



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114671877 A

(43) 申请公布日 2022.06.28

(21) 申请号 202210153630.7

(22) 申请日 2022.02.18

(71) 申请人 珠海联邦制药股份有限公司
地址 519040 广东省珠海市金湾区三灶镇
安基路2428号

(72) 发明人 李琳 崔振华 方成乔 刘宏宇
何晨 乔明福 韩玉波

(74) 专利代理机构 广东金穗知识产权代理事务
所(普通合伙) 44852
专利代理师 赵李娜

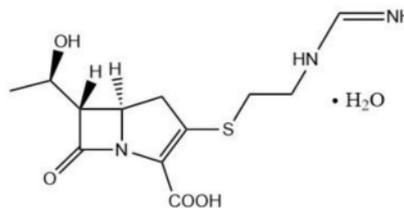
(51) Int. Cl.
C07D 477/02 (2006.01)
C07D 477/20 (2006.01)

权利要求书1页 说明书6页 附图11页

(54) 发明名称
亚胺培南的精制方法

(57) 摘要

本发明涉及用于杂环化合物的制备技术领域,具体涉及一种亚胺培南的精制方法;步骤包括:溶解、过滤、分装养晶种、养晶、再次养晶。本发明采用分段结晶的方式在生产过程中形成自然的晶种,能够避免外界晶种导致的引入微生物风险。本发明采用反析晶的方式结晶,制得的晶体粒径小且均一;与原研工艺相同。同时本发明的工艺条件宽松,易于操作,适合大规模生产。



1. 一种亚胺培南的精制方法,其特征在于,包括,
 - S1:在惰性气体保护氛围中,将亚胺培南粗品溶解于热水中后降温,制得亚胺培南水溶液;
 - S2:将制得亚胺培南水溶液用活性炭过滤;
 - S3:将过滤后的亚胺培南水溶液分装为滤液A和滤液B;
 - S4:将滤液A加入至有机溶剂中,养晶,得到含有晶种的溶液;
 - S5:将滤液B加入至S4的溶液中养晶;
 - S6:在S5的溶液中加入有机溶剂,养晶,过滤;所述S1中,热水温度为40至80℃,降温的温度为0至30℃;
所述S2中,过滤时温度为0至30℃;
所述S4中,滤液A加入至有机溶剂前冷却至-10至10℃;
所述S5和S6中,养晶的温度为-10至10℃。
2. 根据权利要求1所述的亚胺培南的精制方法,其特征在于,所述有机溶剂为丙酮、四氢呋喃、乙醇和/或异丙醇。
3. 根据权利要求1所述的亚胺培南的精制方法,其特征在于,所述S1中,热水温度为50至70℃,降温的温度为10至20℃。
4. 根据权利要求1所述的亚胺培南的精制方法,其特征在于,所述S2中,过滤时温度为5至20℃。
5. 根据权利要求1所述的亚胺培南的精制方法,其特征在于,所述S3中,滤液A和滤液B的体积比为5-40%:60-95%。
6. 根据权利要求5所述的亚胺培南的精制方法,其特征在于,所述S3中,滤液A和滤液B的体积比为10-20%:80-90%。
7. 根据权利要求1所述的亚胺培南的精制方法,其特征在于,所述S4中,有机溶剂和滤液A的体积比为3-20:1;滤液A加入至有机溶剂前冷却至-5至5℃。
8. 根据权利要求1所述的亚胺培南的精制方法,其特征在于,所述S5和S6中,养晶的温度为-5至5℃。
9. 根据权利要求7所述的亚胺培南的精制方法,其特征在于,所述步骤S4中,有机溶剂和滤液A的体积比为5-10:1;所述步骤S6中,S5溶液和有机溶液的体积比为0.2-0.36:1。
10. 根据权利要求1所述的亚胺培南的精制方法,其特征在于,所述S5中的惰性气体为氮气。

亚胺培南的精制方法

技术领域

[0001] 本发明涉及杂环化合物的制备技术领域,具体涉及亚胺培南的精制方法。

背景技术

[0002] 亚胺培南(imipenem)为Merck公司研制的一种碳青霉烯类超广谱β-内酰胺类抗生素,化学名称为:(5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-3-[[2-[(亚氨基甲基)氨基]乙基]硫代]-7-氧代-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸一水合物。通常与西司他丁钠作为复合制剂使用。亚胺培南一水合物的结构式如图1所示。

[0003] 在一致性评价的背景下,大部分专利或文献中要做到与原研一致的晶型,前提都是通过析晶之前添加晶种来诱导析晶,这种技术在无菌车间生产过程中存在引入微生物的风险,不适合工业化生产。

[0004] CN101891744A公开了亚胺培南一水合物的精制方法:在氮气氛围下将蒸馏水200mL加热至40℃后,加入亚胺培南粗品5g,搅拌2min,再加入活性炭1g后,迅速冷却至5-10℃,过滤除去活性炭,滤液降温至10℃,加入少量晶种,较快速度搅拌4hrs,保持温度在2-5℃,过滤,得亚胺培南一水合物结晶。母液中加入200mL丙酮,保持2-5℃搅拌1hrs后开始滴加100mL丙酮,30mins滴完,保持该温度搅拌2hrs后过滤,得回收亚胺培南一水合物。该技术制备产品除了添加晶种不适于无菌环境生产外,工艺过于繁杂,母液需要进行二次回收,对于亚胺培南来说容易发生降解。

[0005] CN101891745A公开了亚胺培南一水合物的精制方法:在氮气氛围下将蒸馏水200mL加热至45℃—50℃后,加入亚胺培南粗品4g,搅拌2min,再加入活性炭1.2g后,迅速冷却至5-10℃,过滤除去活性炭。滤液中加入丙酮100mL,降温至-5℃—-20℃,体系结冰。保持该温度下剧烈搅拌30分钟。然后将体系温度升高至5℃—10℃,在该温度下加入丙酮300mL。然后降温至0℃—5℃搅拌3—4小时,过滤得到亚胺培南一水合物。该技术在未加晶种的前提下得到的亚胺培南一水合物具有均匀结晶度、高纯度和快速溶解性能,但是产品的稳定性不好,另外在结晶过程中需要体系结冰才能得到晶核,这对生产设备提出了很高的要求。

[0006] CN111747959A公开了亚胺培南原料药的制备方法:在氮气保护下,将20g亚胺培南粗品加入到2800g15℃的水中,再通过纳滤浓缩5h,得到500mL浓缩液,用2g活性炭搅拌脱色15mins,过滤,滤液降温至5℃,加入适量晶种,搅拌析晶5小时,过滤,用丙酮洗晶后得到亚胺培南原料药16.98g。该技术制备产品除了添加晶种不适于无菌环境生产外,虽然通过低温溶解降低了亚胺培南粗品降解杂质的生成,但是纳滤浓缩过程耗时过久,易发生降解,也不适合工业化生产。如果不添加晶种,则无法实现与原研晶型一致。

[0007] CN103524508A公开了亚胺培南一水合物的精制方法:在氮气氛围下,800mL纯化水加热至40℃,加入亚胺培南粗品20g,搅拌使其溶解,15分钟后冷却至25℃,加入活性炭6g,温度降至10℃时,滴加3N盐酸调Ph至6.0。维持温度5~10℃搅拌1小时,过滤,滤饼用60mL纯化水洗涤。滤液转移至结晶釜中,加入四氢呋喃800mL,维持5~10℃搅拌结晶30分钟,晶体析出后滴加400mL四氢呋喃,滴加完毕,维持温度5~10℃搅拌结晶3小时。抽滤,得白色亚

胺培南一水合物晶体12g。该方法得到晶体粒径不均一,满足不了快速溶解的临床需求

发明内容

[0008] 针对上述文献中存在的问题,本发明提供一种亚胺培南的精制方法;目的在于在不额外添加晶种也能实现与原研工艺一致晶型的方案。

[0009] 一种亚胺培南的精制方法,包括,

[0010] S1:在惰性气体保护氛围中,将亚胺培南粗品溶解于热水中后降温,制得亚胺培南水溶液;

[0011] S2:将制得亚胺培南水溶液用活性炭过滤;

[0012] S3:将过滤后的亚胺培南水溶液分装为滤液A和滤液B;

[0013] S4:将滤液A加入至有机溶剂中,低速搅拌养晶种,得到含有晶种的溶液;

[0014] S5:将滤液B加入至S4的溶液中养晶;

[0015] S6:在S5的溶液中加入有机溶剂,养晶,过滤;

[0016] 所述S1中,热水温度为40至80℃,降温的温度为0至30℃;优选地,所述S1中,热水温度为50至70℃,降温的温度为10至20℃。

[0017] 所述S2中,过滤时温度为0至30℃;过滤的孔径 $\leq 0.22\mu\text{m}$;优选地,所述S2中,过滤时温度为5至20℃。

[0018] 所述S3中,滤液A和滤液B的体积比为5-40%:60-95%;优选地,所述S3中,滤液A和滤液B的体积比为10-20%:80-90%。

[0019] 所述S4中,有机溶剂和滤液A的体积比为3-20:1;滤液A加入至有机溶剂前冷却至-10至10℃;搅拌的速率为10-30rpm;优选地,所述S4中,有机溶剂和滤液A的体积比为5-10:1;滤液A加入至有机溶剂前冷却至-5至5℃。

[0020] 优选地,所述步骤S4中养晶的时间 $\geq 10\text{min}$;所述步骤S5中养晶的时间 $\geq 30\text{min}$;所述步骤S6中养晶的时间 $\geq 60\text{min}$ 。

[0021] 优选地,所述S5中的惰性气体为氮气。一般而言,任何的惰性气体均可,但从成本和来源等综合考虑,采用氮气较优。

[0022] 所述S5和S6中,养晶的温度为-10至10℃。优选地,所述S5和S6中,养晶的温度为-5至5℃。

[0023] 所述有机溶剂为丙酮、四氢呋喃、乙醇和/或异丙醇。

[0024] 优选地,所述步骤S6中,S5溶液和有机溶液的体积比为0.2-0.36:1。

[0025] 本发明采用分段结晶的方式在生产过程中形成自然的晶种,能够避免外界晶种导致的引入微生物风险。本发明采用反析晶的方式结晶,制得的晶体品粒径小且均一;与原研工艺相同。同时本发明的工艺条件宽松,易于操作,适合大规模生产。

附图说明

[0026] 图1为亚胺培南一水合物的结构式。

[0027] 图2为亚胺培南的水解开环杂质B1/B2;杂质B1/B2为手性异构体。

[0028] 图3为亚胺培南的代谢降解产物杂质A硫霉素。

[0029] 图4为实施例1的粉末衍射XRD。

- [0030] 图5为实施例2的粉末衍射XRD。
- [0031] 图6为实施例3的粉末衍射XRD。
- [0032] 图7为对比例1的粉末衍射XRD。
- [0033] 图8为对比例2的粉末衍射XRD。
- [0034] 图9为实施例1的电镜扫描SEM。
- [0035] 图10为实施例2的电镜扫描SEM。
- [0036] 图11为实施例3的电镜扫描SEM。
- [0037] 图12为对比例1的电镜扫描SEM。
- [0038] 图13为对比例2的电镜扫描SEM。

具体实施方式

[0039] 下面结合具体实施例,对本发明作进一步详细的阐述,下述实施例不用于限制本发明,仅用于说明本发明。以下实施例中所使用的实验方法如无特殊说明,实施例中未注明具体条件的实验方法,通常按照常规条件,下述实施例中所使用的材料、试剂等,如无特殊说明,均可从商业途径得到。

[0040] 实施例1

[0041] 包括以下步骤:

[0042] S0:1L三口瓶中加入216mL四氢呋喃,冰浴,降温至-10℃待用;

[0043] S1:在氮气氛围下,将180mL注射用水加热至40℃,加入4g亚胺培南粗品,搅拌溶清后,降温至0℃;

[0044] S2:经活性炭处理后,维持温度在0℃,搅拌10min后过滤;过滤孔径为0.22um。

[0045] S3:将过滤液后分出72ml作为溶液A,其余作为溶液B;

[0046] S4:将72ml的溶液A倒入S0中降温备用的四氢呋喃中,保持-10℃生成晶种10min;

[0047] S5:将其余的溶液B倒入S4的混合溶液中,搅拌均匀并保持-10℃养晶30min;

[0048] S6:在S5的溶液中滴加500ml的四氢呋喃,保持-10℃养晶60min。

[0049] S7:过滤取沉淀物,并干燥,得3.3g亚胺培南一水合物,收率为82.5%,纯度99.4%。

[0050] 实施例2

[0051] 包括以下步骤:

[0052] S0:1L三口瓶中加入100mL丙酮,冰浴,降温至10℃待用;

[0053] S1:在氮气氛围下,将100mL注射用水加热至70℃,加入4g亚胺培南粗品,搅拌溶清后,降温至10℃;

[0054] S2:经活性炭处理后,维持温度在30℃,静置10min后过滤;过滤孔径为0.22um。

[0055] S3:将过滤液后分出10ml作为溶液A,其余作为溶液B;

[0056] S4:将10ml的溶液A倒入S0中降温备用的丙酮中,保持10℃生成晶种10min;

[0057] S5:将其余的溶液B倒入S4的混合溶液中,搅拌均匀并保持10℃养晶30min;

[0058] S6:在S5的溶液中滴加500ml的丙酮,保持10℃养晶30min。

[0059] S7:过滤取沉淀物,并干燥,得3.25g亚胺培南一水合物,收率为81.5%,纯度99.5%。

[0060] 实施例3

[0061] 包括以下步骤:

[0062] S0: 1L三口瓶中加入140mL异丙醇,冰浴,降温至-5℃待用;

[0063] S1: 在氮气氛围下,将140mL注射用水加热至50℃,加入4g亚胺培南粗品,搅拌溶清后,降温至20℃;

[0064] S2: 经活性炭处理后,维持温度在20℃,搅拌10min后过滤;过滤孔径为0.22um。

[0065] S3: 将过滤液后分出28ml作为溶液A,其余作为溶液B;

[0066] S4: 将28ml的溶液A倒入S0中降温备用的异丙醇中,保持-5℃生成晶种10min;

[0067] S5: 将其余的溶液B倒入S4的混合溶液中,搅拌均匀并保持-5℃养晶30min;

[0068] S6: 在S5的溶液中滴加500ml的异丙醇,保持-5℃养晶60min。

[0069] S7: 过滤取沉淀物,并干燥,得3.2g亚胺培南一水合物,收率为80.0%,纯度99.5%。

[0070] 实施例4

[0071] 包括以下步骤:

[0072] S0: 1L三口瓶中加入100mL乙醇,冰浴,降温至5℃待用;

[0073] S1: 在氮气氛围下,将100mL注射用水加热至80℃,加入4g亚胺培南粗品,搅拌溶清后,降温至30℃;

[0074] S2: 经活性炭处理后,维持温度在5℃,搅拌10min后过滤;过滤孔径为0.22um。

[0075] S3: 将过滤液后分出5ml作为溶液A,其余95ml作为溶液B;

[0076] S4: 将5ml的溶液A倒入S0中降温备用的乙醇中,保持5℃生成晶种10min;

[0077] S5: 将其余的95ml溶液B倒入S4的混合溶液中,搅拌均匀并保持5℃养晶30min;

[0078] S6: 在S5的溶液中滴加500ml的乙醇,保持-10℃养晶60min。

[0079] S7: 过滤取沉淀物,并干燥,得3.18g亚胺培南一水合物,收率为79.5%,纯度99.5%。

[0080] 对比例1原研工艺,来源于《Crystallization of Organic Compounds: An Industrial Perspective》(2009)

[0081] 在氮气氛围下,将100mL注射用水加热至60℃,加入6g亚胺培南粗品,搅拌溶清,降温至15℃,向溶液中加入1.8g活性炭,维持温度在10℃搅拌10min后过滤,滤液冰浴冷却至10℃,加入7mL丙酮和0.02g粉碎后的晶种,养晶0.5h;将剩余的200mL丙酮滴入析晶瓶中;10℃养晶1.5h后过滤,干燥得到3.6g亚胺培南一水合物。

[0082] 对比例2(原研工艺不加晶种)

[0083] 在氮气氛围下,将100mL注射用水加热至60℃,加入6g亚胺培南粗品,搅拌溶清,降温至15℃,向溶液中加入1.8g活性炭,维持温度在10℃搅拌10min后过滤,滤液冰浴冷却至10℃;将200mL丙酮滴入析晶瓶中;10℃养晶1.5h后过滤,干燥得到3.6g亚胺培南一水合物。

[0084] 结果对比

[0085] 晶体复溶时间对比

[0086] 将实施例和对比例所得的晶体在25℃,溶解在去离子水的时间进行对比,如下表1所示。

[0087] 表1

[0088]	编号	复溶时间 (S)
	对比例1	90
	实施例1	90
	实施例2	90
	实施例3	90
	实施例4	90
	对比例2	120

[0089] 如表1所示, 实施例的精制品的复溶时间明显短于对比例2, 与原研工艺的对比例1相当。

[0090] 产品稳定性测试

[0091] 对实施例和对比例所得的晶体在60℃下进行加速稳定性测试, 对产生的杂质和RT (RT: 保留时间, 指溶质通过色谱柱所需时间) 进行研究; 如表2所示。

[0092] 表2

	方案	杂质 B1	杂质 B2	杂质 A	RT 2.8min	RT 3.4min	RT 4.3min	杂质 M616	杂质 M554	纯度	
[0093]	60℃加速 0 天	对比例 1	0.03	0.02	0.16	0.01	0.02	—	0.02	0.07	99.60
		实施例 1	0.03	0.03	0.17	0.02	0.01	—	0.02	0.07	99.40
		实施例 2	0.04	0.03	0.18	0.02	0.02	—	0.02	0.07	99.51
		实施例 3	0.04	0.03	0.18	0.01	0.02	—	0.02	0.08	99.53
		实施例 4	0.03	0.02	0.16	0.01	0.01	—	0.02	0.07	99.49
		对比例 2	0.04	0.03	0.22	0.01	0.01	0.01	0.03	0.09	99.43
[0093]	60℃加速 3 天	对比例 1	0.18	0.12	0.17	0.02	0.04	0.02	0.07	0.04	99.25
		实施例 1	0.22	0.15	0.21	0.02	0.05	0.03	0.09	0.04	99.03
		实施例 2	0.23	0.16	0.20	0.02	0.05	0.03	0.09	0.04	99.06
		实施例 3	0.19	0.16	0.20	0.02	0.04	0.02	0.08	0.05	99.12
		实施例 4	0.21	0.16	0.22	0.02	0.04	0.03	0.09	0.04	99.04
		对比例 2	0.41	0.28	0.26	0.03	0.07	0.06	0.14	0.05	98.45
[0093]	60℃加速 6 天	对比例 1	0.21	0.16	0.18	0.02	0.04	0.03	0.10	0.04	99.12
		实施例 1	0.26	0.20	0.21	0.03	0.06	0.04	0.12	0.04	98.86
		实施例 2	0.27	0.20	0.21	0.03	0.06	0.04	0.13	0.04	98.93
		实施例 3	0.24	0.19	0.19	0.02	0.05	0.03	0.12	0.04	99.01
		实施例 4	0.26	0.20	0.22	0.03	0.06	0.04	0.13	0.03	98.76
		对比例 2	0.49	0.35	0.29	0.06	0.09	0.08	0.19	0.04	98.12

[0094] 实验结果表明, 实施例得到的精制品的稳定性明显高于对比例2, 与对比例1类似。

[0095] 晶型结构对比

[0096] 对实施例和对比例所得的晶体径向晶体分析, 粒径分布如表3所示, 粉末衍射XRD和电镜扫描SEM如附图4-13所示。其中, 实施例1、实施例2、实施例3、对比例1、对比例2的粉末衍射XRD依次为图4、图5、图6、图7、图8; 实施例1、实施例2、实施例3、对比例1、对比例2的电镜扫描SEM依次为图9、图10、图11、图12、图13。

[0097] 表3

[0098]

编号	粒径分布 Malvern3000 型
对比例 1	D90=46.2 D50=27.6
实施例 1	D90=50.4 D50=24.5
实施例 2	D90=50.1 D50=24.3
实施例 3	D90=48.7 D50=24.8
实施例 4	D90=47.8 D50=25.6
对比例 2	D90=63.102 D50=25.181

[0099] 最后应当说明的是,以上内容仅用以说明本发明的技术方案,而非对本发明保护范围的限制,本领域的普通技术人员对本发明的技术方案进行的简单修改或者等同替换,均不脱离本发明技术方案的实质和范围。

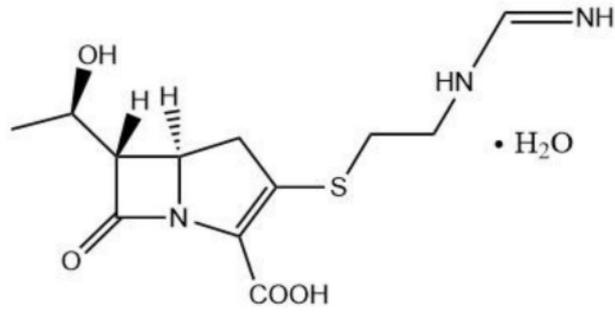
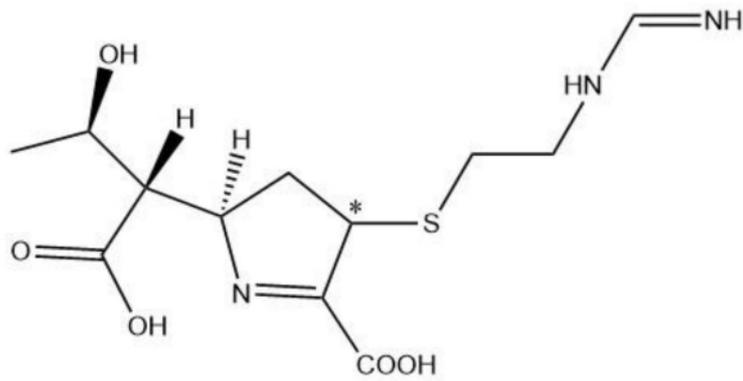
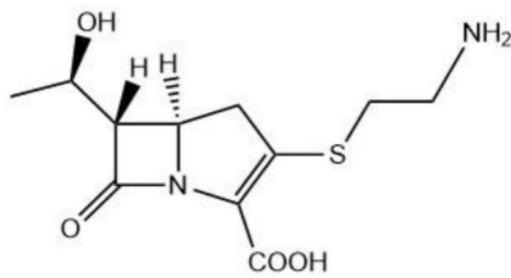


图1



杂质B1/B2

图2



杂质A

图3

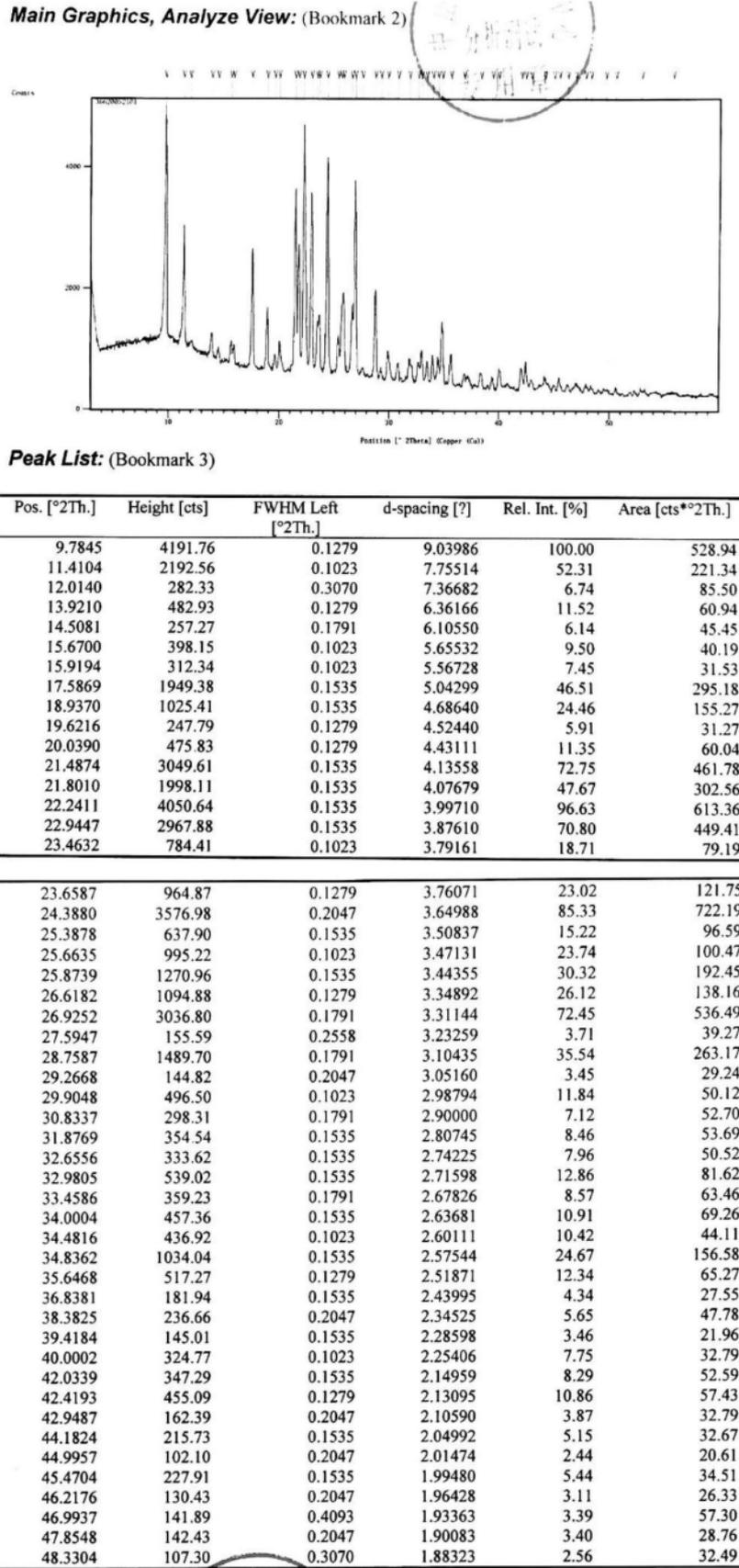
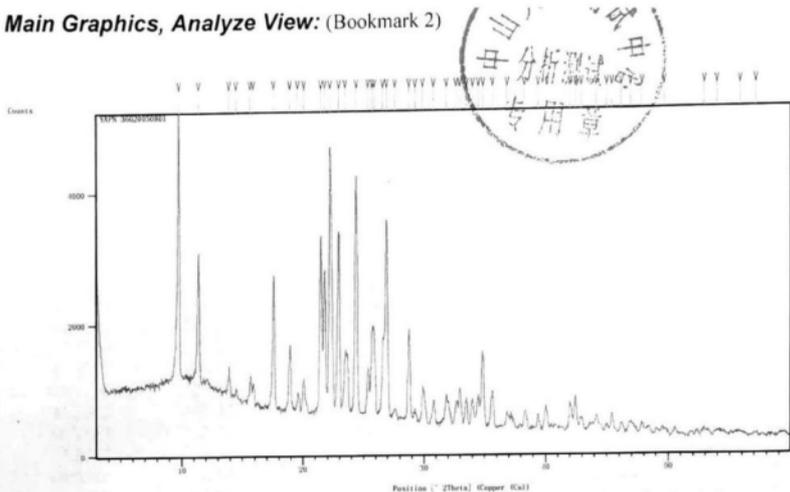


图4

Main Graphics, Analyze View: (Bookmark 2)

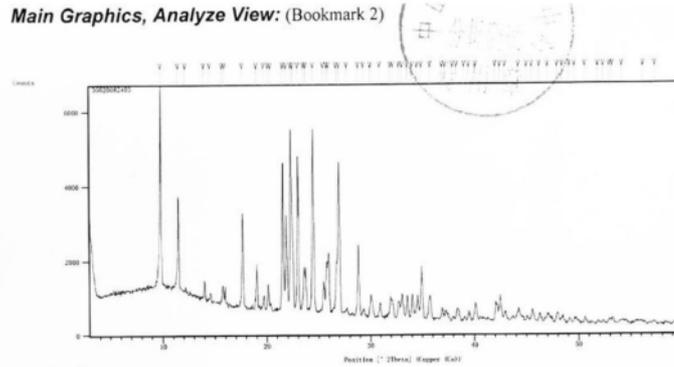


Peak List: (Bookmark 3)

Pos. [°2Th.]	Height [cts]	FWHM Left [°2Th.]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]	Area [cts*°2Th.]
9.7964	4263.55	0.1279	9.02891	100.00	538.00
11.4322	2204.11	0.1279	7.74040	51.70	278.13
13.9143	533.14	0.1535	6.36468	12.50	80.73
14.5212	245.22	0.1535	6.10004	5.75	37.13
15.6836	434.70	0.1279	5.65044	10.20	54.85
15.9280	348.83	0.1023	5.56430	8.18	35.21
17.6092	1973.98	0.1791	5.03666	46.30	348.73
18.9448	986.20	0.1279	4.68448	23.13	124.44
19.5933	276.71	0.1535	4.53088	6.49	41.90
20.0915	482.16	0.1535	4.41964	11.31	73.01
21.4965	2709.77	0.1279	4.13384	63.56	341.94
21.8089	2156.94	0.1535	4.07533	50.59	326.61
22.2654	4056.22	0.1791	3.99280	95.14	716.58
22.9646	2767.85	0.1535	3.87279	64.92	419.12
23.4998	961.41	0.1535	3.78578	22.55	145.58
24.4085	3591.36	0.1791	3.64686	84.23	634.45
25.3732	742.30	0.1535	3.51035	17.41	112.40
25.7182	1332.96	0.1279	3.46405	31.26	168.20
25.8830	1275.04	0.1535	3.44235	29.91	193.07
26.6063	1198.77	0.1023	3.35039	28.12	121.02
26.9042	3046.59	0.1535	3.31398	71.46	461.33
27.6009	166.35	0.2047	3.23188	3.90	33.59
28.7669	1414.90	0.2303	3.10349	33.19	321.37
29.2833	157.33	0.2047	3.04992	3.69	31.76
29.9122	570.73	0.1791	2.98721	13.39	100.83
30.7861	351.95	0.1791	2.90439	8.25	62.18
31.8474	454.40	0.1023	2.80998	10.66	45.87
32.6543	345.83	0.1535	2.74236	8.11	52.37
32.9638	560.77	0.1791	2.71732	13.15	99.07
33.5379	417.91	0.1791	2.67211	9.80	73.83
34.0093	421.59	0.1791	2.63614	9.89	74.48
34.5044	421.12	0.1023	2.59944	9.88	42.51
34.8641	1047.88	0.1791	2.57344	24.58	185.12
35.6744	532.65	0.2814	2.51682	12.49	147.87
36.8569	240.13	0.2047	2.43875	5.63	48.48
38.2777	255.16	0.2047	2.35143	5.98	51.52
39.4036	225.48	0.1279	2.28680	5.29	28.45
40.1034	305.78	0.2814	2.24850	7.17	84.89
42.0067	430.82	0.1279	2.15092	10.10	54.36
42.4390	543.56	0.1279	2.13000	12.75	68.59
42.9143	197.27	0.2047	2.10751	4.63	39.83
44.1779	251.89	0.2047	2.05012	5.91	50.86
44.9757	106.78	0.1535	2.01559	2.50	16.17
45.4106	305.79	0.1023	1.99729	7.17	30.87
46.1942	142.47	0.2047	1.96522	3.34	28.76
46.9303	162.28	0.4093	1.93610	3.81	65.53
47.8537	166.34	0.2047	1.90087	3.90	33.58
49.6360	86.18	0.4093	1.83671	2.02	34.80
52.8960	109.83	0.3070	1.73094	2.58	33.26
53.9269	78.38	0.5117	1.70027	1.84	39.56

图5

Main Graphics, Analyze View: (Bookmark 2)



Peak List: (Bookmark 3)

Pos. [°2Th.]	Height [cps]	FWHM Left [°2Th.]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]	Area [cps*°2Th.]
9.8568	149.22	0.0768	8.97365	100.00	11.30
11.5120	69.33	0.0768	7.68688	46.46	5.25
12.2201	4.36	0.2047	7.24304	2.92	0.88
14.0040	13.26	0.1023	6.32412	8.89	1.34
14.5880	4.94	0.1023	6.07227	3.31	0.50
15.7481	13.09	0.1023	5.62745	8.77	1.32
15.9692	12.93	0.0512	5.55002	8.67	0.65
17.6770	65.75	0.1023	5.01751	44.07	6.64
19.0254	31.68	0.1023	4.66482	21.23	3.20
19.7156	9.67	0.1023	4.50304	6.48	0.98
20.1317	18.21	0.1279	4.41091	12.20	2.30
20.3601	4.73	0.1023	4.36194	3.17	0.48
21.5755	104.71	0.1279	4.11889	70.17	13.21
21.8920	67.40	0.1279	4.06005	45.17	8.51
22.3261	128.91	0.1023	3.98207	86.39	13.01
22.5087	52.38	0.0512	3.95018	35.10	2.64
23.0249	107.84	0.1279	3.86278	72.27	13.61
23.5661	29.21	0.1023	3.77528	19.57	2.95
23.7476	29.94	0.1023	3.74684	20.06	3.02
24.4865	128.15	0.1535	3.63543	85.88	19.40
25.4907	21.68	0.1023	3.49444	14.53	2.19
25.7755	35.66	0.0768	3.45647	23.90	2.70
25.9732	42.98	0.1023	3.43061	28.80	4.34
26.7080	34.51	0.0768	3.33787	23.13	2.61
26.9900	108.78	0.1535	3.30363	72.90	16.47
27.7322	4.06	0.1535	3.21688	2.72	0.61
28.8407	50.58	0.1535	3.09571	33.90	7.66
29.3450	5.28	0.1279	3.04365	3.54	0.67
30.0377	16.29	0.1791	2.97502	10.92	2.88
30.9316	10.22	0.1535	2.89105	6.85	1.55
31.9586	13.90	0.1023	2.80046	9.31	1.40
32.2143	7.39	0.1279	2.77881	4.95	0.93
32.7643	11.23	0.1279	2.73341	7.53	1.42
33.0752	16.00	0.1791	2.70842	10.72	2.83
33.5688	15.34	0.1535	2.66972	10.28	2.32
34.0591	15.59	0.1535	2.63239	10.45	2.36
34.5397	16.00	0.1279	2.59686	10.72	2.02
34.9520	36.87	0.1535	2.56717	24.71	5.58
35.7898	15.16	0.2047	2.50897	10.16	3.06
36.9282	7.24	0.1279	2.43420	4.85	0.91
37.2521	6.18	0.1279	2.41378	4.14	0.78
37.9614	1.39	0.1535	2.37029	0.93	0.21
38.3485	7.55	0.1279	2.34725	5.06	0.95
39.0720	1.87	0.1535	2.30544	1.25	0.28
39.5022	5.67	0.1279	2.28132	3.80	0.72
40.1462	11.35	0.1535	2.24620	7.61	1.72
42.0471	12.91	0.1023	2.14894	8.65	1.30
42.4786	15.92	0.1535	2.12811	10.67	2.41
42.9798	5.63	0.1791	2.10445	3.77	0.99
44.2702	8.44	0.1023	2.04606	5.65	0.85
45.0627	3.94	0.1023	2.01190	2.64	0.40
45.5434	8.55	0.1535	1.99178	5.73	1.29
46.2529	5.59	0.1279	1.96286	3.75	0.71
47.0511	4.53	0.2047	1.93141	3.04	0.92
47.9752	5.70	0.1279	1.89634	3.82	0.72
48.4350	2.98	0.2558	1.87941	2.00	0.75
49.1368	2.10	0.2047	1.85420	1.41	0.42
49.6081	2.77	0.2558	1.83768	1.86	0.70
50.6053	4.20	0.1535	1.80379	2.82	0.64
51.8493	2.19	0.1535	1.76340	1.47	0.33
52.3698	2.37	0.1279	1.74709	1.59	0.30
52.9295	2.81	0.1535	1.72993	1.88	0.42
53.2135	4.11	0.1279	1.72136	2.76	0.52
54.1497	2.74	0.4093	1.69379	1.83	1.11
56.1633	1.24	0.4093	1.63775	0.83	0.50
57.2785	1.45	0.2558	1.60849	0.97	0.37

图6

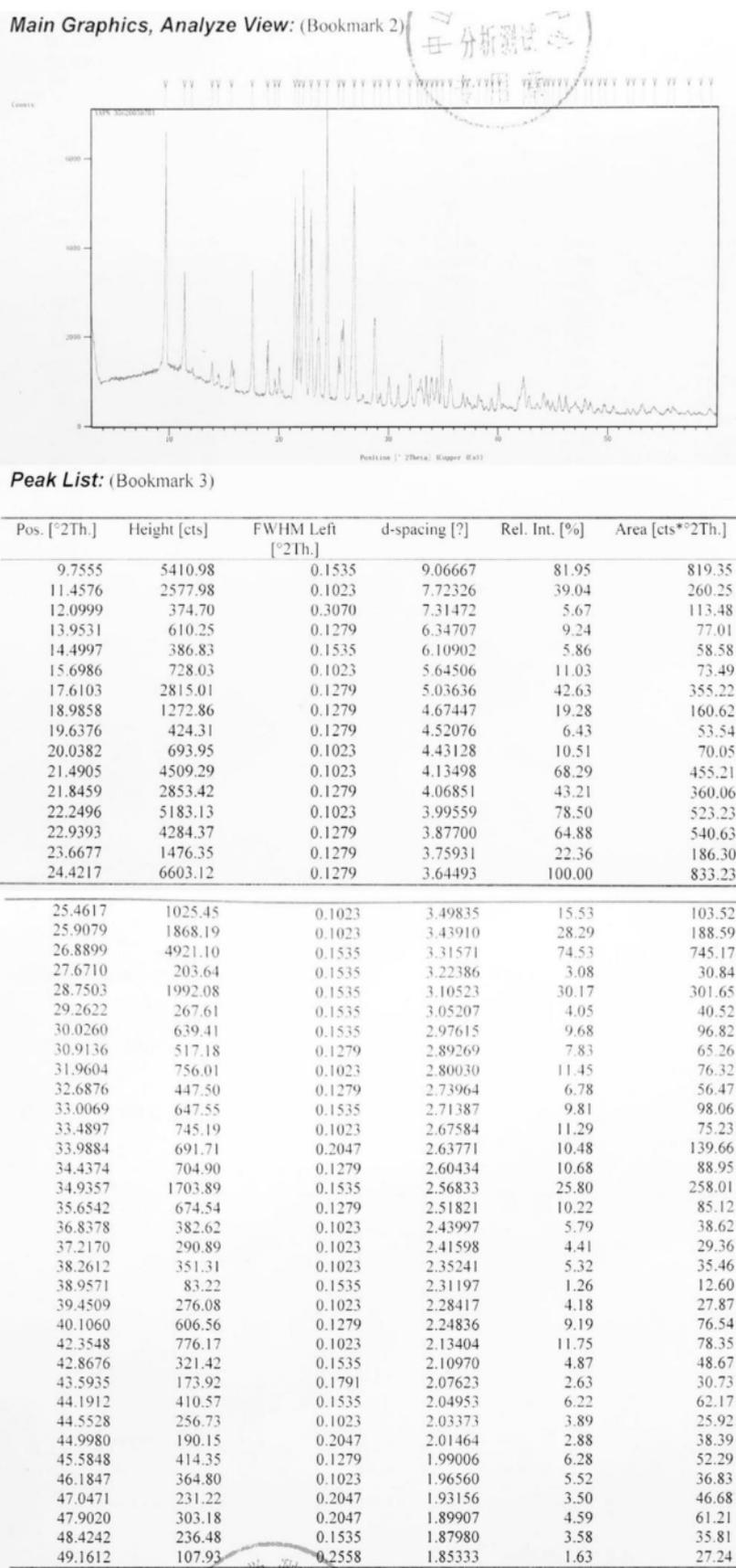


图7

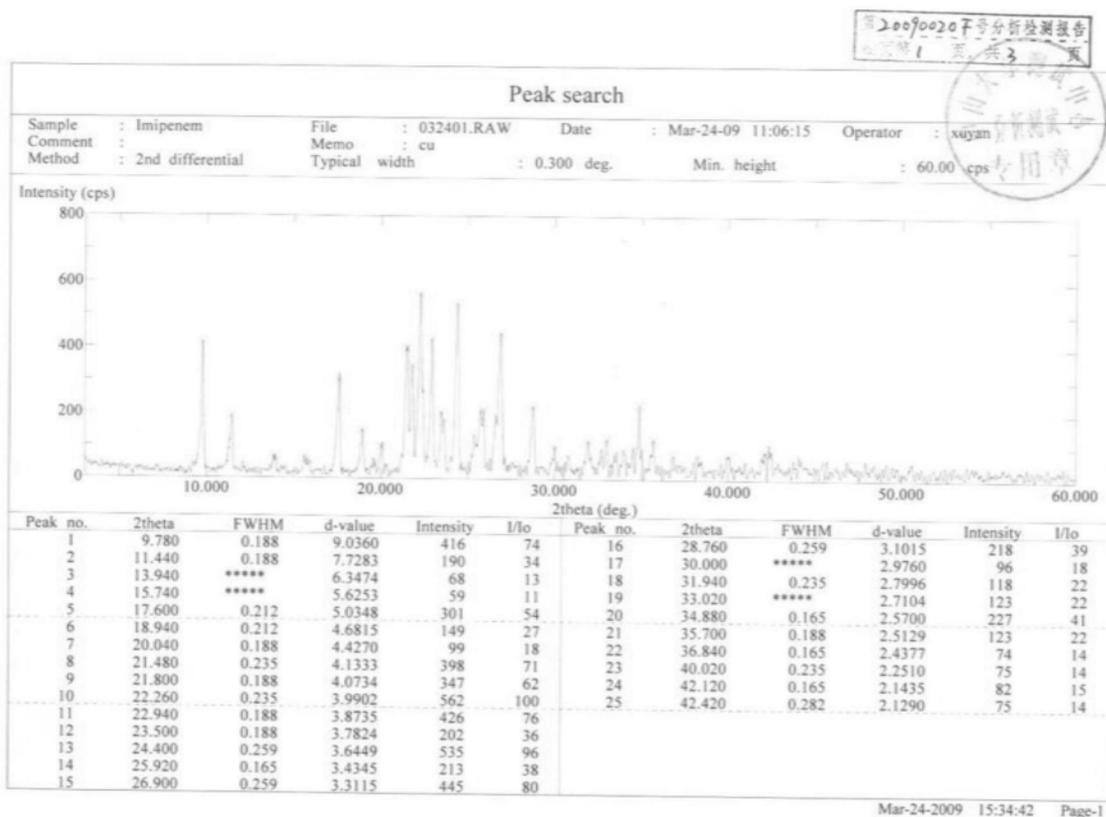


图8

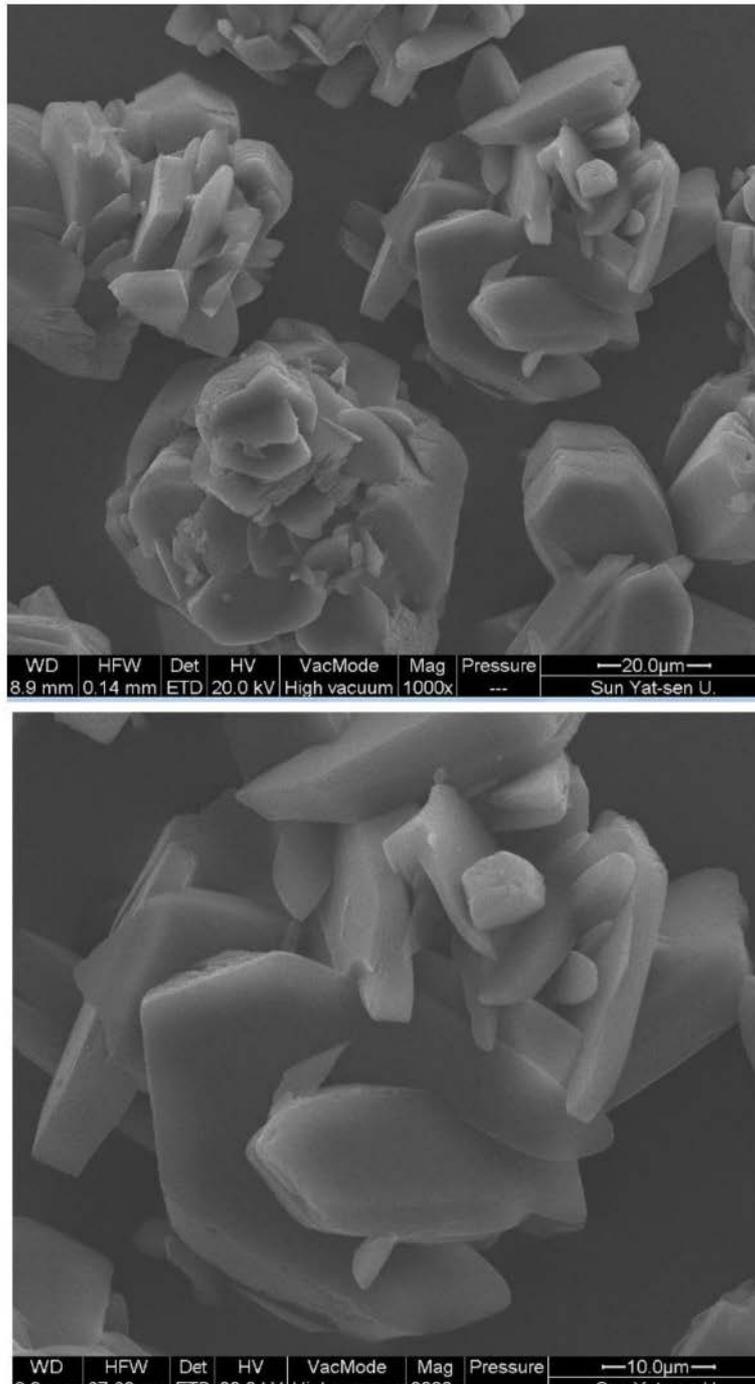


图9

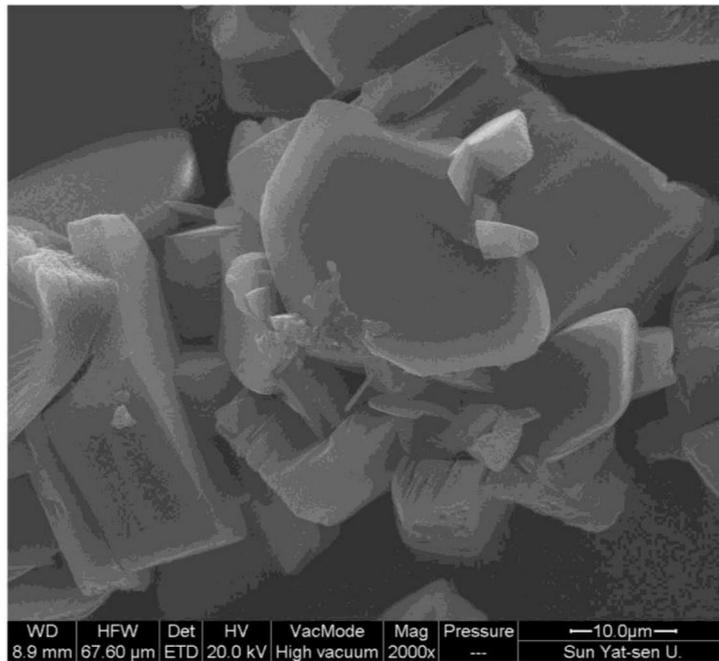
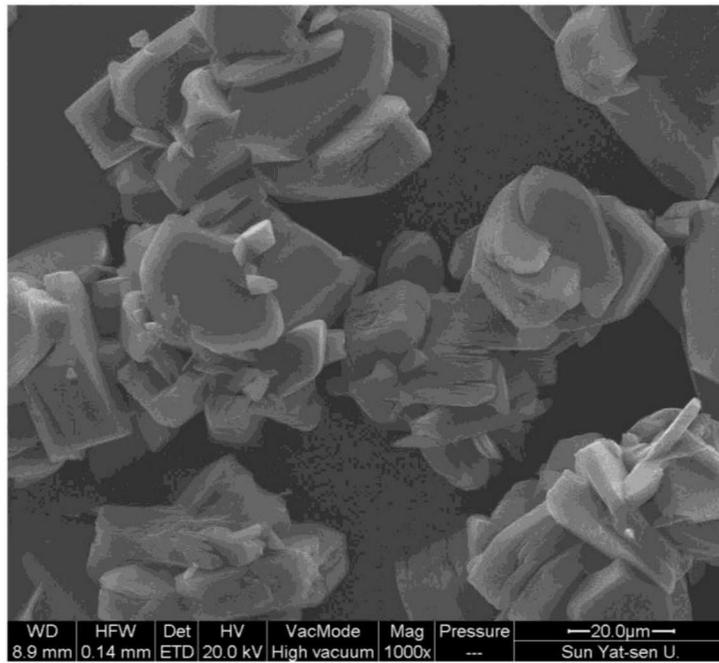


图10

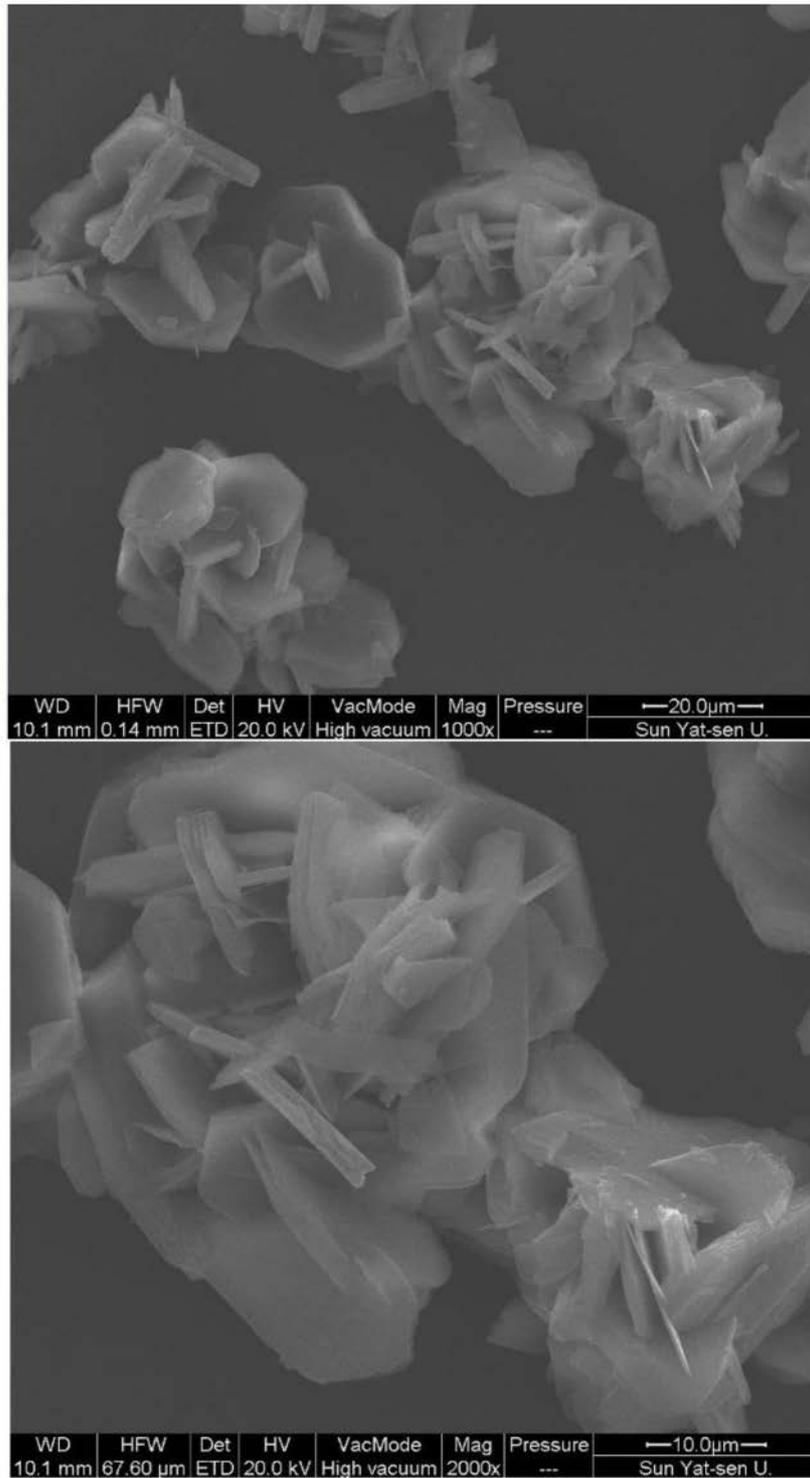


图11

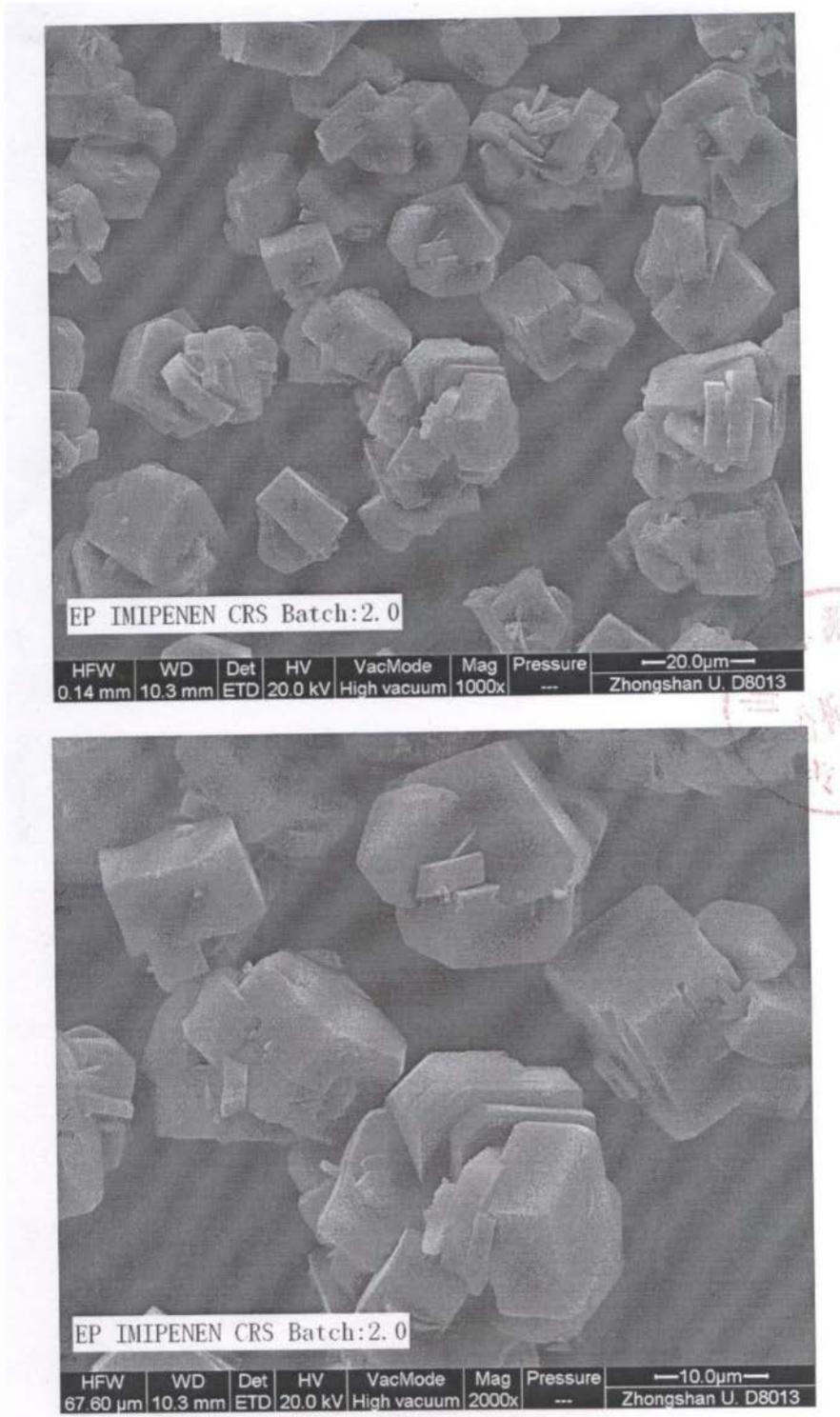


图12

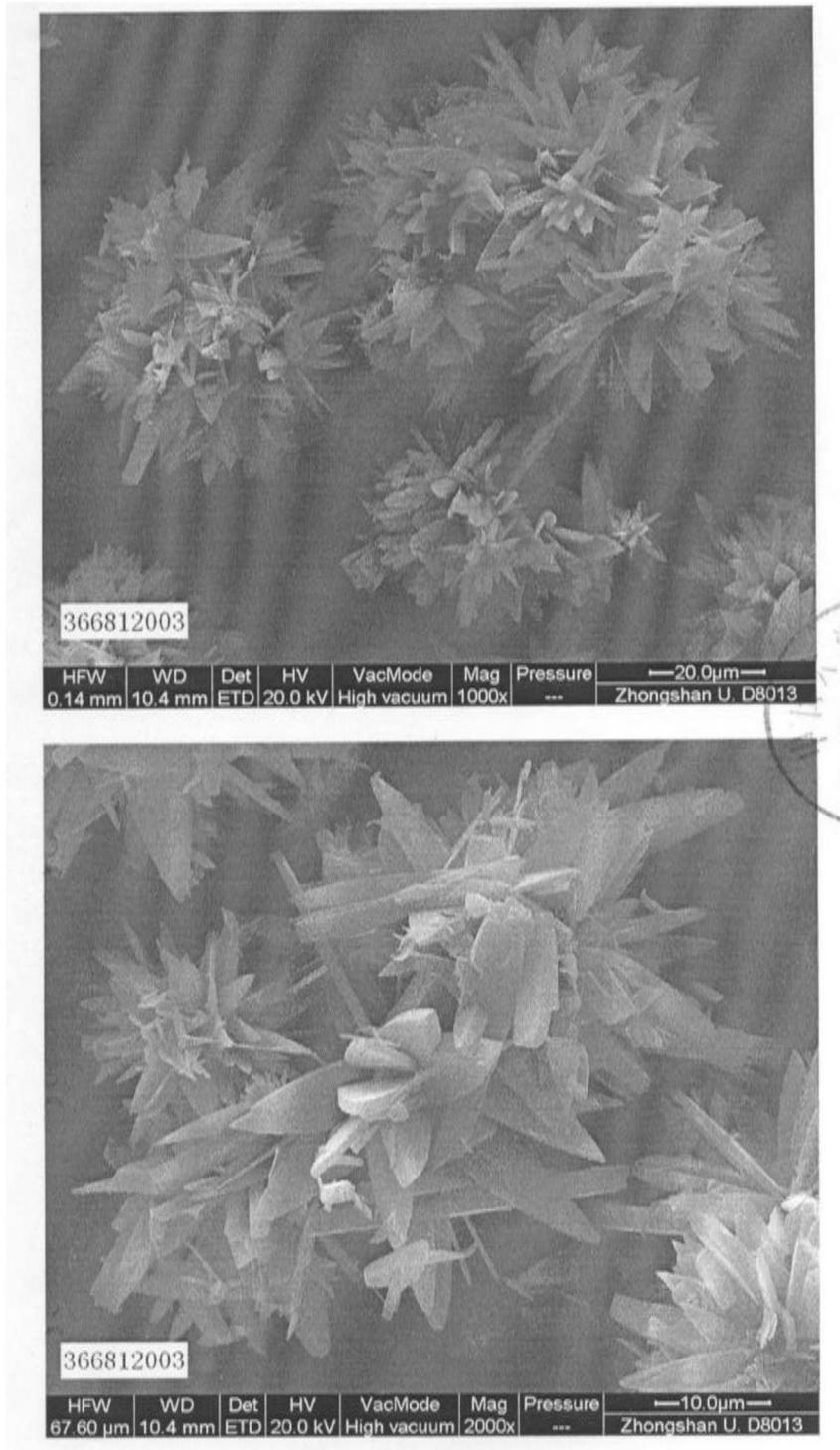


图13