枸橼酸托法替布缓释片在健康志愿者体内的药动学和生物等效性

陈仕云[1,2]，高永好[3]，何　勇[2,3]，于艳英[2,3]*

（1. 合肥大学分析测试中心，安徽合肥 230601；2. 安徽省药物制剂技术与应用重点实验室，安徽合肥 230012；
3. 合肥华方医药科技有限公司，安徽合肥 230088）

摘要：通过随机、双周期交叉试验，考察 2 种枸橼酸托法替布缓释片在健康受试者体内的药动学特性，并评价其生物等效性。单次口服给药后，采用 LC-MS/MS 法测定给药后不同时间点血浆中托法替布的经时血药浓度，计算主要药动学参数。结果显示，空腹条件下，国产受试（T）制剂和进口参比（R）制剂的 c_{max}［(53.84±11.48) 和 (55.54±13.22) ng/mL］、$AUC_{0\to t}$［(379.75±79.20) 和 (376.76±90.97) ng·h·mL^{-1}］及 $AUC_{0\to\infty}$［(383.30±79.06) 和 (387.94±82.67) ng·h·mL^{-1}］无显著性差异（P>0.05）；餐后条件下，T 制剂和 R 制剂的 c_{max}［(72.09±16.39) 和 (69.49±16.52) ng/mL］、$AUC_{0\to t}$［(385.10±85.75) 和 (386.83±89.69) ng·h·mL^{-1}）］及 $AUC_{0\to\infty}$［(391.76±87.17) 和 391.29±96.47) ng·h·mL^{-1}］也均相似。两种状态下，T 制剂 /R 制剂的几何均值比均完全落在 80.00%～ 125.00%的等效标准内。此外，试验中未观察到严重不良事件，所有不良事件均为一级不良事件。综上所述，空腹和餐后给药条件下，T 制剂与 R 制剂具有生物等效性，且安全性和耐受性可接受，可为国产 **1** 缓释片替代提供依据。

关键词：枸橼酸托法替布缓释片；类风湿性关节炎；液相色谱 - 质谱联用；药代动力学；生物等效性

中图分类号：R962；R593.22　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2026)01-0081-06

引用：陈仕云, 高永好, 何　勇, 等. 枸橼酸托法替布缓释片在健康志愿者体内的药动学和生物等效性[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(1): 81-86. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.01.008

Pharmacokinetics and Bioequivalence of Tofacitinib Citrate Extended-release Tablets in Healthy Volunteers

CHEN Shiyun[1,2], GAO Yonghao[3], HE Yong[2,3], YU Yanying[2,3]*

(*1. Analytical & Testing Center, Hefei University, Hefei 230601; 2. Anhui Province Key Lab. of Pharmaceutical Preparation Technology and Application, Hefei 230012; 3. Hefei Huafang Pharmaceutical Science & Technology Co., Ltd., Hefei 230088*)

ABSTRACT: A randomized, two-period cross-over design was conducted to evaluate the pharmacokinetics and bioequivalence of two brands of tofacitinib citrate extended-release tablets in healthy volunteers. Following a single oral dose of the test (T) and reference (R) preparations, plasma concentrations of tofacitinib at different time points were measured using a validated LC-MS/MS method. The main pharmacokinetic parameters of T and R preparations were calculated and listed as follows: under fasting conditions, c_{max} were (53.84±11.48) and (55.54±13.22) ng/mL, $AUC_{0\to t}$ were (379.75±79.20) and (376.76±90.97) ng·h·mL^{-1}, $AUC_{0\to\infty}$ were (383.30±79.06) and (387.94±82.67) ng·h·mL^{-1}. Under fed conditions, c_{max} were (72.09±16.39) and (69.49±16.52) ng/mL, $AUC_{0\to t}$ were (385.10±85.75) and (386.83±89.69) ng·h·mL^{-1}, $AUC_{0\to\infty}$ were (391.76±87.17) and (391.29±96.47) ng·h·mL^{-1}. The results showed that under fasting and fed conditions, there were no significant differences in above parameters between T and R preparations (P>0.05). The geometric mean ratios of the main pharmacokinetic parameters for T and R preparations both fell within the 90% confidence interval of 80.00% – 125.00%. No serious adverse events were observed during the study, all reported adverse events were Grade 1 in severity. These results indicated that the T and R preparations were bioequivalent in Chinese healthy volunteers with acceptable safety and tolerability, supporting the potential for domestic substitution of tofacitinib citrate extended-release tablets.

Key Words: tofacitinib citrate extended-release tablet; rheumatoid arthritis; LC-MS/MS method; pharmacokinetics; bioequivalence

类风湿关节炎（rheumatoid arthritis，RA）是一种以侵蚀性关节炎为主要临床表现的自身免疫病，临床表现为关节处晨僵、肿胀疼痛及出现关节障碍等。RA 患者若不及时进行科学、合理的治疗，可能导致关节功能丧失或畸形 [1]。

JAK/STAT 信号通路参与细胞的增殖、分化、凋亡及免疫调节等重要的生物学过程 [2]。托法替布可选择性抑制 Janus 激酶（JAK），阻断该通路，以缓解 RA 症状并抑制关节损伤进展，是临床常用的 RA 治疗药物。目前，枸橼酸托法替布（tofacitinib citrate，**1**）的激光打孔渗透泵缓释片（美国 Pfizer 制药公司，商品名为 Xeljanz® XR，首个每日口服 1 次的 JAK 抑制剂）已于 2021 年获 NMPA 批准上市。该制剂采用渗透泵控释技术，结合激光精准打孔工艺，可实现 24 h 内的药物零级释放，显著提高患者的依从性，降低血药浓度波动导致的潜在不良反应风险 [3]。

现有报道中，关于 **1** 的合成 [4-5]、有关物质 [6-10] 和普通片剂的生物等效性研究 [11-12] 较多，尚未见 **1** 的激光打孔渗透泵缓释片仿制制剂的人体生物等效性研究。因此，本研究建立了一种 LC-MS/MS 法用于测定人血浆中 **1** 的含量，并基于该法评价在中国健康志愿者空腹和餐后口服仿制制剂的药动学特征和生物等效性，以期为临床用药提供数据依据及试验支持。

1　仪器与试药

API 4000 型三重四极杆串联质谱仪（美国 AB Sciex 公司）；1290 Infinity Ⅱ 型高效液相色谱系统（美国安捷伦公司）；BT125D 型电子分析天平［赛多利斯科学仪器（北京）有限公司］；GL-2050MS 型高速冷冻离心机（上海卢湘仪离心机仪器有限公司）。

受试制剂（T 制剂，合肥华方医药科技有限公司，规格 11 mg，批号 2306003）；参比制剂（R 制剂，美国 Pfizer Pharmaceuticals 公司，商品名为 Xeljanz® XR，规格 11 mg，批号 FN6775）。**1**-d_3 对照品（同位素标记 **1**，内标，化学纯度 99.1%，同位素纯度 99.5%，批号 1534-040A3）、**1** 对照品（纯度 99.5%，批号 2604-021A2）均购于加拿大 TLC 公司；乙腈（德国默克，HPLC 色谱级）；甲酸、乙酸铵均购于上海阿拉丁生化科技股份有限公司，均为色谱级；水为娃哈哈纯净水。

空白血浆、高脂血浆及全血来源于长沙泰和医院Ⅰ期临床研究室，含抗凝剂 EDTA-K_2。

2　方法与结果

2.1　LC-MS/MS 法

色谱条件：色谱柱 Shim-pack GWS C_{18} 柱（4.6 mm×150 mm，5 μm）；流动相 5 mmol/L 乙酸铵水溶液（含 0.1% 甲酸）和乙腈（体积比 45 ∶ 55），等度洗脱；流速 0.60 mL/min；柱温 35 ℃；进样体积 10 μL。

质谱条件：离子源 电喷雾电离源；检测模式 正离子模式，多反应监测；雾化器温度 600 ℃；喷射电压 5 500 V；喷雾气压 345 Pa；辅助气压 345 Pa；碰撞诱导解离气压 62 kPa；气帘气压 241 kPa；驻留时间 100 ms；离子对 *m/z* 313.2 → 149.2（分析物）和 *m/z* 316.1 → 152.1（内标）；碰撞能量 40（分析物）和 37 eV（内标）；去簇电压 43（分析物）和 35 V（内标）。

2.2　溶液配制

1 对照溶液：精密称取 **1** 对照品 10 mg，置 50 mL 量瓶中，用甲醇溶解并定容，摇匀，得质量浓度为 200 μg/mL 的贮备液，用甲醇稀释成 1、2、8、20、100、400、900 和 1 000 ng/mL 的系列标准溶液，于 4 ℃保存备用。

内标溶液：向装有 **1**-d_3 对照品的原瓶中加入甲醇，配制成质量浓度为 0.5 mg/mL 的贮备液，再用甲醇稀释得 50 ng/mL 的内标工作液，于 4 ℃保存备用。

2.3　血浆样品处理方法

乙腈沉淀蛋白法：用移液枪精密量取血浆样品 100 μL，加入内标工作液 5 μL，涡旋混匀后加入乙腈 300 μL，再涡旋 5 min，于 4 ℃离心（22 000×*g*）10 min，取上清液，按“**2.1**”项下方法检测。以上操作均在室温、白光条件下进行。

2.4　方法学验证

2.4.1　专属性

取不同来源的空白血浆（不加内标）、加入

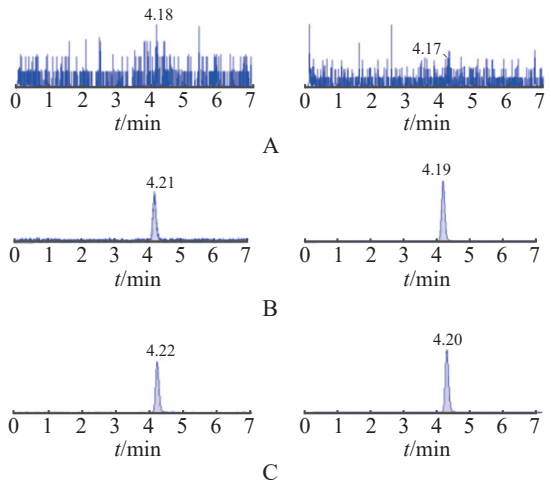
收稿日期：2025-04-13

基金项目：安徽省教学研究项目（2023jyxm0562）、合肥学院本科教学质量与改革工程项目（2023hfus2sf02）

作者简介：陈仕云，实验师，从事药物分析研究。

通信作者：于艳英，副研究员，从事药物代谢动力学研究。

1（0.1 ng/mL）和内标工作液的空白血浆样本以及受试者服药 1 h 后的血浆样品，按“**2.3**”项下方法处理后进行分析。结果（图 1）显示，**1** 及内标的保留时间分别为 4.22 和 4.20 min，基线噪声小，说明血浆中的内源性物质对 **1**、内标测定无干扰，本法专属性较好。



A—空白血浆；B—含定量下限 **1** 和内标的血浆样品；C—受试者口服 **1** 缓释片 1 h 后的血浆样品。

图 1 血浆中 1（左列）及内标（右列）的 LC-MS/MS 谱图

Fig.1 The LC-MS/MS Chromatograms of **1** (Left) and Internal Standard (Right) in Plasma

2.4.2 标准曲线和定量下限

精密量取空白血浆，依次加入 **1** 的系列标准溶液，制备标准曲线血样，使血浆中 **1** 的质量浓度分别为 0.1、0.2、0.8、2.0、10、40、90、100 ng/mL；按“**2.3**”项下方法处理后进样分析，记录 **1** 和内标的峰面积。以血浆中 **1** 的质量浓度（c）为横坐标，**1** 与内标的峰面积比值（y）为纵坐标，用加权（$1/X^2$）最小二乘法进行回归运算。结果显示，**1** 血药浓度为 0.1 ～ 100 ng/mL 时与 y 线性关系良好，标准曲线方程为 y=0.041 3c+0.002 8，（R^2=0.998 6），LOQ 为 0.1 ng/mL。

2.4.3 精密度与准确度试验

精密量取空白血浆适量，共 24 份，依次加入标准溶液制成 LOQ 及低、中、高质量浓度（0.1、0.3、7.0 和 75 ng/mL）的质控样品（n=6），按“**2.3**”项下方法处理后分别进样测定。根据随行标准曲线，计算样品的实测浓度。结果表明，LOQ 质控样品的日内、日间 RSD 均小于 20%，准确度均为 80%～ 120%；其他 3 个质量浓度质控样品的日内、日间 RSD 均小于 15%，准确度均为 85%～ 115%。上述结果说明该方法批内、批间 RSD 良好，满足生物样本检测要求。

2.4.4 回收率试验

精密量取空白血浆适量，共 18 份，分别加入标准溶液配制成低、中、高质量浓度（0.3、7.0 和 75 ng/mL）的质控血浆样品（n=6），按“**2.3**”项下方法处理后进样测定，记录峰面积为 A_1。另取空白血浆，除不加 **1** 与内标工作液外，其余均按“**2.3**”项下方法处理；然后取一定量上清液，添加 **1** 与内标质控工作液，配制成相同质量浓度的质控样品，进样测定，记录峰面积为 A_2。将相应质量浓度样品的峰面积相除（A_1 除以 A_2），计算各样品的回收率。结果表明，**1** 与内标的提取回收率基本一致，各质量浓度水平样品中 **1** 与内标的提取回收率均 >95%，RSD 均 <10%。

2.4.5 基质效应试验

取不同来源的空白血浆（n=6），按“**2.3**”项下方法处理样品；向所得空白基质中加入 **1** 与内标工作溶液，分别配制成低、高质量浓度（0.3 和 75 ng/mL）质控样品，每个质量浓度各 3 个平行样，进样测定，记录样品的峰面积为 B_1。另配制相同质量浓度的低、高标准工作溶液，直接进样测定，各质量浓度样品重复测定 3 次，记录样品的峰面积为 B_2。将相应质量浓度水平样品的峰面积相除（B_1 除以 B_2），分别计算 **1** 和内标的基质因子，并用内标基质因子进行校正，评价基质效应。结果显示，低、高质量浓度水平样品的归一化基质因子均值分别为 96.0%和 102.5%，空白血浆中内源性物质无基质干扰现象。

同法进行了基于溶血及高脂血浆基质的低、高质量浓度（0.3 和 75 ng/mL）基质效应评价。结果显示，低、高质量浓度质控样品的平均准确度偏差不超

过 ±15%，RSD 不超过 15%，说明溶血和高脂血浆基质对分析物和内标无明显影响，不影响定量分析。

2.4.6 稳定性试验

配制低、高质量浓度（0.3 和 75 ng/mL）的血浆质控样品，各平行制备 6 份，经预处理后进样分析，考察血浆样品在室温、－ 20 和－ 80 ℃保存、4 次冻融循环后的稳定性。结果表明，各质量浓度血浆质控样品室温放置 24 h，在－ 20 和－ 80 ℃贮存 62 d，或在－ 20 和－ 80 ℃经过 4 次冻融循环并在自动进样器（2 ～ 8 ℃）中放置 160 h 后，**1** 的实测浓度 RSD 均小于 15%，准确度均为 85%～ 115%，表明样品在这些条件下稳定性均良好。

2.5 统计学方法

采用 WinNonlin 8.3 版软件计算托法替布主要药动学参数，用 SAS 9.4 软件对药动学参数进行统计分析。c_{max}、t_{max} 均为实测值，AUC 采用梯形法计算。将 $AUC_{0\to t}$、$AUC_{0\to\infty}$ 和 c_{max} 经对数转换后进行多因素方差分析，采用两配对样本非参数检验中的 Wilcoxon 符号秩和检验法对 t_{max} 进行统计分析。当参数 $AUC_{0\to t}$、$AUC_{0\to\infty}$ 和 c_{max} 几何均数比值的 90% 置信区间为 80.00%～ 125.00%时判定为等效。

2.6 药动学及生物等效性研究

2.6.1 健康志愿者选择

本研究获得安徽医科大学第二附属医院药物临床试验伦理委员会审核批准（批件号 YW2023-199）。所有筛选的健康志愿者均签署了知情同意书。空腹试验入组 36 例（男 32，女 4），年龄为（30.35±6.67）岁，身高为（169.01±8.97）cm，体质量为（63.59±5.76）kg，体质量指数为（23.66±2.17）kg/m^2；餐后试验入组 36 例（男 31，女 5），年龄为（31.35±5.81）岁，身高为（167.01±8.24）cm，体质量为（65.09±7.12）kg，体质量指数为（22.06±1.89）kg/m^2。

入选标准：性别 男性或女性；年龄 18 ～ 65 周岁；体重指数 18.6 ～ 28.5 kg/m^2（包括边界值），男性体质量≥ 50 kg，女性体质量≥ 45 kg。

健康志愿者必须进行全面的医学检查，包括过敏史、既往病史、吸烟史、药物滥用、体格检查、生命体征（包括血压、脉搏及体温）、实验室检查、胸片和十二导联心电图检查等。排除标准：①生命体征检查、12- 导联心电图及实验室检查等异常者（经医师判断有临床意义）；② 3 个月内有活动性、潜伏性或未经充分治疗的结核分枝杆菌感染，或筛选前 1 个月内有临床显著感染症状者；③首次给药前 3 个月内使用了任何临床试验药物者；④给药前 1 个月内服用过任何影响肝脏代谢（如 CYP2C19 抑制剂、免疫抑制剂）药物者；⑤有药物滥用史，嗜烟、嗜酒者；⑥过敏体质或同类药物既有过敏史者；⑦研究者认为不应纳入者。

2.6.2 给药方法和样品采集

本研究采用单中心、随机、开放、两制剂、双周期、双交叉、单剂量给药设计的人体生物等效性试验方法。入组的健康志愿者须提前 1 天进入临床研究中心，给药前需禁食（10 h 或以上）。每位健康志愿者按随机分组要求口服受试（T）制剂或参比（R）制剂 1 片，温开水 240 mL 送服［餐后试验的健康志愿者需在给药前 30 min 开始进食高脂、高热量标准早餐，并在（30±1）min 内完成进餐］。给药前 / 后 1 h 内禁止饮水，给药后至少 4 h 内禁食。清洗期设定为 1 周；第 2 周期试验除药物交叉外，其余操作步骤均同第 1 周期。

健康志愿者于每周期给药前 0 h 及给药后 0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、6.0、7.0、8.0、10.0、12.0、16.0、24.0 和 48.0 h 时采集静脉血（共 19 个时间点），每次取血约 4 mL，置真空采血管中（含 EDTA-K_2 抗凝剂）。采集的全血样品在采血后 1 h 内，于 2 ～ 8 ℃离心（1 800×*g*）10 min，然后在室温将血浆分成 2 份，依次加入检测管和备份管中，在 1 h 内放入冰箱（－ 20 ℃）暂存，并在 24 h 内转存至－ 60 ～－ 90 ℃环境保存，以供药代动力学分析。

2.7 药动学试验结果

2.7.1 药 - 时曲线与药动学参数

空腹和餐后试验中，健康受试者单次口服 T 制剂或 R 制剂（11 mg）后的平均药 - 时曲线如图 2 所示，主要药动学参数如表 1 所示。

2.7.2 生物等效性评价

空腹组的 c_{max}、$AUC_{0\to t}$、$AUC_{0\to\infty}$ 几何均值比及

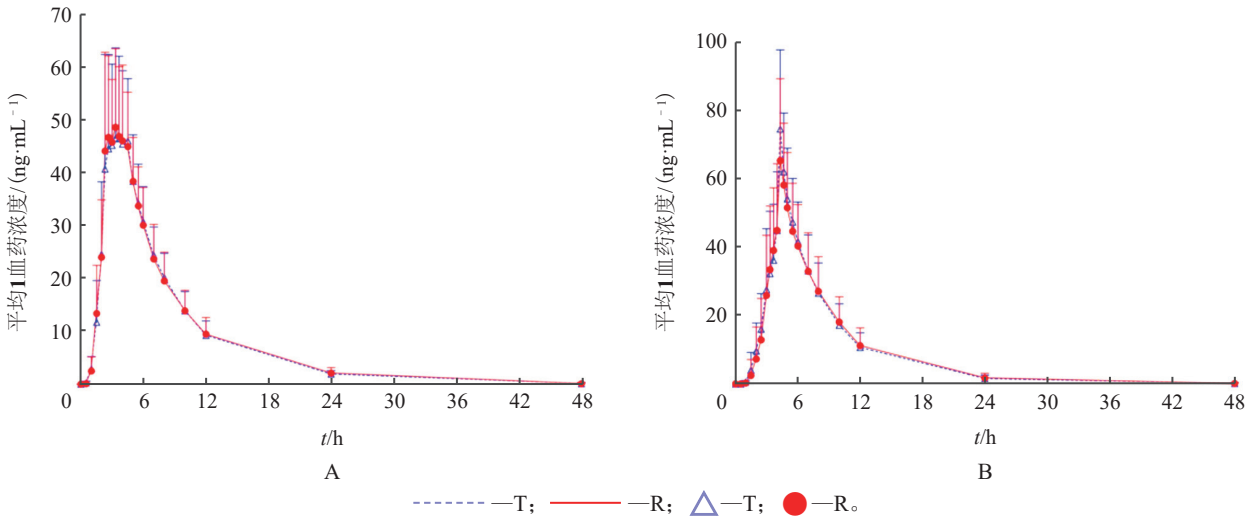


图 2 空腹组（A）和餐后组（B）健康志愿者口服 T 或 R 制剂后的平均药 - 时曲线（*n*=36）

Fig.2 Mean Plasma Concentration-time Curves in Healthy Volunteers after Oral Adiministration of T or R Preparations under Fasting（A）and Fed（B）Conditions（*n*=36）

表 1 空腹和餐后组健康志愿者口服 T 或 R 制剂后的主要药动学参数（*n*=36）

Tab.1 Main Pharmacokinetic Parameters in Healthy Volunteers after Oral Adiministration of T or R Preparations under Fasting and Fed Conditions（*n*=36）

药动学参数	空腹组		餐后组	
	R 制剂	T 制剂	R 制剂	T 制剂
t_{max}/h	3.36（1.99 ～ 4.99）[1)]	3.39（2.32 ～ 4.99）	4.32（3.32 ～ 4.99）	4.38（3.65 ～ 4.99）
c_{max}/（ng·mL⁻¹）	53.84±11.48（33.70）[2)]	55.54±13.22（26.45）	72.09±16.39（29.39）	69.49±16.52（29.53）
$AUC_{0\to t}$/（h·ng·mL⁻¹）	379.75±79.20（21.65）	376.76±90.97（22.02）	385.10±85.75（22.09）	386.83±89.69（24.22）
$AUC_{0\to\infty}$/（h·ng·mL⁻¹）	383.30±79.06（21.18）	387.94±82.67（21.87）	391.76±87.17（22.08）	391.29±96.47（24.47）
λ_z/（h⁻¹）	0.151±0.032（24.33）	0.151±0.033（25.36）	0.183±0.050（28.30）	0.176±0.050（29.83）
$t_{1/2}$/h	5.28±1.25（22.41）	5.31±1.41（25.05）	4.72±1.65（38.22）	4.65±1.49（32.54）

注：[1)] 表示置信区间范围；[2)] 表示该结果的 RSD。

90%置信区间分别为 90.53%（85.63%～ 95.71%）、97.40%（92.89%～ 102.13%）和 96.89%（93.03%～ 100.91 %）；餐后组分别为 105.43 %（98.63 %～ 112.70 %）、98.54 %（94.64 %～ 102.60 %）和 98.46%（93.82%～ 103.33%）；均满足药物制剂人体生物利用度和生物等效性试验指导原则中生物等效范围的要求（80.00%～ 125.00%），表明在空腹及餐后条件下 2 种制剂具有生物等效性。

2.7.3 安全性评价

通过生物等效性研究中发生的不良事件分析 **1** 制剂在中国健康志愿者中的安全性。安全性评价指标主要有生命体征、体格、12- 导联心电图、实验室检查（血 / 尿常规）、血生化、血妊娠（仅限女性）和不良事件等。

本研究共有 11 例志愿者发生 13 例次不良事件，不良事件发生率为 15.3%；其中，T 制剂共有 5 例（6.9%）受试者发生 6 例次不良事件，R 制剂共有 6 例（8.3%）受试者发生 7 例次不良事件。不良事件严重程度均为一级，没有发生任何严重不良事件、严重不良反应。T 制剂与 R 制剂发生率较高的不良事件包括：急性上呼吸道感染、甘油三酯升高、总胆固醇升高、白细胞计数降低等，与 R 制剂说明书基本一致。以上安全性数据表明，T 制剂和 R 制剂不良事件和不良反应发生情况相当。健康志愿者单次服用 T 制剂或 R 制剂的耐受性和安全性可接受。

3 总结与讨论

本研究考察了国产T制剂与R制剂在健康志愿者空腹及餐后条件下用药的药动学特征。空腹和餐后组分别在服药后3.3和4.3 h内达到血药浓度峰值，表明食物会延迟药物的吸收；与空腹组相比，餐后组c_{max}有所增加，但AUC没有明显变化。参考**1**缓释片说明书[13]及文献[14]，**1**缓释片口服给药后，在4 h内达到血浆药物浓度峰值，清除半衰期为6～8 h，高脂饮食后给药，AUC没有变化，而c_{max}增加27%，t_{max}延长约1 h。可见本试验的结果和文献结果基本一致。餐后条件下，T制剂和R制剂的t_{max}均显著延迟，提示食物可能通过延缓胃排空或改变肠道渗透性而影响药物吸收速率，与文献[15]报道的**1**脂溶性和pH依赖性释放特性一致。文献[11]报道，空腹和餐后条件下**1**普通片口服后分别在0.5和1 h内迅速达到血浆药物浓度峰值，消除半衰期为2～3 h。与普通片比，缓释片血药浓度更平稳，同时服药次数减少，有利于提高患者依从性。

本研究中，健康志愿者在空腹/餐后条件下口服给药后，T制剂和R制剂具有生物等效性；且试验期间未观察到严重不良事件，常见不良反应发生率与参比制剂无统计学差异，进一步佐证了T制剂的可靠性与临床安全性，为后续临床应用提供了数据支持。

参考文献：

[1] 2018年中国类风湿关节炎诊疗指南 中华医学会风湿病学分会[J]. 临床医学研究与实践, 2018, **3**(12): 201.

[2] 张立藩, 李　敏, 孙　兴, 等. 托法替布治疗类风湿关节炎的疗效预测因素研究[J]. 中国新药杂志, 2023, **32**(8): 835-839.

[3] 周敬强, 林穆娜, 张亚萍, 等. 托法替布在幼年特发性关节炎中的应用研究进展[J]. 中南药学, 2025, **23**(1): 184-188.

[4] 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.

[5] 蒋　岩, 郭　春. 枸橼酸托法替布的合成工艺优化[J]. 中国药物化学杂志, 2023, **33**(11): 836-839.

[6] SIVAPRASADU G, PAMERLA M, RAO A P, *et al*. Stability‐indicating HPLC method development and validation for the quantification of tofacitinib citrate and its related substances using hydrophilic liquid interaction chromatography [J]. *Sep Sci Plus*, 2024, **7**(9): e202400048.

[7] 高　超, 崔　阳, 许　敏, 等. 枸橼酸托法替布有关物质的合成[J]. 中国药物化学杂志, 2024, **34**(2): 105-109.

[8] 谢福佳, 方志杰, 周志慧, 等. 枸橼酸托法替布的精制工艺和杂质研究[J]. 中国医药工业杂志, 2023, **54**(8): 1182-1186.

[9] 付长安, 左斌海, 文梦葵, 等. 托法替布有关物质Ⅰ的结构鉴定及合成[J]. 中国医药工业杂志, 2019, **50**(8): 874-876.

[10] 刘　帅, 唐　超, 隋　强, 等. 托法替布枸橼酸盐有关物质的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2017, **48**(3): 382-386.

[11] 鲁　萍, 王　杰, 尹小丽, 等. 国产枸橼酸托法替布片的药动学及生物等效性研究[J]. 医药导报, 2024, **43**(2): 203-207.

[12] 和　芳, 朱丽璇, 马　莎, 等. 枸橼酸托法替布片的质量评价与生物等效性研究[J]. 华西药学杂志, 2023, **38**(1): 17-20.

[13] 辉瑞公司. 枸橼酸托法替布缓释片说明书[EB/OL]. [2025-03-05]. https://labeling. pfizer. com/ShowLabeling. aspx?id=16060.

[14] LAMBA M, WANG R, FLETCHER T, *et al*. Extended-release once-daily formulation of tofacitinib: evaluation of pharmacokinetics compared with immediate-release tofacitinib and impact of food [J]. *J Clin Pharmacol*, 2016, **56**(11): 1362-1371.

[15] 施　悦. 枸橼酸托法替布原料药及片剂的质量控制研究[D]. 镇江: 江苏大学硕士学位论文, 2022.