

# 瑞戈非尼结晶工艺研究

李宏名<sup>1</sup>, 张娇<sup>2\*</sup>(1.国药集团川抗制药有限公司, 成都 611731; 2.四川科伦药物研究院有限公司, 成都 611138)

**摘要:** 目的 优化瑞戈非尼结晶工艺, 以控制基因毒性杂质含量。方法 测定粗品在不同溶剂中的溶解度以及不同溶剂中基因毒性杂质的增长情况, 确定结晶溶剂体系和结晶方式; 采用悬浮转晶试验和 FBRM 在线监测结晶过程确定目标晶型的结晶工艺条件; 采用研磨的方式研究择优取向; 采用考察养晶过程中的液相浓度变化和固相形貌变化来控制养晶时间。结果 确定了瑞戈非尼 Form I 晶型的结晶工艺。结论 优化后的结晶工艺产品中基因毒性杂质含量低, 晶型纯度高, 工艺参数易于控制, 适宜工业化生产。

**关键词:** 瑞戈非尼; 基因毒性杂质; 择优取向; 悬浮转晶试验; 养晶时间

中图分类号: R914.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2025)05-0754-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20231737

引用本文: 李宏名, 张娇. 瑞戈非尼结晶工艺研究[J]. 中国现代应用药学, 2025, 42(5): 754-759.

## Crystallization Process Study of Regorafenib

LI Hongming<sup>1</sup>, ZHANG Jiao<sup>2\*</sup>(1.Sinopharm Chuankang Pharmaceutical Co., Ltd., Chengdu 611731, China; 2.Sichuan Kelun Pharmaceutical Research Institute Co., Ltd., Chengdu 611138, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To optimize crystallization process of regorafenib to control the content of genotoxic impurities. **METHODS** The solubility of the crude product and the increase of genotoxic impurities in different solvents were determined to identify the crystallization solvent system and crystallization mode. Suspension transformation experiments and FBRM online monitoring were used to determine the crystallization process conditions for the target crystal form. Grinding was employed to study preferred orientation. The changes in liquid phase concentration and solid phase morphology during crystal maturation were investigated to control the ripening time. **RESULTS** The crystallization process for Regorafenib Form I had been established. **CONCLUSION** The optimized crystallization process yields a product with low genotoxic impurity content, high crystal form purity, and easily controllable process parameters, making it suitable for industrial production.

**KEYWORDS:** regorafenib; genotoxic impurities; preferred orientation; suspension transformation experiments; ripening time

瑞戈非尼 (regorafenib, **1**), 商品名: 拜万戈 (Stivarga), 化学名: 4-[4-[[[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰]氨基]-3-氟苯氧基]-N-甲基吡啶-2-甲酰胺, 是拜耳公司和 Onyx 公司共同研发的小分子口服多激酶抑制剂, 主要用于治疗既往接受过标准治疗的转移性结直肠癌患者、不能通过手术切除以及使用其他已上市药物治疗无效的晚期胃肠道间质瘤患者。体外和体内临床前研究显示其具有广谱的抗肿瘤活性, 可在细胞内同时作用于多个关键靶点, 包括与血管(淋巴管)生成相关的 VEGFR1-3、TIE2, 与肿瘤微环境相关的 PDGFR- $\beta$ 、FGFR、CSF-1R, 以及与肿瘤细胞增殖相关的 KIT、RET、BRAF, 从多个信号通路抑制肿瘤生长和侵袭<sup>[1-3]</sup>。

文献报道瑞戈非尼的制备工艺路线大多以 4-

(4-氨基-3-氟苯氧基)-N-甲基吡啶-2-甲酰胺 (**2**) 为中间体, 与 4-氯-3-(三氟甲基)苯异氰酸酯等试剂反应制得<sup>[4-5]</sup>。化合物 **2** 具有基因毒性的警示结构<sup>[6]</sup>, 在美国药典 (USP)、欧洲药典 (EP) 中的控制限度为  $100 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ , 其既可能是中间体残留, 也可能是降解产生, 在结晶、干燥过程均有增加的风险<sup>[7-8]</sup>。瑞戈非尼的化学结构及基因毒性杂质 **2** 的降解途径见图 1。

文献报道瑞非尼存在 I、II、III 等 3 种无水晶型<sup>[9-10]</sup>, 1 种水合物晶型<sup>[11]</sup>, DMSO 溶剂化物<sup>[12]</sup> 等多种晶型。

原料药的不同晶型一般具有不同的物理化学性质, 也可能在物理、化学稳定性上存在一定的差异<sup>[13]</sup>, 但瑞戈非尼制剂采用固体分散体<sup>[14]</sup>, 原料药晶型仅影响制剂处方, 不影响制剂产品的其

作者简介: 李宏名, 男, 副研究员 E-mail: hongming.li@163.com

\*通信作者: 张娇, 女, 硕士, 工程师 E-mail: zhangjiao@kelun.com

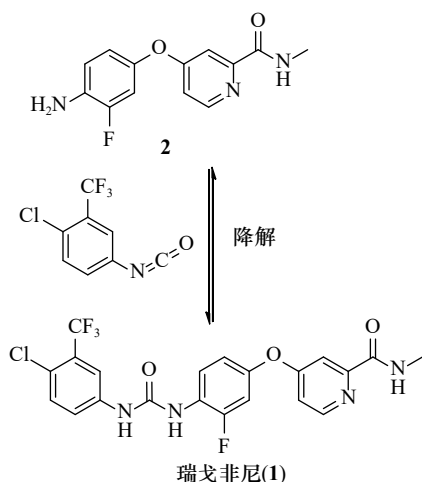


图1 瑞戈非尼的化学结构及基因毒性杂质2的降解途径  
Fig.1 Chemical structure of regorafenib and degradation pathway of genotoxic impurity 2

他性质。本研究拟测定瑞戈非尼粗品在各种溶剂中的溶解度，并考察各种溶剂中基因毒性杂质2的增长情况和转晶趋势，测定结晶体系介稳区，由此确定结晶工艺采用蒸发结晶耦合溶析结晶，进一步优化无水晶型 Form I 结晶工艺参数，通过考察液相浓度和固相形貌变化的方式来确定养晶的最短时间和最长时间，以期后续工业化生产提供参考。

## 1 仪器与试剂

X'Pert<sup>3</sup> Power 型 X 射线粉末衍射仪 (荷兰 PANalytical 公司); DSC2500 差示扫描量热仪 (美国 TA 公司); JXH-200 恒温振荡仪 (拓赫机电科技上海有限公司); 1260 型液相色谱仪 (美国 Agilent 公司); TGA1 型热重分析仪、EasyMax 402 型全自动化学合成反应器、ParticleTrack G400 型 FBRM<sup>®</sup> 粒度分析仪均购自美国 METTLER TOLEDO 公司。

瑞戈非尼粗品采用文献 [4] 方法自制 (纯度: 99.27%, 基因毒性杂质 2 含量为 41.6  $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ ); 瑞戈非尼 Form I 晶型样品 (自制, 批号: 220926; 纯度: 99.87%); 瑞戈非尼对照品 (自制, 批号: 220411; 含量: 99.95%); 杂质 2 对照品 (自制, 批号: 220628; 含量 98.69%); 丙酮 (分析纯, 批号: 2021081401)、乙酸乙酯 (分析纯, 批号: 2021072601)、乙醇 (分析纯, 批号: 2021031201)、异丙醇 (分析纯, 批号: 2021072202)、二氯甲烷 (分析纯, 批号: 2021011501)、甲苯 (分析纯, 批号: 2021021901)、四氢呋喃 (分析纯, 批号: 2021083102)、甲基叔丁基醚 (分析纯, 批号:

2020102001)、庚烷 (分析纯, 批号: 2021041701) 均购自成都市科隆化学有限公司。

## 2 方法

### 2.1 HPLC 测定溶液浓度

色谱柱: Phenomenex Luna<sup>®</sup> C<sub>18</sub> (2.0 mm $\times$  50 mm, 3  $\mu\text{m}$ ); 检测波长: 232 nm; 柱温: 45  $^{\circ}\text{C}$ ; 流速: 0.8 mL $\cdot\text{min}^{-1}$ ; 进样量: 5  $\mu\text{L}$ ; 流动相 A: 水 (含三氟乙酸 0.653 mol $\cdot\text{L}^{-1}$ ); 流动相 B: 乙腈 (含三氟乙酸 0.653 mol $\cdot\text{L}^{-1}$ ); 梯度洗脱 (0~9 min, 100% $\rightarrow$ 5%A; 9~10 min, 5% $\rightarrow$ 100%A; 10~13 min, 100%A); 溶液配制: 精密称取瑞戈非尼对照品及供试品, 加入甲醇后超声溶解, 分别配制为 0.5 mg $\cdot\text{mL}^{-1}$  的对照品溶液和供试品溶液。

### 2.2 HPLC 测定基因毒性杂质 2 含量

色谱柱: Phenomenex Luna<sup>®</sup> C<sub>8</sub> (4.6 mm $\times$  250 mm, 5  $\mu\text{m}$ ); 检测波长: 240 nm; 柱温: 25  $^{\circ}\text{C}$ ; 进样器温度: 8  $^{\circ}\text{C}$ ; 流速: 1.0 mL $\cdot\text{min}^{-1}$ ; 进样量: 20  $\mu\text{L}$ ; 流动相 A: 0.01 mol $\cdot\text{L}^{-1}$  磷酸盐溶液; 流动相 B: 乙腈; 梯度洗脱 (0~10 min, 80% $\rightarrow$ 60%A; 10~25 min, 60% $\rightarrow$ 45%A; 25~26 min, 45% $\rightarrow$ 20%A; 26~34 min, 20%A; 34~40 min); 溶液配制: 精密称取杂质 2 对照品, 加入四氢呋喃后超声溶解, 分别配制为 2  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的对照品溶液和 0.06  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的灵敏度溶液; 精密称取供试品, 加入四氢呋喃后超声溶解, 配制为 20 mg $\cdot\text{mL}^{-1}$  的供试品溶液。

### 2.3 瑞戈非尼粗品溶解度的测定

瑞戈非尼粗品溶剂见表 1, 取溶剂各 1 mL, 分别注入 2 mL 离心管中, 各离心管加入过量瑞戈非尼固体后于 20  $^{\circ}\text{C}$  震荡 24 h、50  $^{\circ}\text{C}$  下振荡 4 h, 振荡过程中保持固体过量。离心, 按“2.1”项下方法测定离心液浓度, 此浓度即粗品在相应溶剂中的溶解度。

### 2.4 悬浮转晶试验

取瑞戈非尼粗品少许, 在密闭玻璃瓶中于 20、50  $^{\circ}\text{C}$  下悬浮搅拌于不同比例的丙酮水溶液 (丙酮占比为 67%、80%、90%、95%、98%) 中 72 h。

### 2.5 X 射线粉末衍射 (X-Ray powder diffraction, XRPD)

Cu K $\alpha$  石墨单色器, 射线管工作电压 40 kV, 工作电流 40 mA, 扫描范围为 3.5~40.0 $^{\circ}$ , 步长 0.013 1 $^{\circ}$ , 透射式连续扫描方式扫描。

表 1 瑞戈非尼粗品溶解度

Tab. 1 Solubility of regorafenib crude material

溶剂	20 °C/mg·mL <sup>-1</sup>	50 °C/mg·mL <sup>-1</sup>
乙醇	3.4	9.2
异丙醇	5.9	16.5
二氯甲烷	3.0	/
甲苯	0.6	3.2
四氢呋喃	53.9	126.8
甲基叔丁基醚	0.8	3.6
庚烷	0.4	1.6
乙酸乙酯	8.2	15.7
丙酮	23.8	46.8
丙酮:乙酸乙酯(90:10)	19.9	39.1
丙酮:乙酸乙酯(80:20)	16.5	30.9
丙酮:乙酸乙酯(70:30)	14.6	26.2
丙酮:乙酸乙酯(60:40)	12.7	22.3
丙酮:乙酸乙酯(50:50)	11.8	19.5
丙酮:乙酸乙酯(40:60)	10.8	17.9
丙酮:乙酸乙酯(30:70)	10.1	16.7
丙酮:乙酸乙酯(20:80)	9.6	16.3
丙酮:乙酸乙酯(10:90)	9.1	15.9

## 2.6 差示扫描量热法 (differential scanning calorimetry, DSC)

精密称取瑞戈非尼 Form I 晶型样品 3~5 mg, 均匀铺于铝坩埚中, 加盖, 以空坩埚作空白对照。在氮气保护下升温扫描, 温度范围为 35~300 °C, 升温速率 10 °C·min<sup>-1</sup>。

## 2.7 热重分析法 (thermogravimetric analysis, TGA)

精密称取 Form I 晶型样品 3~5 mg, 均匀铺于瓷坩埚中, 以空坩埚作空白对照。在氮气保护下升温检测, 温度范围为 35~500 °C, 升温速率 10 °C·min<sup>-1</sup>。

## 2.8 单晶数据模拟

为了便于与实测 XRPD 图谱对比, 下载的单晶 cif 文件使用 Mercury 软件处理, 在软件中采用以下参数获得模拟 XRPD 图谱: 波长 1.540 56 Å (Cu Kα1 射线波长), 2θ 起始角度 3.5°, 终止角度 40°, 步长 0.02°, 半峰高 (2θ)0.1°。

## 2.9 介稳区测定

精密称取瑞戈非尼 Form I 晶型样品 9.746 6 g, 升温至 55 °C, 缓慢滴加丙酮至固体刚好溶解, 记录丙酮体积, 以 1 °C·min<sup>-1</sup> 的速度降温至固体析出, 记录析晶温度, 即为超溶解度温度点。补加丙酮 15 mL 稀释, 升温至固体刚好溶解, 记录稀释浓度下的溶解温度, 然后以 1 °C·min<sup>-1</sup> 降温至固体析出, 记录稀释浓度下的析晶温度。以此类推, 收集 6 组不同浓度下样品的溶解温度和析晶温度。

## 2.10 结晶过程研究

取瑞戈非尼粗品 15 g, 加入夹套结晶釜中, 采用锚式搅拌桨, 转速为 200 r·min<sup>-1</sup>, 加热至 55 °C 溶解于 300 mL 丙酮中。按以下步骤进行结晶操作, 步骤 I: 恒温 55 °C 常压缓慢蒸馏丙酮, 直至出现浑浊, 停止蒸馏; 步骤 II: 降温至 52 °C 保温养晶至大量固体析出; 步骤 III: 升温, 继续蒸馏至剩余溶剂体积约 120 mL; 步骤 IV: 滴加乙酸乙酯 120 mL 后升温常压蒸馏至剩余体积约 120 mL; 步骤 V: 重复 1 次步骤 IV; 步骤 VI: 线性降温至 20 °C; 步骤 VII: 恒温 20 °C 养晶<sup>[15]</sup>。整个结晶过程中用聚焦光束反射测量仪 (focused beam reflectance measurement, FBRM) 在线监测体系中的粒子数。

## 3 结果

### 3.1 结晶方式的选择

瑞戈非尼粗品在不同单一溶剂和混合溶剂中的溶解度数据见表 1。

在测试的几种溶剂中, 瑞戈非尼粗品的溶解度在丙酮、四氢呋喃中较大, 其他溶剂中均较小。溶解度受温度的影响较小, 30 °C 温差范围内冷却结晶的理论收率 < 80%, 鉴于产业应用考虑, 确定结晶方式为蒸发结晶耦合冷却结晶。

### 3.2 结晶溶剂体系的选择

按“2.2”项下方法测定瑞戈非尼粗品及其在 20、50 °C 下选定溶剂中的基因毒性杂质 2 含量, 杂质 2 增长情况见表 2。

表 2 基因毒性杂质 2 在不同溶剂中的增长趋势

Tab. 2 Growth trend of genotoxic impurity 2 in different solvents

溶剂	固相增长		液相增长	
	20 °C	50 °C	20 °C	50 °C
乙醇	40	44	400	900
异丙醇	66	69	1 020	1 420
四氢呋喃	12	19	24	43
甲基叔丁基醚	2	3	1	5
庚烷	0	0	0	2
乙酸乙酯	-8	-6	6	12
丙酮	-1	-2	6	8

瑞戈非尼在乙醇、异丙醇中增长明显, 是因为瑞戈非尼能发生醇解反应生成基因毒性杂质 2。除醇类溶剂以外, 基因毒性杂质 2 在四氢呋喃中也有一定的增长, 以上 3 种溶剂均不宜用作瑞戈非尼的结晶溶剂。结合“3.1”项下结果, 本研究选择丙酮/乙酸乙酯结晶体系研究瑞戈非尼结晶工艺。

### 3.3 介稳区测定结果

介稳区是一定结晶工艺条件下,溶液能稳定存在不会自发析晶的区域,本研究考察在逐步增加丙酮的情况下,瑞戈非尼溶解和自发析晶的温度,结果见表3。

表3 丙酮中瑞戈非尼溶解及自发析晶温度  
Tab.3 Dissolution and spontaneous crystallization temperature of regorafenib in acetone

溶剂体积/mL	样品浓度/mg·mL <sup>-1</sup>	样品溶解温度/°C	自发析晶温度/°C
166	55.4	55	34
181	51.0	52	30
196	47.3	50	27
211	44.1	46	24
226	41.3	42	21
241	38.8	38	18

根据表3数据,笔者绘制了瑞戈非尼在丙酮体系中的介稳区,结果见图2。瑞戈非尼在丙酮的结晶体系中,介稳区宽度较宽(约20 °C)。

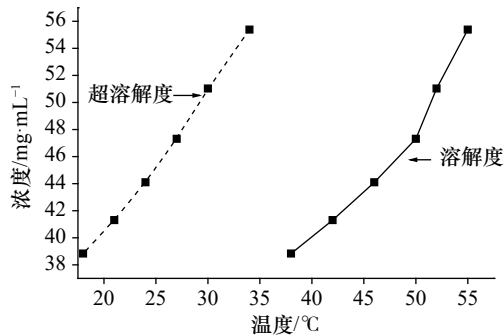


图2 瑞戈非尼在丙酮中的介稳区  
Fig.2 Metastable zone of regorafenib in acetone

### 3.4 悬浮转晶试验

据文献[11]报道,瑞戈非尼存在一水合物晶

型,水合物的形成很大程度上受结晶体系中水活度和温度的影响<sup>[16]</sup>,而瑞戈非尼粗品和良溶剂丙酮都可能含有少量水,这些水进入到结晶体系中会存在无水型 Form I 转晶为水合物 Form A 的风险。因此,为了研究 Form I 的转晶风险,笔者考察了 20、50 °C 下不同丙酮/水比例的固体悬浮转晶情况,结果见表4。

表4 悬浮试验结果  
Tab.4 Results of suspension tests

溶剂	20 °C	50 °C
丙酮:水(98:2)	Form I	Form I
丙酮:水(95:5)	Form A	Form I
丙酮:水(90:10)	Form A	Form A
丙酮:水(80:20)	Form A	Form A
丙酮:水(67:33)	Form A	Form A

由表4可知,结晶体系中含水量≤5%、温度≥50 °C 时,丙酮/水体系制备 Form I 时没有转晶为 Form A 的风险。

### 3.5 结晶过程研究

结晶过程中的 FBRM 曲线见图3。结晶体系在阶段 II 成核,约 15 min 粒子数已达到平衡,因此在阶段 II 保温 0.5 h 已足够;在阶段 IV,由于乙酸乙酯的滴入引起结晶体系中晶体浓度降低,体现在 FBRM 即为粒子数的降低,随着蒸馏的进行粒子数随之增加,因观察到蒸发结晶过程中产生壁垢<sup>[17]</sup>,分 2 次加入反溶剂乙酸乙酯可以减少壁垢的产生;在阶段 VII,小粒子(< 10 μm)略有增加,中粒子(10~100 μm)略有减小,可能是养晶过程中有破碎现象发生,说明养晶时间不宜过长。

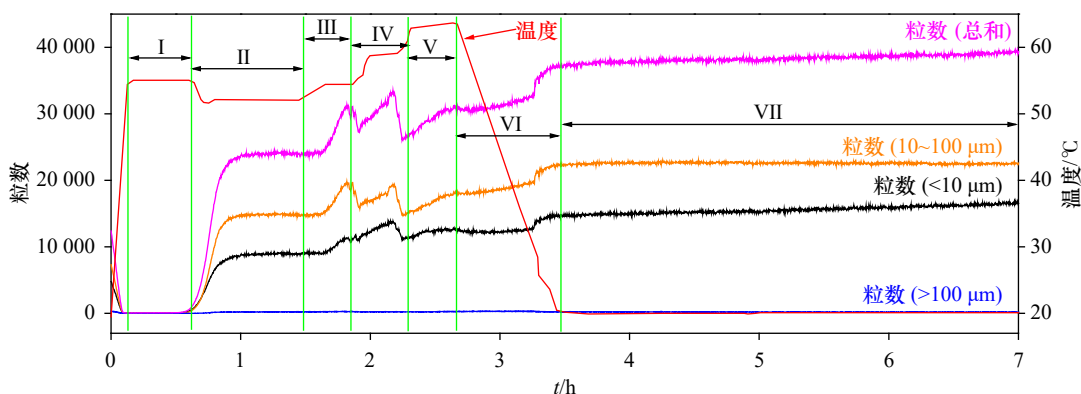


图3 结晶过程中的 FBRM 曲线  
I—55 °C 蒸馏至浑浊(0.2~0.6 h); II—55 °C 保温至大量固体析出(0.6~1.5 h); III—继续蒸馏至剩余约 120 mL(1.5~1.8 h); IV、V—分 2 次滴加乙酸乙酯并蒸馏(1.8~2.3 h, 2.3~2.7 h); VI—线性降温(2.7~3.5 h); VII—20 °C 养晶(3.5~7.0 h)。

Fig.3 FBRM monitoring curve during crystallization process

I—distillation at 55 °C until turbidity occurs(0.2~0.6 h); II—holding at 55 °C until a large amount of solid precipitates(0.6~1.5 h); III—continued distillation until approximately 120 mL remains(1.5~1.8 h); IV、V—ethyl acetate added in 2 batches while distillation(1.8~2.3 h, 2.3~2.7 h); VI—linear cooling(2.7~3.5 h); VII—ripening at 20 °C(3.5~7.0 h)。

### 3.6 养晶过程中的液相浓度

在结晶工艺开发中,基于收率的考虑,在固液分离前需要尽可能地使结晶体系达到固液平衡以便固体产物尽可能多的析出,多数情况下需要养晶操作<sup>[18]</sup>。为了优化结晶工艺中的养晶时间,本研究测试了养晶过程中不同时间段的液相浓度,绘制了养晶过程中液相浓度随养晶时间变化的曲线,结果见图4。试验结果显示,养晶1 h结晶体系已基本达到固液平衡,故养晶时间应 $\geq 1$  h。

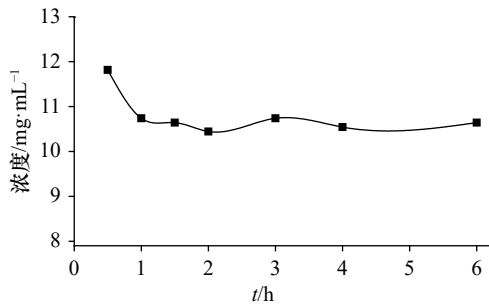


图4 养晶过程中液相的浓度-时间曲线  
Fig. 4 Liquid concentration-time curve during ripening

### 3.7 养晶过程中的形貌变化

养晶过程中的显微镜照片见图5。在养晶搅拌过程中,晶体逐渐破碎。由此判断养晶时间以 $\leq 2$  h为宜。

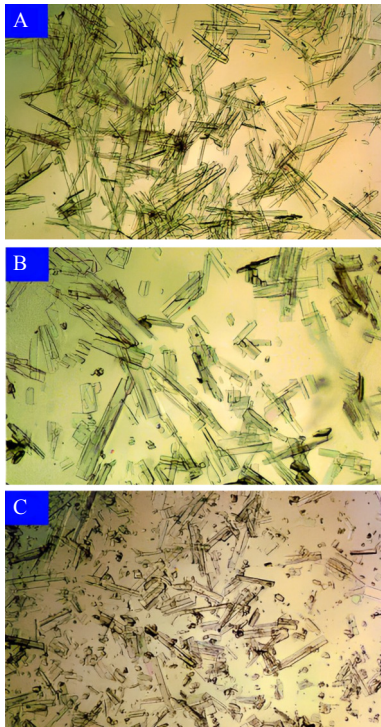


图5 养晶0.5 h(A)、2 h(B)、6 h(C)的显微镜照片(100 $\times$ )  
Fig. 5 Micrographs of ripening 0.5 h(A), 2 h(B) and 6 h(C) (100 $\times$ )

### 3.8 干燥过程中基因毒性杂质2的变化

干燥过程中因温度较高,时间较长,可能造成杂质2的增长,考察不同温度、不同干燥时间的基因毒性杂质2的变化情况,结果见表5。结果表明干燥温度 $\leq 50$   $^{\circ}\text{C}$ 、干燥时间 $\leq 24$  h时,杂质2没有明显变化。

表5 杂质2在不同温度、不同干燥时间的增长趋势  
Tab. 5 Growth trend of impurity 2 under different temperatures and drying times

时间/h	30 $^{\circ}\text{C}/\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$	40 $^{\circ}\text{C}/\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$	50 $^{\circ}\text{C}/\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$
2	0.6	-1.3	0.9
8	-0.8	1.6	0.7
24	-1.2	1.1	-0.3

### 3.9 产品的晶型表征

药物晶型研究中,通常以XRPD、DSC和TGA作为不同晶型的表征手段。

本研究所得瑞戈非尼,实际测试XRPD图谱与无水晶型Form I单晶衍射模拟XRPD图谱<sup>[19]</sup>对比,结果见图6。实际测试XRPD图谱的各衍射峰 $2\theta$ 值与单晶衍射模拟XRPD图谱一致,说明晶型一致。

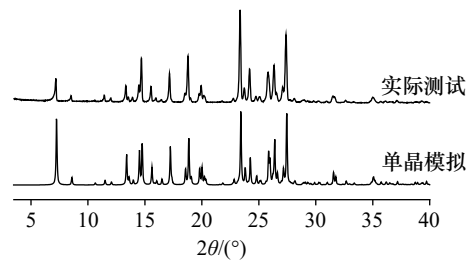


图6 瑞戈非尼实际测试与单晶模拟的XRPD图谱  
Fig. 6 Experimentally measured and single-crystal simulated XRPD patterns of regorafenib

比较实际测试与单晶模拟XRPD图谱,已知结果可以表征其晶型结构,同时,本研究也测定了DSC、TGA,检测图谱见图7。

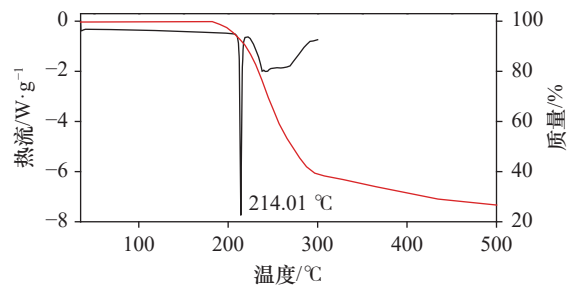


图7 瑞戈非尼的DSC、TGA曲线  
Fig. 7 DSC and TGA curves of regorafenib

本研究制备的瑞戈非尼,DSC中214  $^{\circ}\text{C}$ 为无水晶型的吸热熔化峰。TGA中 $<180$   $^{\circ}\text{C}$ 没有失重,

说明 Form I 为无水晶型。

### 3.10 Form I 样品的择优取向

瑞戈非尼 Form I 形貌为棒状, 长径比较大, 在测试 XRPD 时易出现“择优取向”现象, 体现为不同批次间产品 XRPD 图谱中衍射峰相对强度的变化<sup>[20]</sup>。将同一样品进行不同程度的研磨, 考察 XRPD 衍射峰相对强度的变化, 以研究研磨时间对择优取向的影响, 结果见图 8。试验结果显示, 研磨时间越长, “择优取向”越不明显, 研磨 10 min 样品的 XRPD 图谱与单晶衍射模拟图谱比较接近, 说明研磨 10 min 后 Form I 晶体的长度与直径已接近。

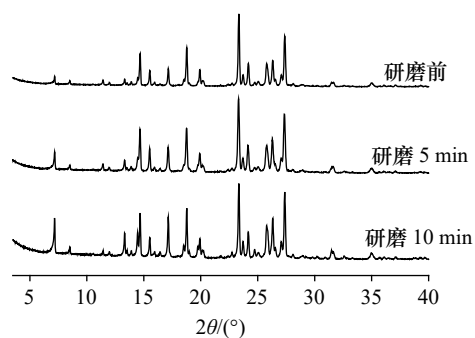


图 8 Form I、研磨 5 min、研磨 10 min 的 XRPD 图谱  
Fig. 8 XRPD patterns of Form I, grinding for 5 min and grinding for 10 min

## 4 讨论

本研究通过粗品溶解度确定了瑞戈非尼的结晶方式为蒸发结晶耦合冷却结晶; 通过粗品在不同溶剂中基因毒性杂质 2 的增长趋势确定了溶剂体系为丙酮/乙酸乙酯; 通过结晶过程中的 FBRM 曲线、养晶过程中的液相浓度以及形貌变化, 确定了养晶时间为 1~2 h; 并通过不同温度下的杂质 2 增长趋势, 确定了干燥温度 $\leq 50\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 干燥时间 $\leq 24\text{ h}$ 。瑞戈非尼的晶型结构通过 XRPD 衍射峰  $2\theta$  值确证, 衍射峰相对强度的差异来源于择优取向。优化后结晶工艺得到的产品中基因毒性杂质含量低、晶型纯度高、工艺参数易于控制, 适宜工业化生产。

## REFERENCES

- [1] GARCÍA-ALFONSO P, MUÑOZ MARTÍN A J, ORTEGA MORÁN L, et al. Oral drugs in the treatment of metastatic colorectal cancer[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2021(13): 17588359211009001.
- [2] GROTHEY A, BLAY J Y, PAVLAKIS N, et al. Evolving role of regorafenib for the treatment of advanced cancers[J]. *Cancer Treat Rev*, 2020(86): 101993.
- [3] HONG M S, LI Y. Chinese patent analysis of multi-target

tyrosine kinase inhibitor regorafenib[J]. *Chin J New Drugs*(中国新药杂志), 2023, 32(23): 2385-2393.

- [4] TANG J, HE G W, ZHANG Q, et al. Synthesis research of regorafenib[J]. *Chin J Synth Chem*(合成化学), 2022, 30(5): 400-406.
- [5] GAN Y J, WANG Y W, ZHANG L, et al. Synthetic process improvement of regorafenib[J]. *Chin J Pharm*(中国医药工业杂志), 2020, 51(2): 196-199.
- [6] ZHANG H M, LIN J Q, FENG K B, et al. Evaluation and control of genotoxic impurities in active pharmaceutical ingredients[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2014, 31(9): 1160-1166.
- [7] LI X P, ZHONG W H, SUN Y P, et al. Synthesis of related substances of regorafenib[J]. *Chem Reag*(化学试剂), 2019, 41(8): 860-863.
- [8] XU M H, TANG J, ZHANG Q, et al. Preparation of the related substances of regorafenib[J]. *Chin J Pharm*(中国医药工业杂志), 2019, 50(6): 632-637.
- [9] GRUNENBERG A, STIEHL J, TENBIEG K, et al. 4-[4-({[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]carbamoyl}amino)-3-fluorophenoxy]-N-methylpyridine-2-carboxamide monohydrate: China, 2007800376802[P]. 2007-09-29.
- [10] STIEHL, JUERGEN G, ALFONS T, et al. Polymorph II of 4-[4-({[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]carbamoyl}amino)-3-fluorophenoxy]-N-methylpyridine-2-carboxamide: WO, 2008058644A1[P]. 2007-11-03.
- [11] GRUNENBERG, ALFONS S, JUERGEN T, et al. Polymorph III of 4-[4-({[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]carbamoyl}amino)-3-fluorophenoxy]-N-methylpyridine-2-carboxamide: WO, 2008055629A1[P]. 2007-11-03.
- [12] THIRUMALAI R, SRINIVASAN E, SAJJA M, et al. Process for the preparation of 4-[4-({[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]carbamoyl}amino)-3-fluorophenoxy]-N-methylpyridine-2-carboxamide and its polymorphs thereof: WO, 2016051422A2[P]. 2015-09-29.
- [13] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学仿制药晶型研究技术指导原则(试行)[EB/OL]. (2022-01-04) [2023-06-20]. <https://www.cde.org.cn/zdyyz/downloadAtt?idCODE=1c6731b26dfe72360e776688a180ff79>.
- [14] MÜLLER M, WIEDEY R, HOHEISEL W, et al. Impact of co-administered stabilizers on the biopharmaceutical performance of regorafenib amorphous solid dispersions[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2021(169): 189-199.
- [15] 李宏名, 张娇, 吴转, 等. 一种瑞戈非尼的纯化方法: 中国, CN115991673A[P]. 2023-04-21.
- [16] LI H M, ZHANG J, WU Z, et al. Preparation of posaconazole crystal form and determination of phase diagram in methanol-water system[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2022, 39(14): 1863-1867.
- [17] TUNG H, PAUL E L, MIDLER M, et al. Crystallization of organic compounds: An industrial perspective[M]. New York: John Wiley & Sons, 2001.
- [18] GUSAK A, HURIEV Y, SCHMELZER J W P. Anisotropic nucleation, growth and ripening under stirring—a phenomenological model[J]. *Entropy: Basel*, 2020, 22(11): E1254.
- [19] SUN M Y, WU S X, ZHOU X B, et al. Comparison of the crystal structures of the potent anticancer and anti-angiogenic agent regorafenib and its monohydrate[J]. *Acta Crystallogr C Struct Chem*, 2016, 72(Pt 4): 291-296.
- [20] LI T T, ZHENG L W, ZHANG W G, et al. Determining the preferred orientation of silver-plating via X-ray diffraction profile[J]. *Nanomaterials*, 2021, 11(9): 2417.

收稿日期: 2023-08-01

(本文责编: 陈怡心)