千克级非布司他晶型 A 制备工艺

宋　航[1]，杨汉跃[2]，闫显光[2]，曾银海[1,2]，李润莱[3]，李树安[1]*
（1. 江苏海洋大学药学院，江苏连云港 222005；2. 江苏德源药业股份有限公司，江苏连云港 222047；
3. 四川大学高分子科学与工程学院，四川成都 610065）

摘要：通过晶型转化试验研究了非布司他晶型 A 实验室及千克级放大制备方法。用正交试验考察了溶剂种类、溶剂用量、溶解温度、析晶温度、析晶时间等因素对非布司他晶型形成和收率的影响。优化工艺为：在 75 ℃条件下，非布司他溶解于 8 倍量（*w*/*v*）的无水乙醇中，10 min 后缓慢（0.5 ～ 1.0 ℃ /min）冷却至 10 ℃，低速（100 r/min 以下）搅拌析晶 4 h，收率 93%～ 96%，溶剂可循环利用 2 次。本工艺制备非布司他晶型 A 操作简单、安全环保、析晶时间短，有利于工业化。

关键词：非布司他；晶型 A；千克级制备；溶剂循环利用；晶型转化
中图分类号：R971^{+}.1　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)03-0388-07
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.03.017

Kilogram-scale Preparation of Febuxostat Crystal Form A

SONG Hang[1], YANG Hanyue[2], YAN Xianguang[2], ZENG Yinhai[1,2], LI Runlai[3], LI Shu'an[1]*
(*1. School of Pharmacy, Jiangsu Ocean University, Lianyungang 222005; 2. Jiangsu Deyuan Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222047; 3. School of Polymer Science and Engineering, Sichuan University, Chengdu 610065*)

ABSTRACT: Based on the crystalline form transformation, preparation of febuxostat crystal form A in both laboratory- and kilogram-scales were investigated. Orthogonal experiments were employed to distinguish the effects of solvents and dosage, dissolving temperature, crystallization temperature and time, and other factors on formation and yield of febuxostat crystal form A yield. The optimized process was as follows: febuxostat was dissolved in 8 times of absolute ethanol at 75 ℃ for 10 min, then the solution was slowly cooled to 10 ℃ at 0.5 – 1 ℃/min, followed by stirring for 4 h at a low speed (below 100 r/min) to form febuxostat crystal form A precipitate with the yield of 93% – 96%; the solvent could be recycled twice. This preparation approach of febuxostat crystal form A with short crystallization time was facile, robust, and environmentally friendly, which was suitable for industrialization.

Key Words: febuxostat; crystal form A; kilogram-scale preparation; solvent recycling; crystal transformation

非布司他（febuxostat，**1**）系非嘌呤类黄嘌呤氧化还原酶抑制剂，可通过抑制黄嘌呤氧化酶减少尿酸的形成以治疗痛风[1]。本品由日本 Teijin 公司研发，2008 年 4 月和 2009 年 2 月先后在欧盟和美国上市，2013 年恒瑞医药、江苏万邦、杭州朱养心药业生产的 **1** 仿制药在中国上市，2018 年 9 月原研厂家的 **1** 片也在中国上市，临床用于治疗长期痛风及高尿酸血症[2—3]。

研究显示，**1** 存在多种晶型，已报道有 40 余种多晶型物和假多晶型物[4]。有专利报道将 **1** 多种晶型制成片剂，发现只有晶型 A 能晶型保持不变且溶解速率较快[5]。目前上市的 **1** 晶型即为晶型 A[6]。已有很多文献报道 **1** 不同晶型的制备方法，详见表 1。

文献报道的晶型 A 制备方法主要有以下几种。①以甲醇和水为溶剂，工艺再现性较差[17]；②以丙酮、丁酮或 95% 乙醇、95% 丁醇为溶剂，在 – 15 ～ 0 ℃条件下析晶 8 ～ 10 h，析晶温度较低且

收稿日期：2021-11-04
基金项目：国家自然科学基金青年基金(52103042)、江苏省苏北科技专项(SZ-LYG202017)、江苏省研究生科研与实践创新计划项目(SJCX20-1219、KYCX20-2958、KYCX20-2960)
作者简介：宋　航(1995—)，女，硕士研究生，专业方向：药物合成及产业化研究。
通信作者：李树安(1962—)，男，博士，教授，从事药物合成及医药化学研究。
E-mail：li_shuan@126.com

表 1 1 不同晶型的制备方法

Tab.1 Preparation Methods of Different Crystal Forms of **1**

晶型	溶剂	关键工艺参数	参考文献
A	甲醇	65 ℃加热，1 h内加入晶种A，冷却至35 ℃，过滤，80 ℃减压干燥4 h	[7]
B	2-丙醇和水	由水合物晶型G 80 ℃减压干燥2 d制得	[7]
C	甲醇和水	65 ℃加热，加入晶种C，搅拌析晶，冷却，过滤，80 ℃减压干燥4 h	[7]
D	甲醇	65 ℃加热，搅拌析晶，冷却，过滤，25 ℃减压干燥4 h	[7]
G	2-丙醇和水	80 ℃加热搅拌溶解，冷却至室温，过滤，空气干燥过夜	[7]
H	乙腈	80 ℃加热，20 ℃保温静置析晶2 h，过滤，100 ℃减压干燥12 h	[8]
I	乙腈或丙腈	加热搅拌，50 ℃减压抽滤得到晶体，80 ℃减压干燥24 h	[8]
J	乙腈	加热搅拌，静置析晶，常压210 ℃加热熔融，室温析晶，过滤，干燥	[8]
K	冰乙酸	加热溶解，20 ℃或5～8 ℃静置析晶，抽滤，62 ℃减压干燥48 h	[9]
L	乙酸乙酯	加热回流至溶解，－10 ℃静置析晶，62或66 ℃减压干燥12 h	[9]
M	甲苯	90～100 ℃加热，冷却至－5～0 ℃，搅拌析晶2 h，过滤，80 ℃减压干燥8 h	[10]
N	*N*,*N*-二甲基甲酰胺(DMF)或二甲基乙酰胺(DMAC)	80～100 ℃加热，降温至－5～20 ℃，加水，析晶1～2 h，80 ℃减压干燥10～12 h	[11]
P	丙酮	加热搅拌回流至完全溶解，缓慢降温至5～40 ℃，搅拌析晶	[12]
Q	二甲基亚砜和水	加热回流至完全溶解，缓慢降温至5～40 ℃，搅拌析晶	[13]
R	THF	物料溶解后，30 ℃减压蒸干溶剂，再60 ℃干燥24 h	[14]
S	DMF	加热至100 ℃，加水，保温1 h，冷却至20 ℃，抽滤，60 ℃干燥24 h	[14]
T	*N*-甲基-2-吡咯烷酮	加热至80 ℃，加水，保温1 h，冷却至20 ℃，抽滤，60 ℃干燥24 h	[14]
X	丁酮	加热回流溶解，冷却至室温，搅拌析晶2 h，过滤，60 ℃干燥	[15]
Y	丙酮和乙腈	加热回流溶解，滴加乙腈，室温下搅拌析晶1 h，过滤，60 ℃干燥	[15]
Z	异丙酮	加热回流溶解，冷却至室温，搅拌析晶1～2 h，过滤，60 ℃干燥	[15]
I	硝基甲烷	由晶型Ⅱ加热至约205 ℃制得	[16]
Ⅱ	硝基甲烷	75 ℃加热，微孔过滤，迅速冷却，搅拌析晶30 min，过滤，减压干燥3 h	[16]

时间较长[18]；③以无水乙醇和水为溶剂，需分段降温且要加入晶种[19]；④以乙醇和水为溶剂，需要加入晶种且收率较低[20]；⑤以丙酮为溶剂，工艺简单但收率较低[21]；⑥以乙腈或乙腈 - 水为溶剂，需用到二类溶剂[22]。

结晶工艺直接影响 **1** 产品的质量。本研究通过正交试验和单因素试验得到最佳工艺：以无水乙醇为溶剂，75 ℃溶解后通过冷却结晶法降温析晶得到晶型 A，收率 93%～96%。工艺操作简单、再现性好，更安全环保，无需加入晶种，与方法②相比，无需低温且时间更短；溶剂可循环套用 2 次，工业化生产成本降低。由其他晶型转化为晶型 A 报道较少，本研究以不同晶型的 **1** 为原料制得晶型 A，并确定了晶型转化条件，适合工业化生产。

1 实验部分

1.1 仪器与试药

DF-101S 型集热式恒温加热磁力搅拌器、50 L 玻璃反应釜（巩义市予华仪器有限责任公司）；DHG-9240A 型电热鼓风干燥箱（上海一恒科学仪器股份有限公司）；D8 Advance 型 X 射线衍射仪（德国 Bruker 公司）；U3000 型高效液相色谱仪（美国赛默飞公司）；GC-2030 型气相色谱仪配备氢火焰离子化检测器（FID）、顶空自动进样器（日本岛津公司）。

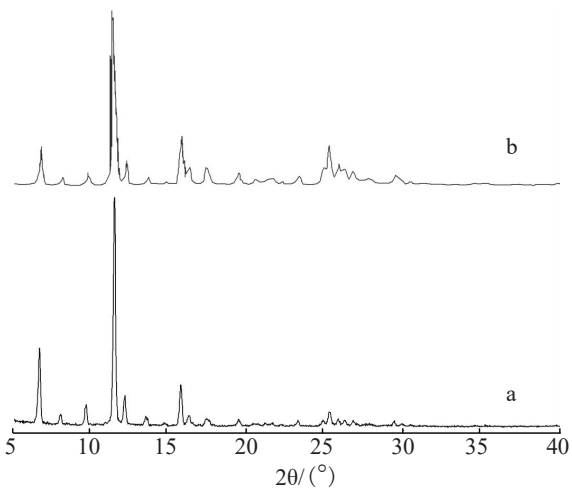
1［自制[23]，纯度 99.60%，经粉末 X 射线衍射（PXRD）分析确认其图谱与原研专利中晶型 B 的图谱基本一致[7]，见图 1］；甲醇、无水乙醇、DMF 均购自国药集团化学试剂有限公司；乙腈（上海麦克林生化科技有限公司）；乙酸乙酯（南京化学试剂股份有限公司）；磷酸（天津市科密欧化学试剂有限公司）。如无特别说明，所用试剂均为分析纯。

1.2 工艺流程图

以自制 **1** 为起始原料、无水乙醇为溶剂，通过冷却结晶法获得目标产物晶型 A，收率 93%～96%，纯度 99.98%。与原研专利制备工艺相比[7]，无需使用二类溶剂甲醇，也无需加入晶种和减压干燥；与文献相比[18]，析晶时间更短，无需低温，操作简便，适合工业化生产（图 2）。

1.3 制备方法

将 **1**（10.00 g）加至无水乙醇（80 ml）中，加热至 75 ℃溶解（约 10 min），缓慢冷却至 10 ℃，低速搅拌、保温析晶 4 h。过滤，滤饼用无水乙醇洗涤，



a：自制 **1**，b：原研专利 [7]

图 1　自制 1（a）与原研专利（b）PXRD 图谱对比

Fig.1　Comparison between PXRD Patterns of Self-made **1** (a) and that in Original Patent (b)

60 ℃干燥 8 h，即得。

1.4　表征方法

采用 X 射线衍射仪，测试条件：采用 Cu K_α 靶，管电压 40 kV，管电流 40 mA，扫描范围 5 ～ 40 °，扫描步长 0.02 °。经 PXRD 检测为 **1** 晶型 A，见图 3。

2　结果与讨论

2.1　PXRD 分析

1 晶型制备过程中采用 PXRD 表征获得 4 种晶型，分别为晶型 A、晶型 B、晶型 C、晶型 D，其 PXRD 图谱如图 3 所示。目标晶型为晶型 A。

产品晶型与原研专利中晶型的标志性衍射峰对比如表 2 所示 [7,17]，衍射图谱基本一致，衍射角 2θ 在允许的 ±0.2 ° 误差范围内。将晶型 A 图谱与原研专利中的 PXRD 图谱对比，标志性强衍射峰为（7.18±0.2）、（12.80±0.2）°，且（6.62±0.2）、（7.18±0.2）° 呈相邻增强态势；晶型 B 最强标志性衍射峰为（11.50±0.2）° 与原研专利中的报道基本一致；晶型 C 标志性强衍射峰为（6.62±0.2）、（13.336±0.2）和（15.52±0.2）°，且 3 个标志性衍射峰的峰高呈递降态势；晶型 D 标志性强衍射峰为（8.32±0.2）、（9.68±0.2）、（12.92±0.2）、（17.34±0.2）和（19.38±0.2）°，最强衍射峰为（9.68±0.2）°，如图 3 所示。衍射角与标志性衍射峰基本一致，说明本试验条件下制得的晶型均是单一晶型。

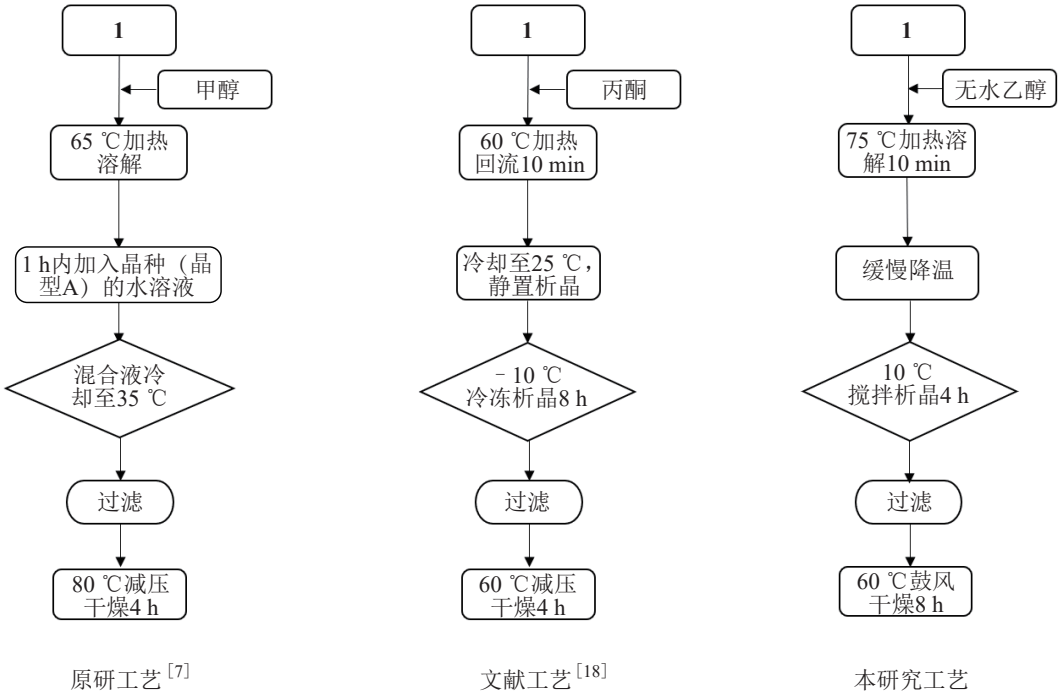


图 2　1 晶型 A 制备工艺流程图

Fig.2　Process Flow Charts of Preparation for Crystal Form A of **1**

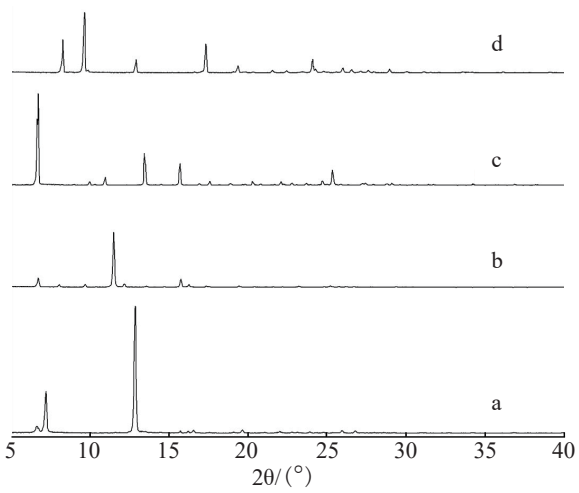


图 3 1 晶型 A(a)、**B**(b)、**C**(c) 和 **D**(d) 的 **PXRD 图谱**

Fig.3 PXRD Patterns for Crystal Forms A(a), B(b), C(c) and D(d) of **1**

2.2 工艺条件考察

2.2.1 正交试验考察析晶工艺条件

在缓慢降温和搅拌析晶条件下，采用 $L_{16}(4^5)$ 正交试验考察溶剂种类（*A*）、溶剂用量（*B*）、溶解温度（*C*）、析晶温度（*D*）及析晶时间（*E*）对制备晶型 A 的影响。因素水平见表 3（正交试验直观分析结果存编辑部）。

结果表明，影响晶型 A 形成最显著的因素是析晶温度，其次是溶解温度和溶剂用量，溶剂种类和析晶时间影响最小。最佳方案为 $A_2B_3C_4D_2E_{2/3}$，即以无水乙醇为溶剂，溶剂用量 1 ∶ 8，溶解温度 75 ℃，析晶温度 10 ℃，析晶时间为 4 或 6 h。75 ℃为因素 *C* 的边界温度条件，因此将溶解温度升高至 80 ℃进行考察，结果晶型并未改变，考虑到能耗等问题，选择 75 ℃为溶解温度。照上述最佳工艺进行小试，均得到晶型 A 且收率变化不大，考虑到工业化成本问题，优选 4 h。另外正交试验中第 8 组（以无水乙醇为溶剂，溶剂用量 1 ∶ 5，溶解温度 65 ℃，析晶温度 10 ℃，析晶时间 2 h）也可得到晶型 A，虽然能耗较少，但由于溶剂用量少，导致杂质析出增多，化学纯度仅 99.49%，且析晶时间较短，收率也较低（82%），故未选用此工艺。通过 3 批小试规模试验验证，上述最佳工艺均可制得晶型 A 产品，且收率和纯度都能达到要求。

表 3 制备晶型 A 的 $L_{16}(4^5)$ 正交试验因素水平表

Tab.3 Factors and Levels of $L_{16}(4^5)$ Orthogonal Experiment for Preparation of Crystal Form A

水平	溶剂种类	溶剂用量 (*w*/*v*)	溶解温度/℃	析晶温度/℃	析晶时间/h
1	甲醇	1∶15	45	0	2
2	无水乙醇	1∶10	55	10	4
3	乙腈	1∶8	65	20	6
4	乙酸乙酯	1∶5	75	30	8

2.2.2 降温方式的工艺优化

在最佳正交试验条件（$A_2B_3C_4D_2E_2$）下，采用不同降温方式进行单因素试验，考察降温速率对 **1** 晶型和收率的影响，结果见表 4。

可见相同条件下，缓慢降温可得到晶型 A，而迅速降温会产生爆析现象，导致无法得到晶型 A。最佳降温条件：缓慢降温，控制降温速率在 0.5 ～ 1 ℃ /min。

2.2.3 析晶方式优化的工艺

在最佳正交试验条件（$A_2B_3C_4D_2E_2$）下，采用不同析晶方式进行单因素试验，考察搅拌速率对 **1** 晶型和收率的影响，结果见表 5。

表 2 自制晶型的衍射角数据与原研专利报道的对比

Tab.2 Comparison between Diffraction Peaks of Self-made Crystal Forms and Those Recorded in Original Patents

晶型	2θ/(°)	制备方法
A	6.62, 7.18, 12.80, 13.26, 16.48, 19.58, 21.92, 22.68, 25.84, 26.70, 29.16, 36.70	原研专利[7,17]
A	6.66, 7.24, 12.88, 13.31, 16.58, 19.65, 22.01, 22.77, 25.92, 26.76, 29.23, 36.80	本研究方法
B	6.76, 8.08, 9.74, 11.50, 12.22, 13.56, 15.76, 16.20, 17.32, 19.38, 21.14, 21.56, 23.16, 24.78, 25.14, 25.72, 26.12, 26.68, 27.68, 29.36	原研专利[7,17]
B	6.76, 8.08, 9.71, 11.52, 12.18, 13.55, 15.76, 16.25, 17.36, 19.42, 21.13, 21.60, 23.20, 24.80, 25.20, 25.76, 26.13, 26.72, 27.73, 29.33	本研究方法
C	6.62, 10.82, 13.36, 15.52, 16.74, 17.40, 18.00, 18.70, 20.16, 20.62, 21.90, 23.50, 24.78, 25.18, 34.08, 36.72, 38.04	原研专利[7,17]
C	6.75, 10.99, 13.45, 15.70, 16.93, 17.59, 18.20, 18.89, 20.26, 20.82, 22.10, 23.70, 24.71, 25.33, 34.17, 36.85, 38.20	本研究方法
D	8.32, 9.68, 12.92, 16.06, 17.34, 19.38, 21.56, 24.06, 26.00, 30.06, 33.60	原研专利[7,17]
D	8.31, 9.67, 12.92, 16.25, 17.34, 19.38, 21.58, 24.09, 25.98, 30.06, 33.57	本研究方法

表 4　降温速率对晶型和收率的影响（*n*=3）

Tab.4　Effect of Cooling Rate on Crystal Form and Yield (*n*=3)

降温速率/℃·min^{-1}	晶型	收率/%
5	B	95.4±0.3
2	B	93.6±0.4
1	A	95.3±0.3
0.5	A	94.6±0.3

表 5　搅拌速率对晶型和收率的影响（*n*=3）

Tab.5　Effect of Stirring Rate on Crystal Form and Yield (*n*=3)

搅拌速率/ r·min^{-1}	晶型	收率/%
600	C	94.1±0.5
300	C	95.3±0.5
100	A	94.5±0.3
0	A	94.7±0.2

可知相同条件下，静置或低速搅拌析晶可得到晶型 A，而高速搅拌析晶则得到稳定晶型 C，收率变化不大。考虑到工业生产过程中，晶体沉淀可能会造成堵塞底阀等问题，优选低速搅拌（100 r/min）。

2.3　溶剂循环利用的考察

按“**1.3**”项下方法制备非布司他晶型 A，保留母液，用于下一批晶型 A 制备中，考察溶剂循环利用对 **1** 晶型和收率的影响。结果见表 6。

表 6　溶剂循环利用对晶型和收率的影响（*n*=3）

Tab.6　Effect of Solvent Recycling on Crystal Form and Yield (*n*=3)

溶剂循环利用次数	晶型	收率/%
第1次	A	96.9±0.5
第2次	A	98.7±0.3
第3次	C	95.4±0.6

可见前 2 次溶剂循环利用试验所得的晶型不变，且由于母液属饱和溶液，含有部分未析出的产物，因此溶剂循环利用有利于提高收率。但再增加循环利用次数，可能因母液中杂质富集等原因，无法得到晶型 A。综合考虑，母液循环利用 2 次，可以有效降低成本，对工业化生产更有意义。

2.4　晶型转化考察

将得到的 **1** 其他晶型按“**1.3**”项下的方法制备晶型 A，讨论其他晶型是否可以转化为晶型 A。结果见表 7。

表 7　其他晶型的转化结果（*n*=3）

Tab.7　Transformation Results of Other Crystal Forms (*n*=3)

1	收率/%	晶型
晶型B	95.4±0.3	A
晶型C	93.5±0.4	A
晶型D	93.8±0.4	A

可见晶型 B、C、D 均可转化为晶型 A，且收率变化不大。这为晶型 A 的制备扩展了途径，更有利于工业化生产。

2.5　干燥温度对纯度的影响

将 **1** 湿品干燥温度设为 60 ℃[12]，考察干燥温度对有关物质的影响。结果见表 8。HPLC 归一化法：色谱柱 Thermo Scientific Hypersil BDS C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相　A 为 0.1%磷酸溶液：乙腈（50 ∶ 50），B 为乙腈，梯度洗脱（0—8 min，A 70%；8—15 min，A 70%—50%；15—20 min，A 50 %—40 %；20—30 min，A 40 %—20%；30—45 min，A 20%；45—50 min，A 20%—70%；50—60 min，A 70%）；流速 1.0 ml/min；检测波长 220 nm；柱温 30 ℃。

表 8　干燥温度对纯度的影响

Tab.8　Effect of Drying Temperature on Purity

物料	最大单杂/%	总杂/%	纯度/%
湿品	0.01	0.03	99.97
干品	0.01	0.02	99.98

通过 HPLC 法检测湿品及干品的有关物质，结果二者纯度基本保持一致，因此，60 ℃干燥不影响产品质量。

2.6　残留溶剂分析

取本试验所得 3 批产品通过气相色谱仪对残留溶剂进行检测。结果见表 9。气相色谱条件：色谱柱　DB-624 毛细管柱（30.0 m×0.53 mm×3.0 μm）；采用程序升温，初始温度 50 ℃，保持 6 min，以 35 ℃/min 速率升温至 220 ℃，保持 10 min；进样口温度 220 ℃；检测器温度 250 ℃；载气 氮气；顶空条件：平衡温度 100 ℃，平衡时间 30 min；进样体积 1 ml。

表 9 产品中溶剂残留测定结果

Tab.9 Determination Results of Solvent Residues in the Products

产品批次	甲醇	乙醇	乙腈	乙酸乙酯	DMF
1	未检出	0.002 5	未检出	未检出	未检出
2	未检出	0.001 2	未检出	未检出	未检出
3	未检出	0.005 3	未检出	未检出	未检出
药典限度/%	0.3	0.5	0.072	0.5	0.088

可见各批样品均符合《中华人民共和国药典》2020 年版残留溶剂限度，均未检出甲醇、乙腈、乙酸乙酯和 DMF，乙醇溶剂残留量在规定限度以内。

2.7 放大试验

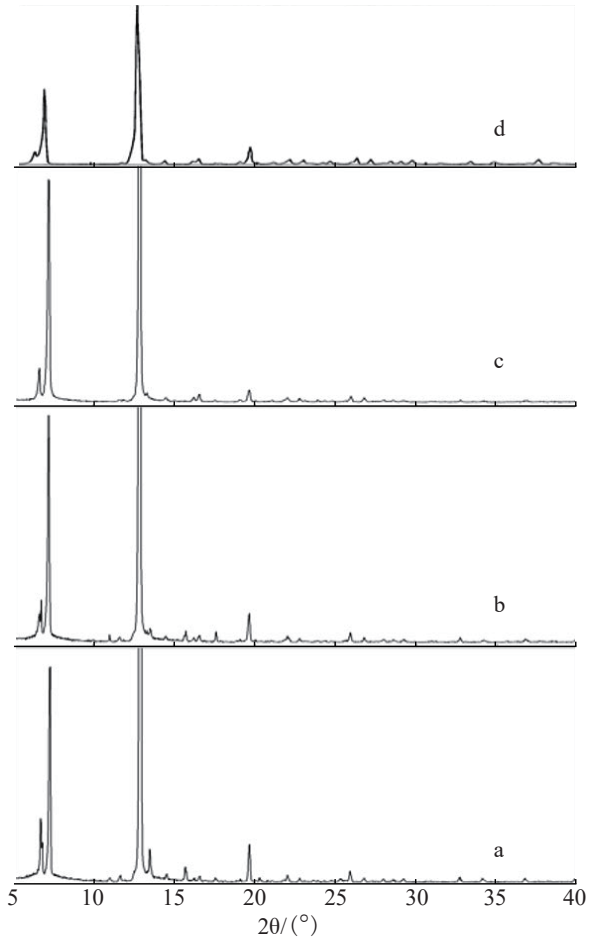
综上所述，确立了 10 g 级 **1** 晶型 A 最佳工艺条件。为了确保小试研发和放大工艺产品质量的一致性，降低工业化生产风险，进行公斤级放大以进一步验证工艺可行性。工艺操作如下：①向 50 L 反应釜中加入 8 倍量无水乙醇，搅拌下加入 **1** 原料药；②加料完毕，加热至 75 ℃搅拌 10 min；③将料液缓慢降温至 10 ℃，低速搅拌，保温析晶 4 h；④析晶完毕，放料离心，无水乙醇洗涤，甩干，物料 60 ℃干燥 8 h。重复试验 3 次，投料量分别为 1、2 和 3 kg，所得产物晶型和收率结果见表 10。

表 10 放大工艺产物的晶型和收率

Tab.10 Crystal Form and Yield of the Products in Kilogram-scale Process

投料量/kg	晶型	收率/%
1	A	93.8
2	A	95.5
3	A	96.2

可见公斤级试验均得到晶型 A 产品，收率稳定，其与原研专利 PXRD 谱图的对比结果见图 4。



a：1 kg，b：2 kg，c：3 kg，d：原研专利

图 4 1 放大工艺样品与原研专利 PXRD 对比谱图

Fig.4 Comparison between the PXRD Patterns of **1** Crystals from Kilogram-scale Preparation and that Recorded in Original Patent

3 结论

通过正交试验及单因素试验，系统考察了各个工艺参数对 **1** 晶型的影响，并运用 PXRD 分析获得的晶型。得到最佳工艺条件为：**1** 物料在无水乙醇溶剂量 1 ∶ 8 条件下，控制温度为 75 ℃溶解 10 min，缓慢冷却至 10 ℃，低速搅拌保温析晶 4 h，离心过滤，经无水乙醇洗涤，置 60 ℃干燥箱中干燥 8 h，得到稳定的 **1** 晶型 A，收率 93%～96%。优化后的工艺无需加入晶种，操作简便，工艺稳定，安全环保。另外，研究了用其他晶型通过晶型转化得到晶型 A 的工艺，并通过溶剂循环利用降低成本，为工业制备 **1** 晶型 A 提供了基础依据和参考。

参考文献：

[1] JU C, LAI R, LI K, *et al*. Comparative cardiovascular risk in users versus nonusers of xanthine oxidase inhibitors and febuxostat versus allopurinol users [J]. *Rheumatology*, 2019, **45**(9): 1-10.

[2] MACKENZIE I S, FORD I, NUKI G, *et al*. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial [J]. *Lancet*,

2020, **396**(10264): 1745-1757.

[3] HUANG Y Y, YE Z, GU S W, *et al*. The efficacy and tolerability of febuxostat treatment in a cohort of Chinese Han population with history of gout [J]. *J Int Med Res*, 2020, **48**(5): 1-9.

[4] YADAV J A, KHOMANE K S, MODI S R, *et al*. Correlating single crystal structure, nanomechanical, and bulk compaction behavior of febuxostat polymorphs [J]. *Mol Pharm*, 2017, **14**(3): 866-874.

[5] IWAI M, NAKAMURA K, DOHI M, *et al*. Solid preparation containing single crystal form: US, 20050043375A1 [P]. 2005-02-24.

[6] 李丽阳. 非布索坦多晶型、共晶、盐的制备、表征及性质研究[D]. 广州: 华南理工大学硕士学位论文, 2018.

[7] MATSUMOTO K. Polymorphic modifications of 2-(3-cyano-4-isobutyloxyphenyl)-4-methyl-5-thiazole-carboxylic acid and processes for the preparation thereof: WO, 99065885A1 [P]. 1999-12-23.

[8] 周兴国, 唐雪民, 邓　杰, 等. 非布司他的新晶型及其制备方法: 中国, 1970547A [P]. 2007-05-30.

[9] 周兴国, 唐雪民, 叶文润, 等. 非布司他新晶型及其制备方法: 中国, 101759656A [P]. 2010-06-30.

[10] 李能刚, 贾春容. 非布司他的晶体、制备方法及在药物中的应用: 中国, 101891702A [P]. 2010-11-24.

[11] 李能刚, 贾春容. 一种非布司他的晶体、制备方法及在药物中的应用: 中国, 101891703A [P]. 2010-11-24.

[12] 吴剑锋, 周　航, 吕　华, 等. 一种非布索坦的新晶型 P及其制备方法: 中国, 101824006A [P]. 2010-04-27.

[13] 吴剑锋, 周　航, 吕　华, 等. 一种非布索坦的新晶型 Q 及其制备方法: 中国, 101824005A [P]. 2010-09-08.

[14] 闫起强, 祁　伟, 芦　甜, 等. 非布索坦新晶型及其制备方法: 中国, 101928260A [P]. 2010-12-29.

[15] 罗军芝, 焦慧荣, 邵文斌, 等. 非布索坦的新晶型及其制备方法: 中国, 101684107A [P]. 2010-03-31.

[16] GRIESSER U, ADAMER V, HOTTER A, *et al*. Polymorphs of febuxostat: EP, 2399911B1 [P]. 2015-08-19.

[17] MATSUMOTO K, WATANABE K, HIRAMAT-SU T, *et al*. Polymorphs of 2-(3-cyano-4-isobutyloxyphenyl)-4-methyl-5-thiazolecarboxylic acid and method of producing the same: US, 6225474B1 [P]. 2001-05-01.

[18] 郑家晴, 刘淑桂, 张建礼, 等. 非布司他 A 晶型的制备方法: 中国, 102267957 [P]. 2011-12-07.

[19] 谢　厅, 徐仲军, 周玉宝. 一种非布司他晶型 A 及其制备方法: 中国, 103588724B [P]. 2015-05-20.

[20] 施连勇, 陈小青, 张海波, 等. 一种非布司他药用晶型的制备方法: 中国, 106565627A [P]. 2017-04-19.

[21] 隋　强, 王小妹, 王哲烽, 等. 2-(3-氰基-4-异丁氧基苯基)-4-甲基-5-噻唑甲酸的晶型及其制备方法: 中国, 101139325B [P]. 2010-05-12.

[22] 郭美丽, 王　鹏, 陆海波, 等. 一种非布司他晶型 A 的制备方法: 中国, 111285822A [P]. 2020-06-16.

[23] 施连勇, 张海波, 胡　涛, 等. 非布司他的合成及关键中间体杂质研究[J]. 中国医药工业杂志, 2016, **47**(1): 22-24.