

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2021年7月1日 (01.07.2021)



(10) 国际公布号
WO 2021/129651 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07C 65/38 (2006.01) A61K 31/192 (2006.01)
C07C 51/43 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2020/138563
- (22) 国际申请日: 2020年12月23日 (23.12.2020)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201911362702.3 2019年12月26日 (26.12.2019) CN
- (71) 申请人: 湖南九典制药股份有限公司
(HUNAN JIUDIAN PHARMACEUTICAL CO., LTD.)
[CN/CN]; 中国湖南省长沙市浏阳经济技术开发区健康大道1号, Hunan 410329 (CN)。
- (72) 发明人: 袁威冠(YUAN, Weiguan); 中国湖南省长沙市浏阳经济技术开发区健康大道1号, Hunan 410329 (CN)。 宁虎林(NING, Hulin); 中国湖南省长沙市浏阳经济技术开发区健康大道1号,

Hunan 410329 (CN)。 谭军华(TAN, Junhua); 中国湖南省长沙市浏阳经济技术开发区健康大道1号, Hunan 410329 (CN)。 王谦志(WANG, Qianzhi); 中国湖南省长沙市浏阳经济技术开发区健康大道1号, Hunan 410329 (CN)。 肖稳定(XIAO, Wending); 中国湖南省长沙市浏阳经济技术开发区健康大道1号, Hunan 410329 (CN)。

(74) 代理人: 湖南兆弘专利事务所(普通合伙) (HUNAN ZHAOHONG PATENT LAW OFFICE(GENERAL PARTNERSHIP)); 中国湖南省长沙市芙蓉区芙蓉中路185号顺天城2701室张丽娟, Hunan 410011 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,

(54) Title: 2-[4-[(E)-(2-KETOCYCLOHEXENYL)METHYL]PHENYL]PROPIONIC ACID CRYSTAL FORM AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 发明名称: 2-[4-[(E)-(2-酮环己烯基)甲基]苯基]丙酸的晶型及其制备方法

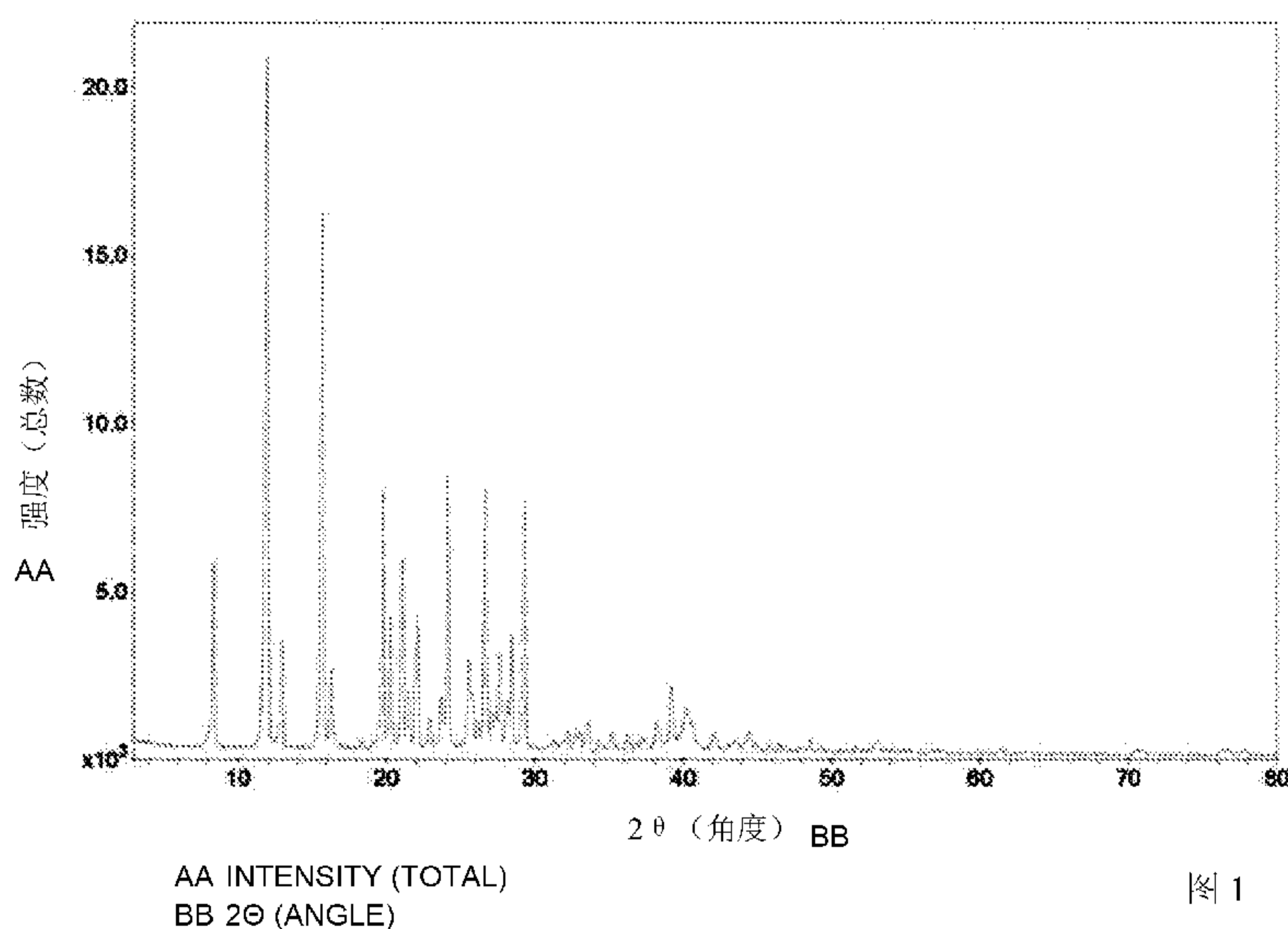


图1

(57) Abstract: Disclosed is a novel 2-[4-[(E)-(2-ketocyclohexenyl)methyl]phenyl]propionic acid crystal, filling the vacancy of crystal form disclosures at present. In addition, the present crystal form is less likely to absorb moisture and is stable under high temperature and high humidity conditions, such that the safety of medicines is further improved, and the subsequent preparation process is facilitated.

(57) 摘要: 本发明公开了一种新的2-[4-[(E)-(2-酮环己烯基)甲基]苯基]丙酸的晶型, 填补了目前无晶型报道的空白。且此晶型不易吸湿、在高温、高湿条件下也很稳定, 使得药物的安全性进一步得到了提高, 方便了后续的制剂过程。

WO 2021/129651 A1

MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL,
PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区
保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ,
NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,
RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

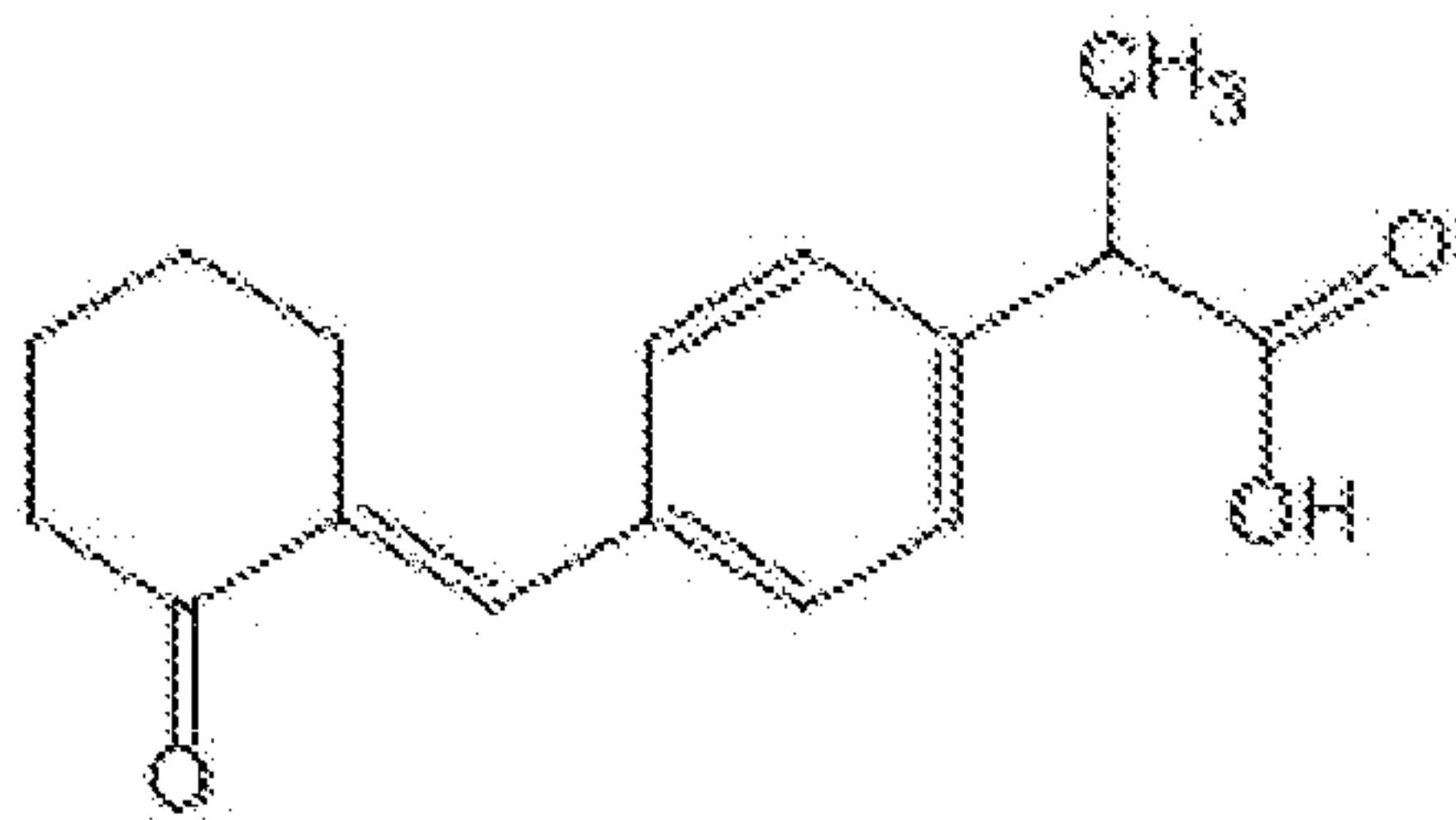
2-[4-[(E)-(2-酮环己烯基)甲基]苯基]丙酸的晶型及其制备方法

【技术领域】

5 本发明属于医药合成领域，具体涉及 2-[4-[(E)-(2-酮环己烯基)甲基]苯基]丙酸的晶型及其制备方法。

【背景技术】

培比洛芬 (Pelubiprofen)，也有称培鲁比洛芬，化学名为 2-[4-[(E)-(2-酮环己烯基)甲基]苯基]丙酸，CAS 号：69956-77-0，分子式为 $C_{16}H_{18}O_3$ ，分子量为 258.32，结构式如下式所示



10

培比洛芬是非甾体镇痛和抗炎剂 (NSAIDs)，是由 2-苯基丙酸中间体衍生而来，因此是 2-芳基丙酸家族的成员，其也是一种外消旋前药，具有镇痛、抗炎的功效。据报道，培比洛芬比其他非甾体类抗炎镇痛解热药如洛索洛芬、酮洛芬、布洛芬和萘普生具有更高的药理作用和耐受性。培比洛芬与塞来昔布在类风湿性关节炎患者中的疗效和安全性比较的 III 期临床试验结果表明，培比洛芬在减轻疼痛和缓解类风湿性关节炎患者僵硬方面与塞来昔布效果相当。

15

培比洛芬是一种非甾体类抗炎药 (NSAIDs)，是 2-芳基丙酸的前药，对环氧合酶-2 活性具有相对选择性的作用。LPS 诱导的巨噬细胞和角叉菜胶诱导的急性炎症大鼠模型中的炎症介质的分子机制研究表明，培比洛芬参与 COX 活性和 TAK1-IKK-NF- κ B 途径的双重抑制，揭示了培比洛芬的抗炎特性的分子基础。

20

培比洛芬 4 种代谢物包括饱和酮 (M-A)、不饱和醇 (M-B)、顺式醇 (M-C) 和反式醇 (M-D)。人血浆中的主要代谢物是 M-B，M-C 和 M-D，半衰期 ($t_{1/2}$) 分别为 0.9，2.6 和 1.2h。尿液的总回收率为剂量的 26%，但在 48 小时内 CS-670 的变化不到 2%。此外，用手性试剂衍生化后，通过 HPLC 检测代谢物的绝对构型，结果表明培比洛芬易于通过 2-芳基丙酸部分的手性转化和人体中 α ， β -不饱和酮部分的立体选择性还原进行生物转化。

25

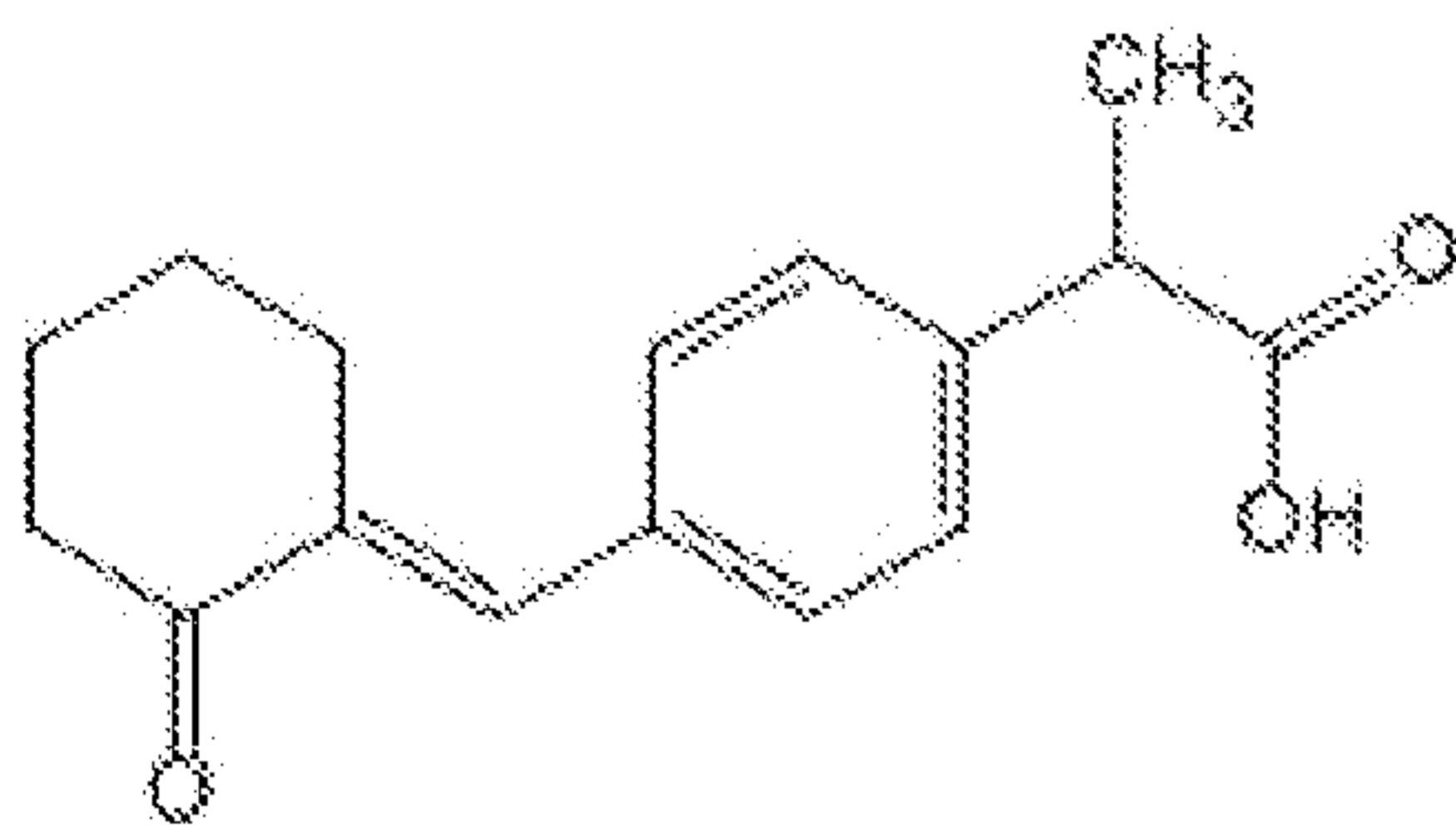
培比洛芬化合物最早公开于日本专利登记号 1167548（日本专利申请号 1977-98121）和日本专利登记号 1637767（日本专利申请号 1984-142567）中。培比洛芬化合物的合成路线文献报道很多，但是关于培比洛芬的晶型及其制备方法则没有相关报道。培比洛芬原研化合物的制备方法专利 US4254274A 中也没有提及到相关的技术，只是在实施例中得到了白色晶体，固化成晶温度在 106~108℃，并未有公开相关的粉末衍射图谱，且国内的迄今为止的专利和文献都未有公开过培比洛芬晶型的有关数据以及其晶型的制备方法，考虑到不同晶型对化合物的理化性质等存在着重要影响，为了得到更加有效的晶型，需要对培比洛芬的结晶行为进行全面的考察，以得到满足制剂等生产要求的有利晶型。

【发明内容】

10 本申请的主要目的是提供 2-[4-[(E)-(2-酮环己烯基)甲基]苯基]丙酸的晶型，由于现有技术中未有关于培比洛芬晶型的相关记载，我们称本发明的晶型为晶型 I，我方发明人经过研究后发现此晶型满足在制剂领域方面的各种要求，是具有有利性质的晶体物质。

15 在药物制剂领域而言，药物活性物质应该具有高稳定性，即使在不同环境下亦应确保此稳定性，这个稳定性包括有药物组合物过程中的稳定性以及药物组合物最终储存形式的稳定性。另外，由于水分的吸收会引起重量增加，所以吸湿作用会降低医药活性物质的含量。因此，对于易吸湿药品在贮存过程中应该注意防潮，在生产过程中，若活性物质暴露于未以任何方式防潮的环境中，则吸湿会降低其含量。

本申请提供了 2-[4-[(E)-(2-酮环己烯基)甲基]苯基]丙酸的晶型 I，也可以称之为培比洛芬的晶型 I，其结构式为：



此晶型 I 使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图中在 8.4 \pm 0.2 $^\circ$ ，12.0 \pm 0.2 $^\circ$ ，15.7 \pm 0.2 $^\circ$ ，19.8 \pm 0.2 $^\circ$ ，24.2 \pm 0.2 $^\circ$ ，26.7 \pm 0.2 $^\circ$ ，29.3 \pm 0.2 $^\circ$ 处有特征峰。

进一步的，此晶型 I 使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图中在 8.4 \pm 0.2 $^\circ$ ，12.0 \pm 0.2 $^\circ$ ，15.7 \pm 0.2 $^\circ$ ，19.8 \pm 0.2 $^\circ$ ，24.2 \pm 0.2 $^\circ$ ，26.7 \pm 0.2 $^\circ$ ，29.3 \pm 0.2 $^\circ$ ，13.0 \pm 0.2 $^\circ$ ，25 16.3 \pm 0.2 $^\circ$ ，20.3 \pm 0.2 $^\circ$ ，21.1 \pm 0.2 $^\circ$ ，22.1 \pm 0.2 $^\circ$ ，25.5 \pm 0.2 $^\circ$ ，27.7 \pm 0.2 $^\circ$ ，28.5 \pm 0.2 $^\circ$ 处有特征峰。

更进一步的，此晶型 I 使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图中在 8.4 \pm 0.2 $^\circ$ ，12.0 \pm 0.2 $^\circ$ ，15.7 \pm 0.2 $^\circ$ ，19.8 \pm 0.2 $^\circ$ ，24.2 \pm 0.2 $^\circ$ ，26.7 \pm 0.2 $^\circ$ ，29.3 \pm 0.2 $^\circ$ ，13.0 \pm 0.2 $^\circ$ ，

16.3±0.2°, 20.3±0.2°, 21.1±0.2°, 22.1±0.2°, 25.5±0.2°, 27.7±0.2°, 28.5±0.2°, 23.0±0.2°, 23.7±0.2°, 25.8±0.2°, 27.1±0.2°, 28.2±0.2°, 33.6±0.2°, 39.2±0.2°, 40.2±0.2°, 40.6±0.2° 处有特征峰。

此晶型 I 使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射的特征峰的相对强度如

5 下表所示：

2 θ 角	相对强度 I (%)
8.4±0.3°	27.9
12.0±0.2°	100.0
13.0±0.2°	14.9
15.7±0.2°	77.8
16.3±0.2°	11.3
19.8±0.2°	37.9
20.3±0.2°	18.5
21.1±0.2°	27.1
22.1±0.2°	18.6
23.0±0.2°	4.1
23.7±0.2°	7.0
24.2±0.2°	39.3
25.3±0.2°	12.7
25.8±0.2°	7.7
26.7±0.2°	37.3
27.1±0.2°	5.4
27.7±0.2°	13.7
28.2±0.2°	6.3
28.5±0.2°	16.1
29.3±0.2°	35.6
33.6±0.2°	4.4
39.2±0.2°	8.8
40.2±0.2°	5.9
40.6±0.2°	3.9

对晶型 I 进行 X-射线粉末衍射的图谱列于图 1，对晶型 I 使用差示扫描热分析，所得的 DSC-TGA 图谱列于图 3，其熔点为 122.9°C。

此晶型 I 的水分含量范围在 0.01~0.5%，纯度大于或等于 95%重量，优选大于 98%重量，最优选大于 99%重量。

本申请的另一个目的是提供此培比洛芬晶型 I 的制备方法，所述培比洛芬晶型 I 的重结晶过程中选用以下至少一种溶剂：(i)丙酮，(ii) 四氢呋喃，(iii) 乙酸乙酯，(iv) 二氯甲烷，(v) 甲基叔丁基醚，(vi) 乙醇，(vii) 甲苯，(viii) 乙腈。

作为对上述技术方案的进一步改进：

制备方法具体包括以下步骤：将粉末状培比洛芬与溶剂混合在一起，然后升温搅拌，再降温析晶、过滤，并真空干燥得到微浅黄色或类黄色固体状态的培比洛芬晶体。

所述搅拌时的温度为 18-60℃，搅拌的时间为 4-5h。

所述析晶的温度为-5℃-0℃。

本申请的另一个目的是提供了此化合物制备的药物组合物，该药物组合物包括了培比洛芬晶型 I 和药学上可接受的载体。所述组合物可以制备成药学上可接受的任何剂型，包括有片剂、胶囊、巴布膏等。

本申请使用市售的无定型培比洛芬作为起始原料，通过对其进行溶解并重新析晶得到了晶型 I，以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 角度表示的 X-射线粉末衍射图中在 8.4° ， 12.0° ， 15.7° ， 19.8° ， 24.2° ， 26.7° ， 29.3° 处有特征峰，其中 12.0° 和 15.7° 两处的特征峰是强峰。对制得的培比洛芬晶型进行溶解度和稳定性的考察实验，实验证明，培比洛芬晶型 I 的在丙酮和乙酸乙酯等有机溶剂中溶解度大，不易吸湿，稳定性好，其 DSC-TGA 和元素分析表明，该晶型不含有结晶水，为无水物晶型。

本申请的有益效果在于：

本申请制备得到的 2-[4-[(E)-(2-酮环己烯基)甲基]苯基]丙酸新品型，填补了目前无晶型报道的空白。且此晶型具有不易吸湿、在高温、高湿条件下也很稳定，使得药物的安全性进一步得到了提高，方便了后续的制剂过程。

【附图说明】

图 1 是实施例 1 制备得到的晶型 I 的 X-射线粉末衍射图谱；

图 2 是实施例 2 制备得到的晶型 I 的 X-射线粉末衍射图谱；

图 3 是实施例 1 制备得到的晶型 I 的 DSC-TGA 图谱；

图 4 是实施例 1 制备得到的晶型 I 高温 10 天后的有关物质检测图谱；

图 5 是实施例 1 制备得到的晶型 I 高湿 10 天后的有关物质检测图谱；

图 6 是实施例 1 制备得到的晶型 I 光照 10 天后的有关物质检测图谱。

【具体实施方式】

下面通过具体实施例和附图对本申请作进一步详细说明。以下实施例仅对本申请进行进一步说明，不应理解为对本申请的限制。

实施例 1 培比洛芬的晶型 I 的制备

仪器型号与试剂测试条件如下：

5 试剂：丙酮，纯度 99.5%，厂家：湖南汇虹试剂有限公司； 试剂：乙酸乙酯 级别：AR，厂家：湖南汇虹试剂有限公司

仪器：液相色谱仪，型号 Acquity Arc System，厂家 Waters；电子分析天平，型号 Ms205Du，厂家：梅特勒。

10 XRD：各种多晶体物的粉末 X-射线衍射图用 Cu-K α 线束（2 θ° ），通过 D/MAX-RB 型 X 射线衍射仪测得。

TG/DSC：日本岛津 DSC-40M（型号）；升温速率 10 $^\circ$ C/min，氮气气氛，流量 40ml/min。

XRD-粉末衍射测试单位为：中南大学有色金属材料教育部重点实验室；

DSC-TGA 测试单位为：中南大学有色金属材料教育部重点实验室；

制备方法：

15 向反应釜中加入培比洛芬粉末 100g，再加入丙酮 200g，升温至 40 $^\circ$ C 下搅拌 4h，然后 0 $^\circ$ C 下析晶搅拌 12h，过滤，30 $^\circ$ C 真空干燥得到产品 70g。

将获得的培比洛芬晶型 I 进行 XRD-粉末衍射测试，以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射的特征峰的相对强度如下表所示：

2θ角	相对强度I (%)
8.4±0.2°	27.0
12.0±0.2°	100.0
13.0±0.2°	14.9
15.7±0.2°	77.8
16.3±0.2°	11.3
19.8±0.2°	37.0
20.3±0.2°	18.5
21.1±0.2°	27.1
22.1±0.2°	18.6
23.0±0.2°	4.1
23.7±0.2°	7.0
24.2±0.2°	39.3
25.5±0.2°	12.7
25.8±0.2°	7.7
26.7±0.2°	37.3
27.1±0.2°	3.4
27.7±0.2°	13.7
28.2±0.2°	6.3
28.5±0.2°	16.1
29.3±0.2°	35.6
33.6±0.2°	4.4
39.2±0.2°	8.0
40.2±0.2°	3.9
40.8±0.2°	3.9

具体如图 1 所示。

将获得的培比洛芬晶型 I 进行 DSC-TGA 测试，发现其存在 122.9°C 的单峰，是熔化吸热峰；TGA：培比洛芬晶型 I 在温度 < 230°C 阶段晶型稳定，在 230°C 至 250°C 开始分解，超过 250°C 快速分解。具体的 DSC 测试和 TGA 测试结果如图 3 所示。将获得的培比洛芬晶型 I 进行元素分析：

元素分析： $C_{16}H_{18}O_3$

培比洛芬的分子式为 $C_{16}H_{18}O_3$ ，计算值：H：6.98%；C：74.42%；O：18.60%；培比

洛芬析出晶体粉末的测量值： H： 7.02%； C： 74.40%； O： 15.58%。

实施例 2 培比洛芬的晶型 I 的制备

实验仪器和条件与实施例 1 相同，将溶剂换成乙酸乙酯。

制备方法：

- 5 向反应釜中加入培比洛芬粉末 100g，再加入乙酸乙酯 200g，升温至 40℃下搅拌 4h，然后-2℃下析晶搅拌 12h，过滤，30℃真空干燥得到产品 75g。

将获得的培比洛芬晶型 I 进行 XRD-粉末衍射测试以及 DSC-TGA 测试，检测结果如图 2 所示，发现与实施例 1 所得的晶型为同一种晶型。

实施例 3 培比洛芬的晶型 I 的制备

- 10 实验仪器和条件与实施例 1 相同，将溶剂换成二氯甲烷。

制备方法：

向反应釜中加入培比洛芬粉末 100g，再加入二氯甲烷 200g，升温至 33℃下搅拌 4h，然后-3℃下析晶搅拌 12h，过滤，30℃真空干燥得到产品 80g。

- 15 将获得的培比洛芬晶型 I 进行 XRD-粉末衍射测试以及 DSC-TGA 测试，发现与实施例 1 所得的晶型为同一种晶型。

实施例 4 培比洛芬的晶型 I 的制备

实验仪器和条件与实施例 1 相同，将溶剂换成四氢呋喃。

制备方法：

- 20 向反应釜中加入培比洛芬粉末 100g，再加入四氢呋喃 200g，升温至 18℃下搅拌 4h，然后-5℃下析晶搅拌 12h，过滤，30℃真空干燥得到产品 60g。

将获得的培比洛芬晶型 I 进行 XRD-粉末衍射测试以及 DSC-TGA 测试，发现与实施例 1 所得的晶型为同一种晶型。

实施例 5 培比洛芬的晶型 I 的制备

实验仪器和条件与实施例 1 相同，将溶剂换成乙醇。

- 25 制备方法：

向反应釜中加入培比洛芬粉末 100g，再加入乙醇 200g，升温至 50℃下搅拌 4h，然后-4℃下析晶搅拌 12h，过滤，30℃真空干燥得到产品 68g。

将获得的培比洛芬晶型 I 进行 XRD-粉末衍射测试以及 DSC-TGA 测试，发现与实施例 1 所得的晶型为同一种晶型。

- 30 实施例 6 培比洛芬的晶型 I 的制备

实验仪器和条件与实施例 1 相同，将溶剂换成甲苯。

制备方法:

向反应釜中加入培比洛芬粉末 100g, 再加入甲苯 200g, 升温至 60℃ 下搅拌 4h, 然后 -3℃ 下析晶搅拌 12h, 过滤, 30℃ 真空干燥得到产品 85g。

5 1 将获得的培比洛芬晶型 I 进行 XRD-粉末衍射测试以及 DSC-TGA 测试, 发现与实施例 1 所得的晶型为同一种晶型。

实施例 7 培比洛芬的晶型 I 的制备

实验仪器和条件与实施例 1 相同, 将溶剂换成甲基叔丁基醚。

制备方法:

10 4h, 然后 -5℃ 下析晶搅拌 12h, 过滤, 30℃ 真空干燥得到产品 82g。

将获得的培比洛芬晶型 I 进行 XRD-粉末衍射测试以及 DSC-TGA 测试, 发现与实施例 1 所得的晶型为同一种晶型。

实施例 8 培比洛芬的晶型 I 的制备

实验仪器和条件与实施例 1 相同, 将溶剂换成乙腈。

15 制备方法:

向反应釜中加入培比洛芬粉末 100g, 再加入乙腈 200g, 升温至 40℃ 下搅拌 4h, 然后 -5℃ 下析晶搅拌 12h, 过滤, 30℃ 真空干燥得到产品 78g。

将获得的培比洛芬晶型 I 进行 XRD-粉末衍射测试以及 DSC-TGA 测试, 发现与实施例 1 所得的晶型为同一种晶型。

20 实施例 9 培比洛芬晶型 I 性质测定

1. 培比洛芬晶体 I 化学稳定性实验

试验用样品: 晶体 I

A、高温试验

高温条件: 60℃, 敞口放置。

25 结果如下:

时间	培比洛芬纯度	总杂	含量
0天	99.70%	0.30%	99.54%
5天	99.68%	0.32%	100.28%
10天	99.67%	0.33%	100.69%

B、高湿试验

高湿条件: RH 75%, 敞口放置。

结果如下：

时间	培比洛芬纯度	总杂	含量
0天	99.66%	0.34%	99.54%
5天	99.58%	0.42%	100.18%
10天	99.65%	0.35%	100.86%

从上述各指标变化率比较可以看出，在高温或高湿条件下，晶体都比较稳定，具体检测图谱如图4~图5所示。

5 C、光照试验

光照条件：总照度 $1.2 \times 10^6 \text{Lux}$ ， 25°C ，近紫外能量不低于 $200 \text{w} \cdot \text{hr/m}$ ，RH 60%，敞口放置。

时间	培比洛芬纯度	总杂	含量
0天	99.66%	0.34%	99.54%
5天	99.45%	0.55%	98.77%
10天	98.28%	1.72%	99.54%

10 在光照条件下，杂质增加，培比洛芬晶体 I 在紫外光下，不易稳定，可能易发生构型的转换，应该避免暴露在强光下，具体检测图谱如图6所示。

D、培比洛芬溶解度评价

经测试，实施例1所得到的培比洛芬晶体 I 在乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、乙腈及丙酮中易溶，在无水乙醇、乙醚中微溶，在水中几乎不溶，在 0.1mol/L 氢氧化钠（4.3g 配置成 1000ml）溶液中溶解。

15 以上内容是结合具体的实施方式对本申请所作的进一步详细说明，不能认定本申请的具体实施只局限于这些说明。对于本申请所属技术领域的普通技术人员来说，在不脱离本申请构思的前提下，还可以做出若干简单推演或替换，都应当视为属于本申请的保护范围。

权 利 要 求

- 1、2-[4-[(E) - (2-酮环己烯基) 甲基]苯基]丙酸的晶型，所述晶型为晶型 I，其特征在于，使用 Cu-K α 辐射，以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图中在 $8.4\pm 0.2^\circ$ ， $12.0\pm 0.2^\circ$ ，
5 $15.7\pm 0.2^\circ$ ， $19.8\pm 0.2^\circ$ ， $24.2\pm 0.2^\circ$ ， $26.7\pm 0.2^\circ$ ， $29.3\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。
- 2、如权利要求 1 所述的晶型，其特征在于，以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图中在 $13.0\pm 0.2^\circ$ ， $16.3\pm 0.2^\circ$ ， $20.3\pm 0.2^\circ$ ， $21.1\pm 0.2^\circ$ ， $22.1\pm 0.2^\circ$ ， $25.5\pm 0.2^\circ$ ， $27.7\pm 0.2^\circ$ ， $28.5\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。
- 3、如权利要求 1 或 2 所述的晶型，其特征在于，以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图
10 中在 $23.0\pm 0.2^\circ$ ， $23.7\pm 0.2^\circ$ ， $25.8\pm 0.2^\circ$ ， $27.1\pm 0.2^\circ$ ， $28.2\pm 0.2^\circ$ ， $33.6\pm 0.2^\circ$ ， $39.2\pm 0.2^\circ$ ， $40.2\pm 0.2^\circ$ ， $40.6\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。
- 4、如权利要求 1 所述的晶型，其特征在于，衍射角 2θ 为 $12.0\pm 0.2^\circ$ 的峰的相对强度大于 99.5%。
- 5、如权利要求 1 所述的晶型，其特征在于，DSC 图中的熔点是 122.9°C 。
- 15 6、一种如权利要求 1 至 5 中任一项所述 2-[4-[(E) - (2-酮环己烯基) 甲基]苯基]丙酸的晶型 I 的制备方法，其特征在于，所述 2-[4-[(E) - (2-酮环己烯基) 甲基]苯基]丙酸的晶型 I 的重结晶过程中选用以下至少一种溶剂：(i) 丙酮，(ii) 四氢呋喃，(iii) 乙酸乙酯，(iv) 二氯甲烷，(v) 甲基叔丁基醚，(vi) 乙醇，(vii) 甲苯，(viii) 乙腈。
- 7、如权利要求 6 所述的制备方法，其特征在于，包括以下步骤：将粉末状培比洛芬
20 与溶剂混合，升温至 $18-60^\circ\text{C}$ ，搅拌，降温至 $-5^\circ\text{C}-0^\circ\text{C}$ ，析晶，过滤，真空干燥，得到晶型为晶型 I 的 2-[4-[(E) - (2-酮环己烯基) 甲基]苯基]丙酸。
- 8、如权利要求 7 所述的制备方法，其特征在于，所述搅拌的时间为 4-5h。
- 9、一种药物组合物，其特征在于，所述药物组合物包括 2-[4-[(E) - (2-酮环己烯基) 甲基]苯基]丙酸和药学上可接受的载体，所述 2-[4-[(E) - (2-酮环己烯基) 甲基]苯基]丙酸为如权利要求 1 至 5 中任一项所述的晶型为晶型 I 的 2-[4-[(E) - (2-酮环己烯基) 甲基]苯基]丙酸或者如权利要求 6 至 8 任一项所述的制备方法制备得到的晶型为晶型 I 的
25 2-[4-[(E) - (2-酮环己烯基) 甲基]苯基]丙酸。
- 10、一种 2-[4-[(E) - (2-酮环己烯基) 甲基]苯基]丙酸的组合物的制备方法，其特征在于，所述组合物中至少一部分 2-[4-[(E) - (2-酮环己烯基) 甲基]苯基]丙酸作为晶型 I
30 的形态存在，使用 Cu-K α 辐射，以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图中在 $8.4\pm 0.2^\circ$ ， $12.0\pm 0.2^\circ$ ， $15.7\pm 0.2^\circ$ ， $19.8\pm 0.2^\circ$ ， $24.2\pm 0.2^\circ$ ， $26.7\pm 0.2^\circ$ ， $29.3\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰，该方法包括使 2-[4-[(E)

- (2-酮环己烯基) 甲基]苯基]丙酸从选自以下的溶剂系统结晶: (i) 丙酮, (ii) 四氢呋喃, (iii) 乙酸乙酯, (iv) 二氯甲烷, (v) 甲基叔丁基醚, (vi) 乙醇, (vii) 甲苯, (viii) 乙腈。

11、一种 2-[4-[(E) - (2-酮环己烯基) 甲基]苯基]丙酸的组合物的制备方法, 其特征在于, 所述组合物中至少一部分 2-[4-[(E) - (2-酮环己烯基) 甲基]苯基]丙酸作为晶型 I
5 的形态存在, 使用 Cu-K α 辐射, 以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图中在 $13.0\pm 0.2^\circ$, $16.3\pm 0.2^\circ$, $20.3\pm 0.2^\circ$, $21.1\pm 0.2^\circ$, $22.1\pm 0.2^\circ$, $25.5\pm 0.2^\circ$, $27.7\pm 0.2^\circ$, $28.5\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰, 该方法包括使 2-[4-[(E) - (2-酮环己烯基) 甲基]苯基]丙酸从选自以下的溶剂系统结晶: (i) 丙酮, (ii) 四氢呋喃, (iii) 乙酸乙酯, (iv) 二氯甲烷, (v) 甲基叔丁基醚, (vi) 乙醇, (vii) 甲苯, (viii) 乙腈。

10 12、一种 2-[4-[(E) - (2-酮环己烯基) 甲基]苯基]丙酸的组合物的制备方法, 其特征在于, 所述组合物中至少一部分 2-[4-[(E) - (2-酮环己烯基) 甲基]苯基]丙酸作为晶型 I 的形态存在, 使用 Cu-K α 辐射, 以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图中在 $23.0\pm 0.2^\circ$, $23.7\pm 0.2^\circ$, $25.8\pm 0.2^\circ$, $27.1\pm 0.2^\circ$, $28.2\pm 0.2^\circ$, $33.6\pm 0.2^\circ$, $39.2\pm 0.2^\circ$, $40.2\pm 0.2^\circ$, $40.6\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰, 该方法包括使 2-[4-[(E) - (2-酮环己烯基) 甲基]苯基]丙酸从选自以下的溶
15 剂系统结晶: (i) 丙酮, (ii) 四氢呋喃, (iii) 乙酸乙酯, (iv) 二氯甲烷, (v) 甲基叔丁基醚, (vi) 乙醇, (vii) 甲苯, (viii) 乙腈。

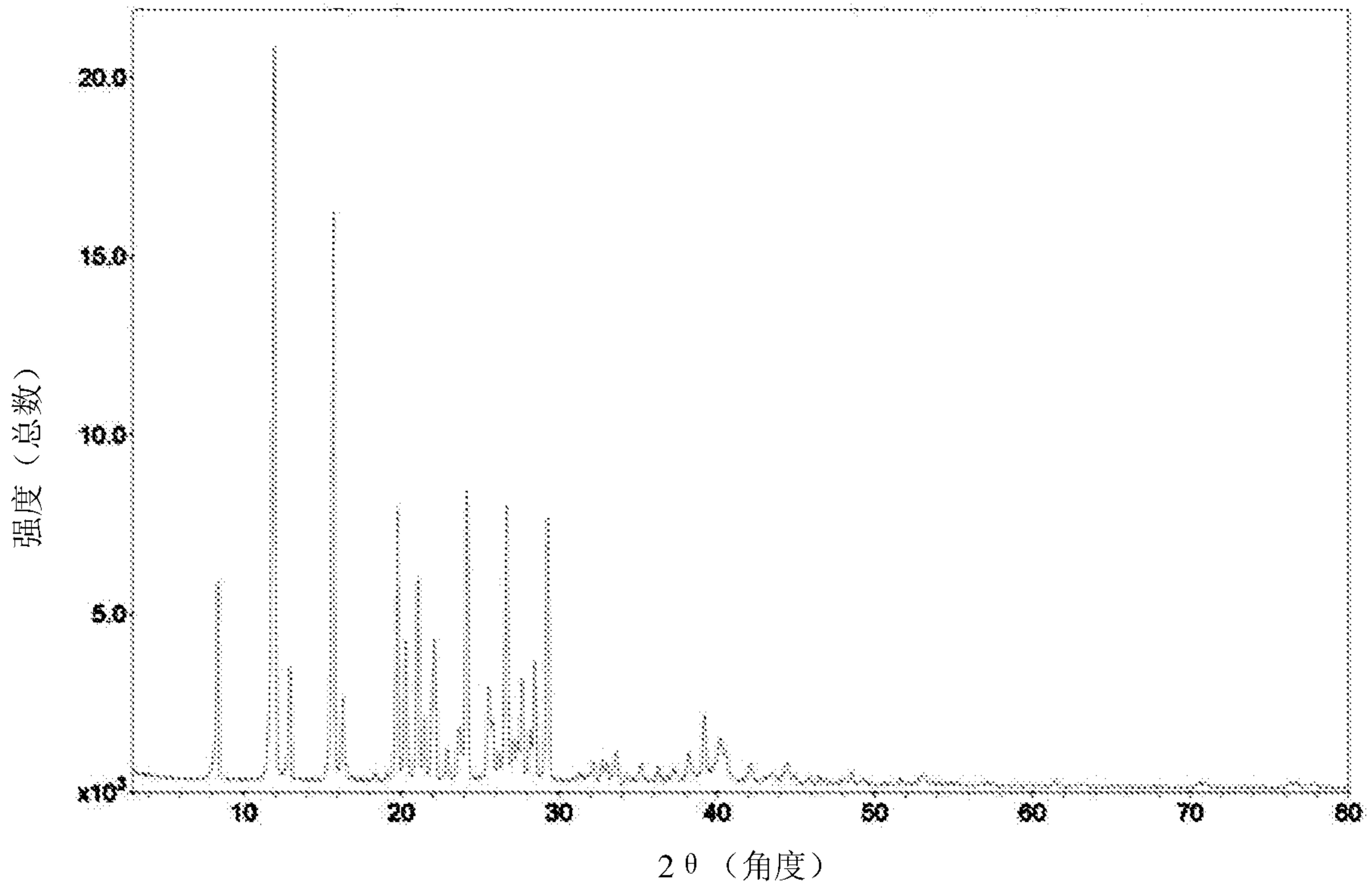


图 1

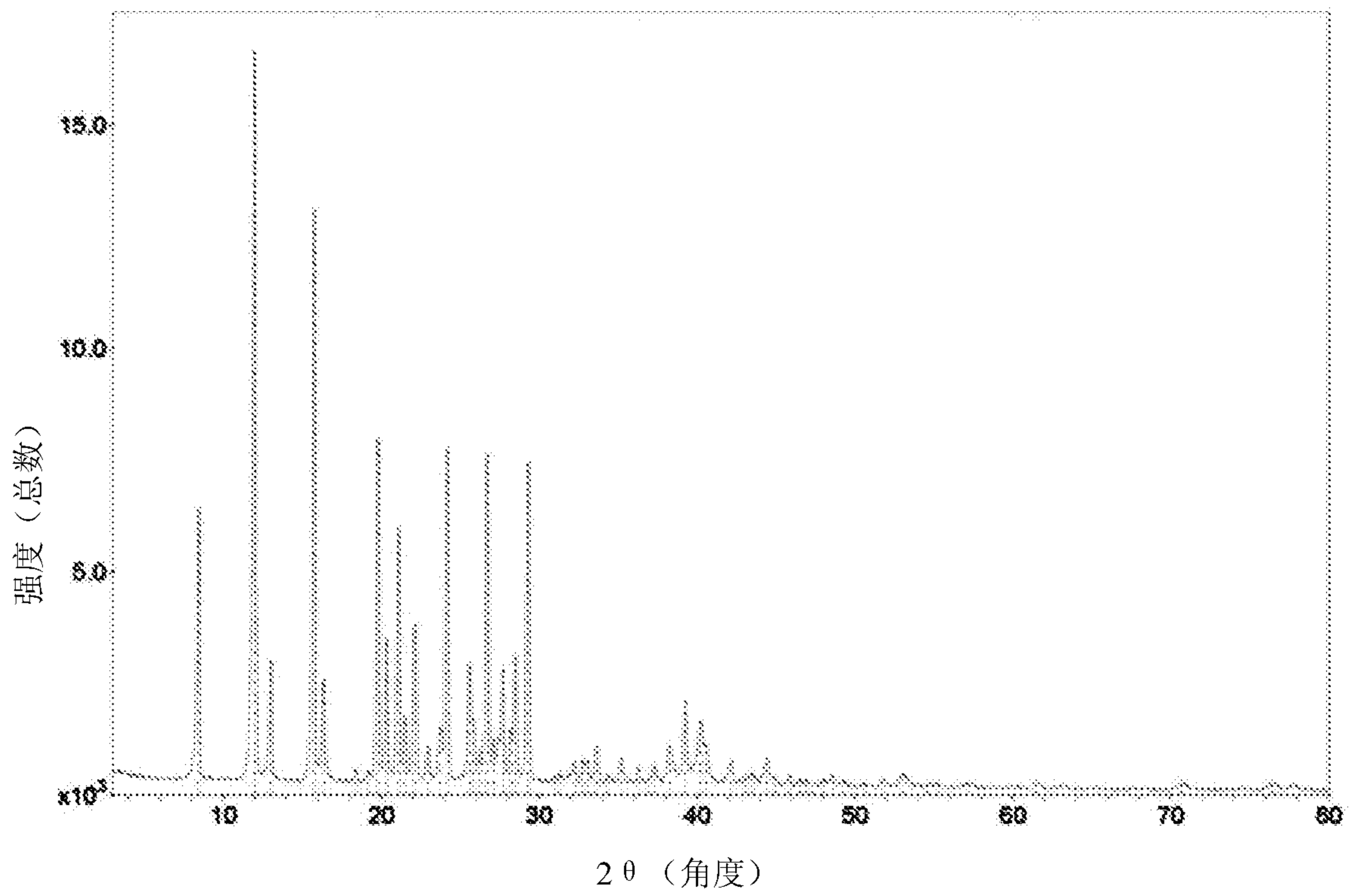


图 2

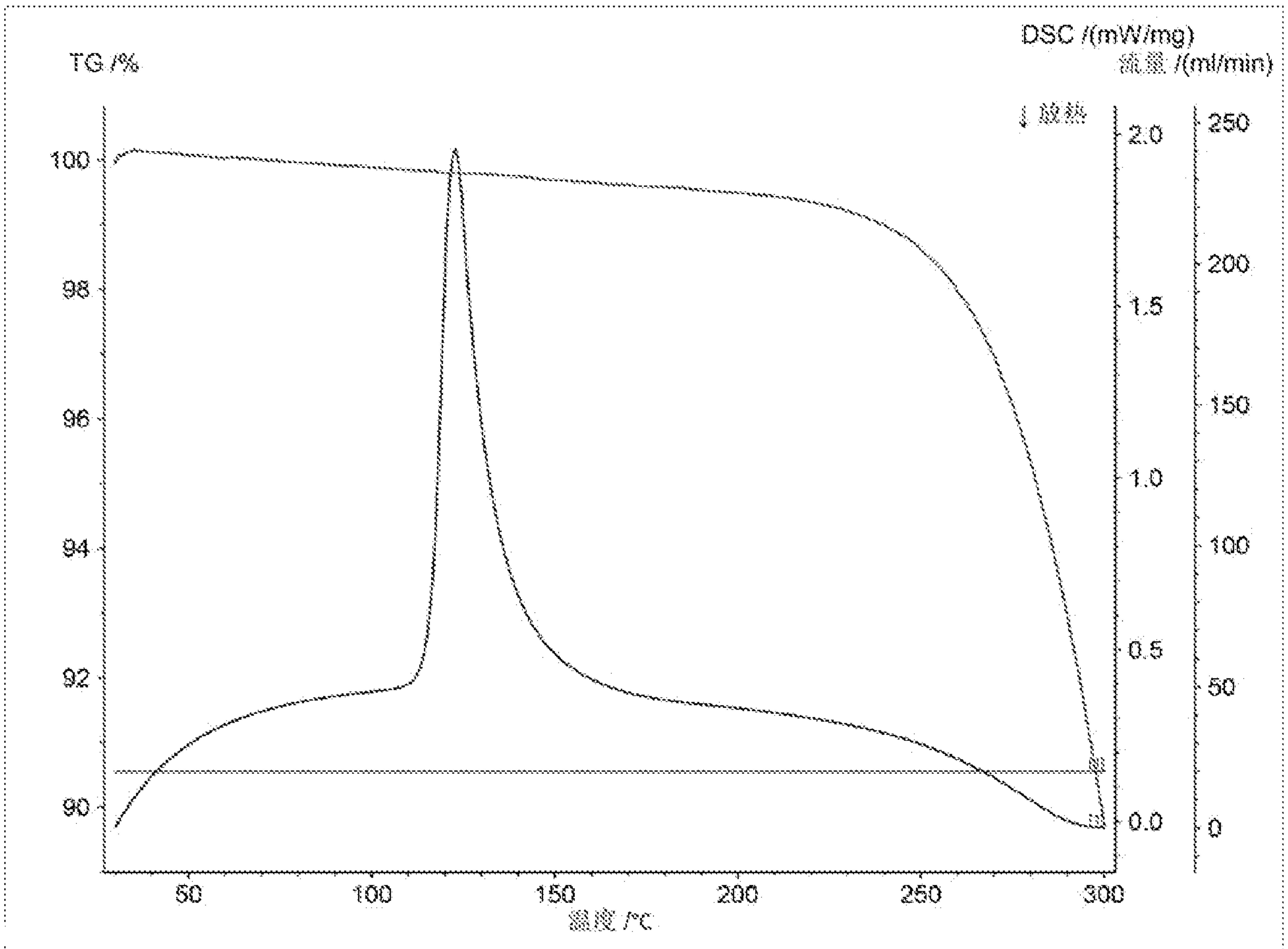


图 3

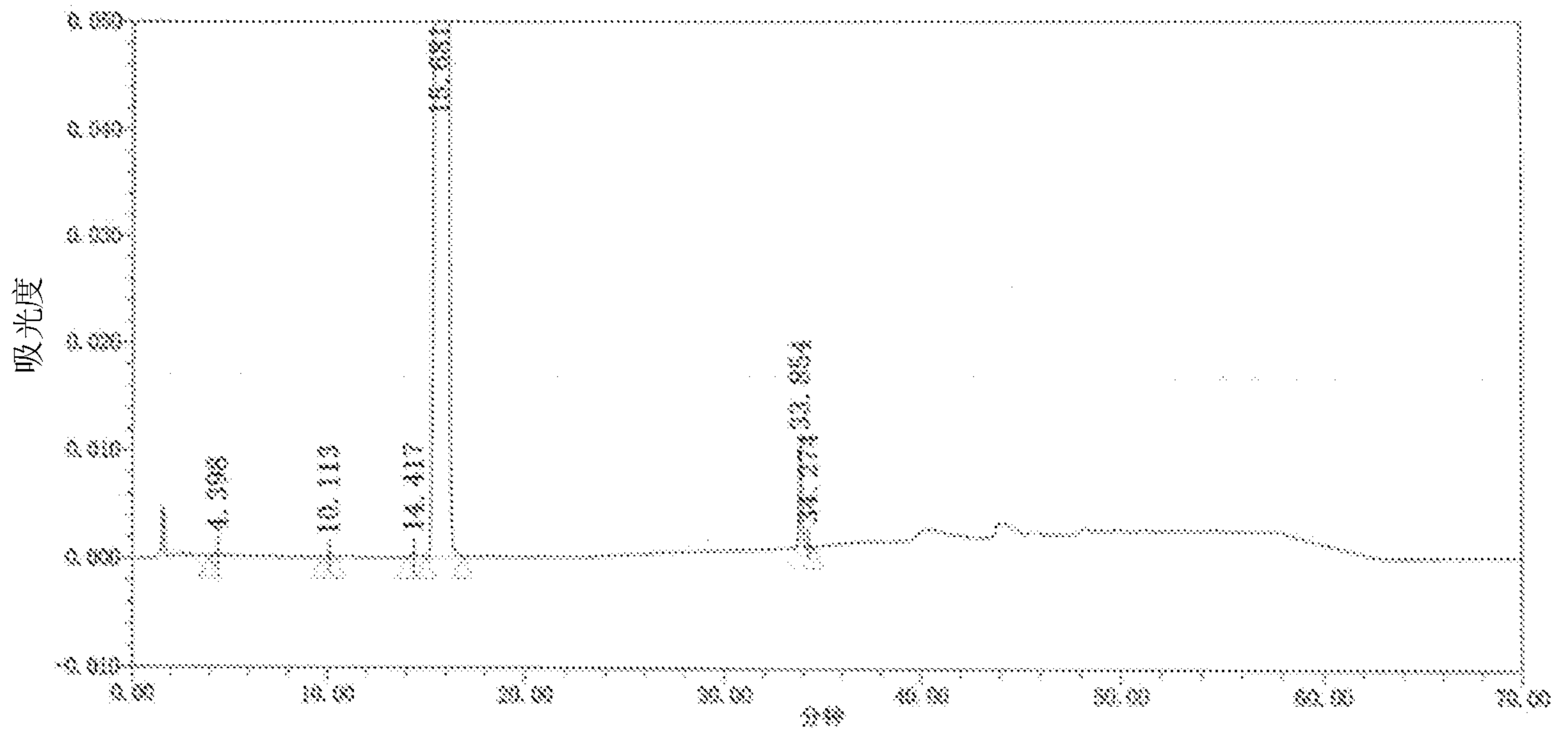


图 4

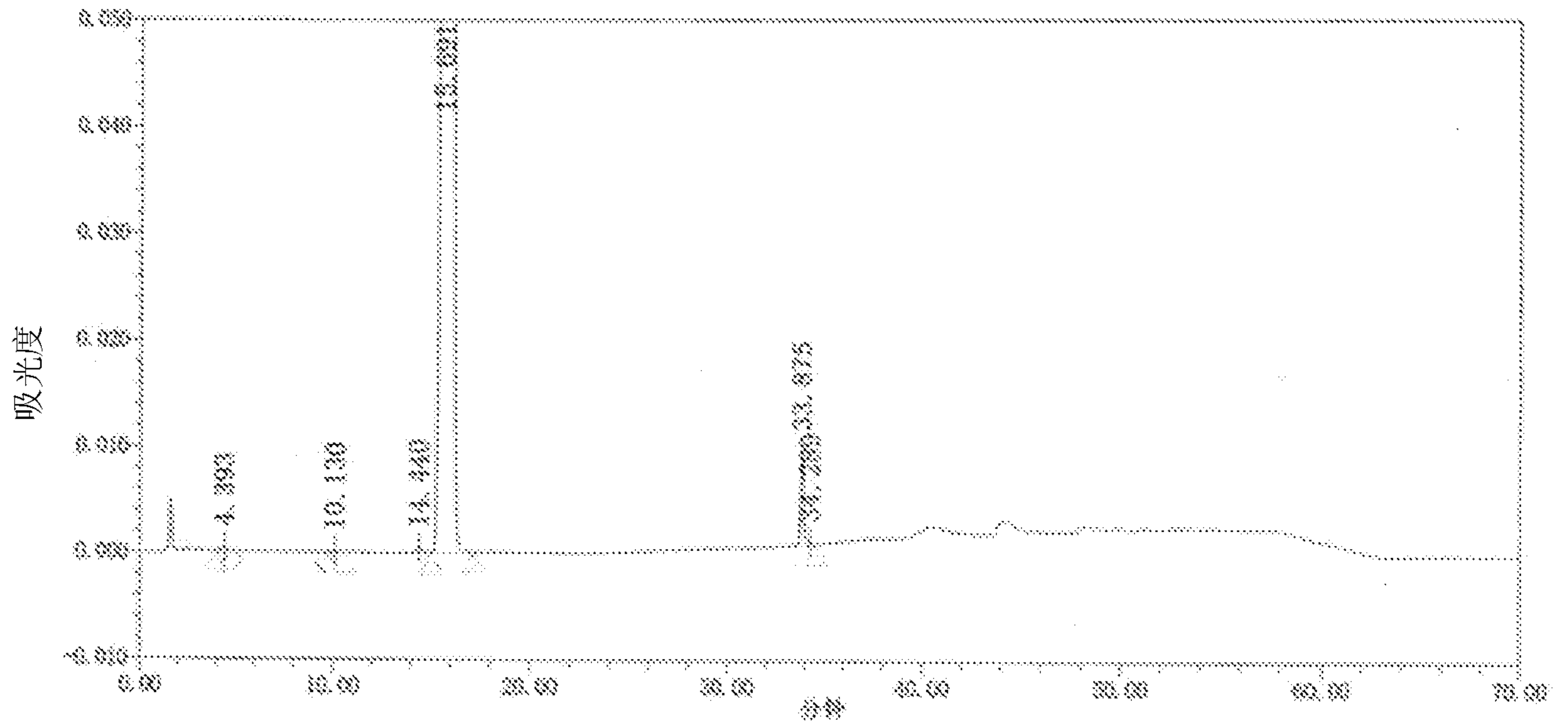


图 5

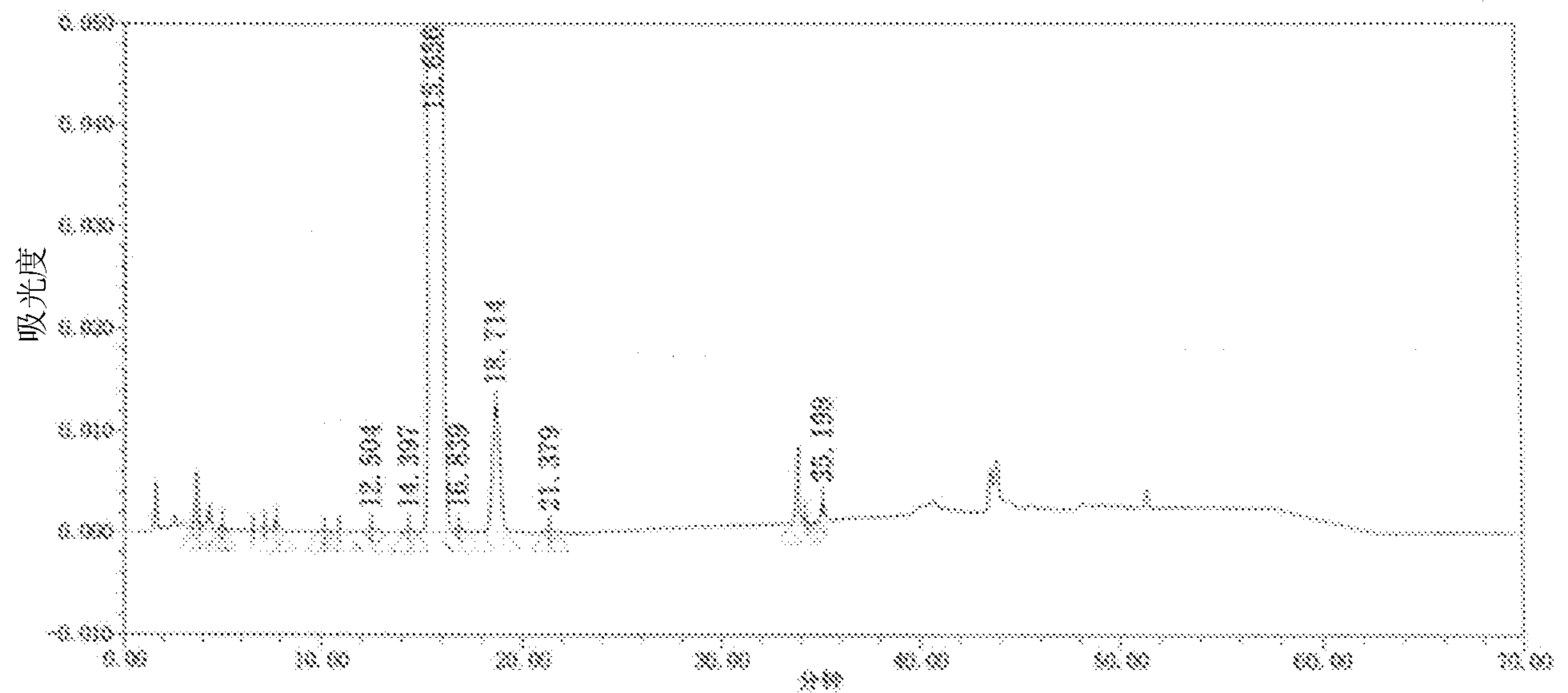


图 6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/138563

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07C 65/38(2006.01)i; C07C 51/43(2006.01)i; A61K 31/192(2006.01)n; A61P 29/00(2006.01)n		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07C65/-; C07C51/-; A61K31/-; A61P29/-		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNABS, CNKI, VEN, CAPLUS: 培比洛芬, 培鲁比洛芬, 结晶, pelubiprofen, crystal, 69956-77-0		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 111039782 A (HUNAN JIUDIAN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 21 April 2020 (2020-04-21) claims 1-9, description paragraphs 16-17	1-12
X	CN 110041191 A (HUNAN JIUDIAN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 23 July 2019 (2019-07-23) claims 1-10, and description, paragraph 3	1-12
X	US 4673761 A (SANKYO COMPANY LIMITED) 16 June 1987 (1987-06-16) column 6, and embodiment 1	1-12
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 19 March 2021		Date of mailing of the international search report 26 March 2021
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/ CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088 China		Authorized officer
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No. PCT/CN2020/138563

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	111039782	A	21 April 2020	None			

CN	110041191	A	23 July 2019	None			

US	4673761	A	16 June 1987	DK	313685	A	11 January 1986
				DE	3565251	D1	03 November 1988
				ES	8609195	A1	01 September 1986
				EP	0169688	A1	29 January 1986
				JP	H032134	B2	14 January 1991
				JP	S6122043	A	30 January 1986
				EP	0169688	B1	28 September 1988

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/138563

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07C 65/38(2006.01)i; C07C 51/43(2006.01)i; A61K 31/192(2006.01)n; A61P 29/00(2006.01)n</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>														
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07C65/-; C07C51/-; A61K31/-; A61P29/-</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNABS, CNKI, VEN, CAPLUS: 培比洛芬, 培鲁比洛芬, 结晶, pelubiprofen, crystal, 69956-77-0</p>														
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>CN 111039782 A (湖南九典制药股份有限公司) 2020年 4月 21日 (2020 - 04 - 21) 权利要求1-9, 说明书第16-17段</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 110041191 A (湖南九典宏阳制药有限公司) 2019年 7月 23日 (2019 - 07 - 23) 权利要求1-10, 说明书第3段</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>US 4673761 A (SANKYO CO) 1987年 6月 16日 (1987 - 06 - 16) 第6栏实施例1</td> <td>1-12</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	PX	CN 111039782 A (湖南九典制药股份有限公司) 2020年 4月 21日 (2020 - 04 - 21) 权利要求1-9, 说明书第16-17段	1-12	X	CN 110041191 A (湖南九典宏阳制药有限公司) 2019年 7月 23日 (2019 - 07 - 23) 权利要求1-10, 说明书第3段	1-12	X	US 4673761 A (SANKYO CO) 1987年 6月 16日 (1987 - 06 - 16) 第6栏实施例1	1-12
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求												
PX	CN 111039782 A (湖南九典制药股份有限公司) 2020年 4月 21日 (2020 - 04 - 21) 权利要求1-9, 说明书第16-17段	1-12												
X	CN 110041191 A (湖南九典宏阳制药有限公司) 2019年 7月 23日 (2019 - 07 - 23) 权利要求1-10, 说明书第3段	1-12												
X	US 4673761 A (SANKYO CO) 1987年 6月 16日 (1987 - 06 - 16) 第6栏实施例1	1-12												
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p>		<p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>												
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p>		<p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>												
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2021年 3月 19日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2021年 3月 26日</p>												
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>尹晓娟</p> <p>电话号码 010-62084570</p>												

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/138563

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	111039782	A	2020年 4月 21日	无			
CN	110041191	A	2019年 7月 23日	无			
US	4673761	A	1987年 6月 16日	DK	313685	A	1986年 1月 11日
				DE	3565251	D1	1988年 11月 3日
				ES	8609195	A1	1986年 9月 1日
				EP	0169688	A1	1986年 1月 29日
				JP	H032134	B2	1991年 1月 14日
				JP	S6122043	A	1986年 1月 30日
				EP	0169688	B1	1988年 9月 28日