

## 化合物 8-氯-3-戊基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮的晶型及其制备方法

### 1、技术领域

本发明属于医药技术领域，具体涉及化合物 8-氯-3-戊基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮的晶型、含该晶型的组合物、制剂及其制备方法以及该化合物的晶型或者含该晶型的组合物、制剂在制备降低尿酸、抗炎和/或治疗和/或预防尿酸性和/或痛风性疾病的药物中的应用。

### 2、背景技术

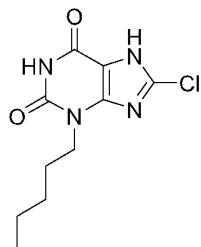
高尿酸血症是因为嘌呤代谢紊乱致使血液中尿酸增多而引起的一种代谢性疾病。随着高尿酸血水平的不断提高，体内尿酸浓度过高导致尿酸结晶的出现，这些尿酸的结晶会引发炎症反应从而产生了痛风发作，所以一些痛风患者是由没有症状的高尿酸血症患者体内形成尿酸结晶而发展成为了痛风患者。

尿酸结晶通常发生在关节、肾脏以及软组织等部位，给患者带来持久长期的痛苦，需要长期使用降尿酸药物进行治疗。痛风患者开始服用降尿酸药物后，由于血尿酸水平的波动可引起痛风石或尿酸盐结晶表面的部分溶解，从而引发痛风发作，血尿酸水平降低的程度越高导致痛风发作的机会越大，这个过程使患者非常痛苦甚至无法继续服药，即使使用抗急性痛风发作的药物伴随降尿酸药物同时使用也很难消除患者痛苦。

目前抗痛风药主要以抗急性痛风发作药物(秋水仙碱、非甾体类抗炎药、糖皮质激素)、抑制尿酸合成药(别嘌呤醇、非布司他)、促进尿酸排泄药(如丙磺舒、苯溴马隆等)为主。急性痛风发作期主要使用秋水仙碱、非甾体类抗炎药和糖皮质激素，降尿酸治疗主要使用抑制尿酸合成药、促进尿酸排泄药。这些药物在治疗上存在疗效差、副作用大的缺陷。

据信，降尿酸药物的血药浓度与血尿酸水平降低程度相关，血尿酸水平降低程度和痛风发作的频率相关(Dalbeth, Nicola, et al. "2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout." Arthritis Care & Research 72.6 (2020))。为降低降尿酸药物治疗初期痛风急性发作的风险，控制降尿酸药物的血药浓度波动至关重要，如诊疗指南及临床应用均推荐降尿酸治疗(例如别嘌呤醇、非布司他、苯溴马隆)采取小剂量起始缓慢加量的阶梯用药方式。除此之外，降尿酸药物达到稳态以后控制血药浓度的波动对于减少痛风发作的频率更加重要，因此使降尿酸药物有更长的半衰期来降低血药浓度峰谷比对于痛风治疗来说有重要临床意义。

WO2016/119570A1 公开了具有降低尿酸、抗炎以及预防或治疗尿酸性或痛风性疾病用途的一系列化合物，其中，化合物 8-氯-3-戊基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮(式(1))具有较好的降低尿酸的作用。



式(1)

WO2016/119570A1 公开了 8-氯-3-戊基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮的制备和柱色谱分离方法，最终得到淡黄色固体(实施例 2)。该文献没有对化合物的晶型进行研究。

WO2005077950A2 涉及具有 HM74A 活性的药物。其所涉及的药物与降低尿酸无关，但是其同样公开了 8-氯-3-戊基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮的制备，最终得到白色固体(实施例 12)。该文献也没有对化合物的晶型进行研究。

为更好地发挥具有 HM74A 活性的药物的功效，需要获得增加的  $C_{max}$  和降低的  $T_{max}$ 。因此，在 WO2005077950A2 的基础上，以增加  $C_{max}$  并且降低  $T_{max}$  为目的，WO2010/068581A1 公开了 8-氯-3-戊基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮的三羟甲基氨基甲烷盐的晶型。此晶型用于治疗由 HM74A 受体激活不足所引起的疾病或者受益于激活 HM74A 受体的疾病，比起游离酸更加稳定且具有比所述游离酸更高的溶解度，具有增加的  $C_{max}$  和减少的  $T_{max}$ ，以便患者更快吸收。

然而对于降低尿酸的药物来说，不希望出现过大的药物峰谷波动现象，避免因血尿酸快速降低而引发痛风发作等不良反应。进一步研究表明，化合物 8-氯-3-戊基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮降低尿酸的效果显著，所以长半衰期的降尿酸药物可以减少因药物浓度波动引起的痛风发作的问题。

此外，每个三羟甲基氨基甲烷分子具有三个羟基，由于羟基的极性较大，因此据信 8-氯-3-戊基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮的三羟甲基氨基甲烷盐具有较大的吸水性，这对于制药用途来说是一个不利因素。另一方面，三羟甲基氨基甲烷的分子量较大，而母体化合物 8-氯-3-戊基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮本身的分子量又不是很大，因此 8-氯-3-戊基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮形成三羟甲基氨基甲烷盐时，会大大降低药物产品中有效成分的含量，这不利于患者的依从性。

因此，亟需找到能满足式(1)所示化合物在制备降低尿酸、抗炎、治疗和/或预防尿酸性和/或痛风性疾病的药物中应用的稳定的、可成药的且半衰期相对较长的

晶型。

### 3、发明内容

在式(1)所示的化合物的研究开发过程中，发现式(1)所示的化合物的游离酸在主要的制备过程中能轻易地通过水合转化(或部分转化)成另一形式。为了得到高纯度、高含量、稳定性好、易于工业化生产的晶型，本发明人对式(1)所示化合物的晶型进行了大量的研究，发明了式(1)所示化合物的晶型。

本发明目的之一在于提供式(1)所示化合物的晶型。

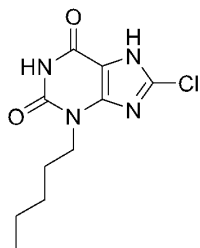
本发明目的之二在于提供式(1)所示化合物的可药用的晶型。

本发明目的之三在于提供式(1)所示化合物的晶型的制备方法及其相互转化方法。

本发明的另一目的在于提供式(1)所示化合物的晶型在制备降低尿酸、抗炎和/或治疗和/或预防尿酸性和/或痛风性疾病的药物中的应用，其中尿酸性疾病如是高尿酸血症、尿酸性肾病等，痛风性疾病如是痛风、痛风性炎症等。

本发明的另一目的在于提供式(1)所示化合物的晶型具有较长的半衰期，从而能够尽量减少血药浓度波动引起的痛风发作的问题，增加患者的依从性。

式(1)所示化合物 8-氯-3-戊基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮的晶型



式(1)

(1)本发明人对式(1)所示化合物的晶型进行了大量的研究，发现了式(1)所示的化合物的晶型I、II、III、IV、V、VI。特别指出的是，这六种不同的晶型无法根据式(1)所示的化合物的化学式进行预测，也不可能预测到任何一种晶型的结构或者性质。

式(1)所示化合物的晶型，其特征在于，

晶型I的 X-射线粉末衍射图谱如图 1 所示；

晶型 II 的 X-射线粉末衍射图谱如图 2 所示；

晶型 III 的 X-射线粉末衍射图谱如图 3 所示；

晶型 IV 的 X-射线粉末衍射图谱如图 4 所示；

晶型V的 X-射线粉末衍射图谱如图 5 所示。

研究发现，晶型I为一水合物；晶型 II 为无水晶型。

晶型 III 为一水合物，具有高结晶度；在水-醇或酮(如 C<sub>1-3</sub> 醇或丙酮)体系中，将晶型 III 加热至 95°C 并保持 10 分钟，然后降温至环境条件(20-25°C, 70-80%RH)后，转化为晶型 II。

晶型 IV 是一水合物，具有高结晶度，可以通过将晶型 I 加热至 150°C，然后降温至环境条件(20-25°C, 70-85%RH)或将晶型 V 置于环境条件(25-30°C, 70-85%RH)下约 10 小时获得。

晶型 V 为无水晶型，可通过将晶型 I 加热至 100°C，并保持 30 分钟制备得到。晶型 V 具有中等结晶度，是一种亚稳态晶型，在环境条件(25-30°C, 70-85%RH)下放置约 10 小时后转化为晶型 IV。

晶型 VI 可以在甲醇中获得，干燥后(经晶型 III)最终可以转化为无水晶型 II。

综上所述，式(1)所示化合物的晶型 I、II、III、IV、V、VI 并非都能满足药用要求。其中，晶型 V、VI 属于亚稳定状态，无法满足临床需要。

## (2) 可药用的晶型

基于上述的研究，本发明提供了式(1)所示化合物稳定的晶型 I、晶型 II、晶型 III 和晶型 IV。

本发明的优选的技术方案概述如下：

式(1)所示化合物 8-氯-3-戊基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮的晶型

使用 Cu-K $\alpha$  辐射，以 2 $\theta$  角度表示的 X-射线粉末衍射，在以下位置有特征峰：

晶型 I：6.3° $\pm$ 0.2°、9.6° $\pm$ 0.2°、19.0° $\pm$ 0.2°、21.0° $\pm$ 0.2°；

晶型 II：6.7° $\pm$ 0.2°、11.0° $\pm$ 0.2°、15.5° $\pm$ 0.2°、27.6° $\pm$ 0.2°；

晶型 III：6.8° $\pm$ 0.2°、13.5° $\pm$ 0.2°、20.3° $\pm$ 0.2°、21.3° $\pm$ 0.2°；

晶型 IV：6.2° $\pm$ 0.2°、6.6° $\pm$ 0.2°、10.2° $\pm$ 0.2°、14.1° $\pm$ 0.2°。

所述的式(1)所示化合物的晶型，使用 Cu-K $\alpha$  辐射，以 2 $\theta$  角度表示的 X-射线粉末衍射，在以下位置有特征峰：

晶型 I：6.3° $\pm$ 0.2°、9.6° $\pm$ 0.2°、10.9° $\pm$ 0.2°、12.6° $\pm$ 0.2°、19.0° $\pm$ 0.2°、21.0° $\pm$ 0.2°；

晶型 II：6.7° $\pm$ 0.2°、11.0° $\pm$ 0.2°、13.3° $\pm$ 0.2°、15.5° $\pm$ 0.2°、17.1° $\pm$ 0.2°、27.6° $\pm$ 0.2°；

晶型 III：6.8° $\pm$ 0.2°、9.7° $\pm$ 0.2°、11.1° $\pm$ 0.2°、13.5° $\pm$ 0.2°、20.3° $\pm$ 0.2°、21.3° $\pm$ 0.2°；

晶型 IV：6.2° $\pm$ 0.2°、6.6° $\pm$ 0.2°、10.2° $\pm$ 0.2°、12.5° $\pm$ 0.2°、14.1° $\pm$ 0.2°、19.3° $\pm$ 0.2°。

所述的式(1)所示化合物的晶型，使用 Cu-K $\alpha$  辐射，以 2 $\theta$  角度表示的 X-射线粉末衍射，在以下位置有特征峰：

晶型 I：6.3° $\pm$ 0.2°、9.6° $\pm$ 0.2°、10.9° $\pm$ 0.2°、12.6° $\pm$ 0.2°、14.9° $\pm$ 0.2°、19.0° $\pm$ 0.2°、21.0° $\pm$ 0.2°、24.4° $\pm$ 0.2°、29.1° $\pm$ 0.2°、30.1° $\pm$ 0.2°；

或者, 晶型 I:  $6.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.4^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $29.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ;

或者, 晶型 I:  $6.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.4^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $29.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $30.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ;

晶型 II:  $6.7^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.5^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $27.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $29.4^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $31.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ;

晶型 III:  $6.8^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.7^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.5^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $27.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $27.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $29.2^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $31.4^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ;

晶型 IV:  $6.2^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $6.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.2^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.5^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.5^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $27.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 。

所述的式(1)所示化合物的晶型, 使用 Cu-K $\alpha$  辐射, 以  $2\theta$  角度表示的 X-射线粉末衍射, 在以下位置有特征峰:

晶型 I:  $6.3^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 、 $9.6^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 、 $10.9^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 、 $12.6^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 、 $14.9^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 、 $19.0^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 、 $21.0^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 、 $24.4^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 、 $29.1^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 、 $30.1^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ ;

或者, 晶型 I:  $6.3^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 、 $9.6^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 、 $10.9^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 、 $12.6^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 、 $14.9^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 、 $19.0^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 、 $21.0^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 、 $24.4^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 、 $26.1^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 、 $29.1^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ ;

或者, 晶型 I:  $6.3^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 、 $9.6^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 、 $10.9^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 、 $12.6^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 、 $14.9^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 、 $19.0^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 、 $21.0^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 、 $24.4^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 、 $26.1^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 、 $29.1^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 、 $30.1^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ ;

晶型 II:  $6.7^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 、 $11.0^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 、 $13.3^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 、 $15.5^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 、 $17.1^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 、 $20.0^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 、 $24.1^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 、 $27.6^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 、 $29.4^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 、 $31.6^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ ;

晶型 III:  $6.8^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 、 $9.7^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 、 $11.1^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 、 $13.5^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 、 $20.3^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 、 $21.3^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 、 $27.3^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 、 $27.6^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 、 $29.2^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 、 $31.4^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ ;

晶型 IV:  $6.2^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 、 $6.6^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 、 $9.3^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 、 $10.2^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 、 $12.5^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 、 $14.1^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 、 $15.5^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 、 $17.0^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 、 $19.3^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 、 $27.6^{\circ}\pm 0.1^{\circ}$ 。

所述的式(1)所示化合物的晶型,

晶型 I 的差示扫描量热分析图显示在 270-295°C 范围内吸热, 优选地, 初始吸热峰为 284.5°C, 峰值为 285.1°C;

晶型 II 的差示扫描量热分析图显示在 275-293°C 范围内吸热, 优选地, 初始吸热峰为 283.6°C, 峰值为 285.2°C;

晶型 III 的差示扫描量热分析图显示在 270-295°C 范围内吸热, 优选地, 初始吸热峰为 284.0°C, 峰值为 285.4°C。

式(1)所示化合物的晶型, 其特征在于,

晶型I其 X-射线粉末衍射图谱如图 1 所示；

晶型 II 其 X-射线粉末衍射图谱如图 2 所示；

晶型 III 其 X-射线粉末衍射图谱如图 3 所示；

晶型 IV 其 X-射线粉末衍射图谱如图 4 所示。

本发明还提供了所述的式(1)所示化合物的晶型I、II、III 和 IV 的制备方法，包括以下步骤：

将式(1)所示化合物置于溶剂如低级醇或四氢呋喃或乙腈与水混合溶液中通过混悬浆洗、挥发、降温等方式得到晶型I；

将式(1)所示化合物置于溶剂如无水低级醇或四氢呋喃中加热溶解，降温得到晶型 II；

将式(1)所示化合物置于低级醇中加热溶解，向其加入部分水，降温至 20°C 以下，过滤得到晶型 III；

将式(1)所示化合物的晶型I加热至 100°C以上，得到亚稳态的晶型V；晶型V 放置环境温度和湿度中转化成晶型 IV。

所述的式(1)所示化合物的晶型I、II、III 和 IV 的制备方法特别地包括以下步骤：

将式(1)所示化合物置于低级醇或四氢呋喃或乙腈与水混合溶液，优选四氢呋喃中通过混悬浆洗、挥发、降温等方式，优选通过将该化合物加热至溶解(例如 50-60°C，如 55°C)，冷却(例如 20-40°C，如 30°C)，于 20-40°C，如 30°C 真空干燥 1-24 小时(如 4-8 小时)而得到晶型I；

将式(1)所示化合物置于无水低级醇或四氢呋喃等溶剂，优选四氢呋喃中加热溶解，降温，优选通过将该化合物加热至溶解(例如 50-60°C，如 55°C)，冷却至 15-25°C(如室温 25°C)，过滤，然后将得到的固体于 45-55°C，如 50°C 真空干燥 1-24 小时(如 4-8 小时)而得到晶型 II；

将式(1)所示化合物如晶型 I 的化合物置于低级醇(例如 C<sub>1-3</sub> 醇，如甲醇、乙醇和丙醇)中加热溶解(例如 50-60°C，如 55°C)，任选地过滤，将得到的溶液或滤液置于 15-25°C(如室温 25°C)而使溶剂缓慢挥发而得到晶型 III，或者将式(1)所示化合物如晶型 I 的化合物置于低级醇(例如 C<sub>1-6</sub> 醇，如甲醇、乙醇和丙醇)和水的混合物(醇水质量比=1:5~5:1，如 1:3)中，降温至 20°C 以下(如 5-20°C，例如 5°C)，加入晶型 III 的晶种，搅拌 1-24 小时(如 4-8 小时)，然后过滤，将得到的固体于 25-40°C，如 30°C 真空干燥 1-24 小时(如 4-8 小时)而得到晶型 III；

将式(1)所示化合物的晶型I加热至 100°C以上(例如 100-150°C，如 100°C)，

得到亚稳态的晶型V；将晶型V放置环境温度(例如 15-35°C, 如 25-30°C)和湿度(例如 RH=30-90%, RH=70-85%)中 1-24 小时(如 4-8 小时)转化成晶型 IV。

本发明还提供一种药物组合物, 所述药物组合物含有所述的式(1)所示化合物的晶型, 和药用可接受的载体, 其中所述晶型包括晶型I、II、III、IV 或其组合。基于所述药物组合物的重量, 所述的式(1)所示化合物的晶型的重量占 1-99%, 例如 20-80%, 30-70%或 45-55%, 而药用可接受的载体的重量占 99-1%, 例如 80-20%, 70-30%或 55-45%。

本发明所述的药物组合物, 其中所述的晶型以纯的形式存在。包括但不限于, 晶型I、II、III 或其组合的含量不低于 94.5%或者 95%或者 96%或者 98%或者 99%, 例如存在少于约 5.5%、约 5%、少于约 4%、少于约 2%或少于约 1%的杂质。这样的杂质包括但不限于降解产物、氧化产物、差向异构体、溶剂和/或其它不合需要的杂质。

本发明还提供式(1)所示化合物的晶型和一种或多种药用载体和/或稀释剂的药用制剂, 其为药学上可接受的任一剂型。在本发明的药用制剂中, 所述的式(1)所示化合物的晶型的重量占 1-99%, 例如 20-80%, 30-70%或 45-55%, 而药用载体和/或稀释剂的重量占 99-1%, 例如 80-20%, 70-30%或 55-45%。本发明还提供式(1)所示化合物的晶型可以与一种或者多种药用载体制成药物制剂。所述的药物制剂指临床上使用的常规制剂, 可以口服或肠胃外给药等方式施用于需要这种治疗的患者。优选口服给药, 药用制剂优选口服制剂。常规的固体制剂、液体制剂等。用于口服给药时, 可制成常规的固体制剂, 如片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂等; 也可制成口服液体制剂, 如口服溶液剂、口服混悬剂、糖浆剂等。用于肠胃外给药时, 可制成注射剂, 包括注射液、注射无菌粉末、注射用浓溶液、注射用混悬剂等。用于直肠给药时, 可制成栓剂等。用于经肺给药时, 可制成吸入剂或者喷雾剂等。用于局部或经皮给药时, 可制成软膏剂、糊剂、霜剂、洗剂、凝胶剂、粉剂、溶液或透皮贴剂等。这些制剂可以通过常规方法, 添加药用载体如赋形剂、黏合剂、增湿剂、崩解剂、增稠剂等制备而成。其中所述晶型包括晶型I、II、III、IV 或其组合。

本发明还提供式(1)所示化合物的晶型在制备治疗和/或预防尿酸性和/或痛风性疾病的药物中的应用, 其中所述晶型包括晶型I、II、III、IV 或其组合。

**本发明式(1)所示化合物的晶型与最接近的现有技术相比, 具有以下优点:**

(1)本发明式(1)所示化合物的晶型I、II、III、IV 或其组合稳定性好, 其中晶型I的稳定性好于晶型 II、III 和 IV, 晶型I的热稳定性好于晶型 II、III 和 IV;

(2)本发明式(1)所示化合物的晶型I、II、III、IV 或其组合，残留溶剂少，毒性和副作用低；

(3)本发明化合物式(1)所示化合物的晶型I、II、III、IV 或其组合，理化性质好，质量稳定，粒径分布均匀，易于进行大规模工业生产。

(4)本发明化合物式(1)所示化合物的晶型I、II、III、IV 或其组合更有利于制备降低尿酸、抗炎和/或治疗和/或预防尿酸性和/或痛风性疾病的药物，便于患者使用。

实验表明，对于制药应用来说，在热力学稳定性方面，晶型 I 和 II 是有优势的，晶型 III 是次优的。通过结晶动力学方面的研究还发现，对于制药应用来说，晶型 I 是更有优势的。根据固体状态下的动力学稳定性研究，在储存温度为 10°C-30°C 下在铝包装和塑料自封袋中双层密封保存 6 年以上，晶型 I 仍保持不变。这一结果表明晶型 I 在固体状态下具有良好的动力学稳定性。同时本发明还通过 VT-XRPD (variable temperature X-ray powder diffraction) 评估了一水合物晶型的脱水风险，结果显示晶型 I 的脱水风险非常低。本发明还评估了晶型 I 在制剂中的稳定性，在 40°C/75%RH 条件下储存 6 个月或 25°C/60%RH 条件下储存 9 个月后，制剂中晶型 III 的含量低于 LOD(limit of detection, 检测下限)，表明晶型 I 在制剂中也显示出良好的物理稳定性，没有向晶型 III 转变。本发明还研究了晶型 I 和 IV 的固体稳定性，结果发现在 25°C/92.5%RH 敞口条件和 40°C/75%RH 敞口条件下加速 1 个月后，晶型 I 均未发生转变，而晶型 IV 转变为晶型 I。

综上所述，晶型 I 具有较高的结晶度、相对较高的脱水温度和良好的可生产性。其固体在环境温度下保存数年仍具有良好的动力学稳定性。在制剂中显示出良好的稳定性。因此，晶型 I 的晶型转化风险非常小。

本发明涉及的式(1)所示化合物的晶型I、II、III、IV 或其组合为其特征在于物理性质如稳定性、溶解性、吸湿性和溶出率适合于临床和治疗剂型；其特征还在于物理性质例如结晶形态学、可压缩性、粒度和硬度适合于制备固体剂型。上述性质可采用本领域已知的技术例如 X-射线衍射、显微镜学、IR 光谱学、热分析和吸湿性分析测定。

化合物的晶型影响化合物的溶解性、溶出度、生物利用度、化学和物理稳定性、流动性、破碎性和可压缩性以及基于化合物的药物产品的安全性和效力 (Knapman, Modern Drug Discovery, 2000, 3(2):53)。因此，制备和上市以其热力学最稳定的晶型存在的、基本上不含其它晶型的纯的药物变得非常重要。

具有最佳物理和化学性质的化合物的晶型将促进活性化合物做为药物的开

发。最有用的物理和化学性质包括：容易和可再生式制备、结晶性、非吸湿性、水溶性、对可见和紫外光的稳定性、在温度和湿度的加速稳定性条件下低的降解速率、同分异构体形式之间的低异构化速率和长期给予人体的安全性等。

本发明涉及的式(1)所示化合物的晶型I、II、III、IV 或其组合，其储存稳定性、可压缩性、密度、粒径稳定性、溶出性质等对式(1)所示化合物的制备、配制、制剂中的使用和生物利用度是有益的。

本发明所述的式(1)所示化合物的晶型I、II、III、IV、V及混晶在一定条件下可以相互转化，本发明还提供了晶型I、晶型II、晶型III、晶型IV、晶型V之间的转化关系。

#### 附图说明

图 1：式(1)所示化合物晶型I的 XRPD 图谱；

图 2：式(1)所示化合物晶型 II 的 XRPD 图谱；

图 3：式(1)所示化合物晶型 III 的 XRPD 图谱；

图 4：式(1)所示化合物晶型 IV 的 XRPD 图谱；

图 5：式(1)所示化合物晶型V的 XRPD 图谱；

图 6：式(1)所示化合物晶型I的 DSC 图谱；

图 7：式(1)所示化合物晶型I的 TGA 图谱；

图 8：式(1)所示化合物晶型 II 的 DSC 图谱；

图 9：式(1)所示化合物晶型 II 的 TGA 图谱；

图 10：式(1)所示化合物晶型 III 的 DSC 图谱；

图 11：式(1)所示化合物晶型 III 的 TGA 图谱；

图 12：式(1)所示化合物晶型 IV 的 DSC 图谱；

图 13：式(1)所示化合物晶型 IV 的 TGA 图谱；

图 14：式(1)所示化合物晶型I、晶型II、晶型III、晶型IV、晶型V之间的转化关系图，其中：

1. 在四氢呋喃中旋转蒸发晶型 I 的溶液可以得到晶型 II；或者在 1,4-二氧六环中将晶型 I 冷冻干燥可以得到晶型 II；

2. 在 5°C 和 25°C 在异丙苯中混悬分离；

3. 加热至 95°C，然后在 10-40°C，在低级醇或酮水溶液(a.w.≤0.3)中冷却至环境条件；

4. 在 5°C 和 25°C 在硝基甲烷中混悬分离；

5. 在甲醇中缓慢挥发、在四氢呋喃和水(1:1, v/v)中快速冷却；

6. 在 30-40°C 在甲醇/水体系(a.w.≥0.4)中放置;
7. 晶型I在 100°C 完全脱水后转化成晶型V; 晶型I在 60°C 真空条件下干燥 24 小时转化为晶型V;
8. 在室温下在丙酮/水体系(a.w.≥0.2)中、在 50°C 在丙酮/水体系(a.w.≥0.4)或甲醇/水体系(a.w.≥0.4)中、或者在 70°C 在乙腈/水体系(a.w.≥0.6)或者水中混悬分离;
9. 加热至 150°C 然后冷却至环境条件;
10. 25°C/92.5%RH 或者 40°C/75%RH 条件下放置一个月, 或者 25°C/60%RH 条件下放置 30 天后转化;
11. 晶型V在环境条件(25-30°C, 70-85%RH)下放置约 10 小时后转化为晶型IV。
12. 在 60°C 放置 5 天或一个月;
13. 在室温在乙酸乙酯、丙酮中混悬分离、在 50°C 在丙酮/水体系(a.w.=0~0.2)中混悬或者在 70°C 在乙腈/水体系(a.w.=0~0.4)中混悬分离。

本发明所述浆洗是指大量固体用少量溶剂搅拌洗涤。

本发明所述低级醇是指含有 1-6 个碳原子的醇, 包括甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、异丁醇、正丁醇、戊醇、己醇等。

#### 4、具体实施方式

以下通过实施例形式的具体实施方式, 对本发明的上述内容作进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下实施例。凡基于本发明上述内容所实现的技术均属于本发明的范围。

##### 实施例 1: 8-氯-3-戊基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮的制备

参照专利 WO2016/119570A1 记载的方法合成化合物 8-氯-3-戊基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮一水合物 60 g。收率为 67.7%。

分子式:  $C_{10}H_{15}ClN_4O_3$ ; 分子量: 274.1; 质谱(M+H): 257.1

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ , 400MHz): 0.84-0.86(t, 3H), 1.28(m, 4H), 1.63(m, 2H), 3.85(t, 2H), 11.22(s, 1H), 14.38(br.s, 1H)。

##### 实施例 2: 化合物 8-氯-3-戊基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮晶型I的制备

将实施例 1 制备所得式(1)所示化合物 10 克置于 150 克四氢呋喃中, 加热至 55°C 搅拌溶解, 加入 150 克水, 冷却至 30°C, 过滤, 得到的固体放置于真空干燥箱中 30°C 真空干燥过夜, 获得晶型I。

根据 KF(Karl Fischer)检测结果, 其含有约 1.1 当量(重量百分比 7.6%)的水。DSC 显示晶型I在约 30°C 开始脱水。TGA 显示其在 100°C 时失重约 6.6%。熔点为

284.5°C。

晶型 I 的 X-射线粉末衍射(XRPD)图谱如图 1 中所示，其中主要参数如下：

| 2θ 角(°) | 强度(%)  | d 值(埃)    |
|---------|--------|-----------|
| 6.326°  | 100.0% | 13.95950Å |
| 9.633°  | 13.0%  | 9.17426Å  |
| 10.854° | 8.6%   | 8.14470Å  |
| 12.639° | 10.8%  | 6.99790Å  |
| 14.934° | 6.8%   | 5.92745Å  |
| 16.822° | 1.9%   | 5.26632Å  |
| 18.993° | 23.0%  | 4.66893Å  |
| 20.218° | 0.6%   | 4.38861Å  |
| 21.045° | 12.8%  | 4.21803Å  |
| 24.405° | 4.6%   | 3.64430Å  |
| 25.459° | 2.4%   | 3.49586Å  |
| 25.942° | 2.7%   | 3.43183Å  |
| 26.069° | 4.3%   | 3.41542Å  |
| 28.482° | 1.5%   | 3.13128Å  |
| 29.097° | 7.2%   | 3.06645Å  |
| 30.072° | 3.7%   | 2.96925Å  |
| 30.964° | 1.2%   | 2.88570Å  |
| 36.469° | 2.1%   | 2.46174Å  |

式(1)所示化合物晶型I的 DSC 图谱如图 6 所示，TGA 如图 7 所示。

**实施例 3：化合物 8-氯-3-戊基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮晶型 II 的制备**

将实施例 1 制备所得式(1)所示化合物 5 克置于 50 克四氢呋喃中，加热至 55°C 搅拌溶解，冷却至室温，过滤，得到的固体放置于真空干燥箱中 50°C 真空干燥过夜，获得晶型 II。熔点为 283.6°C。

晶型 II 的 X-射线粉末衍射(XRPD)图谱如图 2 中所示，其中主要参数如下：

| 2θ 角(°) | 强度(%)  | d 值(埃)    |
|---------|--------|-----------|
| 6.652°  | 100.0% | 13.27774Å |
| 9.387°  | 0.5%   | 9.41384Å  |
| 10.986° | 3.5%   | 8.04693Å  |
| 12.028° | 0.8%   | 7.35223Å  |
| 13.283° | 3.0%   | 6.66021Å  |
| 15.546° | 14.8%  | 5.69560Å  |
| 17.057° | 2.9%   | 5.19418Å  |
| 19.998° | 1.5%   | 4.43639Å  |
| 21.285° | 1.3%   | 4.17097Å  |
| 22.056° | 1.0%   | 4.02686Å  |
| 22.936° | 0.8%   | 3.87441Å  |

| 2θ 角(°) | 强度(%) | d 值(埃)   |
|---------|-------|----------|
| 24.066° | 1.4%  | 3.69500Å |
| 26.631° | 0.7%  | 3.34462Å |
| 27.562° | 3.5%  | 3.23368Å |
| 29.385° | 2.0%  | 3.03713Å |
| 31.629° | 1.5%  | 2.82655Å |
| 32.575° | 1.2%  | 2.74657Å |
| 34.598° | 1.0%  | 2.59048Å |
| 37.208° | 0.5%  | 2.41452Å |
| 38.005° | 0.6%  | 2.36574Å |

式(1)所示化合物晶型 III 的 DSC 图谱如图 8 所示, TGA 图谱如图 9 所示。

**实施例 4: 化合物 8-氯-3-戊基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮晶型 III 的制备**

方法 1: 将实施例 2 制备 50 毫克晶型 I, 置于 10 毫升甲醇充分溶解, 过滤, 置于环境温度下缓慢挥发, 收集挥发所得的固体即为晶型 III。

方法 2: 将实施例 2 制备 1 克晶型 I, 置于 10 克甲醇和水的混合溶剂(甲醇: 水=1: 3), 降温至 5°C 下搅拌 1-2 小时, 然后加入 10 毫克晶型 III, 继续搅拌过夜, 过滤, 得到的固体放置于真空干燥箱中 30°C 真空干燥过夜, 获得晶型 III。熔点为 284.0°C。

晶型 III 的 X-射线粉末衍射(XRPD)图谱如图 3 中所示, 其中主要参数如下:

| 2θ 角(°) | 强度(%)  | d 值(埃)    |
|---------|--------|-----------|
| 6.752°  | 100.0% | 13.07994Å |
| 9.678°  | 9.9%   | 9.13149Å  |
| 11.068° | 9.8%   | 7.98741Å  |
| 13.492° | 12.2%  | 6.55774Å  |
| 15.569° | 4.9%   | 5.68691Å  |
| 17.594° | 2.5%   | 5.03685Å  |
| 19.389° | 1.2%   | 4.57432Å  |
| 20.282° | 29.2%  | 4.37502Å  |
| 21.343° | 13.0%  | 4.15982Å  |
| 24.350° | 2.9%   | 3.65251Å  |
| 25.070° | 3.3%   | 3.54924Å  |
| 26.345° | 5.0%   | 3.38029Å  |
| 27.309° | 6.4%   | 3.26306Å  |
| 27.645° | 6.6%   | 3.22416Å  |
| 29.071° | 2.4%   | 3.06918Å  |
| 29.217° | 5.9%   | 3.05415Å  |
| 29.706° | 1.0%   | 3.00502Å  |
| 31.403° | 5.3%   | 2.84634Å  |
| 32.945° | 1.6%   | 2.71658Å  |

| 2θ 角(°) | 强度(%) | d 值(埃)   |
|---------|-------|----------|
| 33.554° | 1.7%  | 2.66865Å |
| 34.143° | 1.9%  | 2.62395Å |
| 36.764° | 1.5%  | 2.44269Å |
| 37.552° | 2.0%  | 2.39324Å |

式(1)所示化合物晶型 III 的 DSC 图谱如图 10 所示, TGA 如图 11 所示。

**实施例 5: 化合物 8-氯-3-戊基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮晶型 IV 的制备**

将实施例 2 制备 1 克晶型 I, 置于 100°C 下完全脱水后转化后在环境条件(25-30°C, 70-85%RH)下放置约 10 小时后转化为晶型 IV。

晶型 IV 的 X-射线粉末衍射(XRPD)图谱如图 4 中所示, 其中主要参数如下:

| 2θ 角(°) | 强度(%)  | d 值(埃)    |
|---------|--------|-----------|
| 6.241°  | 100.0% | 14.14955Å |
| 6.609°  | 25.2%  | 13.36430Å |
| 9.309°  | 3.7%   | 9.49232Å  |
| 10.167° | 20.2%  | 8.69381Å  |
| 10.976° | 2.8%   | 8.05436Å  |
| 11.993° | 0.7%   | 7.37345Å  |
| 12.152° | 2.0%   | 7.27741Å  |
| 12.461° | 5.7%   | 7.09778Å  |
| 13.248° | 0.6%   | 6.67770Å  |
| 14.057° | 7.4%   | 6.29501Å  |
| 15.520° | 4.8%   | 5.70496Å  |
| 16.941° | 4.1%   | 5.22955Å  |
| 18.513° | 1.8%   | 4.78880Å  |
| 19.252° | 5.6%   | 4.60662Å  |
| 20.799° | 1.4%   | 4.26739Å  |
| 22.022° | 0.7%   | 4.03303Å  |
| 23.826° | 1.8%   | 3.73161Å  |
| 24.444° | 2.7%   | 3.63869Å  |
| 27.240° | 0.6%   | 3.27117Å  |
| 27.579° | 3.0%   | 3.23176Å  |
| 28.320° | 1.4%   | 3.14882Å  |
| 30.751° | 0.8%   | 2.90518Å  |
| 31.428° | 1.4%   | 2.84420Å  |
| 32.508° | 0.7%   | 2.75210Å  |

| 2θ 角(°) | 强度(%) | d 值(埃)   |
|---------|-------|----------|
| 37.173° | 0.9%  | 2.41671Å |
| 38.182° | 0.8%  | 2.35513Å |

式(1)所示化合物晶型 IV 的 DSC 图谱如图 12 所示, TGA 如图 13 所示。

以下通过各晶型的稳定性实验进一步阐述本发明化合物有益效果, 但不应将此理解为本发明化合物仅具有下列有益效果。

**实验例 1: 本发明化合物各晶型的稳定性**

供试品: 式(1)所示化合物晶型I、晶型 II: 通过实施例制得;

影响因素试验考察条件:

高湿试验: 将式(1)所示化合物晶型I、晶型 II 平铺于干燥洁净表面皿中, 在 40°C±2°C、RH75%±5%条件下放置 10 天, 分别于第 5、10 天取样, 测定式(1)所示化合物的纯度和有关物质, 与 0 天的样品进行比较。

光照试验: 将式(1)所示化合物晶型I、晶型 II 平铺于干燥洁净表面皿中, 置光照箱内, 于照度为 5000Lx±500Lx 条件下放置 10 天, 分别于第 5、10 天取样, 测定式(1)所示化合物的纯度和有关物质含量, 与 0 天的样品进行比较。

试验结果: 见下表 1。

表 1 式(1)所示化合物晶型的影响因素试验考察结果

| 试验条件                  | 试验周期 | 晶型I   |         | 晶型 II |         |
|-----------------------|------|-------|---------|-------|---------|
|                       |      | 纯度(%) | 有关物质(%) | 纯度(%) | 有关物质(%) |
| /                     | 0 天  | 99.6  | 0.45    | 99.7  | 0.32    |
| 40°C±2°C/<br>75%±5%RH | 5 天  | 99.5  | 0.46    | 99.7  | 0.31    |
|                       | 10 天 | 99.6  | 0.42    | 99.7  | 0.32    |
| 光照<br>5000Lx±500Lx    | 5 天  | 99.6  | 0.44    | 99.7  | 0.31    |
|                       | 10 天 | 99.5  | 0.46    | 99.7  | 0.32    |

由试验结果可知, 式(1)所示化合物的晶型I、II 在高湿和光照的条件下, 纯度变化很小, 表明式(1)所示化合物的晶型I、II 具有较高的稳定性, 便于药品的制备、储存和运输, 更利于保证药物使用的有效性和安全性。

**实验例 2: 本发明化合物晶型在 SD 大鼠体内 PK 特征**

供试品:

式(1)所示化合物、和式(1)所示化合物的晶型I、II: 通过实施例 1-3 制得;

化合物 8-氯-3-戊基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮的三羟甲基氨基甲烷盐的晶型, 参照 WO2010/068581A1 制得 tris 盐晶型。

四个样品的 PO 给药：

| 动物数量  | 性别 | 给药途径 | 给药剂量<br>(mg/kg) | 给药体积<br>(mL/kg) | 采血时间点                                    | 生物样品类型 |
|-------|----|------|-----------------|-----------------|------------------------------------------|--------|
| 3/每样品 | 雄  | PO   | 2               | 2               | 10min, 30min, 1h,<br>2h, 4h, 6h, 8h, 24h | 血浆     |

数据处理方法：

受试物浓度使用 AB 公司的 Analyst1.6.2 输出结果。Microsoft Excel 计算均值、标准差、变异系数等参数(Analyst1.6.2 直接输出的不用计算)，PK 参数采用 Pharsight Phoenix 6.2 软件(NCA 模型)计算。

试验结果：见下表 2。

表 2 化合物在 SD 大鼠体内 PO 给药的 PK 参数总结(Mean±SD)(n=3)

| 样品                   | 实施例 1 的固体产物 | 晶型 I      | 晶型 II     | tris 盐晶型  |
|----------------------|-------------|-----------|-----------|-----------|
| t <sub>1/2</sub> (h) | 2.32±0.09   | 5.28±1.10 | 4.26±0.61 | 2.38±0.17 |

由试验结果可知，本发明的晶型I、II 的半衰期 t<sub>1/2</sub> 较长。

**实验例 3：引湿性测试(按照中国药典, 药物引湿性实验指导原则, 在 25±1℃, 相对湿度为 80%±2%)**

取实施例样品适量，进行吸湿性试验，结果如下：

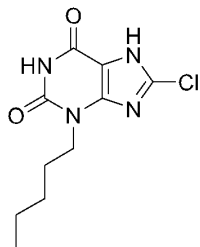
| 实施例样品 |       | 吸湿性实验结果 |          |
|-------|-------|---------|----------|
|       |       | 引湿增重    | 引湿性      |
| 实施例 2 | 晶型 I  | 小于 0.2% | 无或几乎无引湿性 |
| 实施例 3 | 晶型 II | 小于 0.2% | 无或几乎无引湿性 |

由试验结果可知，本发明的晶型I、II 具有极低的引湿性。

此外本发明还采用动态水分吸附仪(DVS)进一步研究晶型I、II、III、IV 的引湿性以及采用实验例 1 的方法研究晶型 III 和 IV 的稳定性。比较发现对于制药应用来说，晶型 I 和 II 是具有优势的。

## 权 利 要 求

1. 式(1)所示化合物 8-氯-3-戊基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮的晶型,



式(1)

其特征在于, 使用 Cu-K $\alpha$  辐射, 以  $2\theta$  角度表示的 X-射线粉末衍射, 在以下位置有特征峰:

晶型 I:  $6.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $9.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.0^\circ \pm 0.2^\circ$ ;

晶型 II:  $6.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.6^\circ \pm 0.2^\circ$ ;

晶型 III:  $6.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.3^\circ \pm 0.2^\circ$ ;

晶型 IV:  $6.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $6.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 。

2. 如权利要求 1 所述的式(1)所示化合物的晶型, 其特征在于, 使用 Cu-K $\alpha$  辐射, 以  $2\theta$  角度表示的 X-射线粉末衍射, 在以下位置有特征峰:

晶型 I:  $6.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $9.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.0^\circ \pm 0.2^\circ$ ;

晶型 II:  $6.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.6^\circ \pm 0.2^\circ$ ;

晶型 III:  $6.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.3^\circ \pm 0.2^\circ$ ;

晶型 IV:  $6.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $6.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的式(1)所示化合物的晶型, 其特征在于, 使用 Cu-K $\alpha$  辐射, 以  $2\theta$  角度表示的 X-射线粉末衍射, 在以下位置有特征峰:

晶型 I:  $6.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $9.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $29.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $30.1^\circ \pm 0.2^\circ$ ;

晶型 II:  $6.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $29.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $31.6^\circ \pm 0.2^\circ$ ;

晶型 III:  $6.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $29.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $31.4^\circ \pm 0.2^\circ$ ;

晶型 IV:  $6.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $6.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $9.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 。

4. 如权利要求 1-3 中任一项所述的式(1)所示化合物的晶型, 其特征在于, 晶型 I 的 X-射线粉末衍射图谱如图 1 所示;

晶型 II 的 X-射线粉末衍射图谱如图 2 所示；

晶型 III 的 X-射线粉末衍射图谱如图 3 所示；

晶型 IV 的 X-射线粉末衍射图谱如图 4 所示。

5. 如权利要求 1-4 中任一项所述的式(1)所示化合物的晶型，其特征在于，

晶型 I 的差示扫描量热分析图显示在 270-295°C 范围内吸热；

晶型 II 的差示扫描量热分析图显示在 275-293°C 范围内吸热；

晶型 III 的差示扫描量热分析图显示在 270-295°C 范围内吸热。

6. 一种制备权利要求 1-5 中任一项所述的式(1)所示化合物的晶型的方法，其特征在于，

将式(1)所示化合物置于低级醇或四氢呋喃或乙腈与水混合溶液中通过混悬浆洗、挥发、降温等方式得到晶型 I；

将式(1)所示化合物置于无水低级醇或四氢呋喃等溶剂中加热溶解，降温得到晶型 II；

将式(1)所示化合物置于低级醇中加热溶解，向其加入部分水，降温至 20°C 以下，过滤得到晶型 III；

将式(1)所示化合物的晶型 I 加热至 100°C 以上，得到亚稳态的晶型 V；晶型 V 放置环境温度和湿度中转化成晶型 IV。

7. 一种药物组合物，其特征在于，所述药物组合物含有权利要求 1-5 中任一项所述的式(1)所示化合物的晶型，和药用可接受的载体，其中所述晶型选自晶型 I、II、III、IV 或其组合。

8. 含有权利要求 1-5 中任一项所述的式(1)所示化合物的晶型和一种或多种药用载体和/或稀释剂的药用制剂，为药学上可接受的任一剂型，其中所述晶型选自晶型 I、II、III、IV 或其组合。

9. 如权利要求 8 所述的药用制剂，其特征在于所述的药用制剂选自口服制剂。

10. 权利要求 1-5 中任一项所述的式(1)所示化合物的晶型在制备降低尿酸或者抗炎的药物中的应用，其中所述晶型选自晶型 I、II、III、IV 或其组合。

11. 权利要求 1-5 中任一项所述的式(1)所示化合物的晶型在制备治疗和/或预防尿酸性和/或痛风性疾病的药物中的应用，其中所述晶型选自晶型 I、II、III、IV 或其组合。

12. 权利要求 1-5 中任一项所述的式(1)所示化合物的晶型，其用于降低尿酸或者抗炎，其中所述晶型选自晶型 I、II、III、IV 或其组合。

13. 权利要求 1-5 中任一项所述的式(1)所示化合物的晶型，其用于治疗 and/或预防尿酸性和/或痛风性疾病，其中所述晶型选自晶型I、II、III、IV 或其组合。

14. 一种降低尿酸或者抗炎的方法，包括将权利要求 1-5 中任一项所述的式(1)所示化合物的晶型给与需要其的受试者，其中所述晶型选自晶型I、II、III、IV 或其组合。

15. 一种治疗和/或预防尿酸性和/或痛风性疾病的方法，包括将权利要求 1-5 中任一项所述的式(1)所示化合物的晶型给与需要其的受试者，其中所述晶型选自晶型I、II、III、IV 或其组合。