



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105273018 A

(43) 申请公布日 2016.01.27

(21) 申请号 201410269593.1

(22) 申请日 2014.06.17

(71) 申请人 昆明制药集团股份有限公司

地址 650106 云南省昆明市国家高新技术产
业开发区科医路 166 号

(72) 发明人 张伟 李鹏辉 王珺 杨兆祥

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限
公司 11227

代理人 冯琼

(51) Int. Cl.

C07H 17/07(2006.01)

C07H 1/06(2006.01)

权利要求书2页 说明书13页 附图4页

(54) 发明名称

一种灯盏花乙素二水合物结晶 II 及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种灯盏花乙素二水合物结晶 II,其 X-射线粉末衍射、DSC 和 TG-DTA 及 HPLC 分析表明,是一种新的结晶形态。本发明所述灯盏花乙素二水合物结晶 II 纯度高、稳定性好、低引湿性、在水和乙醇中的溶解性好,无潮解现象。本发明还提供该新结晶的制备方法,所述方法操作简单,生产成本低,易于工业化生产,产品纯度高达 98% 以上。

1. 一种灯盏花乙素二水合物结晶 II, 其特征在于, 使用 Cu-K α 辐射, $\lambda = 1.5405\text{\AA}$, 以 2θ 角度表示的 x-射线粉末衍射光谱特征如下:

2θ	I/I ₀ %	2θ	I/I ₀ %
8.00	10	25.94	100
9.44	20	26.84	82
10.12	23	27.74	24
14.40	48	29.04	34
16.14	43	32.84	12
19.12	49	33.24	21
19.62	10	34.84	10
21.12	51	38.58	22
21.74	43	41.06	10
22.42	10	44.02	10
23.10	26	46.48	15

2. 一种权利要求 1 所述灯盏花乙素二水合物结晶 II 的制备方法, 包括以下步骤:

步骤 1: 灯盏花乙素粗品悬浮于有机溶剂和水的混合溶剂中, 加热回流后冷却至室温结晶, 抽滤洗涤滤饼, 减压干燥, 得灯盏花乙素精制品 1;

步骤 2: 步骤 1 所得的灯盏花乙素精制品 1 悬浮于有机溶剂和水的混合溶剂中, 滴加无机碱水溶液将灯盏花乙素碱化成盐, 抽滤, 滤液滴加无机酸水溶液至 pH 为 4~2, 结晶析出; 抽滤洗涤滤饼, 减压干燥, 得灯盏花乙素精制品 2;

步骤 3: 步骤 2 所得的灯盏花乙素精制品 2 悬浮于有机溶剂和水的混合溶剂中, 回流后冷却至室温, 静置使充分析晶, 抽滤洗涤滤饼, 减压干燥, 即得灯盏花乙素二水合物结晶 II。

3. 如权利要求 2 所述的制备方法, 其特征在于, 步骤 1 中所述结晶温度为 0-40 $^{\circ}\text{C}$, 优选 0-30 $^{\circ}\text{C}$ 。

4. 如权利要求 2 所述的制备方法, 其特征在于, 步骤 1、2 中所述有机溶剂为丙酮、乙腈、甲醇、乙醇、异丙醇、N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砜等中的之一或两种以上的混合物。

5. 如权利要求 2 所述的制备方法, 其特征在于, 步骤 2 中灯盏花乙素碱化成盐的温度是 0-45 $^{\circ}\text{C}$, pH 为 9~10。

6. 如权利要求 2 所述的制备方法, 其特征在于, 步骤 2 中所述无机碱溶液的物质的量浓度为 1~4mol/L, 优选 2-3mol/L。

7. 如权利要求 2 所述的制备方法,其特征在于,步骤 2 中所述无机碱为氢氧化钾、氢氧化钠、氢氧化锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸锂等中的一种或是几种。

8. 如权利要求 2 所述的制备方法,其特征在于,步骤 2 中所述无机酸为盐酸、乙酸、硫酸、甲酸、硝酸、磷酸中的一种或是几种。

9. 如权利要求 2 所述的制备方法,其特征在于,步骤 3 中所述有机溶剂为四氢呋喃、乙腈、异丙醇、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砷、甲醇、乙醇、丙酮等中的之一或两种以上的混合物。

10. 如权利要求 2 所述的制备方法,其特征在于,步骤 1、2、3 中待处理的灯盏花乙素粗品、精制品 1 或精制品 2 与所述混合溶剂的质量体积比以 g/ml 计为 1 : 10 ~ 1 : 100,优选为 1 : 20 ~ 1 : 80。

11. 如权利要求 2 所述的制备方法,其特征在于,步骤 1、2、3 混合溶剂中有机溶剂和水的体积比为 1:1 ~ 3:1,优选 1:1 ~ 2:1。

一种灯盏花乙素二水合物结晶 II 及其制备方法

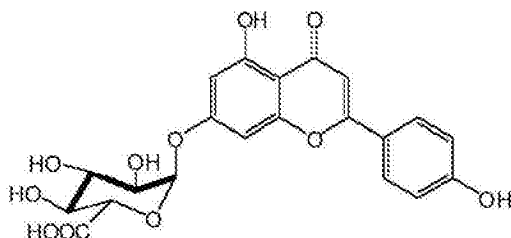
技术领域

[0001] 本发明属于药物化学技术领域,特别涉及一种灯盏花乙素二水合物结晶 II 和制备该结晶的方法。

背景技术

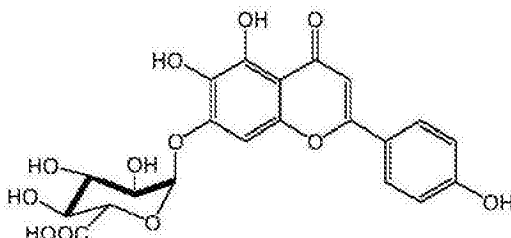
[0002] 灯盏花素 (Breviscapine) 经临床验证其对脑梗死、椎基底动脉供血不足、冠心病心绞痛、糖尿病并发症等疗效显著,其主要含灯盏花甲素 (Apigenin-7-O-glucuronide, CAS 号为 29741-09-1) 和灯盏花乙素 (Scutellarin, 又名野黄芩苷, CAS 号为 27740-01-8)。灯盏花甲素结构式如下所示:

[0003]



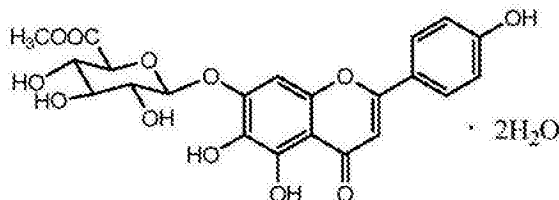
[0004] 灯盏花乙素结构式如下式所示:

[0005]



[0006] 中国专利 CN201010277395.1 公开了通过植物提取获得的灯盏花乙素水合物的制备方法和用途,其分子式为 $C_{21}H_{18}O_{12} \cdot nH_2O$, $n = 1.7 \sim 2.2$,但未提及灯盏花乙素水合物晶型,且该灯盏花乙素水合物是经植物提取分离获得,灯盏花乙素二水合物的结构式如下式所示:

[0007]



[0008] 以化学合成法制备灯盏花乙素已有的文献和公开的专利分别为:何正有,刘君焱等,一种合成 5,6,4'-三羟基黄酮-7-O-D-葡萄糖醛酸的方法(申请号:200910059139.2,200910059140.5);杨健等,一种制备灯盏花乙素的方法(申请号:200910140214.8);李鹏辉等,一种制备 5,6,4'-三羟基黄酮-7-O-D-葡

葡萄糖醛酸的方法(申请号:201210114758.9,201210114894.8);崔建梅等, Total synthesis of scutellarin-7-0-Glucuronide, Journal of Asian Natural Products Reasearch2005, 7(4):655-660;崔建梅等《天然产物研究与开发》,2003,15,3,255-258)。张伟等,一种灯盏花乙素结晶 I 及其制备方法(申请号:200910164855.7)公开了有关灯盏花乙素晶型 I,并认为灯盏花乙素存在多晶现象。到目前为止,国内外尚没有公开合成途径获得灯盏花乙素二水合物的结晶报道。

发明内容

[0009] 本发明的目的是提供一种灯盏花乙素二水合物结晶 II,本发明所述灯盏花乙素二水合物结晶 II,使用 Cu-K α 辐射, $\lambda = 1.5405\text{A}$,以 2θ 角度表示的 x-射线粉末衍射光谱特征如下:

[0010]

2 θ	I/I0%	2 θ	I/I0%
8.00	10	25.94	100
9.44	20	26.84	82
10.12	23	27.74	24
14.40	48	29.04	34
16.14	43	32.84	12
19.12	49	33.24	21
19.62	10	34.84	10
21.12	51	38.58	22
21.74	43	41.06	10
22.42	10	44.02	10
23.10	26	46.48	15

[0011]

[0012] 所述灯盏花乙素二水合物结晶 II 的 DSC 分析吸热转变温度为 120-124 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0013] 所述灯盏花乙素二水合物结晶 II 的熔融分解温度为 208-212 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0014] 所述灯盏花乙素二水合物结晶 II 的 TGA 分析熔融分解时伴有 17% -22% 的质量衰减。

[0015] 本发明还提供所述灯盏花乙素二水合物结晶 II 的制备方法,包括以下步骤:

[0016] 步骤 1:灯盏花乙素粗品悬浮于有机溶剂和水的混合溶剂中,加热回流后冷却至室温结晶,抽滤洗涤滤饼,减压干燥,得灯盏花乙素精制品 1;

[0017] 步骤2:步骤1所得的灯盏花乙素精制品1悬浮于有机溶剂和水的混合溶剂中,滴加无机碱水溶液将灯盏花乙素碱化成盐,抽滤,滤液滴加无机酸水溶液至pH为4~2,结晶析出;抽滤洗涤滤饼,减压干燥,得灯盏花乙素精制品2;

[0018] 步骤3:步骤2所得的灯盏花乙素精制品2悬浮于有机溶剂和水的混合溶剂中,回流后冷却至室温,静置使充分析晶,抽滤洗涤滤饼,减压干燥,即得灯盏花乙素二水合物结晶II。

[0019] 作为优选,步骤1中所述结晶温度为0-40℃,更优选0-30℃。

[0020] 作为优选,步骤1、2中所述有机溶剂为丙酮、乙腈、甲醇、乙醇、异丙醇、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砷等中的之一或两种以上的混合物。

[0021] 作为优选,步骤2中灯盏花乙素碱化成盐的温度是0-45℃。

[0022] 作为优选,步骤2中所述无机碱溶液的物质的量浓度为1~4mol/L,更优选2-3mol/L。

[0023] 作为优选,步骤2中所述无机碱为氢氧化钾、氢氧化钠、氢氧化锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸锂等中的一种或是几种。

[0024] 作为优选,步骤2中所述无机酸为盐酸、乙酸、硫酸、甲酸、硝酸、磷酸中的一种或是几种。

[0025] 作为优选,步骤3中所述有机溶剂为四氢呋喃、乙腈、异丙醇、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砷、甲醇、乙醇、丙酮等中的之一或两种以上的混合物。

[0026] 作为优选,步骤1、2、3中灯盏花乙素与所述混合溶剂的质量体积比以g/ml计为1:10~1:100,更优选为1:20~1:80。

[0027] 优选的,步骤1中灯盏花乙素粗品与所述混合溶剂的质量体积比(g/ml)为1:20~1:60,有机溶剂和水的体积比为1:1~2:1。

[0028] 步骤2中灯盏花乙素精制品1与所述混合溶剂的质量体积比(g/ml)为1:20~1:80,有机溶剂和水的体积比为1:1~2:1。

[0029] 步骤3中灯盏花乙素精制品2与所述混合溶剂的质量体积比(g/ml)为1:20~1:80,有机溶剂和水的体积比为1:1~2:1。

[0030] 作为优选,步骤1、2、3混合溶剂中有机溶剂和水的体积比为1:1~3:1,最优选1:1~2:1。

[0031] 本发明所述灯盏花乙素二水合物结晶II的制备方法,操作简单,采用的结晶溶剂较现有结晶方法使用的结晶溶剂量少,生产成本低,易工业化生产,纯度高达99%以上。

[0032] 与不含结晶水的植物提取灯盏花乙素和已经报道的灯盏花乙素结晶I比较,本发明所述灯盏花乙素二水合物结晶II具有以下优点:

[0033] 1、纯度高,色谱纯度为99%以上;

[0034] 2、稳定性好,稳定性实验显示灯盏花乙素二水合物结晶II在高温和高湿条件下较灯盏花素和灯盏花乙素结晶I更稳定;

[0035] 3、低引湿性;

[0036] 4、在水和乙醇中的溶解性好;

[0037] 5、无潮解现象。

附图说明

- [0038] 图 1 :灯盏花乙素二水合物结晶 II 的 X- 射线粉末衍射图 ;
- [0039] 图 2 :灯盏花乙素二水合物结晶 II 的 DSC 图 ;
- [0040] 图 3 :灯盏花乙素二水合物结晶 II 的 TG-DTA 图 ;
- [0041] 图 4 :灯盏花乙素二水合物结晶 II 的 HPLC 图 ;
- [0042] 图 5 :灯盏花乙素结晶 I 的 X- 射线粉末衍射图 ;
- [0043] 图 6 :灯盏花乙素对照品的 X- 射线粉末衍射图 ;
- [0044] 图 7 :灯盏花素的 X- 射线粉末衍射图 ;
- [0045] 图 8 :灯盏花乙素二水合物结晶 II 样的恒温 TGA 分析。

具体实施方式

[0046] 本发明公开了一种灯盏花乙素二水合物结晶 II 及其制备方法,本领域技术人员可以借鉴本文内容,适当改进工艺参数实现。特别需要指出的是,所有类似的替换和改动对本领域技术人员来说是显而易见的,它们都被视为包括在本发明。本发明的产品、方法及应用已经通过较佳实施例进行了描述,相关人员明显能在不脱离本发明内容、精神和范围内对本文所述的方法和应用进行改动或适当变更与组合,来实现和应用本发明技术。

[0047] 为了使本领域的技术人员更好地理解本发明的技术方案,下面结合具体实施例对本发明作进一步的详细说明。

[0048] 下面的实施例是本发明的进一步的举例说明,而不是限定。

[0049] 实施例 1

[0050] 1、灯盏花乙素精制品 1 的制备

[0051] 取全合成灯盏花乙素粗品(色谱纯度 95%以上)500g,加入 15L 水和 35L 乙醇的混合溶剂,体系加热回流 4 小时后降至室温。20℃下静置 7 小时后抽滤,滤饼用适量乙醇洗涤,收集滤饼,60℃下干燥至恒重后,得 455g 灯盏花乙素精制品 1,收率 91%。

[0052] 灯盏花乙素精制品 2 的制备

[0053] 取 500g 灯盏花乙素精制品 1,加入 15L 水和 25L 异丙醇的混合溶剂。20℃搅拌下滴加 2mol/L 的氢氧化钾水溶液至体系 pH 为约 9,继续搅拌至体系为溶液状态。抽滤,滤液 20℃搅拌下滴加 2mol/L 的盐酸水溶液至 pH 约为 2.5,有大量黄色结晶析出。抽滤,滤饼用适量乙醇洗涤,收集滤饼,60℃下干燥至恒重后,得 435g 灯盏花乙素精制品 2,收率 87%。

[0054] 灯盏花乙素二水合物结晶 II 的制备

[0055] 取 500g 灯盏花乙素精制品 2,加入 15L 水和 15L 异丙醇的混合溶剂,体系加热回流 3 小时后降至室温。20℃下静置 7 小时后抽滤,滤饼用适量乙醇洗涤,收集滤饼,60℃下干燥至恒重后,得 445g 灯盏花乙素二水合物结晶 II,收率 89%。色谱纯度为 99%以上,如图 4 所示。

[0056] 实施例 2

[0057] 1、灯盏花乙素精制品 1 的制备

[0058] 取全合成灯盏花乙素粗品(色谱纯度 96%以上)500g,加入 15L 水和 20L 甲醇的混合溶剂,体系加热回流 5 小时后降至室温。20℃下静置 5 小时后抽滤,滤饼用适量乙醇洗涤,收集滤饼,60℃下干燥至恒重后,得 460g 灯盏花乙素精制品 1,收率 92%。

[0059] 2、灯盏花乙素精制品 2 的制备

[0060] 取 500g 灯盏花乙素精制品 1, 加入 15L 水和 20L 丙酮的混合溶剂。20℃ 搅拌下滴加 2.5mol/L 的氢氧化钠水溶液至体系 pH 为约 9, 继续搅拌至体系为溶液状态。抽滤, 滤液 20℃ 搅拌下滴加冰乙酸至 PH 约为 3, 有大量黄色结晶析出。抽滤, 滤饼用适量乙醇洗涤, 收集滤饼, 60℃ 下干燥至恒重后, 得 425g 灯盏花乙素精制品 2, 收率 85%。

[0061] 3、灯盏花乙素二水合物结晶 II 的制备

[0062] 取 500g 灯盏花乙素精制品 2, 加入 15L 水和 20L 四氢呋喃的混合溶剂, 体系加热回流 2 小时后降至室温。20℃ 下静置 7 小时后抽滤, 滤饼用适量乙醇洗涤, 收集滤饼, 60℃ 下干燥至恒重后, 得 455g 灯盏花乙素二水合物结晶 II, 收率 91%。色谱纯度为 99% 以上。

[0063] 实施例 3

[0064] 1、灯盏花乙素精制品 1 的制备

[0065] 取全合成灯盏花乙素粗品 (色谱纯度 96% 以上) 500g, 加入 20L 水和 30L 异丙醇的混合溶剂, 体系加热回流 4 小时后降至室温。20℃ 下静置 8 小时后抽滤, 滤饼用适量乙醇洗涤, 收集滤饼, 60℃ 下干燥至恒重后, 得 440g 灯盏花乙素精制品 1, 收率 88%。

[0066] 2、灯盏花乙素精制品 2 的制备

[0067] 取 500g 灯盏花乙素精制品 1, 加入 10L 水和 15L 甲醇的混合溶剂。30℃ 搅拌下滴加 3.5mol/L 的氢氧化锂水溶液至体系 pH 为约 9.5, 继续搅拌至体系为溶液状态。抽滤, 滤液 30℃ 搅拌下滴加 3mol/L 的硝酸水溶液至 PH 约为 3, 有大量黄色结晶析出。抽滤, 滤饼用适量乙醇洗涤, 收集滤饼, 60℃ 下干燥至恒重后, 得 430g 灯盏花乙素精制品 2, 收率 86%。

[0068] 3、灯盏花乙素二水合物结晶 II 的制备

[0069] 取 500g 灯盏花乙素精制品 2, 加入 15L 水、15L 乙腈和 150ml 二甲基亚砷的混合溶剂, 体系加热回流 4 小时后降至室温。20℃ 下静置 7 小时后抽滤, 滤饼用适量乙醇洗涤, 收集滤饼, 60℃ 下干燥至恒重后, 得 435g 灯盏花乙素二水合物结晶 II, 收率 87%。色谱纯度为 99% 以上。

[0070] 实施例 4: 本发明所述灯盏花乙素结晶 II 中灯盏花乙素的含量测定

[0071] 仪器与试药试剂: Shimadzu LC-20AD 高效液相色谱仪; 包括 Shimadzu LC-20AD 泵, DGU-20A5R 在线脱气装置, SIL-20A 自动进样器, SPD-M20A 二级管阵列检测器, CTO-20AC 柱温箱, LCsolution 工作站。色谱柱: Luna C18150×4.6mm。

[0072] 乙腈、甲醇、磷酸为色谱级、HPLC 用水是超纯水。

[0073] 灯盏花乙素对照品: 批号: 8420-200102, 购自中国药品生物制品检定研究院;

[0074] 灯盏花乙素, 批号: 20130521, 20130527, 20130529, 昆明制药集团股份有限公司。

[0075] 色谱条件与系统适用性试验: 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂; 以乙腈-0.02% 磷酸水溶液为流动相; 流速为 1.0ml/min; 柱温为 35℃; 检测波长为 335nm。理论板数按灯盏花乙素峰计算应不低于 5000。

[0076] 测定: 取本品约 12.5mg, 精密称定, 置 25ml 量瓶中, 加甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀, 精密量取 1ml, 置 10ml 量瓶中, 加甲醇稀释至刻度, 摇匀, 精密量取 10μl 注入液相色谱仪, 记录色谱图; 另取灯盏花乙素对照品约 12.5mg, 同法测定, 按外标法以峰面积计算, 即得, 结果如图 3 所示, 本发明所述灯盏花乙素结晶 II 中灯盏花乙素的含量高达 98% 以上。

[0077] 实施例 5: 本发明中所述灯盏花乙素二水合物结晶 II 的 x- 射线衍射分析

- [0078] 仪器:日本理学仪器, D/Max-2200X 射线粉末衍射仪
 [0079] 扫描范围 ($^{\circ} 2\theta$): $5^{\circ} \sim 60^{\circ}$
 [0080] 扫描步长 ($^{\circ} 2\theta$): 0.02
 [0081] 扫描速度 ($^{\circ} /\text{min}$): 10
 [0082] 结果见图 1 及下表。
 [0083]

2θ	晶面间距 (d 值, Å)	I/I ₀
8.00	11.04	10
9.44	9.36	20
10.12	8.73	23
14.40	6.15	48
16.14	5.49	43
19.12	4.64	49
19.62	4.52	10
21.12	4.20	51
21.74	4.08	43

[0084]

22.42	3.96	10
23.10	3.85	26
25.94	3.43	100
26.84	3.32	82
27.74	3.21	24
29.04	3.07	34
32.84	2.73	12
33.24	2.69	21
34.84	2.57	10
38.58	2.33	22
41.06	2.20	10
44.02	2.06	10
46.48	1.95	15

- [0085] 实施例 6:发明中所述灯盏花乙素二水合物结晶 II 差示扫描量热 (DSC) 分析
 [0086] 仪器:TA Q2000 差示扫描量热仪
 [0087] 样品盘:铝盘,压盖
 [0088] 温度范围:RT-300 $^{\circ}\text{C}$

[0089] 扫描速率:10°C /min

[0090] 保护气:氮气

[0091] 灯盏花乙素二水合物结晶 II 的 DSC 吸热转变温度为 120-124°C, 熔融分解温度 208-212°C, 如图 2 所示。

[0092] 实施例 7:热重 - 差热 (TGA) 分析

[0093] 仪器:TA Q500/Q5000 热重分析仪

[0094] 样品盘:铝盘, 敞开

[0095] 温度范围:RT-300°C

[0096] 扫描速率:10°C /min

[0097] 保护气:氮气

[0098] 结果表明灯盏花乙素二水合物结晶 II 熔融分解温度在 208-212°C, 并伴有 17% -22% 的质量衰减, 结果见图 3。

[0099] 实施例 8:灯盏花乙素二水合物结晶 II 与灯盏花乙素对照品、灯盏花素比较

[0100] 结果分别如图 5、6、7 所示。灯盏花乙素二水合物结晶 II (批号:20130521), 使用 Cu-K α 辐射, $\lambda = 1.5405\text{Å}$, 以 2θ 角度表示的 x-射线粉末衍射光谱特征如下:

[0101]

2θ	晶面间距 (d 值, Å)	I/I ₀
8.00	11.04	10
9.44	9.36	20
10.12	8.73	23
14.40	6.15	48
16.14	5.49	43
19.12	4.64	49
19.62	4.52	10
21.12	4.20	51
21.74	4.08	43
22.42	3.96	10
23.10	3.85	26
25.94	3.43	100
26.84	3.32	82
27.74	3.21	24
29.04	3.07	34

[0102]

32.84	2.73	12
33.24	2.69	21
34.84	2.57	10
38.58	2.33	22
41.06	2.20	10
44.02	2.06	10
46.48	1.95	15

[0103] 灯盏花乙素对照品 (批号 :8420-200102), 使用 Cu-K α 辐射, $\lambda = 1.5405\text{\AA}$, 以 2θ 角度表示的 x-射线粉末衍射光谱特征如下 :

[0104]

2θ	晶面间距 (d 值, \AA)	I/I ₀
7.32	12.07	76
8.92	9.91	100
9.40	9.40	11
11.12	7.95	66
12.18	7.26	32
18.22	4.86	49
18.74	4.73	45
19.34	4.58	20
20.76	4.27	70
21.24	4.18	22
22.60	3.93	12
26.16	3.40	82
27.24	3.27	18
28.54	3.12	13
28.84	3.09	30
30.52	2.93	14

[0105] 灯盏花素 (批号 :20090301), 使用 Cu-K α 辐射, $\lambda = 1.5405\text{\AA}$, 以 2θ 角度表示的 x-射线粉末衍射光谱特征如下 :

[0106]

2 θ	晶面间距 (d 值, Å)	I/I ₀
7.68	11.50	16
9.16	9.65	17
9.78	9.04	33
14.00	6.32	48.3
15.72	5.63	36.7
18.84	4.71	50.5
20.84	4.26	38
21.42	4.14	33
22.12	4.01	11
22.80	3.90	17
25.58	3.48	100
26.50	3.36	82
27.36	3.26	17
28.58	3.12	24
32.86	2.72	11
34.48	2.60	12
38.28	2.35	10

[0107] 灯盏花乙素结晶 I (批号:200904-C), 使用 Cu-K α 辐射, $\lambda = 1.5405\text{Å}$, 以 2θ 角度表示的 x-射线粉末衍射光谱特征如下:

[0108]

2 θ	晶面间距(d 值, Å)	I/I ₀
7.88	11.21	34
9.30	9.50	36
9.94	8.89	48
14.20	6.23	97

[0109]

15.92	5.56	100
18.98	4.67	24
20.12	4.41	24
21.14	4.20	30
21.56	4.12	14
22.36	3.97	10
22.92	3.88	25
25.74	3.46	73
26.62	3.34	62
27.50	3.24	17
28.84	3.10	52
30.42	2.94	12
31.44	2.84	16
32.98	2.71	12
34.60	2.59	10
36.88	2.43	10
38.50	2.34	24
40.82	2.20	18
44.00	2.06	10
46.38	1.96	20

[0110] 本发明所述灯盏花乙素二水合物结晶Ⅱ的 X-射线粉末衍射分析与灯盏花乙素对照品（野黄芩苷对照品，中国药品生物制品检定所提供，批号：8420-200102）和灯盏花素（昆明制药集团股份有限公司提供，批号：20090301）以及灯盏花乙素结晶Ⅰ的 X-射线粉末衍射对比表明，是一种新的结晶形态。

[0111] 实施例 9：灯盏花乙素二水合物结晶Ⅱ中结晶水的确定

[0112] 对本发明所述灯盏花乙素二水合物结晶Ⅱ样品进行了恒温 TGA 分析，见图 8，结果显示，样品分两步失水，低温脱去吸附水，高温脱去结晶水，其中结晶水含量为 7.2%（吸附水已经扣除），与二水合物的理论失重（ $MW = 462.37\text{g/mol}$ ，二水合物理论含水量为 7.2%）一致，说明灯盏花乙素结晶Ⅱ为二水合物。

[0113] 实施例 10：灯盏花乙素二水合物结晶Ⅱ与灯盏花素和灯盏花乙素结晶Ⅰ溶解度比较研究。

[0114] 分解精密称取灯盏花乙素二水合物结晶Ⅱ（批号：20130521）、灯盏花素（批号

20090301)、灯盏花乙素结晶 I (批号 200904-C) 各 3 份,每份 10mg,在 25℃条件下,分用加入注射用水, pH7.0 磷酸缓冲液、乙醇适量,超声使其溶解,溶解所需溶剂用量见表 1:

[0115] 表 1

[0116]

溶解所需试剂用量 (mL)	注射用水	pH7.0 磷酸缓冲液	乙醇
灯盏花乙素二水合物结晶 II	100	0.1	5
灯盏花素	200	0.2	10
灯盏花乙素结晶 I	180	0.2	8

[0117] 以上试验结果显示,该灯盏花乙素二水合物结晶 II 较灯盏花素和灯盏花乙素结晶 I 对于注射用水, pH7.0 磷酸缓冲液、乙醇的溶解度均较好。

[0118] 实施例 11:灯盏花乙素二水合物结晶 II 与灯盏花素和灯盏花乙素结晶 I 影响因素 10 天稳定性比较

[0119] 分别取灯盏花乙素二水合物结晶 II (批号:20130521)、灯盏花素 (批号 20090301)、灯盏花乙素结晶 I (批号 200904-C) 裸包装,分别在条件为照度为 4500 ~ 4600Lx 的光照箱;温度为 60℃的干燥箱;相对湿度为 92.5%,温度为 25℃的干燥器中放置,三个条件分别在第 5、10 天取出来进行分析,结果见表 2。

[0120] 影响因素光照试验结果:

[0121] 表 2

[0122]

样品	性状	水分%	有关物质%	含量%
20130521-0d	淡黄色疏松粉末	8.34	单杂≤0.6%,总杂≤1.0%	99.5%
20090301-0d	黄绿色疏松粉末	7.58	单杂≤1.5%,总杂≤3.0%	85.0%
200904-C-0d	淡黄色疏松粉末	8.02	单杂≤1.0%,总杂≤2.0%	98.2%
20130521-5d	淡黄色疏松粉末	8.31	单杂≤0.3%,总杂≤1.0%	99.8%
20090301-5d	黄绿色疏松粉末	7.82	单杂≤1.5%,总杂≤3.0%	83.6%
200904-C-5d	淡黄色疏松粉末	8.10	单杂≤1.0%,总杂≤2.0%	98.0%
20130521-10d	淡黄色疏松粉末	8.38	单杂≤0.6%,总杂≤1.0%	99.4%
20090301-10d	黄绿色疏松粉末	7.64	单杂≤1.5%,总杂≤3.0%	83.8%
200904-C-10d	淡黄色疏松粉末	8.23	单杂≤1.0%,总杂≤2.0%	98.1%

[0123] 影响因素高温试验结果,结果见表 3:

[0124] 表 3

[0125]

样品	性状	水分%	有关物质%	含量%
20130521-0d	淡黄色疏松粉末	8.34	单杂≤0.6%，总杂≤1.0%	99.5%
20090301-0d	黄绿色疏松粉末	7.58	单杂≤1.5%，总杂≤3.0%	85.0%
200904-C-0d	淡黄色疏松粉末	8.02	单杂≤1.0%，总杂≤2.0%	98.2%
20130521-5d	淡黄色疏松粉末	8.06	单杂≤0.3%，总杂≤1.0%	99.4%
20090301-5d	黄绿色疏松粉末	7.05	单杂≤1.6%，总杂≤3.0%	83.0%
200904-C-5d	黄色疏松粉末	7.35	单杂≤1.2%，总杂≤2.0%	97.5%
20130521-10d	淡黄色疏松粉末	8.00	单杂≤0.6%，总杂≤1.0%	99.0%
20090301-10d	淡黄色疏松粉末	6.02	单杂≤1.7%，总杂≤3.0%	82.3%

[0126]

200904-C-10d	黄褐色疏松粉末	6.52	单杂≤1.3%，总杂≤2.0%	97.1%
--------------	---------	------	-----------------	-------

[0127] 影响高湿试验结果, 见表 4:

[0128] 表 4

[0129]

样品	性状	水分%	有关物质%	含量%
20130521-0d	淡黄色疏松粉末	8.34	单杂≤0.6%，总杂≤1.0%	99.5%
20090301-0d	黄绿色疏松粉末	7.58	单杂≤1.5%，总杂≤3.0%	85.0%
200904-C-0d	淡黄色疏松粉末	8.02	单杂≤1.0%，总杂≤2.0%	98.2%
20130521-5d	淡黄色疏松粉末	8.31	单杂≤0.3%，总杂≤1.0%	99.8%
20090301-5d	黄绿色疏松粉末	7.82	单杂≤1.5%，总杂≤3.0%	83.6%
200904-C-5d	淡黄色疏松粉末	8.10	单杂≤1.0%，总杂≤2.0%	98.0%
20130521-10d	淡黄色疏松粉末	8.38	单杂≤0.6%，总杂≤1.0%	99.4%
20090301-10d	黄绿色疏松粉末， 有结块	7.64	单杂≤1.5%，总杂≤3.0%	83.8%
200904-C-10d	淡黄色疏松粉末， 有少量结块	8.23	单杂≤1.0%，总杂≤2.0%	98.1%

[0130] 以上影响因素试验表明,灯盏花乙素二水合物结晶 II 在高温和高湿条件下较灯盏花素和灯盏花乙素结晶 I 更稳定,不易潮解,且引湿性低。

[0131] 以上所述仅是本发明的优选实施方式,应当指出,对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明原理的前提下,还可以做出若干改进和润饰,这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围。

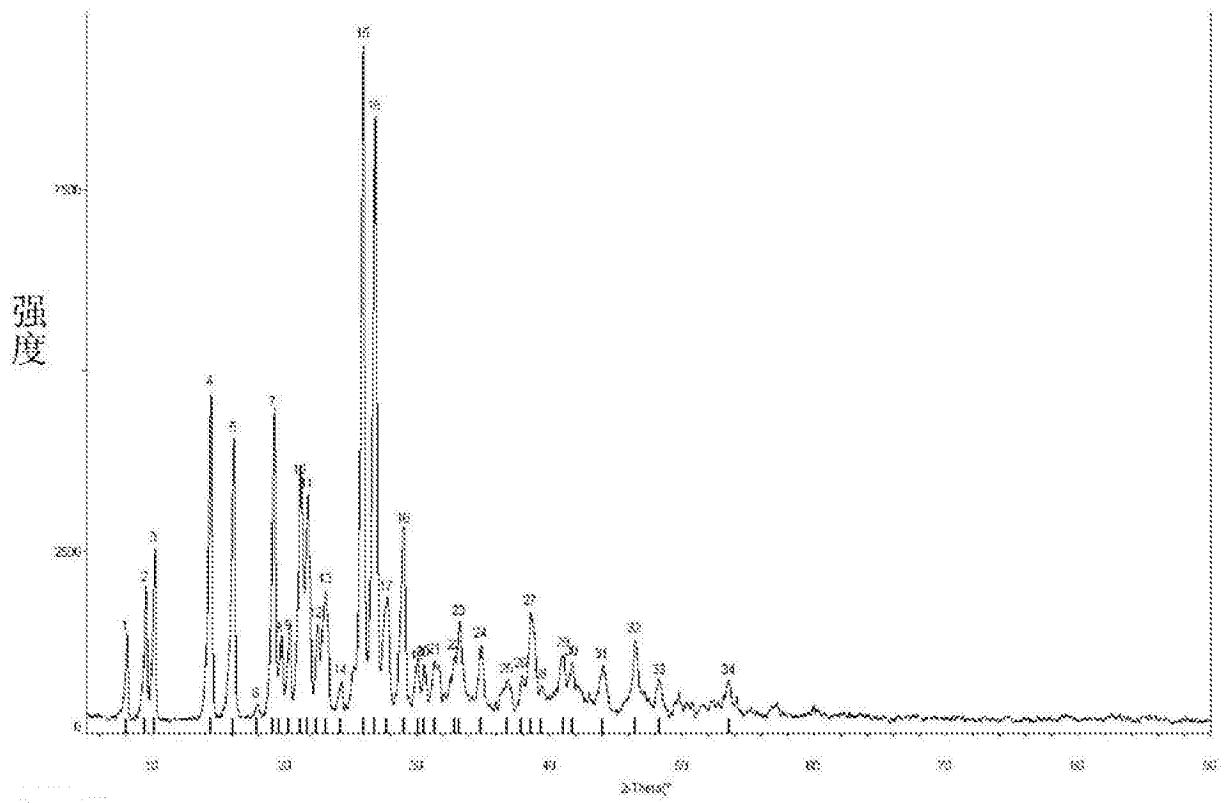


图 1

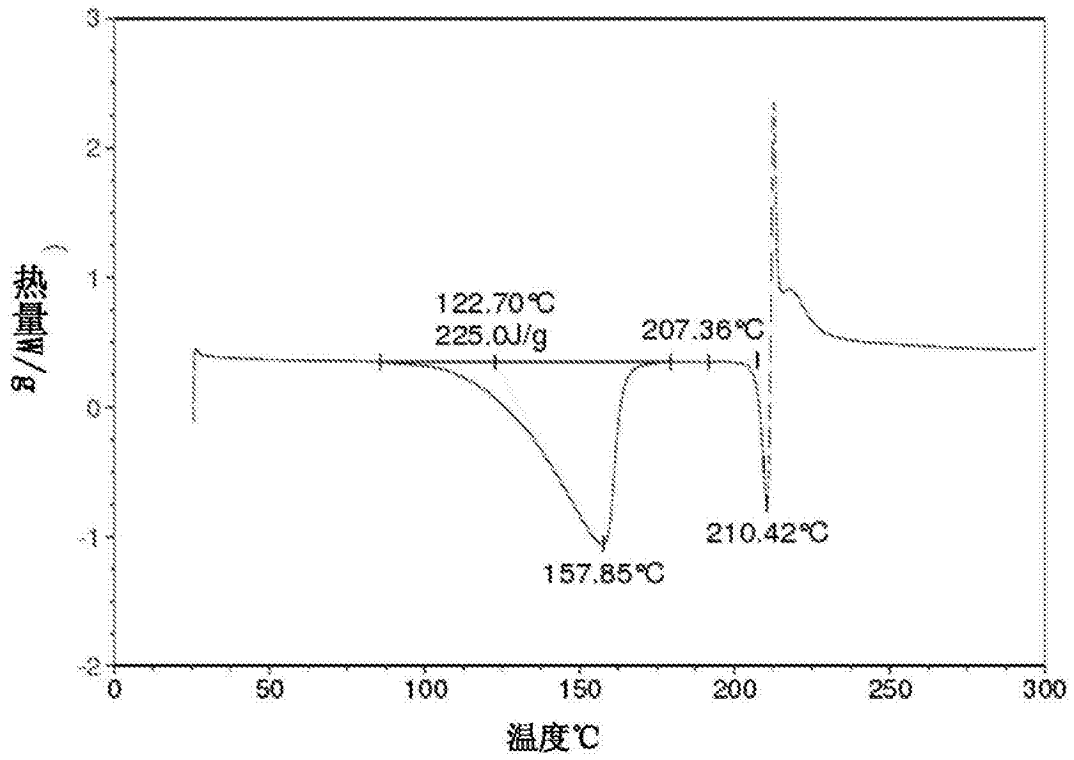


图 2

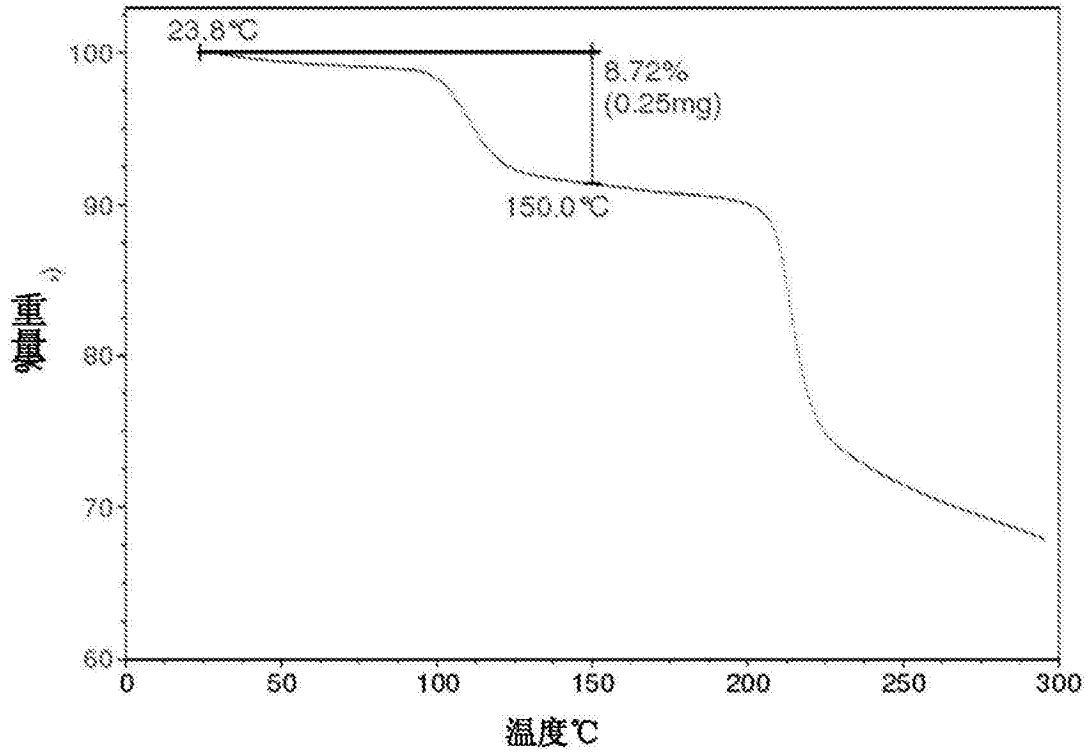


图 3

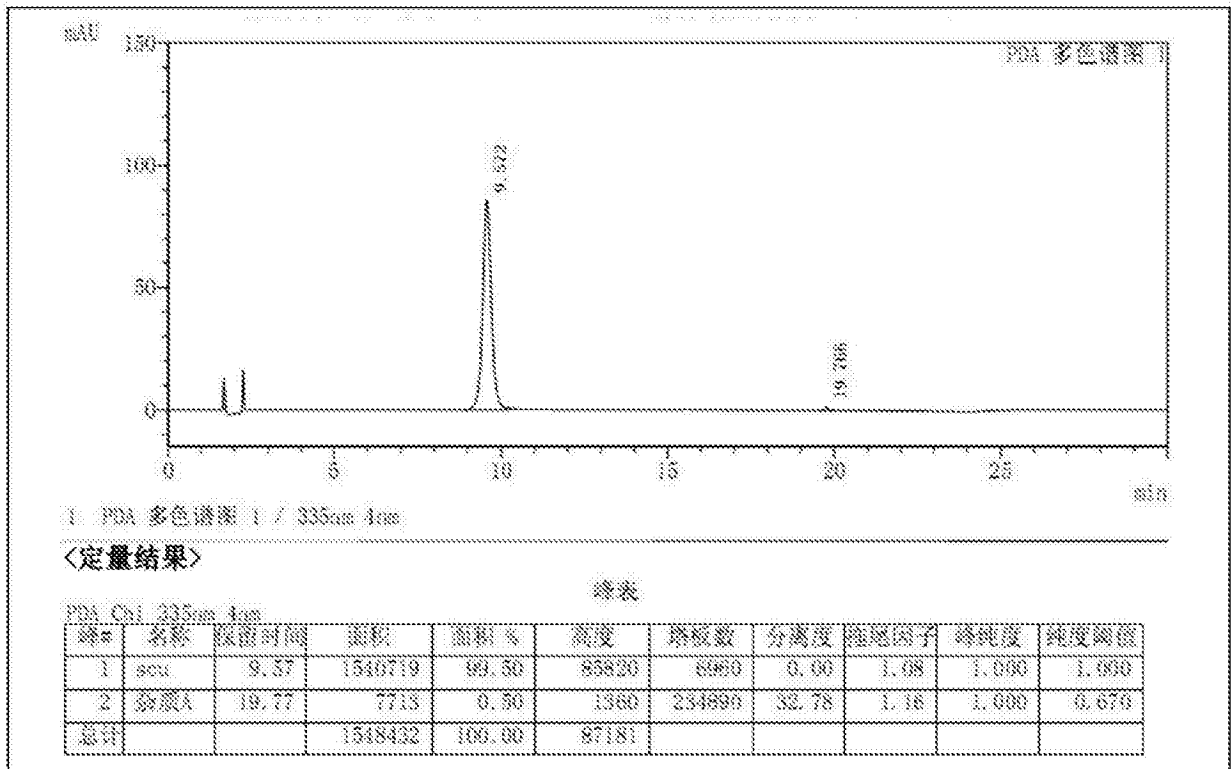


图 4

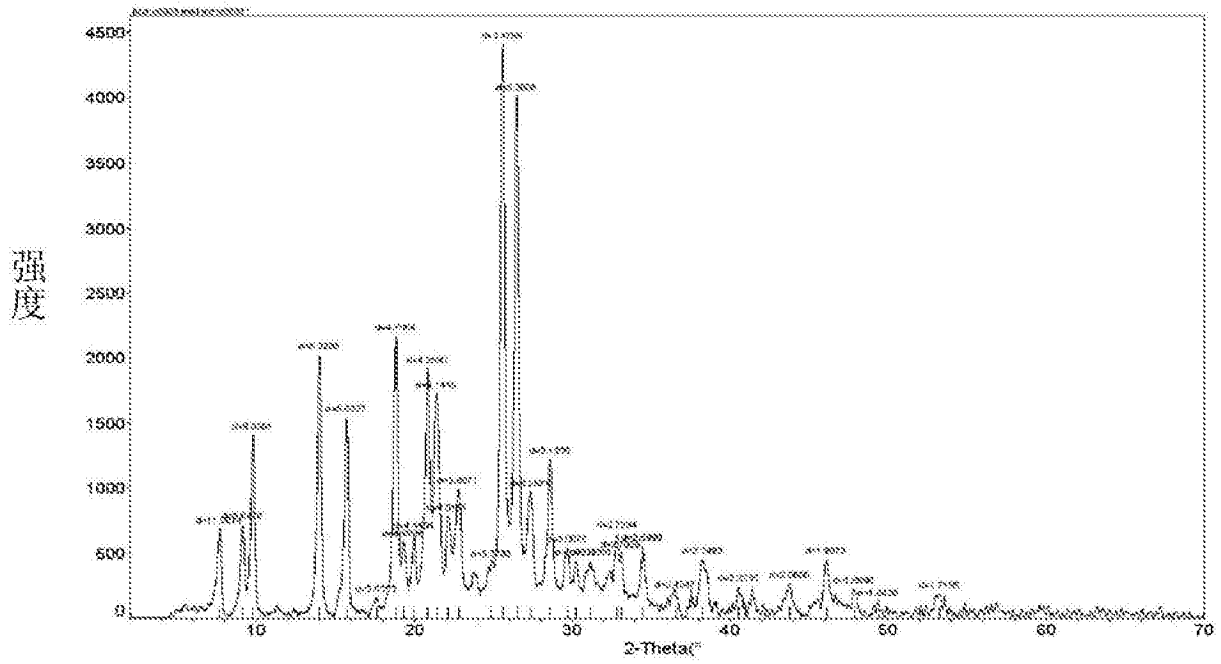


图 7

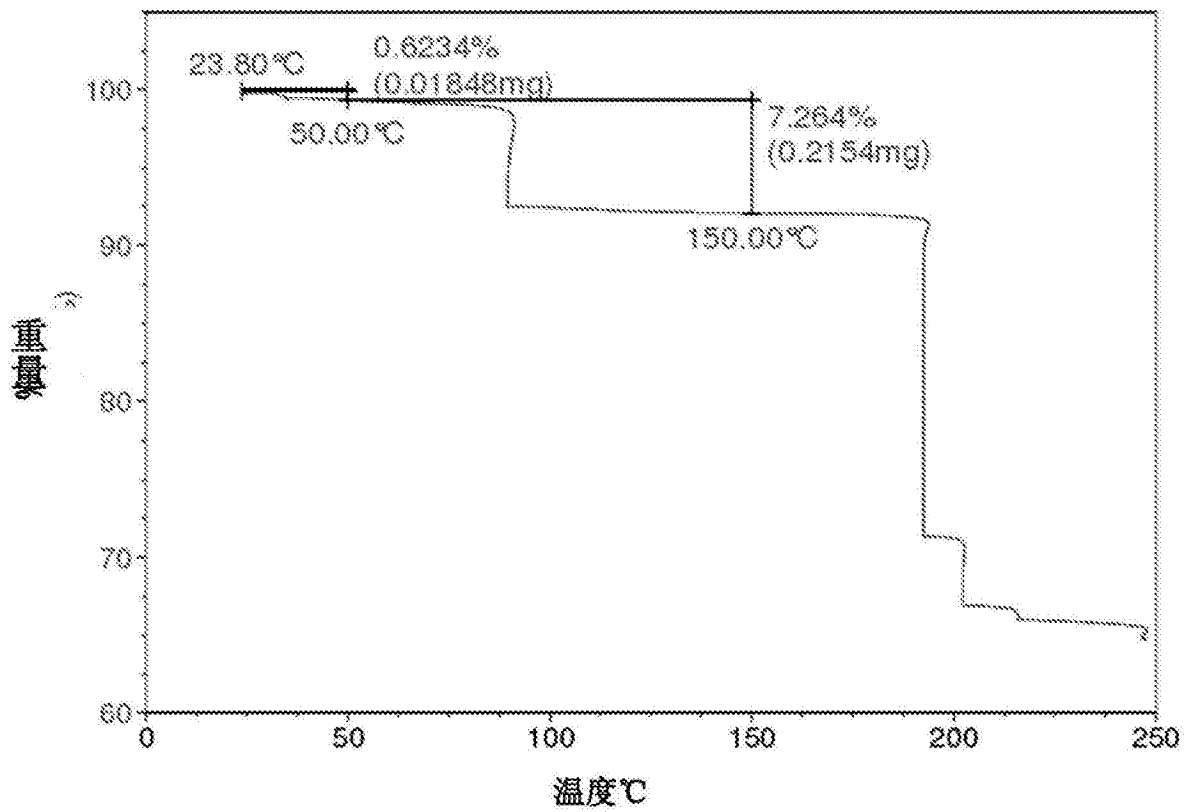


图 8