

7,8-二羟基黄酮的多晶型物及其制备方法

技术领域

本公开涉及 7,8-二羟基黄酮的多晶型物及其制备方法

背景技术

作为酪氨酸受体激酶 B (TrkB) 的特异性激动剂, 7,8-二羟基黄酮能够激活 TrkB。经过众多的体外研究表明, 7,8-二羟基黄酮具有重要的生物学作用, 主要体现在神经退行性疾病方面有较好的疗效, 包括帕金森症、阿尔兹海默症、抑郁症、精神病学障碍、创伤后应激障碍、自闭症谱系障碍、中风、瑞特综合征等疾病。

多晶型现象是指物质存在两种及其两种以上不同晶体结构的现象, 是固体物质常见的现象。在制药领域中, 对药物多晶型现象的研究已经成为重要的前沿课题。同种固体物质存在的不同种晶体结构时, 往往会表现出不同的物理化学性质。就药物而言, 不同晶型主要体现在稳定性、溶解度以及溶出速率等方面的差异, 从而影响了药物的药效, 甚至改变药物的毒副作用。

因此, 开发一种具有优势性能的 7,8-二羟基黄酮晶型具有十分重要的意义。

概述

本公开公开了 7,8-二羟基黄酮的多晶型物及其制备方法。本公开提供的 7,8-二羟基黄酮的多晶型物具有更多可选择性的药物经济价值。

在一个方面, 本公开提供了一种 7,8-二羟基黄酮晶型 P, 其具有包含以 2 θ 角度表示在约 $8.3\pm 0.2^\circ$ 、 $25.0\pm 0.2^\circ$ 、和 $25.9\pm 0.2^\circ$ 处的特征峰的 X-射线粉末衍射图。

在一个实施方案中, 该 X-射线粉末衍射图还包含在约 $27.4\pm 0.2^\circ$ 和/或 $31.4\pm 0.2^\circ$ 处的特征峰。

在一个进一步的实施方案中, 该 X-射线粉末衍射图还包含在约 $12.5\pm 0.2^\circ$ 、 $15.8\pm 0.2^\circ$ 、 $18.4\pm 0.2^\circ$ 、 $18.7\pm 0.2^\circ$ 、 $19.4\pm 0.2^\circ$ 和/或 $33.7\pm 0.2^\circ$ 处的特征峰。

在一个进一步的实施方案中, 所述晶型 P 具有基本如图 1 所示的 X-射线粉末衍射图。

在一个进一步的实施方案中, 在该晶型 P 的热重分析图谱中, 无明显失重。

在一个进一步的实施方案中, 在该晶型 P 的示差扫描热图谱中, 无对应失重的吸热信号。

在一个进一步的实施方案中, 在该晶型 P 的动态水分吸附图中, 在 0%-95% 相对湿度范围内增重小于 0.1%, 所述“%”为所述 7,8-二羟基黄酮晶型 P 增加的质量占初始质量的百分比。

在一个进一步的实施方案中, 所述的 7,8-二羟基黄酮晶型 P 具有基本上如图 4 所示的热重分析图和/或示差扫描热图。

在一个进一步的实施方案中, 所述的 7,8-二羟基黄酮晶型 P 具有基本上如图 5 所示的动态水分吸附图。

在一个进一步的实施方案中, 所述的 7,8-二羟基黄酮晶型 P 为无水物。

在另一个方面, 本公开提供了一种 7,8-二羟基黄酮晶型 C, 其具有包含以 2 θ 角度表示在约 $11.1\pm 0.2^\circ$ 、 $15.6\pm 0.2^\circ$ 、 $27.0\pm 0.2^\circ$ 和 $28.3\pm 0.2^\circ$ 处的特征峰的 X-射线粉末衍射图。

在一个实施方案中, 其中该 X-射线粉末衍射图还包含在约 $5.6\pm 0.2^\circ$ 、 $9.5\pm 0.2^\circ$ 、

15.5±0.2°、21.0±0.2°、24.3±0.2°和/或 25.5±0.2°处的特征峰。

在一个进一步的实施方案中，该 X-射线粉末衍射图还包含在约 12.7±0.2°、13.7±0.2°、18.3±0.2°、20.4±0.2°、21.9±0.2°、23.2±0.2°、25.2±0.2°和/或 29.7±0.2°处的特征峰。

在一个进一步的实施方案中，所述晶型 C 具有基本如图 2 所示的 X-射线粉末衍射图。

在一个进一步的实施方案中，在该晶型 C 的热重分析图谱中，在 110℃至 150℃处失重的质量占失重前的质量的约 3.7%，所述“%”为质量百分比。

在一个进一步的实施方案中，在该晶型 C 的示差扫描热图谱中，在约 100℃至 160℃具有对应失重的吸热信号。

在一个进一步的实施方案中，在该晶型 C 的动态水分吸附图中，在 0%-95%相对湿度范围内增重小于 0.1%，所述“%”为所述 7,8-二羟基黄酮晶型 C 增加的质量占初始质量的百分比。

在一个进一步的实施方案中，所述的 7,8-二羟基黄酮晶型 C 具有基本上如图 6 所示的热重分析图和/或示差扫描热图。

在一个进一步的实施方案中，所述的 7,8-二羟基黄酮晶型 C 具有基本上如图 7 所示的动态水分吸附图。

在一个进一步的实施方案中，所述的 7,8-二羟基黄酮晶型 C 为水合物，例如一水合物。

在另一方方面，本公开提供了一种 7,8-二羟基黄酮晶型 N，其具有包含以 2θ 角度表示在约 9.3±0.2°、23.8±0.2°、24.6±0.2°和 26.6±0.2°处的特征峰的 X-射线粉末衍射图。

在一个实施方案中，该 X-射线粉末衍射图还包含在约 12.3±0.2°和/或 21.1±0.2°处的特征峰。

在一个进一步的实施方案中，该 X-射线粉末衍射图还包含在约 5.7±0.2°、11.9±0.2°、13.1±0.2°、14.2±0.2°、15.9±0.2°、16.8±0.2°、18.9±0.2°、20.7±0.2°和/或 30.3±0.2°处的特征峰。

在一个进一步的实施方案中，所述的 7,8-二羟基黄酮晶型 N 具有基本如图 3 所示的 X-射线粉末衍射图。

在一个进一步的实施方案中，在该晶型 N 的热重分析图谱中，在 40℃至 80℃处失重的质量占失重前的质量的 6.3%，所述“%”为质量百分比。

在一个进一步的实施方案中，在该晶型 N 的示差扫描热图谱中，在约 100℃处具有对应失重的吸热峰，在约 136℃和 169℃处分别具有放热信号。

在一个进一步的实施方案中，在该晶型 N 的动态水分吸附图中，在 0%-95%相对湿度范围内增重小于 0.1%，所述“%”为所述 7,8-二羟基黄酮晶型 N 增加的质量占初始质量的百分比。

在一个进一步的实施方案中，所述的 7,8-二羟基黄酮晶型 N 具有基本上如图 8 所示的热重分析图和/或示差扫描热图。

在一个进一步的实施方案中，所述的 7,8-二羟基黄酮晶型 N 具有基本上如图 9 所示的动态水分吸附图。

在一个进一步的实施方案中，所述的 7,8-二羟基黄酮晶型 N，其为水合物，例如二水合物。

在另一个方面，本公开提供了一种制备本公开的 7,8-二羟基黄酮晶型的方法，其为方法 1 至方法 5 中的一种：

方法 1: 其包括以下步骤: 将 7,8-二羟基黄酮溶解在单一溶剂中, 以及使所述溶剂挥发得到固体;

方法 2: 其包括以下步骤: 将 7,8-二羟基黄酮悬浮在单一溶剂或二元溶剂中, 再离心分离得到固体;

方法 3: 其包括以下步骤: 将 7,8-二羟基黄酮溶解在良溶剂中, 并将所获得的溶液滴加到反溶剂中, 析出固体后分离所述固体;

方法 4: 其包括以下步骤: 将 7,8-二羟基黄酮溶解在良溶剂中, 向所获得的溶液滴加入反溶剂, 析出固体后分离所述固体;

方法 5: 其包括以下步骤: 将 7,8-二羟基黄酮悬浮在反溶剂中, 然后滴加良溶剂直到固体溶解, 冷却析出固体后分离所述固体。

在一个实施方案中, 提供了制备 7,8-二羟基黄酮晶型 P 的方法, 其特征在于, 方法 2 中, 所述单一溶剂为正庚烷, 所述二元溶剂为 4-甲基-2-戊酮、正丙醇、N,N-二甲基甲酰胺、乙二醇二甲醚、乙醇、甲酸丁酯中的一种, 与乙酸异丙酯、正庚烷、甲苯、异丙醇、乙酸乙酯、乙醚、环己烷中的一种进行的组合;

和/或, 方法 2 中, 所述二元溶剂的体积比为 1:5-1:10。

在一个进一步的实施方案中, 提供了制备 7,8-二羟基黄酮晶型 P 的方法, 其特征在于, 方法 2 中, 所述悬浮温度为 20-60°C。

在一个实施方案中, 提供了根据本公开的方法制备的具有本公开的晶型 P 的至少一个特征的 7,8-二羟基黄酮。

在一个实施方案中, 提供了一种制备 7,8-二羟基黄酮晶型 C 的方法, 其特征在于, 方法 1 中, 所述单一溶剂为乙酸异丙酯、N,N-二甲基甲酰胺中的一种;

和/或, 方法 1 中, 所述单一溶剂与 7,8-二羟基黄酮的体积质量比为 5-500 mL/g;

和/或, 方法 1 中, 采用溶剂挥发的方式使固体析出;

和/或, 方法 2 中, 所述单一溶剂为水或乙醚; 所述二元溶剂选自有机溶剂和水的组合、甲酸丁酯和正庚烷的组合、乙二醇甲醚和氯仿的组合、以及乙腈和甲苯的组合;

和/或, 方法 2 中, 所述有机溶剂选自四氢呋喃、异丙醇、乙腈、甲醇、乙醇、二甲基亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、和乙二醇二甲醚中的一种或多种;

和/或, 方法 2 中, 在所述二元溶剂中, 有机溶剂和水的体积比为 1:5-1:10, 甲酸丁酯和正庚烷的体积比为 1:1, 乙二醇甲醚和氯仿的体积比为 1:5, 和/或乙腈和甲苯的体积比为 1:1;

和/或, 方法 3 中, 所述良溶剂选自 N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、乙二醇二甲醚中的一种或多种, 和/或所述反溶剂选自水、甲苯、二氯甲烷、乙醚中的一种或多种;

和/或, 方法 3 中, 所述良溶剂和反溶剂的体积比为 1:1-1:10;

和/或, 方法 4 中, 所述良溶剂为 N,N-二甲基甲酰胺、异丙醇中的一种或多种, 和/或所述反溶剂为氯仿、甲苯、水中的一种或多种;

和/或, 方法 4 中, 所述良溶剂和反溶剂的体积比为 1:1-1:10;

和/或, 方法 5 中, 所述反溶剂为水, 良溶剂为 N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、乙醇、乙二醇甲醚中的一种或多种;

和/或, 方法 5 中, 所述反溶剂和良溶剂的体积比为 1:0.8-1:1。

在一个进一步的实施方案中, 提供了制备 7,8-二羟基黄酮晶型 C 的方法, 其特征在于, 方法 1 中, 所述单一溶剂为乙酸异丙酯、N,N-二甲基甲酰胺中的一种;

和/或, 方法 1 中, 固体析出的温度为室温;

和/或, 方法 2 中, 悬浮温度为 20-60°C;

和/或, 方法 3 中, 滴加温度为 15-50°C;

和/或, 方法 4 中, 滴加温度为 15-50°C;

和/或, 方法 5 中, 冷却温度为-15°C至 4°C。

在一个实施方案中, 提供了一种通过本公开的方法制备的具有本公开的晶型 C 的至少一个特征的 7,8-二羟基黄酮。

在一个实施方案中, 提供了一种制备 7,8-二羟基黄酮晶型 N 的方法, 其特征在于, 方法 1 中, 所述单一溶剂为甲醇;

和/或, 方法 1 中, 所述单一溶剂与 7,8-二羟基黄酮的体积质量比为 5-500mL/g;

和/或, 方法 1 中, 采用溶剂挥发的方式使固体析出;

和/或, 方法 2 中, 所述单一溶剂为甲醇; 所述二元溶剂为甲醇和水的组合;

和/或, 方法 2 中, 所述二元溶剂中, 甲醇和水的体积比为 1:5-1:10;

和/或, 方法 3 中, 所述良溶剂为乙醇, 反溶剂为甲基叔丁基醚、甲苯中的一种或多种;

和/或, 方法 3 中, 所述良溶剂和反溶剂的体积比为 1:1-1:10;

和/或, 方法 4 中, 所述良溶剂为乙醇, 反溶剂为环己烷、正庚烷和水中的一种或多种;

和/或, 方法 4 中, 所述良溶剂和反溶剂的体积比为 1:1-1:10;

和/或, 方法 5 中, 所述反溶剂为甲苯、乙酸异丙酯、4-甲基-2-戊酮、水和乙腈中的一种或多种, 所述良溶剂为乙醇、甲醇中的一种或多种;

和/或, 方法 5 中, 所述反溶剂和良溶剂的体积比为 1:0.8-1:1;

在一个进一步的实施方案中, 提供了一种制备 7,8-二羟基黄酮晶型 N 的方法, 其特征在于, 方法 1 中, 所述单一溶剂为乙酸异丙酯、N,N-二甲基甲酰胺中的一种;

和/或, 方法 1 中, 所述析出固体的温度为室温;

和/或, 方法 2 中, 所述悬浮温度为 20-60°C;

和/或, 方法 3 中, 所述滴加温度为 15-50°C;

和/或, 方法 4 中, 所述滴加温度为 15-50°C;

和/或, 方法 5 中, 所述冷却温度为-15 至 4°C。

在一个实施方案中, 提供了一种通过本公开的方法制备的具有本公开的晶型 N 的至少一个特征的 7,8-二羟基黄酮。

在另一个方面, 本公开提供了一种药物组合物, 所述药物组合包含 (1) 根据本公开的 7,8-二羟基黄酮晶型 P、7,8-二羟基黄酮晶型 C 和/或 7,8-二羟基黄酮晶型 N, 和 (2) 至少一种药学上可接受的赋形剂。

在另一个方面, 本公开提供了一种治疗 TrkB 信号通路异常相关的疾病例如中枢神经损伤、外周神经损伤、神经退行性病变、精神类疾病、遗传性神经功能障碍、眼科疾病、代谢性疾病、疼痛、心血管疾病、肿瘤、或其它相关疾病的方法, 其包括向受试者施用 (1) 根据本公开的 7,8-二羟基黄酮晶型 P、7,8-二羟基黄酮晶型 C、和/或所述的 7,8-二羟基黄酮晶型 N, 和 (2) 至少一种药学上可接受的赋形剂。

附图说明

图 1 为实施例 1 得到所述的 7,8-二羟基黄酮的晶型 P 的 X-射线粉末衍射图。
图 2 为实施例 2 得到所述的 7,8-二羟基黄酮的晶型 C 的 X-射线粉末衍射图。
图 3 为实施例 3 得到所述的 7,8-二羟基黄酮的晶型 N 的 X-射线粉末衍射图。
图 4 为实施例 1 得到所述 7,8-二羟基黄酮的晶型 P 的热重分析图和示差扫描热图。
图 5 为实施例 1 得到所述 7,8-二羟基黄酮的晶型 P 的动态水分吸附图。
图 6 为实施例 2 得到所述 7,8-二羟基黄酮的 C 的热重分析图和示差扫描热图。
图 7 为实施例 2 得到所述 7,8-二羟基黄酮的晶型 C 的动态水分吸附图。
图 8 为实施例 3 得到所述 7,8-二羟基黄酮的晶型 N 的热重分析图和示差扫描热图。
图 9 为实施例 3 得到所述 7,8-二羟基黄酮的晶型 N 的动态水分吸附图。
图 10 为实施例 1 得到所述 7,8-二羟基黄酮的晶型 P 的动态水分吸附实验前后的 X-射线粉末衍射图。
图 11 为实施例 1 得到所述 7,8-二羟基黄酮的晶型 P 的偏光显微镜分析图。
图 12 为实施例 1 得到所述 7,8-二羟基黄酮的晶型 P 的核磁氢谱图。
图 13 为实施例 2 得到所述 7,8-二羟基黄酮的晶型 C 的动态水分吸附实验前后的 X-射线粉末衍射图。
图 14 为实施例 2 得到所述 7,8-二羟基黄酮的晶型 C 的偏光显微镜分析图。
图 15 为实施例 2 得到所述 7,8-二羟基黄酮的晶型 C 的核磁氢谱图。
图 16 为实施例 3 得到所述 7,8-二羟基黄酮的晶型 N 的动态水分吸附实验前后的 X-射线粉末衍射图。
图 17 为实施例 3 得到所述 7,8-二羟基黄酮的晶型 N 的偏光显微镜分析图。
图 18 为实施例 3 得到所述 7,8-二羟基黄酮的晶型 N 的核磁氢谱图。
图 19 为对比实施例 1 得到所述 7,8-二羟基黄酮的晶型 A 的 X-射线粉末衍射图。
图 20 为对比实施例 2 得到所述 7,8-二羟基黄酮的晶型 B 的 X-射线粉末衍射图。
图 21 为对比实施例 3 得到所述 7,8-二羟基黄酮的晶型 E 的 X-射线粉末衍射图。
图 22 为对比实施例 4 得到所述 7,8-二羟基黄酮的晶型 F 的 X-射线粉末衍射图。
图 23 为对比实施例 5 得到所述 7,8-二羟基黄酮的晶型 G 的 X-射线粉末衍射图。
图 24 为对比实施例 6 得到所述 7,8-二羟基黄酮的晶型 H 的 X-射线粉末衍射图。
图 25 为对比实施例 7 得到所述 7,8-二羟基黄酮的晶型 I 的 X-射线粉末衍射图。
图 26 为对比实施例 8 得到所述 7,8-二羟基黄酮的晶型 J 的 X-射线粉末衍射图。
图 27 为对比实施例 9 得到所述 7,8-二羟基黄酮的晶型 K 的 X-射线粉末衍射图。
图 28 为对比实施例 10 得到所述 7,8-二羟基黄酮的晶型 L 的 X-射线粉末衍射图。

图 29 为对比实施例 11 得到所述 7,8-二羟基黄酮的晶型 M 的 X-射线粉末衍射图。

图 30 为对比实施例 12 得到所述 7,8-二羟基黄酮的晶型 O 的 X-射线粉末衍射图。

图 31 为对比实施例 13 得到所述 7,8-二羟基黄酮的晶型 Q 的 X-射线粉末衍射图。

图 32 为对比实施例 14 得到所述 7,8-二羟基黄酮的晶型 R 的 X-射线粉末衍射图。

图 33 为对比实施例 15 得到所述 7,8-二羟基黄酮的晶型 S 的 X-射线粉末衍射图。

图 34 为对比实施例 16 得到所述 7,8-二羟基黄酮的晶型 T 的 X-射线粉末衍射图。

图 35 为效果实施例 1 得到所述 7,8-二羟基黄酮的晶型 P 的 X-射线粉末衍射图。

图 36 为效果实施例 1 得到所述 7,8-二羟基黄酮的晶型 C 的 X-射线粉末衍射图。

图 37 为效果实施例 1 得到所述 7,8-二羟基黄酮的晶型 N 的 X-射线粉末衍射图。

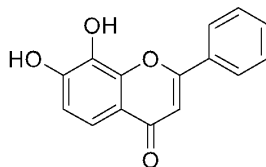
图 38 为效果实施例 2 得到所述 7,8-二羟基黄酮的晶型 P 的 X-射线粉末衍射图。

图 39 为效果实施例 2 得到所述 7,8-二羟基黄酮的晶型 C 的 X-射线粉末衍射图。

图 40 为效果实施例 2 得到所述 7,8-二羟基黄酮的晶型 N 的 X-射线粉末衍射图。

详述

本公开中，所述 7,8-二羟基黄酮的结构式为：



除非明确说明，否则在本公开中使用的术语 7,8-二羟基黄酮并不要求具有任何特定物理状态，而可为无定形以及任何晶型。

在一个实施方案中，本公开提供了具有至少一个 P 晶型的 7,8-二羟基黄酮，晶型 P 的特征是其 X-射线衍射图，特征在于在约 $8.3 \pm 0.2^\circ$ ， $25.0 \pm 0.2^\circ$ ，和 $25.9 \pm 0.2^\circ$ 的 2θ 值处存在 X-射线衍射峰。在一个进一步的实施方案中，晶型 P 的 X-射线衍射图在约 $27.4 \pm 0.2^\circ$ 和/或 $31.4 \pm 0.2^\circ$ 的 2θ 值处还存在 X-射线衍射峰。在一个进一步的实施方案中，晶型 P 为无水物。在一个进一步的实施方案中，晶型 P 的 X-射线衍射图如图 1 所示。在一个进一步的实施方案中，晶型 P 的特征 X-射线衍射峰的位置和其它 7,8-二羟基黄酮晶型的特征 X-射线衍射峰的位置一起显示在表 1 中。

在一个效果实施方案中，本公开涉及稳定而不会发生转晶的 7,8-二羟基黄酮晶型 P。

在一个实施方案中，本公开提供了具有至少一个 C 晶型的 7,8-二羟基黄酮，晶型 C 的特征是其 X-射线衍射图，特征在于在约 $5.6\pm0.2^\circ$ ， $9.5\pm0.2^\circ$ ， $11.1\pm0.2^\circ$ ， $15.5\pm0.2^\circ$ ， $15.6\pm0.2^\circ$ ， $21.0\pm0.2^\circ$ ， $24.3\pm0.2^\circ$ ， $25.5\pm0.2^\circ$ ， $27.0\pm0.2^\circ$ ， $28.3\pm0.2^\circ$ 的 2θ 值处存在 X-射线衍射峰。在一个进一步的实施方案中，晶型 C 为水合物，例如一水合物。在一个进一步的实施方案中，晶型 C 的 X-射线衍射图如图 2 所示。在一个进一步的实施方案中，晶型 C 的特征 X-射线衍射峰的位置和其它 7,8-二羟基黄酮晶型的特征 X-射线衍射峰的位置一起显示在表 1 中。

在一个效果实施方案中，本公开涉及稳定而不会发生转晶的 7,8-二羟基黄酮晶型 C。

在一个实施方案中，本公开提供了具有至少一个 N 晶型的 7,8-二羟基黄酮，晶型 N 的特征是其 X-射线衍射图，特征在于在约 $9.3\pm0.2^\circ$ ， $23.8\pm0.2^\circ$ ， $24.6\pm0.2^\circ$ ， $26.6\pm0.2^\circ$ 的 2θ 值处存在 X-射线衍射峰；在一个进一步的实施方案中，晶型 N 的 X-射线衍射图在约 $12.3\pm0.2^\circ$ 和/或 $21.1\pm0.2^\circ$ 的 2θ 值处还存在 X-射线衍射峰。在一个进一步的实施方案中，晶型 N 为水合物，例如二水合物。在一个进一步的实施方案中，晶型 N 的 X-射线衍射图如图 3 所示。在一个进一步的实施方案中，晶型 N 的特征 X-射线衍射峰的位置和其它 7,8-二羟基黄酮晶型的特征 X-射线衍射峰的位置一起显示在表 1 中。

在一个效果实施方案中，本公开涉及稳定而不会发生转晶的 7,8-二羟基黄酮晶型 N。

本公开涉及制备 7,8-二羟基黄酮晶型的方法，包括方法 1 至方法 5：

方法 1：其包括以下步骤：将 7,8-二羟基黄酮溶解在单一溶剂中，直至溶剂完全挥发得到固体；

方法 2：其包括以下步骤：将 7,8-二羟基黄酮悬浮在单一溶剂或二元溶剂中，再离心分离得到固体；

方法 3：其包括以下步骤：将 7,8-二羟基黄酮溶解在良溶剂中，滴加到反溶剂中，析出固体后离心得到固体；

方法 4：其包括以下步骤：将 7,8-二羟基黄酮溶解在良溶剂中，滴加入反溶剂，析出固体后离心得到固体

方法 5：其包括以下步骤：将 7,8-二羟基黄酮悬浮在反溶剂中，滴加良溶剂直到固体溶解，冷却析出固体后离心得到固体。

在一个实施方案中，本公开涉及制备具有至少一个晶型 P，尤其是纯晶型 P 的 7,8-二羟基黄酮的方法。所述方法可以是例如：

在方法 2 中，所述单一溶剂为正庚烷，所述二元溶剂为 4-甲基-2-戊酮、正丙醇、N,N-二甲基甲酰胺、乙二醇二甲醚、乙醇、甲酸丁酯中的一种，与乙酸异丙酯、正庚烷、甲苯、异丙醇、乙酸乙酯、乙醚、环己烷中的一种进行的组合；进一步优选，所述单一溶剂为正庚烷，所述二元溶剂为乙醇和乙酸乙酯的组合；

和/或，在方法 2 中，所述二元溶剂的体积比为 1：5-1：10；进一步优选，所述二元溶剂的体积比为 1:10；

在方法 2 中，所述悬浮温度为 $20-60^\circ\text{C}$ ；进一步优选，所述悬浮温度为 50°C 。

在一个实施方案中，本公开涉及制备具有至少一个晶型 C，尤其是纯晶型 C 的 7,8-二羟基黄酮的方法。所述方法可以是例如：

在方法 1 中，所述单一溶剂为乙酸异丙酯、N,N-二甲基甲酰胺中的一种；进一步优选，所述单一溶剂为 N,N-二甲基甲酰胺；

和/或，在方法 1 中，所述单一溶剂与 7,8-二羟基黄酮的体积质量比为

5-500mL/g; 进一步优选, 所述所述单一溶剂与 7,8-二羟基黄酮的体积质量比为 5mL/g;

和/或, 在方法 1 中, 所述析出固体的方式采用溶剂挥发的方式使固体析出;

和/或, 在方法 2 中, 所述单一溶剂为水, 乙醚; 进一步优选, 所述单一溶剂为水; 所述二元溶剂为有机溶剂和水的组合, 甲酸丁酯和正庚烷的组合、乙二醇甲醚和氯仿的组合、乙腈和甲苯的组合; 进一步优选, 所述二元溶剂为有机溶剂和水的组合;

和/或, 在方法 2 中, 所述有机溶剂为四氢呋喃、异丙醇、乙腈、甲醇、乙醇、二甲基亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、乙二醇二甲醚中的一种; 进一步优选, 所述有机溶剂为四氢呋喃;

和/或, 在方法 2 中, 所述二元溶剂中, 有机溶剂和水的体积比为 1:5-1:10, 甲酸丁酯和正庚烷的体积比为 1:1, 乙二醇甲醚和氯仿的体积比为 1:5, 乙腈和甲苯的体积比为 1:1; 进一步优选, 所述二元溶剂中, 有机溶剂和水的体积比为 1:5;

和/或, 在方法 3 中, 所述良溶剂为 N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、乙二醇二甲醚中的一种, 反溶剂为水、甲苯、二氯甲烷、乙醚中的一种; 进一步优选, 所述良溶剂为 N,N-二甲基甲酰胺, 所述反溶剂为水;

和/或, 在方法 3 中, 所述良溶剂和反溶剂的体积比为 1:1-1:10; 进一步优选, 所述良溶剂和反溶剂的体积比为 1:1;

和/或, 在方法 4 中, 所述良溶剂为 N,N-二甲基甲酰胺、异丙醇中的一种, 所述反溶剂为氯仿、甲苯、水中的一种; 进一步优选, 所述良溶剂为 N,N-二甲基甲酰胺, 所述反溶剂为氯仿;

和/或, 在方法 4 中, 所述良溶剂和反溶剂的体积比为 1:1-1:10; 进一步优选, 所述良溶剂和反溶剂的体积比为 1:1;

和/或, 在方法 5 中, 所述反溶剂为水, 良溶剂为 N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、乙醇、乙二醇甲醚中的一种; 进一步优选, 所述反溶剂为水, 良溶剂为 N,N-二甲基甲酰胺;

和/或, 在方法 5 中, 所述反溶剂和良溶剂的体积比为 1:0.8-1:1; 进一步优选, 所述反溶剂和良溶剂的体积比为 1:0.8;

在方法 1 中, 所述单一溶剂为乙酸异丙酯、N,N-二甲基甲酰胺中的一种; 进一步优选, 所述单一溶剂为 N,N-二甲基甲酰胺;

和/或, 在方法 1 中, 所述析出固体的温度为室温;

和/或, 在方法 2 中, 所述悬浮温度为 20-60°C; 进一步优选, 所述悬浮温度为 25°C;

和/或, 在方法 3 中, 所述滴加温度为 15-50°C; 进一步优选, 所述滴加温度为 25°C;

和/或, 在方法 4 中, 所述滴加温度为 15-50°C; 进一步优选, 所述滴加温度为 25°C;

和/或, 在方法 5 中, 所述冷却温度为-15-4°C。

本公开涉及制备具有至少一个晶型 N, 尤其是纯晶型 N 特征的 7,8-二羟基黄酮的方法。所述方法可以是例如:

在方法 1 中, 所述单一溶剂为甲醇;

和/或, 在方法 1 中, 所述单一溶剂与 7,8-二羟基黄酮的体积质量比为 5-500mL/g; 进一步优选, 所述单一溶剂与 7,8-二羟基黄酮的体积质量比为 5mL/g

和/或, 在方法 1 中, 所述析出固体的方式采用溶剂挥发的方式使固体析出;

和/或，在方法 2 中，所述单一溶剂为甲醇；所述二元溶剂为甲醇和水的组合；

和/或，在方法 2 中，所述二元溶剂中，甲醇和水的体积比为 1:5-1:10；进一步优选，所述二元溶剂中，甲醇和水的体积比为 1:5；

和/或，在方法 3 中，所述良溶剂为乙醇，反溶剂为甲基叔丁基醚、甲苯中的一种；进一步优选，所述反溶剂为甲基叔丁基醚；

和/或，在方法 3 中，所述良溶剂和反溶剂的体积比为 1:1-1:10；进一步优选，所述良溶剂和反溶剂的体积比为 1:1；

和/或，在方法 4 中，所述良溶剂为乙醇，反溶剂为环己烷、正庚烷、水中的一种；进一步优选，所述反溶剂为环己烷；

和/或，在方法 4 中，所述良溶剂和反溶剂的体积比为 1:1-1:10；进一步优选，所述良溶剂和反溶剂的体积比为 1:1；

和/或，在方法 5 中，所述反溶剂为甲苯、乙酸异丙酯，4-甲基-2-戊酮，水，乙腈中的一种，良溶剂为乙醇、甲醇中的一种；进一步优选，所述反溶剂为甲苯，良溶剂为乙醇；

和/或，在方法 5 中，所述反溶剂和良溶剂的体积比为 1:0.8-1:1；进一步优选，所述反溶剂和良溶剂的体积比为 1:0.8；

和/或，在方法 1 中，所述单一溶剂为甲醇；

和/或，方法 1 中，所述析出固体的温度为室温；

和/或，方法 2 中，所述悬浮温度为 20-60°C；进一步优选，所述悬浮温度为 50°C；

和/或，方法 3 中，所述滴加温度为 15-50°C；进一步优选，所述滴加温度为 25°C；

和/或，方法 4 中，所述滴加温度为 15-50°C；进一步优选，所述滴加温度为 25°C；

和/或，方法 5 中，所述冷却温度为-15-4°C；进一步优选，所述冷却温度为 0°C。

在一个对比实施方案中，本公开提供了具有至少一个 A 晶型的 7,8-二羟基黄酮，晶型 A 的特征是其 X-射线衍射图，特征在于在约 $9.1\pm 0.2^\circ$ ， $17.2\pm 0.2^\circ$ ， $20.5\pm 0.2^\circ$ ， $27.3\pm 0.2^\circ$ 的 2θ 值处存在 X-射线衍射峰；晶型 A 为水合物。晶型 A 的 X-射线衍射图如图 19 所示。晶型 A 的特征 X-射线衍射峰的位置和其它 7,8-二羟基黄酮晶型的特征 X-射线衍射峰的位置一起显示在表 1 中。

一方面，晶型 A 在充分干燥下会转变成晶型 N，使其无法在干燥条件下长时间存在；另一方面，晶型 A 在加热到 130°C 会转变成带有晶型 F 的混晶，加热到 160°C 会转变成带有晶型 F 和晶型 J 的混晶。

在一个对比实施方案中，本公开提供了具有至少一个 B 晶型的 7,8-二羟基黄酮，晶型 B 的特征是其 X-射线衍射图，特征在于在约 $6.4\pm 0.2^\circ$ ， $9.4\pm 0.2^\circ$ ， $10.9\pm 0.2^\circ$ ， $12.8\pm 0.2^\circ$ ， $13.9\pm 0.2^\circ$ ， $17.2\pm 0.2^\circ$ ， $18.8\pm 0.2^\circ$ ， $20.4\pm 0.2^\circ$ ， $20.7\pm 0.2^\circ$ 的 2θ 值处存在 X-射线衍射峰；晶型 B 为含有少量吸附溶剂的无水物。晶型 B 的 X-射线衍射图如图 20 所示。晶型 B 的特征 X-射线衍射峰的位置和其它 7,8-二羟基黄酮晶型的特征 X-射线衍射峰的位置一起显示在表 1 中。

一方面，晶型 B 在常温尝试下会转变成晶型 C，使其无法在常温下长期存在；另一方面，晶型 B 再加热到 110°C 有少量晶型 J 的特征峰出现，在 180°C 会转变成带有晶型 F 和晶型 J 的混晶。

在一个对比实施方案中,本公开提供了具有至少一个 E 晶型的 7,8-二羟基黄酮,晶型 E 的特征是其 X-射线衍射图,特征在于在约 $14.2\pm0.2^\circ$, $16.3\pm0.2^\circ$, $20.3\pm0.2^\circ$, $23.3\pm0.2^\circ$, $24.2\pm0.2^\circ$, $27.3\pm0.2^\circ$ 的 2θ 值处存在 X-射线衍射峰;晶型 E 为水合物或二甲基亚砜溶剂合物。晶型 E 的 X-射线衍射图如图 21 所示。晶型 E 的特征 X-射线衍射峰的位置和其它 7,8-二羟基黄酮晶型的特征 X-射线衍射峰的位置一起显示在表 1 中。

晶型 E 在室温下会转变成晶型 N。

在一个对比实施方案中,本公开提供了具有至少一个 F 晶型的 7,8-二羟基黄酮,晶型 F 的特征是其 X-射线衍射图,特征在于在约 $6.0\pm0.2^\circ$, $15.9\pm0.2^\circ$, $17.2\pm0.2^\circ$, $19.2\pm0.2^\circ$, $26.9\pm0.2^\circ$ 的 2θ 值处存在 X-射线衍射峰;晶型 F 为含有少量吸附溶剂的无水物。晶型 F 的 X-射线衍射图如图 22 所示。晶型 F 的特征 X-射线衍射峰的位置和其它 7,8-二羟基黄酮晶型的特征 X-射线衍射峰的位置一起显示在表 1 中。

一方面,晶型 F 在室温下会转变成晶型 B,使其无法在室温下长期存在;另一方面,晶型 F 在加热到 220°C 会转变成晶型 J 和晶型 P 的混晶。

在一个对比实施方案中,本公开提供了具有至少一个 G 晶型的 7,8-二羟基黄酮,晶型 G 的特征是其 X-射线衍射图,特征在于在约 $11.6\pm0.2^\circ$, $18.5\pm0.2^\circ$, $35.4\pm0.2^\circ$ 的 2θ 值处存在 X-射线衍射峰;晶型 G 为水合物。晶型 G 的 X-射线衍射图如图 23 所示。晶型 G 的特征 X-射线衍射峰的位置和其它 7,8-二羟基黄酮晶型的特征 X-射线衍射峰的位置一起显示在表 1 中。

晶型 G 在加热到 140°C 会转变成会有少量晶型 J 的晶型 T。

在一个对比实施方案中,本公开提供了具有至少一个 H 晶型的 7,8-二羟基黄酮,晶型 H 的特征是其 X-射线衍射图,特征在于在约 $8.3\pm0.2^\circ$, $11.2\pm0.2^\circ$, $11.6\pm0.2^\circ$, $16.7\pm0.2^\circ$, $21.5\pm0.2^\circ$ 的 2θ 值处存在 X-射线衍射峰。晶型 H 的 X-射线衍射图如图 24 所示。晶型 H 的特征 X-射线衍射峰的位置和其它 7,8-二羟基黄酮晶型的特征 X-射线衍射峰的位置一起显示在表 1 中。

晶型 H 在室温下会转变成其他晶型,无法在室温下长期存在。

在一个对比实施方案中,本公开提供了具有至少一个 I 晶型的 7,8-二羟基黄酮,晶型 I 的特征是其 X-射线衍射图,特征在于在约 $10.5\pm0.2^\circ$, $17.0\pm0.2^\circ$, $20.5\pm0.2^\circ$ 的 2θ 值处存在 X-射线衍射峰。晶型 I 的 X-射线衍射图如图 25 所示。晶型 I 的特征 X-射线衍射峰的位置和其它 7,8-二羟基黄酮晶型的特征 X-射线衍射峰的位置一起显示在表 1 中。

在一个对比实施方案中,本公开提供了具有至少一个 J 晶型的 7,8-二羟基黄酮,晶型 J 的特征是其 X-射线衍射图,特征在于在约 $4.3\pm0.2^\circ$, $5.7\pm0.2^\circ$, $6.8\pm0.2^\circ$, $8.3\pm0.2^\circ$, $12.4\pm0.2^\circ$, $12.8\pm0.2^\circ$, $17.2\pm0.2^\circ$, $18.0\pm0.2^\circ$ 的 2θ 值处存在 X-射线衍射峰;晶型 J 为无水物。晶型 J 的 X-射线衍射图如图 26 所示。晶型 J 的特征 X-射线衍射峰的位置和其它 7,8-二羟基黄酮晶型的特征 X-射线衍射峰的位置一起显示在表 1 中。

在一个对比实施方案中,本公开提供了具有至少一个 K 晶型的 7,8-二羟基黄酮,晶型 K 的特征是其 X-射线衍射图,特征在于在约 $10.8\pm0.2^\circ$, $19.5\pm0.2^\circ$, $22.1\pm0.2^\circ$, $22.4\pm0.2^\circ$, $24.7\pm0.2^\circ$, $28.2\pm0.2^\circ$ 的 2θ 值处存在 X-射线衍射峰;晶型 K 为 1:1 的二氧六环溶剂合物。晶型 K 的 X-射线衍射图如图 27 所示。晶型 K 的特征 X-射线衍射峰的位置和其它 7,8-二羟基黄酮晶型的特征 X-射线衍射峰的位置一起显示在表 1 中。

晶型 K 在加热到 150°C 后冷却到室温会转变成晶型 F 和晶型 J 的混晶。

在一个对比实施方案中,本公开提供了具有至少一个 L 晶型的 7,8-二羟基黄酮,晶型 L 的特征是其 X-射线衍射图,特征在于在约 $10.6\pm0.2^\circ$, $11.3\pm0.2^\circ$, $12.0\pm0.2^\circ$, $15.5\pm0.2^\circ$, $17.7\pm0.2^\circ$, $19.5\pm0.2^\circ$, $22.6\pm0.2^\circ$ 的 2θ 值处存在 X-射线衍射峰;晶型 L 的 X-射线衍射图如图 28 所示。晶型 L 的特征 X-射线衍射峰的位置和其它 7,8-二羟基黄酮晶型的特征 X-射线衍射峰的位置一起显示在表 1 中。

在一个对比实施方案中,本公开提供了具有至少一个 M 晶型的 7,8-二羟基黄酮,晶型 M 的特征是其 X-射线衍射图,特征在于在约 $8.5\pm0.2^\circ$, $14.8\pm0.2^\circ$, $16.5\pm0.2^\circ$, $19.0\pm0.2^\circ$ 的 2θ 值处存在 X-射线衍射峰;晶型 M 为丙酮溶剂合物。晶型 M 的 X-射线衍射图如图 29 所示。晶型 M 的特征 X-射线衍射峰的位置和其它 7,8-二羟基黄酮晶型的特征 X-射线衍射峰的位置一起显示在表 1 中。

晶型 M 在室温下会转变成晶型 C,无法在室温下长期存在。

在一个对比实施方案中,本公开提供了具有至少一个 O 晶型的 7,8-二羟基黄酮,晶型 O 的特征是其 X-射线衍射图,特征在于在约 $3.4\pm0.2^\circ$, $5.9\pm0.2^\circ$, $8.9\pm0.2^\circ$, $10.9\pm0.2^\circ$, $11.7\pm0.2^\circ$, $13.6\pm0.2^\circ$, $14.1\pm0.2^\circ$, $15.2\pm0.2^\circ$, $20.4\pm0.2^\circ$, $20.7\pm0.2^\circ$ 的 2θ 值处存在 X-射线衍射峰;晶型 O 为有少量溶剂残留的无水物或氯仿溶剂合物。晶型 O 的 X-射线衍射图如图 30 所示。晶型 O 的特征 X-射线衍射峰的位置和其它 7,8-二羟基黄酮晶型的特征 X-射线衍射峰的位置一起显示在表 1 中。

晶型 O 在室温下会转变成晶型 C,无法在室温下长期存在。

在一个对比实施方案中,本公开提供了具有至少一个 Q 晶型的 7,8-二羟基黄酮,晶型 Q 的特征是其 X-射线衍射图,特征在于在约 $3.6\pm0.2^\circ$, $7.7\pm0.2^\circ$, $12.1\pm0.2^\circ$, $13.0\pm0.2^\circ$, $16.6\pm0.2^\circ$, $20.2\pm0.2^\circ$ 的 2θ 值处存在 X-射线衍射峰;晶型 Q 的 X-射线衍射图如图 31 所示。晶型 Q 的特征 X-射线衍射峰的位置和其它 7,8-二羟基黄酮晶型的特征 X-射线衍射峰的位置一起显示在表 1 中。

晶型 Q 在室温下会转变成晶型 C,无法在室温下长期存在。

在一个对比实施方案中,本公开提供了具有至少一个 R 晶型的 7,8-二羟基黄酮,晶型 R 的特征是其 X-射线衍射图,特征在于在约 2θ 值处存在 X-射线衍射峰;晶型 R 的 X-射线衍射图如图 32 所示。晶型 R 的特征 X-射线衍射峰的位置和其它 7,8-二羟基黄酮晶型的特征 X-射线衍射峰的位置一起显示在表 1 中。

晶型 R 仅能够在晶型 N 加热到 100°C 得到,无法在室温下长期存在。

在一个对比实施方案中,本公开提供了具有至少一个 S 晶型的 7,8-二羟基黄酮,晶型 S 的特征是其 X-射线衍射图,特征在于在约 $8.6\pm0.2^\circ$, $17.3\pm0.2^\circ$, $22.6\pm0.2^\circ$ 的 2θ 值处存在 X-射线衍射峰;晶型 S 的 X-射线衍射图如图 33 所示。晶型 S 的特征 X-射线衍射峰的位置和其它 7,8-二羟基黄酮晶型的特征 X-射线衍射峰的位置一起显示在表 1 中。

晶型 S 在室温下会转变成晶型 C,无法在室温下长期存在。

在一个对比实施方案中,本公开还提供了具有至少一个 T 晶型的 7,8-二羟基黄酮,晶型 T 的特征是其 X-射线衍射图,特征在于在约 $9.3\pm0.2^\circ$, $13.0\pm0.2^\circ$, $15.4\pm0.2^\circ$, $23.8\pm0.2^\circ$ 的 2θ 值处存在 X-射线衍射峰;晶型 T 的 X-射线衍射图如图 34 所示。晶型 T 的特征 X-射线衍射峰的位置和其它 7,8-二羟基黄酮晶型的特征 X-射线衍射峰的位置一起显示在表 1 中。

晶型 T 只能在晶型 G 加热到 140°C 得到,无法在室温下长期存在。

表 1

晶型	X-射线衍射峰（2θ 度数）									
A	9.1	17.2	20.5	27.3						
B	6.4	9.4	10.9	12.8	13.9	17.2	18.8	20.4	20.7	
C	5.6	9.5	11.1	15.5	15.6	21.0	24.3	25.5	27.0	28.3
E	14.2	16.3	20.3	23.3	24.2	27.3				
F	6.0	15.9	17.2	19.2	26.9					
G	11.6	18.5	35.4							
H	8.3	11.2	11.6	16.7	21.5					
I	10.5	17.0	20.5							
J	4.3	5.7	6.8	8.3	12.4	12.8	17.2	18.0		
K	10.8	19.5	22.1	22.4	24.7	28.2				
L	10.6	11.3	12.0	15.5	17.7	19.5	22.6			
M	8.5	14.8	16.5	19.0						
N	9.3	12.3	21.1	23.8	24.6	26.6				
O	3.4	5.9	8.9	10.9	11.7	13.6	14.1	15.2	20.4	20.7
P	8.3	25.0	25.9	27.4	31.4					
Q	3.6	7.7	12.1	13.0	16.6	20.2				
R	9.7	10.8	12.4	12.8	23.2					
S	8.6	17.3	22.6							
T	9.3	13.0	15.4	23.8						

在一个实施方案中，本公开提供了一种药物组合物，所述药物组合包含 7,8-二羟基黄酮晶型 P 和至少一种药学上可接受的赋形剂。优选所述药物组合物为口服固体剂型。

在一个实施方案中，按照标准配置方法制备片剂，发现片剂中晶型 P 在光照、高温、高湿等严苛条件下可以稳定存在 6 个月。片剂中 7,8-二羟基黄酮晶型 P 的稳定性不受具体剂型的限制。

在一个实施方案中，按照标准配置方法制备片剂，发现片剂中晶型 P 具有更好的溶出度。

在一个实施方案中，本公开还提供了一种药物组合物，所述药物组合包含 7,8-二羟基黄酮晶型 C 和至少一种药学上可接受的赋形剂。优选所述药物组合物为口服固体剂型。

在一个实施方案中，按照标准配置方法制备片剂，发现片剂中晶型 C 在光照、高温、高湿等严苛条件下可以稳定存在 6 个月。片剂中 7,8-二羟基黄酮晶型 C 的稳定性不受具体剂型的限制。

在一个实施方案中，本公开还提供了一种药物组合物，所述药物组合包含 7,8-二羟基黄酮晶型 N 和至少一种药学上可接受的赋形剂。优选所述药物组合物为口服固体剂型。

在一个实施方案中，本公开提供的药物组合含有一种或多种本文所描述 7,8-二羟基黄酮的多晶型物。除了活性成分外，本公开的药物组合还可以有一种或多种赋形剂。可以向组合物中加入各种赋形剂以实现不同的目的。

填充剂增加固体药用组合物的体积并可使患者和护理人员易于使用含所述组合物的药用剂型。用于固体组合物的填充剂包括,例如微晶纤维素、超细纤维素、乳糖、淀粉、预胶化淀粉、碳酸钙、硫酸钙、糖、葡萄糖结合剂、糊精、葡萄糖、磷酸氢钙二水合物、磷酸钙、高岭土、碳酸镁、氧化镁、麦芽糖糊精、甘露醇、聚甲基丙烯酸酯、氯化钾、粉状纤维素、氯化钠、山梨醇和滑石粉。

压制成片剂等剂型的固体药用组合物可包括赋形剂,所述赋形剂的作用包括在压制后帮助所述活性成分与其他赋形剂粘合在一起。固体药用组合物的粘合剂包括聚维酮、阿拉伯胶、藻酸、卡波姆、羧甲基纤维素钠、糊精、乙基纤维素、明胶、瓜尔胶、氢化植物油、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、液体葡萄糖、硅酸铝镁、麦芽糖糊精、甲基纤维素、聚甲基丙烯酸酯、聚乙烯吡咯烷酮、预胶化淀粉、藻酸钠和淀粉。

通过加入崩解剂可以提高所压制固体药用组合物在患者胃中的溶出速率。崩解剂包括羧甲基淀粉钠、藻酸、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、胶体二氧化硅、交联羧甲基纤维素钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、瓜尔胶、硅酸铝镁、甲基纤维素、微晶纤维素、聚克立林钾、粉状纤维素、预胶化淀粉、藻酸钠、羟基乙酸淀粉钠和淀粉。

将分状组合物压制成型如片剂时,所述组合物经受来自冲模和冲头的压力。某些赋形剂和活性成分具有吸附在冲头和冲模表面的趋势,这种趋势可导致产品产生凹陷和其他表面不规则。可将润滑剂加入所述组合物以减少吸附和使产品容易脱离冲模。润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、甘油单硬脂酸酯、棕榈酸硬脂酸甘油酯、氢化蓖麻油、氢化植物油、矿物油、聚乙二醇、苯甲酸钠、十二烷基硫酸钠、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸、滑石粉及硬脂酸锌。

本公开提供的药物组合物固体剂型可以为例如片剂、散剂、胶囊剂、栓剂、小药囊剂、药片剂、锭剂、液体糖浆剂、混悬剂等。在一个实施方案中,本公开的剂型为片剂。

在一个方面,本公开还提供了一种治疗与酪氨酸激酶受体 B (Tyrosine Kinase receptor B, TrkB) 信号通路异常相关的疾病例如中枢神经损伤、外周神经损伤、神经退行性病变、精神类疾病、遗传性神经功能障碍、眼科疾病、代谢性疾病、疼痛、心血管疾病、肿瘤、或其它相关疾病的方法,其包括向受试者施用本公开的 7,8-二羟基黄酮晶型和至少一种药学上可接受的赋形剂。在一个实施方案中,与 TrkB 信号通路异常相关的疾病是 TrkB 低表达或激活不足导致的疾病。本领域已知 7,8-二羟基黄酮可作为 TrkB 的特异性小分子激动剂,激活 TrkB 下游的信号通路。

在一个方面,公开提供了一种治疗或预防创伤性脑损伤或老龄化相关认知能力下降的方法,其包括向受试者施用所述的 7,8-二羟基黄酮晶型。

在一个方面,公开提供了 7,8-二羟基黄酮晶型 P、7,8-二羟基黄酮晶型 C、或 7,8-二羟基黄酮晶型 N,其用于治疗或预防创伤性脑损伤或老龄化相关认知能力下降。

在一个方面,公开提供了 7,8-二羟基黄酮晶型 P、7,8-二羟基黄酮晶型 C、和/或 7,8-二羟基黄酮晶型 N 在制备用于治疗或预防创伤性脑损伤或老龄化相关认知能力下降的药物中的用途。本领域技术人员知晓,X-射线粉末衍射的峰强度和/或峰情况可能会因为实验条件不同而不同。同时由于仪器不同的精确度,测得的 2 θ 值可有约 ± 0.2 度的误差。而峰的相对强度值比峰的位置更依赖于所测定样品的某些性质,如晶体的尺寸大小,纯度高低,因此测得的峰强度可能出现约

±20%的偏差。尽管存在试验误差、仪器误差和取向优先等，本领域技术人员还是可以从本公开提供的 X 射粉末衍射数据获得足够的鉴别各个晶型的信息。

本公开中，所用表达语“至少具有一个‘#’晶型”（其中‘#’为字母）是指 7,8-二羟基黄酮至少具有晶型‘#’X-射线特征峰。

本公开中，“溶剂挥发的方式”是指在晶型领域中常用的析晶方式，其通过溶液的不断挥发，使溶液由不饱和达到过饱和状态，使得晶体析出。

在不违背本领域常识的基础上，上述各优选条件，可任意组合。

除非另外说明，本公开所用试剂和原料均市售可得。

实施例

下面通过实施例的方式进一步说明本发明，但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，按照常规方法和条件，或按照商品说明书选择。

测试方法

核磁分析（1H NMR）

将若干毫克固体样品溶解于二甲基亚砜-d₆ 溶剂中，在 Bruker AVANCE NEO 400（Bruker，GER）上进行核磁分析。

X-射线粉末衍射（XRPD）

实验所得固体样品用 X 射线粉末衍射仪 Bruker D8 Advance（Bruker，GER）进行分析。2θ 扫描角度从 3°到 45°，扫描步长为 0.02°，曝光时间为 0.08 秒。测试样品时光管电压和电流分别为 40 kV 和 40 mA，样品盘为零背景样品盘。

热重分析（TGA）

热重分析仪的型号为 TA Discovery 55（TA，US）。将 2-5 mg 样品置于已平衡的开口铝制样品盘中，在 TGA 加热炉内自动称量。样品以 10℃/min 的速率加热至最终温度，样品处氮气吹扫速度为 60 mL/min，天平处氮气吹扫速度为 40 mL/min。

差式扫描量热分析（DSC）

差示扫描量热分析仪的型号为 TA Discovery 2500（TA，US）。1-2 mg 样品经精确称重后置于扎孔的 DSC Tzero 样品盘中，以 10℃/min 的速率加热至最终温度，炉内氮气吹扫速度为 50 mL/min。

动态水分吸附分析（DVS）

动态水分吸脱附分析采用 DVS Intrinsic（SMS，UK）进行测定。测试采用梯度模式，湿度变化为 50%-95%-0%-50%，在 0%至 90%范围内每个梯度的湿度变化量为 10%，梯度终点采用 dm/dt 方式进行判断，以 dm/dt 小于 0.002%并维持 10 分钟为梯度终点。测试完成后，对样品进行 XRPD 分析确认固体形态是否发生变化。判断标准如表 2 所示：

表 2

引湿性分类	引湿增重
潮解	吸收足量水分形成液体
极具引湿性	引湿增重不小于 15%
有引湿性	引湿增重小于 15%但不小于 2%
略有引湿性	引湿增重小于 2%但不小于 0.2%
无货几乎无引湿性	引湿增重小于 0.2%

偏光显微镜分析 (PLM)

偏光显微镜的型号为 Nikon Ci-POL (Nikon, JPN)。将少量样品放置在载玻片上,选择合适的镜头观察样品形貌。

实施例 1 7,8-二羟基黄酮的晶型 P 的制备

在 1.0mL 乙醇和 1.0mL 乙酸乙酯中加入 20.0mg 7,8-二羟基黄酮,直至形成悬浮液,在 50°C 悬浮搅拌 7 天后,将悬浮液离心分离,并将固体室温真空干燥;

经 XRPD 检测,其以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射,在 $4.1\pm0.2^\circ$, $6.2\pm0.2^\circ$, $7.0\pm0.2^\circ$, $7.3\pm0.2^\circ$, $7.9\pm0.2^\circ$, $8.3\pm0.2^\circ$, $11.0\pm0.2^\circ$, $12.5\pm0.2^\circ$, $13.6\pm0.2^\circ$, $14.0\pm0.2^\circ$, $15.8\pm0.2^\circ$, $16.6\pm0.2^\circ$, $17.2\pm0.2^\circ$, $18.4\pm0.2^\circ$, $18.7\pm0.2^\circ$, $19.4\pm0.2^\circ$, $20.8\pm0.2^\circ$, $21.4\pm0.2^\circ$, $22.8\pm0.2^\circ$, $24.1\pm0.2^\circ$, $25.0\pm0.2^\circ$, $25.9\pm0.2^\circ$, $27.0\pm0.2^\circ$, $27.4\pm0.2^\circ$, $31.2\pm0.2^\circ$, $31.4\pm0.2^\circ$, $33.7\pm0.2^\circ$ 有衍射峰,其 XRPD 图谱如图 1 所示。

经 ^1H NMR 检测,未发现明显溶剂残留峰,表明 7,8-二羟基黄酮的晶型 P 不为溶剂合物,其 ^1H NMR 图谱如图 12 所示。

经 TGA 检测,7,8-二羟基黄酮的晶型 P 无明显失重,其 TGA 图谱如图 4 所示。

经 DSC 检测,7,8-二羟基黄酮的晶型 P 无对应失重的吸热信号,其 DSC 图谱如图 4 所示。

经 DVS 检测,7,8-二羟基黄酮的晶型 P 动态水分吸附图中,在 0%-95% 相对湿度范围内增重小于 0.1%,其 DVS 图谱如图 5 所示。

经 PLM 检测,7,8-二羟基黄酮的晶型 P 为细小颗粒,粒径普遍小于 $20\mu\text{m}$,其 PLM 图谱如图 11 所示。

实施例 2 7,8-二羟基黄酮的晶型 C 的制备

称取 20 mg 左右原料,加入 EP 管中,室温下 ($\sim 25^\circ\text{C}$) 逐次加入一定量溶剂,搅拌并超声溶液直到固体完全溶解。所得澄清溶液在室温敞口静置,直至溶剂完全挥发或大部分挥发得到固体;

经 XRPD 检测,其以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射,在 $5.6\pm0.2^\circ$, $9.5\pm0.2^\circ$, $11.1\pm0.2^\circ$, $12.7\pm0.2^\circ$, $13.5\pm0.2^\circ$, $13.7\pm0.2^\circ$, $15.5\pm0.2^\circ$, $16.0\pm0.2^\circ$, $16.3\pm0.2^\circ$, $16.6\pm0.2^\circ$, $16.9\pm0.2^\circ$, $17.4\pm0.2^\circ$, $18.3\pm0.2^\circ$, $18.9\pm0.2^\circ$, $19.2\pm0.2^\circ$, $19.4\pm0.2^\circ$, $20.4\pm0.2^\circ$, $20.8\pm0.2^\circ$, $21.0\pm0.2^\circ$, $21.9\pm0.2^\circ$, $22.2\pm0.2^\circ$, $23.2\pm0.2^\circ$, $23.4\pm0.2^\circ$, $24.1\pm0.2^\circ$, $24.3\pm0.2^\circ$, $25.0\pm0.2^\circ$, $25.2\pm0.2^\circ$, $25.5\pm0.2^\circ$, $25.8\pm0.2^\circ$, $27.0\pm0.2^\circ$, $27.3\pm0.2^\circ$, $27.6\pm0.2^\circ$, $27.9\pm0.2^\circ$, $28.3\pm0.2^\circ$, $28.6\pm0.2^\circ$, $28.9\pm0.2^\circ$, $29.7\pm0.2^\circ$, $30.4\pm0.2^\circ$, $30.7\pm0.2^\circ$, $31.7\pm0.2^\circ$, $33.2\pm0.2^\circ$, $33.6\pm0.2^\circ$, $34.3\pm0.2^\circ$, $34.5\pm0.2^\circ$, $34.6\pm0.2^\circ$, $35.1\pm0.2^\circ$, $35.7\pm0.2^\circ$, $36.3\pm0.2^\circ$, $37.7\pm0.2^\circ$, $39.8\pm0.2^\circ$, $42.6\pm0.2^\circ$, $44.5\pm0.2^\circ$ 有衍射峰,其 XRPD 图谱如图 2 所示。

经 ^1H NMR 检测,未发现明显溶剂残留峰,表明 7,8-二羟基黄酮的晶型 C 不为溶剂合物,其 ^1H NMR 图谱如图 15 所示。

经 TGA 检测,7,8-二羟基黄酮的晶型 C 在 150°C 处失重的质量占失重前的质量的 3.7%,此处的失重为水合物晶型中水分的重量,其 TGA 图谱如图 6 所示。

经 DSC 检测,7,8-二羟基黄酮的晶型 C 在 100°C 至 160°C 有对应失重的吸热信号, 247°C 有熔融吸热峰,其 DSC 图谱如图 6 所示。

经 DVS 检测,7,8-二羟基黄酮的晶型 C 动态水分吸附图中,在 0%-95% 相对湿度范围内增重小于 0.1%,其 DVS 图谱如图 7 所示。

经 PLM 检测, 7,8-二羟基黄酮的晶型 C 为细小颗粒, 粒径普遍小于 5 μm , 其 PLM 图谱如图 14 所示。

实施例 3 7,8-二羟基黄酮的晶型 N 的制备

在 1.0mL 甲醇中加入 20.0mg 7,8-二羟基黄酮, 直至形成悬浮液, 在 50°C 悬浮搅拌 7 天后, 将悬浮液离心分离, 并将固体室温真空干燥;

经 XRPD 检测, 其以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射, 在 $5.7\pm0.2^\circ$, $9.3\pm0.2^\circ$, $11.1\pm0.2^\circ$, $11.4\pm0.2^\circ$, $11.9\pm0.2^\circ$, $12.3\pm0.2^\circ$, $13.1\pm0.2^\circ$, $14.2\pm0.2^\circ$, $14.9\pm0.2^\circ$, $15.9\pm0.2^\circ$, $16.8\pm0.2^\circ$, $17.1\pm0.2^\circ$, $17.7\pm0.2^\circ$, $18.7\pm0.2^\circ$, $18.9\pm0.2^\circ$, $19.2\pm0.2^\circ$, $20.2\pm0.2^\circ$, $20.7\pm0.2^\circ$, $21.1\pm0.2^\circ$, $22.1\pm0.2^\circ$, $22.4\pm0.2^\circ$, $23.1\pm0.2^\circ$, $23.2\pm0.2^\circ$, $23.4\pm0.2^\circ$, $23.8\pm0.2^\circ$, $24.6\pm0.2^\circ$, $25.2\pm0.2^\circ$, $25.7\pm0.2^\circ$, $26.3\pm0.2^\circ$, $26.6\pm0.2^\circ$, $26.9\pm0.2^\circ$, $27.3\pm0.2^\circ$, $28.9\pm0.2^\circ$, $28.0\pm0.2^\circ$, $29.0\pm0.2^\circ$, $29.4\pm0.2^\circ$, $29.6\pm0.2^\circ$, $30.4\pm0.2^\circ$, $31.3\pm0.2^\circ$, $31.9\pm0.2^\circ$, $32.1\pm0.2^\circ$, $32.4\pm0.2^\circ$, $35.0\pm0.2^\circ$, $35.4\pm0.2^\circ$, $36.2\pm0.2^\circ$, $36.8\pm0.2^\circ$, $38.2\pm0.2^\circ$, $38.4\pm0.2^\circ$, $38.6\pm0.2^\circ$, $38.9\pm0.2^\circ$, $41.0\pm0.2^\circ$, $41.4\pm0.2^\circ$, $42.0\pm0.2^\circ$, $43.9\pm0.2^\circ$ 有衍射峰, 其 XRPD 图谱如图 3 所示。

经 ^1H NMR 检测, 未发现明显溶剂残留峰, 表明 7,8-二羟基黄酮的晶型 N 不为溶剂合物, 其 ^1H NMR 图谱如图 18 所示。

经 TGA 检测, 7,8-二羟基黄酮的晶型 N 在 40°C 至 80°C 处失重的质量占失重前的质量的 6.3%, 此处的失重为水合物晶型中水分的重量, 其 TGA 图谱如图 8 所示。

经 DSC 检测, 7,8-二羟基黄酮的晶型 N 在 100°C 有对应失重的吸热峰, 136°C 和 169°C 分别有放热信号, 其 DSC 图谱如图 8 所示。

经 DVS 检测, 7,8-二羟基黄酮的晶型 N 动态水分吸附图中, 在 0%-95% 相对湿度范围内增重小于 0.1%, 其 DVS 图谱如图 9 所示。

经 PLM 检测, 7,8-二羟基黄酮的晶型 N 为细小颗粒, 粒径普遍小于 20 μm , 其 PLM 图谱如图 17 所示。

对比实施例 1 7,8-二羟基黄酮的晶型 A 的制备

在 2.0mL 乙醇中加入 20.0mg 7,8-二羟基黄酮, 直至形成悬浮液, 在室温悬浮搅拌 7 天后, 将悬浮液离心分离, 并将固体室温真空干燥;

经 XRPD 检测, 其以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射, 在 $5.6\pm0.2^\circ$, $9.1\pm0.2^\circ$, $11.7\pm0.2^\circ$, $12.0\pm0.2^\circ$, $12.2\pm0.2^\circ$, $16.4\pm0.2^\circ$, $17.2\pm0.2^\circ$, $18.2\pm0.2^\circ$, $18.5\pm0.2^\circ$, $20.4\pm0.2^\circ$, $20.5\pm0.2^\circ$, $21.0\pm0.2^\circ$, $23.5\pm0.2^\circ$, $26.1\pm0.2^\circ$, $27.3\pm0.2^\circ$, $27.8\pm0.2^\circ$, $35.3\pm0.2^\circ$, $41.1\pm0.2^\circ$ 有衍射峰, 其 XRPD 图谱如图 19 所示。

对比实施例 2 7,8-二羟基黄酮的晶型 B 的制备

在 9.0mL 甲酸乙酯中加入 40.0mg 7,8-二羟基黄酮, 直至形成悬浮液, 在室温悬浮搅拌 7 天后, 将悬浮液离心分离, 并将固体室温真空干燥;

经 XRPD 检测, 其以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射, 在 $3.1\pm0.2^\circ$, $3.4\pm0.2^\circ$, $3.7\pm0.2^\circ$, $5.5\pm0.2^\circ$, $5.9\pm0.2^\circ$, $6.4\pm0.2^\circ$, $7.3\pm0.2^\circ$, $8.2\pm0.2^\circ$, $8.5\pm0.2^\circ$, $9.4\pm0.2^\circ$, $9.8\pm0.2^\circ$, $10.3\pm0.2^\circ$, $10.9\pm0.2^\circ$, $11.2\pm0.2^\circ$, $11.8\pm0.2^\circ$, $12.8\pm0.2^\circ$, $13.4\pm0.2^\circ$, $13.9\pm0.2^\circ$, $14.2\pm0.2^\circ$, $14.8\pm0.2^\circ$, $15.2\pm0.2^\circ$, $15.7\pm0.2^\circ$, $16.3\pm0.2^\circ$, $16.7\pm0.2^\circ$, $17.2\pm0.2^\circ$, $17.9\pm0.2^\circ$, $18.8\pm0.2^\circ$, $19.3\pm0.2^\circ$, $19.8\pm0.2^\circ$, $20.4\pm0.2^\circ$, $20.7\pm0.2^\circ$, $22.1\pm0.2^\circ$, $22.2\pm0.2^\circ$, $22.5\pm0.2^\circ$, $23.7\pm0.2^\circ$, $24.2\pm0.2^\circ$, $24.9\pm0.2^\circ$, $25.3\pm0.2^\circ$, $26.0\pm0.2^\circ$,

26.7 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$, 27.8 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$, 28.1 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$, 28.3 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$, 29.0 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$, 30.2 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$, 32.5 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$, 34.7 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$, 41.46 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 有衍射峰, 其 XRPD 图谱如图 20 所示。

对比实施例 3 7,8-二羟基黄酮的晶型 E 的制备

称取 20 mg 左右原料，加入 EP 管中，室温下 (~25℃) 加入 2mL 乙二醇二甲醚，搅拌并超声溶液直到固体完全溶解。所得澄清溶液在室温敞口静置，直至溶剂完全挥发或大部分挥发得到固体；

经 XRPD 检测, 其以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射, 在 $5.6\pm 0.2^\circ$, $8.9\pm 0.2^\circ$, $11.1\pm 0.2^\circ$, $11.6\pm 0.2^\circ$, $11.9\pm 0.2^\circ$, $12.1\pm 0.2^\circ$, $13.5\pm 0.2^\circ$, $14.0\pm 0.2^\circ$, $14.2\pm 0.2^\circ$, $15.8\pm 0.2^\circ$, $16.3\pm 0.2^\circ$, $16.6\pm 0.2^\circ$, $17.0\pm 0.2^\circ$, $17.3\pm 0.2^\circ$, $17.9\pm 0.2^\circ$, $18.3\pm 0.2^\circ$, $18.6\pm 0.2^\circ$, $18.8\pm 0.2^\circ$, $19.0\pm 0.2^\circ$, $19.3\pm 0.2^\circ$, $20.3\pm 0.2^\circ$, $21.2\pm 0.2^\circ$, $21.7\pm 0.2^\circ$, $22.0\pm 0.2^\circ$, $22.3\pm 0.2^\circ$, $22.6\pm 0.2^\circ$, $23.3\pm 0.2^\circ$, $23.8\pm 0.2^\circ$, $24.2\pm 0.2^\circ$, $25.0\pm 0.2^\circ$, $25.4\pm 0.2^\circ$, $25.8\pm 0.2^\circ$, $26.5\pm 0.2^\circ$, $26.9\pm 0.2^\circ$, $27.3\pm 0.2^\circ$, $27.8\pm 0.2^\circ$, $28.1\pm 0.2^\circ$, $28.6\pm 0.2^\circ$, $29.2\pm 0.2^\circ$, $29.7\pm 0.2^\circ$, $30.7\pm 0.2^\circ$, $31.8\pm 0.2^\circ$, $31.9\pm 0.2^\circ$, $34.0\pm 0.2^\circ$, $34.8\pm 0.2^\circ$, $34.9\pm 0.2^\circ$, $35.5\pm 0.2^\circ$, $36.2\pm 0.2^\circ$, $37.6\pm 0.2^\circ$, $39.5\pm 0.2^\circ$, $40.6\pm 0.2^\circ$, $42.6\pm 0.2^\circ$, $43.2\pm 0.2^\circ$ 有衍射峰, 其 XRPD 图谱如图 21 所示。

对比实施例 4 7.8-二羟基黄酮的晶型 F 的制备

在 10.0mL 乙腈中加入 20.0mg 7,8-二羟基黄酮, 直至形成悬浮液, 在室温悬浮搅拌 7 天后, 将悬浮液离心分离, 并将固体室温真空干燥;

经 XRPD 检测, 其以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射, 在 $6.0\pm 0.2^\circ$, $10.3\pm 0.2^\circ$, $12.0\pm 0.2^\circ$, $12.3\pm 0.2^\circ$, $13.7\pm 0.2^\circ$, $15.0\pm 0.2^\circ$, $15.9\pm 0.2^\circ$, $17.2\pm 0.2^\circ$, $18.2\pm 0.2^\circ$, $19.2\pm 0.2^\circ$, $20.9\pm 0.2^\circ$, $21.9\pm 0.2^\circ$, $22.7\pm 0.2^\circ$, $24.2\pm 0.2^\circ$, $24.7\pm 0.2^\circ$, $25.5\pm 0.2^\circ$, $26.2\pm 0.2^\circ$, $26.9\pm 0.2^\circ$, $27.6\pm 0.2^\circ$, $28.2\pm 0.2^\circ$, $29.5\pm 0.2^\circ$, $30.1\pm 0.2^\circ$, $31.0\pm 0.2^\circ$, $32.0\pm 0.2^\circ$, $33.3\pm 0.2^\circ$, $33.7\pm 0.2^\circ$, $35.5\pm 0.2^\circ$, $36.4\pm 0.2^\circ$, $36.9\pm 0.2^\circ$, $38.0\pm 0.2^\circ$, $38.5\pm 0.2^\circ$ 有衍射峰, 其 XRPD 图谱如图 22 所示。

对比实施例 5 7,8-二羟基黄酮的晶型 G 的制备

称取 160mg 7,8-二羟基黄酮, 室温下滴加 11mL 乙二醇二甲醚使样品完全溶解; 取 1.3mL 溶液, 将溶液滴加至 6.5mL 水中。搅拌 15 min 至 1h 后将析出的固体离心分离后, 并将固体室温真空干燥。

经 XRPD 检测, 其以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射, 在 $11.6\pm 0.2^\circ$, $12.1\pm 0.2^\circ$, $13.1\pm 0.2^\circ$, $13.5\pm 0.2^\circ$, $16.8\pm 0.2^\circ$, $18.5\pm 0.2^\circ$, $20.3\pm 0.2^\circ$, $21.3\pm 0.2^\circ$, $21.7\pm 0.2^\circ$, $22.9\pm 0.2^\circ$, $23.4\pm 0.2^\circ$, $24.2\pm 0.2^\circ$, $24.7\pm 0.2^\circ$, $26.5\pm 0.2^\circ$, $26.8\pm 0.2^\circ$, $28.2\pm 0.2^\circ$, $30.0\pm 0.2^\circ$, $31.9\pm 0.2^\circ$, $34.2\pm 0.2^\circ$, $35.4\pm 0.2^\circ$, $38.9\pm 0.2^\circ$, $42.0\pm 0.2^\circ$ 有衍射峰, 其 XRPD 图谱如图 23 所示。

对比实施例 6 7,8-二羟基黄酮的晶型 H 的制备

称取 160mg 7,8-二羟基黄酮，室温下滴加 11mL 乙二醇二甲醚使样品完全溶解；取 1.3mL 溶液，滴加入 1.0mL 正庚烷。室温搅拌 15 min 至 1h 后将析出的固体离心分离后，并将固体室温真空干燥。

经 XRPD 检测, 其以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射, 在 $7.2\pm 0.2^\circ$, $8.3\pm 0.2^\circ$, $8.8\pm 0.2^\circ$, $9.5\pm 0.2^\circ$, $10.2\pm 0.2^\circ$, $11.2\pm 0.2^\circ$, $11.6\pm 0.2^\circ$, $12.2\pm 0.2^\circ$, $12.4\pm 0.2^\circ$, $13.4\pm 0.2^\circ$, $13.7\pm 0.2^\circ$, $14.5\pm 0.2^\circ$, $14.9\pm 0.2^\circ$, $15.5\pm 0.2^\circ$, $16.2\pm 0.2^\circ$, $16.7\pm 0.2^\circ$, $18.4\pm 0.2^\circ$,

19.1±0.2°, 19.2±0.2°, 19.9±0.2°, 20.3±0.2°, 20.9±0.2°, 21.5±0.2°, 21.9±0.2°, 23.1±0.2°, 23.9±0.2°, 25.5±0.2°, 25.8±0.2°, 27.6±0.2°, 27.7±0.2°, 28.0±0.2°, 28.9±0.2°, 31.0±0.2°有衍射峰, 其 XRPD 图谱如图 24 所示。

对比实施例 7 7,8-二羟基黄酮的晶型 I 的制备

称取 160mg 7,8-二羟基黄酮, 室温下滴加 11mL 乙二醇二甲醚使样品完全溶解; 取 1.3mL 溶液, 滴加入 5.0mL 水。室温搅拌 15 min 至 1h 后将析出的固体离心分离后, 并将固体室温真空干燥。

经 XRPD 检测, 其以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射, 在 7.0±0.2°, 8.3±0.2°, 10.5±0.2°, 12.3±0.2°, 13.0±0.2°, 14.0±0.2°, 14.8±0.2°, 16.7±0.2°, 17.0±0.2°, 20.5±0.2°, 21.8±0.2°, 22.0±0.2°, 22.1±0.2°, 23.8±0.2°, 25.9±0.2°, 27.1±0.2°, 27.6±0.2°, 33.7±0.2°有衍射峰, 其 XRPD 图谱如图 25 所示。

对比实施例 8 7,8-二羟基黄酮的晶型 J 的制备

在 10.0mL 甲苯中加入 20.0mg 7,8-二羟基黄酮, 直至形成悬浮液, 在室温悬浮搅拌 7 天后, 将悬浮液离心分离, 并将固体室温真空干燥;

经 XRPD 检测, 其以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射, 在 4.3±0.2°, 5.7±0.2°, 6.8±0.2°, 8.3±0.2°, 10.6±0.2°, 10.8±0.2°, 11.4±0.2°, 12.4±0.2°, 12.8±0.2°, 13.9±0.2°, 15.1±0.2°, 16.0±0.2°, 16.7±0.2°, 17.1±0.2°, 18.0±0.2°, 19.2±0.2°, 20.1±0.2°, 20.5±0.2°, 21.2±0.2°, 21.7±0.2°, 22.9±0.2°, 24.0±0.2°, 24.2±0.2°, 25.1±0.2°, 26.3±0.2°, 26.9±0.2°, 28.0±0.2°, 28.6±0.2°, 32.1±0.2°有衍射峰, 其 XRPD 图谱如图 26 所示。

对比实施例 9 7,8-二羟基黄酮的晶型 K 的制备

在 2.0mL 二氧六环中加入 20.0mg 7,8-二羟基黄酮, 直至形成悬浮液, 在室温悬浮搅拌 7 天后, 将悬浮液离心分离, 并将固体室温真空干燥;

经 XRPD 检测, 其以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射, 在 9.9±0.2°, 10.8±0.2°, 12.0±0.2°, 12.4±0.2°, 13.4±0.2°, 14.3±0.2°, 14.7±0.2°, 15.7±0.2°, 17.5±0.2°, 17.9±0.2°, 19.5±0.2°, 20.4±0.2°, 20.7±0.2°, 20.9±0.2°, 22.1±0.2°, 22.4±0.2°, 23.4±0.2°, 23.9±0.2°, 24.7±0.2°, 25.8±0.2°, 26.3±0.2°, 27.3±0.2°, 27.4±0.2°, 28.1±0.2°, 28.7±0.2°, 29.6±0.2°, 30.4±0.2°, 31.0±0.2°, 31.4±0.2°, 31.9±0.2°, 32.4±0.2°, 33.1±0.2°, 33.7±0.2°, 34.2±0.2°, 34.8±0.2°, 35.4±0.2°, 36.2±0.2°, 37.0±0.2°, 37.8±0.2°, 38.8±0.2°, 39.6±0.2°, 40.9±0.2°, 43.8±0.2°, 44.8±0.2°有衍射峰, 其 XRPD 图谱如图 27 所示。

对比实施例 10 7,8-二羟基黄酮的晶型 L 的制备

在 10.0mL 甲酸甲酯中加入 20.0mg 7,8-二羟基黄酮, 直至形成悬浮液, 在室温悬浮搅拌 7 天后, 将悬浮液离心分离, 并将固体室温真空干燥;

经 XRPD 检测, 其以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射, 在 7.7±0.2°, 10.6±0.2°, 11.3±0.2°, 12.0±0.2°, 12.4±0.2°, 15.5±0.2°, 16.9±0.2°, 17.7±0.2°, 18.9±0.2°, 19.5±0.2°, 20.0±0.2°, 21.0±0.2°, 21.3±0.2°, 22.0±0.2°, 22.2±0.2°, 22.6±0.2°, 23.3±0.2°, 23.7±0.2°, 25.5±0.2°, 25.6±0.2°, 26.3±0.2°, 27.3±0.2°, 27.8±0.2°, 28.9±0.2°, 29.3±0.2°, 30.4±0.2°, 31.6±0.2°, 32.1±0.2°, 32.3±0.2°, 32.4±0.2°, 34.2±0.2°, 34.9±0.2°, 37.9±0.2°有衍射峰, 其 XRPD 图谱如图 28 所示。

对比实施例 11 7,8-二羟基黄酮的晶型 M 的制备

在 2.0mL 丙酮中加入 20.0mg 7,8-二羟基黄酮，直至形成悬浮液，在室温悬浮搅拌 7 天后，将悬浮液离心分离，并将固体室温真空干燥；

经 XRPD 检测，其以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射，在 $8.5\pm0.2^\circ$, $11.1\pm0.2^\circ$, $14.5\pm0.2^\circ$, $14.8\pm0.2^\circ$, $16.5\pm0.2^\circ$, $18.1\pm0.2^\circ$, $18.3\pm0.2^\circ$, $19.0\pm0.2^\circ$, $20.8\pm0.2^\circ$, $22.0\pm0.2^\circ$, $22.3\pm0.2^\circ$, $22.8\pm0.2^\circ$, $24.2\pm0.2^\circ$, $24.4\pm0.2^\circ$, $25.4\pm0.2^\circ$, $25.9\pm0.2^\circ$, $26.4\pm0.2^\circ$, $26.6\pm0.2^\circ$, $27.7\pm0.2^\circ$, $28.3\pm0.2^\circ$, $29.0\pm0.2^\circ$, $30.5\pm0.2^\circ$, $30.9\pm0.2^\circ$, $32.5\pm0.2^\circ$, $33.3\pm0.2^\circ$ 有衍射峰，其 XRPD 图谱如图 29 所示。

对比实施例 12 7,8-二羟基黄酮的晶型 O 的制备

在 1.0mL 氯仿中加入 20.0mg 7,8-二羟基黄酮，直至形成悬浮液，在 50°C 悬浮搅拌 7 天后，将悬浮液离心分离，并将固体室温真空干燥；

经 XRPD 检测，其以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射，在 $3.4\pm0.2^\circ$, $5.9\pm0.2^\circ$, $7.0\pm0.2^\circ$, $8.5\pm0.2^\circ$, $8.9\pm0.2^\circ$, $10.3\pm0.2^\circ$, $10.9\pm0.2^\circ$, $11.7\pm0.2^\circ$, $12.8\pm0.2^\circ$, $13.6\pm0.2^\circ$, $14.1\pm0.2^\circ$, $14.7\pm0.2^\circ$, $15.2\pm0.2^\circ$, $16.0\pm0.2^\circ$, $17.0\pm0.2^\circ$, $17.3\pm0.2^\circ$, $17.9\pm0.2^\circ$, $18.6\pm0.2^\circ$, $19.3\pm0.2^\circ$, $19.8\pm0.2^\circ$, $20.4\pm0.2^\circ$, $20.7\pm0.2^\circ$, $22.1\pm0.2^\circ$, $22.6\pm0.2^\circ$, $23.9\pm0.2^\circ$, $25.1\pm0.2^\circ$, $25.5\pm0.2^\circ$, $25.7\pm0.2^\circ$, $27.1\pm0.2^\circ$, $27.3\pm0.2^\circ$, $27.5\pm0.2^\circ$, $28.3\pm0.2^\circ$, $28.9\pm0.2^\circ$, $29.5\pm0.2^\circ$, $29.7\pm0.2^\circ$, $29.8\pm0.2^\circ$, $32.6\pm0.2^\circ$, $32.7\pm0.2^\circ$, $36.2\pm0.2^\circ$, $41.3\pm0.2^\circ$, $41.4\pm0.2^\circ$ 有衍射峰，其 XRPD 图谱如图 30 所示。

对比实施例 13 7,8-二羟基黄酮的晶型 Q 的制备

在 0.2mL 二氧六环个和 1.0mL 氯仿中加入 20.0mg 7,8-二羟基黄酮，直至形成悬浮液，在 50°C 悬浮搅拌 7 天后，将悬浮液离心分离，并将固体室温真空干燥；

经 XRPD 检测，其以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射，在 $3.2\pm0.2^\circ$, $3.6\pm0.2^\circ$, $4.5\pm0.2^\circ$, $5.6\pm0.2^\circ$, $6.1\pm0.2^\circ$, $7.3\pm0.2^\circ$, $7.7\pm0.2^\circ$, $8.8\pm0.2^\circ$, $9.4\pm0.2^\circ$, $9.7\pm0.2^\circ$, $10.9\pm0.2^\circ$, $11.2\pm0.2^\circ$, $12.1\pm0.2^\circ$, $13.0\pm0.2^\circ$, $13.9\pm0.2^\circ$, $14.5\pm0.2^\circ$, $15.3\pm0.2^\circ$, $15.5\pm0.2^\circ$, $16.2\pm0.2^\circ$, $16.6\pm0.2^\circ$, $17.3\pm0.2^\circ$, $17.7\pm0.2^\circ$, $18.1\pm0.2^\circ$, $18.5\pm0.2^\circ$, $19.2\pm0.2^\circ$, $19.6\pm0.2^\circ$, $19.9\pm0.2^\circ$, $20.2\pm0.2^\circ$, $20.6\pm0.2^\circ$, $21.2\pm0.2^\circ$, $21.9\pm0.2^\circ$, $22.7\pm0.2^\circ$, $23.9\pm0.2^\circ$, $24.2\pm0.2^\circ$, $25.9\pm0.2^\circ$, $26.9\pm0.2^\circ$, $27.6\pm0.2^\circ$, $29.6\pm0.2^\circ$, $33.2\pm0.2^\circ$, $35.2\pm0.2^\circ$, $40.8\pm0.2^\circ$ 有衍射峰，其 XRPD 图谱如图 31 所示。

对比实施例 14 7,8-二羟基黄酮的晶型 R 的制备

将晶型 N 在原位变温 XRPD 加热至 100°C 得到

经 XRPD 检测，其以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射，在 $9.7\pm0.2^\circ$, $10.8\pm0.2^\circ$, $11.1\pm0.2^\circ$, $11.7\pm0.2^\circ$, $12.4\pm0.2^\circ$, $12.6\pm0.2^\circ$, $12.8\pm0.2^\circ$, $13.4\pm0.2^\circ$, $13.9\pm0.2^\circ$, $14.1\pm0.2^\circ$, $14.3\pm0.2^\circ$, $14.5\pm0.2^\circ$, $15.6\pm0.2^\circ$, $16.1\pm0.2^\circ$, $16.4\pm0.2^\circ$, $17.5\pm0.2^\circ$, $19.2\pm0.2^\circ$, $19.7\pm0.2^\circ$, $21.4\pm0.2^\circ$, $22.2\pm0.2^\circ$, $23.0\pm0.2^\circ$, $23.2\pm0.2^\circ$, $23.4\pm0.2^\circ$, $24.2\pm0.2^\circ$, $24.4\pm0.2^\circ$, $24.7\pm0.2^\circ$, $25.1\pm0.2^\circ$, $25.4\pm0.2^\circ$, $25.9\pm0.2^\circ$, $26.5\pm0.2^\circ$, $27.9\pm0.2^\circ$, $28.5\pm0.2^\circ$, $28.7\pm0.2^\circ$, $29.9\pm0.2^\circ$, $31.5\pm0.2^\circ$, $32.2\pm0.2^\circ$, $44.3\pm0.2^\circ$ 有衍射峰，其 XRPD 图谱如图 32 所示。

对比实施例 15 7,8-二羟基黄酮的晶型 S 的制备

称取 160mg 7,8-二羟基黄酮，室温下滴加 11mL 乙二醇二甲醚使样品完全溶解；取 1.3mL 溶液，滴加入 8.0mL 甲酸丁酯。室温搅拌 15 min 至 1h 后将析出的固体离心分离后，并将固体室温真空干燥。

经 XRPD 检测，其以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射，在 8.6±0.2°, 12.6±0.2°, 17.3±0.2°, 18.4±0.2°, 22.6±0.2°, 26.9±0.2°, 29.1±0.2°, 31.3±0.2°, 33.2±0.2°, 35.1±0.2°, 35.7±0.2°, 41.8±0.2°, 44.8±0.2° 有衍射峰，其 XRPD 图谱如图 33 所示。

对比实施例 16 7,8-二羟基黄酮的晶型 T 的制备

将晶型 G 在原位变温 XRPD 加热至 140℃ 热得到

经 XRPD 检测，其以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射，在 8.3±0.2°, 9.3±0.2°, 10.4±0.2°, 10.9±0.2°, 11.4±0.2°, 12.4±0.2°, 13.0±0.2°, 14.0±0.2°, 15.4±0.2°, 16.2±0.2°, 16.7±0.2°, 17.5±0.2°, 18.5±0.2°, 19.7±0.2°, 20.5±0.2°, 22.0±0.2°, 22.9±0.2°, 23.8±0.2°, 25.2±0.2°, 26.0±0.2°, 26.5±0.2°, 27.5±0.2°, 28.0±0.2°, 29.5±0.2°, 30.0±0.2°, 31.1±0.2°, 31.3±0.2°, 31.5±0.2°, 31.7±0.2°, 32.7±0.2°, 34.0±0.2°, 34.7±0.2°, 34.9±0.2°, 35.8±0.2°, 36.1±0.2°, 38.0±0.2°, 38.2±0.2°, 42.1±0.2°, 43.5±0.2°, 43.7±0.2°, 44.1±0.2° 有衍射峰，其 XRPD 图谱如图 34 所示。

片剂制备实施例 1 7,8-二羟基黄酮片剂剂型的制备

将 80g 原料药（本公开制备的二羟基黄酮晶型）、80g 乳糖、13g 微晶纤维素、12g 聚维酮、7g 羧甲基淀粉钠混合，倒入 1L 制粒锅中，搅拌混合 6 分钟，加入 40g 至 50g 纯净水，采用湿法制粒，搅拌 8-10 分钟。经过干燥、整粒后加入 7g 羧甲基淀粉钠和 1g 硬脂酸镁，通过物料总混后压片、脱模得到目标片剂。

效果实施例 1 不同 7,8-二羟基黄酮的晶型稳定性

对不同 7,8-二羟基黄酮的晶型进行高温（60℃）、高湿（25℃/92.5% RH）、光照（25℃/4500 Lux）、加速（40℃/75% RH）条件下的稳定性研究，分别于 7 天和 15 天取样进行 XRPD 表征，结果如表 3 所示，XRPD 检测结果如图 35-37 所示。

表 3

晶型	条件	7 天结果	15 天结果
晶型 P	高温 60 ℃	无变化	无变化
	高湿 25 ℃ /92.5% RH	无变化	无变化
	光照 25 ℃ /4500 Lux	无变化	无变化
	加速 40 ℃ /75% RH	无变化	无变化
晶型 C	高温 60 ℃	无变化	无变化
	高湿 25 ℃ /92.5% RH	无变化	无变化
	光照 25 ℃ /4500 Lux	无变化	无变化
	加速 40 ℃ /75% RH	无变化	无变化
晶型 N	高温 60 ℃	无变化	无变化
	高湿 25 ℃ /92.5% RH	部分转变为晶型 C	部分转变为晶型 C

晶型	条件	7 天结果	15 天结果
	光照 25 ℃ /4500 Lux	部分转变为晶型 C	部分转变为晶型 C
	加速 40 ℃/75% RH	部分转变为晶型 C	部分转变为晶型 C

效果实施例 2 不同 7,8-二羟基黄酮的晶型在 3 种生物介质 (FaSSIF、FeSSIF 和 FaSSGF) 和水中的动态溶解度。

分别取 20mg 不同 7,8-二羟基黄酮的晶型加入 4.0 mL 生物介质或水中，在 37℃ 恒温震荡 24 h，分别于 0.5 h，2 h 和 24 h 取样，将取样的溶液用 0.22 μm 水系滤膜过滤，用 HPLC 测量溶液的信号峰面积，最后根据峰面积、原料的 HPLC 标准曲线和稀释倍数计算溶液中化合物的浓度。此外，取 24 h 上清液测试其 pH 值，对剩余固体进行 XRPD 测试。生物介质的配置见表 4。实验结果见表 5，XRPD 检测结果如图 38-40 所示。

表 4

生物介质	配制过程
FaSSIF	称取 FaSSIF 溶液浓缩液 2.082 g 和 112.4 mg FaSSIF/FeSSIF/FaSSGF 粉末，用纯水定容至 50 mL (pH 为 6.5)。
FeSSIF	称取 FeSSIF 溶液浓缩液 4.070 g 和 560.1 mg FaSSIF/FeSSIF/FaSSGF 粉末，用纯水定容至 50 mL (pH 为 5.0)。
FaSSGF	称取 FaSSGF 溶液浓缩液 3.676 g 和 6.00 mg FaSSIF/FeSSIF/FaSSGF 粉末，用纯水定容至 100 mL (pH 为 1.6)。

表 5

晶型	介质	pH	样品量 (mg)	溶解度 (μg/mL)			最终 pH	剩余固 体 XRPD
				0.5 h	2 h	24 h		
晶型 P	FaSSIF	6.5	20.2	24.3	25.9	20.5	6.4	晶型 P
	FeSSIF	5.0	20.2	74.5	74.3	71.2	5.0	晶型 P
	FaSSGF	1.6	20.0	8.6	8.6	5.6	1.6	晶型 P
	水	-	19.9	11.2	10.6	10.6	4.6	晶型 P
晶型 C	FaSSIF	6.5	20.5	9.0	10.2	9.8	6.5	晶型 C
	FeSSIF	5.0	20.3	33.5	33.9	33.2	5.0	晶型 C
	FaSSGF	1.6	20.4	2.5	2.2	2.4	1.6	晶型 C
	水	-	20.2	2.6	3.1	3.3	5.5	晶型 C
晶型 N	FaSSIF	6.5	20.1	35.8	38.7	36.5	6.4	晶型 N
	FeSSIF	5.0	20.2	111.9	114.2	107.6	5.0	晶型 N
	FaSSGF	1.6	20.0	13.6	18.7	16.1	1.6	晶型 N
	水	-	19.8	15.1	11.8	3.1	5.2	晶型 C

效果实施例 3 7,8-二羟基黄酮晶型 P 片剂的稳定性研究

对 7,8-二羟基黄酮晶型 P 片剂进行高温 (60℃)、高湿 (25℃/92.5% RH)、光照 (25℃/4500 Lux)、加速 (40℃/75% RH) 条件下的稳定性研究，分别于 3

个月和 6 个月取样进行 XRPD 表征，结果如表 6 所示。

表 6

时间间隔	条件	晶型
0	高温 60 ℃	P
	高湿 25 ℃ /92.5% RH	P
	光照 25 ℃ /4500 Lux	P
	加速 40 ℃/75% RH	P
3 个月	高温 60 ℃	P
	高湿 25 ℃ /92.5% RH	P
	光照 25 ℃ /4500 Lux	P
	加速 40 ℃/75% RH	P
6 个月	高温 60 ℃	P
	高湿 25 ℃ /92.5% RH	P
	光照 25 ℃ /4500 Lux	P
	加速 40 ℃/75% RH	P

效果实施例 4 7,8-二羟基黄酮晶型 C 片剂的稳定性研究

对 7,8-二羟基黄酮晶型 C 片剂进行高温（60 ℃）、高湿（25 ℃/92.5% RH）、光照（25 ℃/4500 Lux）、加速（40 ℃/75% RH）条件下的稳定性研究，分别于 3 个月和 6 个月取样进行 XRPD 表征，结果如表 7 所示。

表 7

时间间隔	条件	晶型
0	高温 60 ℃	C
	高湿 25 ℃ /92.5% RH	C
	光照 25 ℃ /4500 Lux	C
	加速 40 ℃/75% RH	C
3 个月	高温 60 ℃	C
	高湿 25 ℃ /92.5% RH	C
	光照 25 ℃ /4500 Lux	C
	加速 40 ℃/75% RH	C
6 个月	高温 60 ℃	C
	高湿 25 ℃ /92.5% RH	C
	光照 25 ℃ /4500 Lux	C
	加速 40 ℃/75% RH	C

效果实施例 5 7,8-二羟基黄酮 P 晶型片剂的溶出度研究

对 7,8-二羟基黄酮 P 晶型片剂进行不同 pH 条件下的溶出度研究，结果见表 8。

表 8

时间（分钟）	pH=4.5 介质	pH=6.8 介质
15	67.9%	68.2%
30	81.5%	82.0%
45	87.4%	85.6%
60	89.9%	90.7%
90	93.7%	92.5%
120	94.7%	96.6%

效果实施例 6 7,8-二羟基黄酮 C 晶型片剂的溶出度研究

对 7,8-二羟基黄酮 C 晶型片剂进行不同 pH 条件下的溶出度研究，结果见表 9。

表 9

时间（分钟）	pH=4.5 介质	pH=6.8 介质
15	47.7%	47.5%
30	55.1%	58.2%
45	58.8%	64.1%
60	60.8%	67.6%
90	63.6%	71.6%
120	64.8%	73.6%

效果实施例 7 7,8-二羟基黄酮 A 晶型片剂的溶出度研究

对 7,8-二羟基黄酮 A 晶型片剂进行不同 pH 条件下的溶出度研究，结果见表 10。

表 10

时间（分钟）	pH=4.5 介质	pH=6.8 介质
15	33.9%	33.2%
30	58.8%	57.9%
45	68.9%	68.2%
60	76.1%	75.1%
90	84.2%	82.7%
120	89.6%	89.0%

综上，本公开提供了 7,8-二羟基黄酮的多晶型物及其制备方法。本公开提供的 7,8-二羟基黄酮的多晶型物具有更多可选择性的药物经济价值。

权利要求书

1. 一种 7,8-二羟基黄酮晶型 P, 其具有包含以 2θ 角度表示在约 $8.3\pm 0.2^\circ$ 、 $25.0\pm 0.2^\circ$ 、和 $25.9\pm 0.2^\circ$ 处的特征峰的 X-射线粉末衍射图。
2. 根据权利要求 1 的 7,8-二羟基黄酮晶型 P, 其中该 X-射线粉末衍射图还包含在约 $27.4\pm 0.2^\circ$ 和/或 $31.4\pm 0.2^\circ$ 处的特征峰。
3. 一种 7,8-二羟基黄酮晶型 C, 其具有包含以 2θ 角度表示在约 $11.1\pm 0.2^\circ$ 、 $15.6\pm 0.2^\circ$ 、 $27.0\pm 0.2^\circ$ 和 $28.3\pm 0.2^\circ$ 处的特征峰的 X-射线粉末衍射图。
4. 根据权利要求 3 所述的 7,8-二羟基黄酮晶型 C, 其中该 X-射线粉末衍射图还包含在约 $5.6\pm 0.2^\circ$ 、 $9.5\pm 0.2^\circ$ 、 $15.5\pm 0.2^\circ$ 、 $21.0\pm 0.2^\circ$ 、 $24.3\pm 0.2^\circ$ 和/或 $25.5\pm 0.2^\circ$ 处的特征峰。
5. 根据权利要求 3-4 任一项所述的 7,8-二羟基黄酮晶型 C, 其为水合物, 例如一水合物。
6. 一种 7,8-二羟基黄酮晶型 N, 其具有包含以 2θ 角度表示在约 $9.3\pm 0.2^\circ$ 、 $23.8\pm 0.2^\circ$ 、 $24.6\pm 0.2^\circ$ 和 $26.6\pm 0.2^\circ$ 处的特征峰的 X-射线粉末衍射图。
7. 根据权利要求 6 所述的 7,8-二羟基黄酮晶型 N, 其中该 X-射线粉末衍射图还包含在约 $12.3\pm 0.2^\circ$ 和/或 $21.1\pm 0.2^\circ$ 处的特征峰。
8. 根据权利要求 6-7 任一项所述的 7,8-二羟基黄酮晶型 N, 其为水合物, 例如二水合物。
9. 一种药物组合物, 所述药物组合包含 (1) 根据权利要求 1-2 任一项所述的 7,8-二羟基黄酮晶型 P、根据权利要求 3-5 任一项所述的 7,8-二羟基黄酮晶型 C 和/或根据权利要求 6-8 任一项所述的 7,8-二羟基黄酮晶型 N, 和 (2) 至少一种药学上可接受的赋形剂。
10. 一种治疗 TrkB 信号通路异常相关的疾病例如中枢神经损伤、外周神经损伤、神经退行性病变、精神类疾病、遗传性神经功能障碍、眼科疾病、代谢性疾病、疼痛、心血管疾病、肿瘤、或其它相关疾病的方法, 其包括向受试者施用 (1) 根据权利要求 1-2 任一项所述的 7,8-二羟基黄酮晶型 P、根据权利要求 3-5 任一项所述的 7,8-二羟基黄酮晶型 C 和/或根据权利要求 6-8 任一项所述的 7,8-二羟基黄酮晶型 N, 和 (2) 至少一种药学上可接受的赋形剂。