响较大的3项指标，即溶解性、粒度分布、流动性对两种晶型**1**原料药进行了对比研究。比较结果表明，晶型Ⅰ和晶型Ⅱ的平衡溶解度趋势相似，与平衡介质的pH值有较大关系，但其溶解速率有显著差异，晶型Ⅱ的溶解速率明显小于晶型Ⅰ，可优选作缓控释产品开发的原料药；晶型Ⅱ颗粒的粒径显著大于晶型Ⅰ，流动性也优于晶型Ⅰ，这对于固体制剂的制备是有利的，提示本试验制备的**1**新晶型原料药有望在制剂产品，尤其是缓控释制剂的开发中发挥更好的作用。**1**多晶型的系统研究仍处于起步阶段，后期应对晶型Ⅱ的安全性、稳定性及生物利用度等重要指标[7,20—21]进一步研究，以评价其是否可药用。

参考文献：

[1] 杨玉慧, 许秀丽, 张 波. 治疗类风湿性关节炎新药托法替布[J]. 临床药物治疗杂志, 2018, **16**(12): 53-56.

[2] SCHWARTZ D M, BONELLI M, GADINA M, *et al*. Type Ⅰ/Ⅱ cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2015, **12**(1): 25-36.

[3] NIU C, XIE H, AISA H A. Janus kinase inhibitors: a review of their application in the vitiligo[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2021, **21**(20): 3203-3218.

[4] BONNARDEAUX E, DUTZ J P. Oral tofacitinib citrate for recalcitrant cutaneous lupus[J]. *JAAD Case Rep*, 2022, **20**: 61-64.

[5] BYRNE E M, LLORIÁN-SALVADOR M, LYONS T J, *et al*. Tofacitinib ameliorates retinal vascular leakage in a murine model of diabetic retinopathy with type 2 diabetes[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(21): 11876-11890.

[6] TEGTMEYER K, ZHAO J, MALONEY N J, *et al*. Off-label studies on tofacitinib in dermatology: a review[J]. *J Dermatol Treat*, 2019, **32**(4): 399-409.

[7] 梁 宇, 邢 逞, 周启蒙, 等. 米非司酮3种晶型的制备及其在大鼠体内药动学研究[J]. 中国新药杂志, 2020, **29**(19): 2251-2259.

[8] 弗拉纳甘 M E, 李 Z J. 新型结晶化合物: 中国, 1325498C[P]. 2007-07-11.

[9] ALBRECHT W, COUTABLE L, JANSSEN C. Processes for preparing tofacitinib salts: WO 2012/135338[P]. 2012-04-10.

[10] 雷 鑫, 彭锦安, 郭 朕. 托法替布柠檬酸盐: 中国, 105873931B[P]. 2018-10-16.

[11] 侯俊凯, 刘 强, 孙 恒. 一种枸橼酸托法替布晶型化合物及其制备方法: 中国, 106967072B[P]. 2019-05-03.

[12] 李日东, 陈国东, 杨 琰. 一种无定型枸橼酸托法替尼的制备方法: 中国, 103073552B[P]. 2015-08-12.

[13] KADUK J A, GINDHART A M, BLANTON T N. Crystal structure of tofacitinib dihydrogen citrate (Xeljanz®), ($C_{16}H_{21}N_6O$)($H_2C_6H_5O_7$)[J]. *Powder Diffr*, 2021, **36**(2): 92-99.

[14] 杨 群, 李晓辉, 胡海英, 等. 基于理化性质的枸橼酸托法替布处方前研究[J]. 中国现代应用药学, 2022, **39**(2): 174-180.

[15] JACON F J T, SANTOS V O M M, BONFILIO R, *et al*. Analysis of polymorphic contamination in meloxicam raw materials and its effects on the physicochemical quality of drug product[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017, **109**: 347-358.

[16] 牟 聪, 王东凯. 激光散射法测定枸橼酸托法替布原料药粒径[J]. 中国药剂学杂志, 2021, **19**(2): 35-40.

[17] 基于质量源于设计(QbD)理念的祛寒逐风颗粒制备工艺及其物理指纹图谱研究[J]. 中草药, 2021, **52**(19): 5891-5898.

[18] 徐晓宏, 李 飞, 付 盟, 等. 基于审评角度对口服固体制剂研发中粉体学性质控制的一般考虑[J]. 中国医药工业杂志, 2023, **54**(12): 1781-1788.

[19] 朱奕潼. 来那度胺多晶型热力学及晶型转化过程研究[D]. 上海: 华东理工大学硕士学位论文, 2021.

[20] YU B, WANG X, YANG Y, *et al*. Evaluation of tofacitinib citrate bioequivalence based on pharmacokinetic parameters in healthy Chinese subjects[J]. *Int J Clin Pharm Th*, 2021, **59**(4): 343-352.

[21] SHIN W, YANG A Y, YUN H, *et al*. Bioequivalence of the pharmacokinetics between tofacitinib aspartate and tofacitinib citrate in healthy subjects[J]. *Trans Clin Pharm*, 2020, **28**(3): 160-167.