



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103454352 B

(45) 授权公告日 2015. 07. 15

(21) 申请号 201310336940. 3

585-587 页.

(22) 申请日 2013. 07. 30

Harshal Kanubhai TRIVEDI

(73) 专利权人 广东先强药业有限公司

等. Development and Validation of a Stability-Indicating RP-UPLC Method for Determination of Rosuvastatin and Related Substances in Pharmaceutical Dosage Form. 《Sci. Pharm. 》. 2012, 第 80 卷 (第 2 期), 第 393-406 页.

地址 510990 广东省广州市从化经济开发区工业大道 6 号

(72) 发明人 李玲梅 杜丽丽 王学文 邱思婕 张志生 张晓凤 郑芳芳

蔡伟 等. 高效液相色谱法测定瑞舒伐他汀钙及其片剂的含量. 《江苏药学与临床研究》. 2006, 第 14 卷 (第 2 期), 第 97-100 页.

(51) Int. Cl.

G01N 30/02(2006. 01)

(56) 对比文件

WO 2005056534 A, 2005. 06. 23, 全文.

CN 101532990 A, 2009. 09. 16, 全文.

CN 102967683 A, 2013. 03. 13, 全文.

CN 103134893 A, 2013. 06. 05, 全文.

Gosula Venkat Ram Reddy 等. DEVELOPMENT AND VALIDATION OF A STABILITY-INDICATING UPLC METHOD FOR ROSUVASTATIN AND ITS RELATED IMPURITIES IN PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS. 《Quim. Nova》. 2011, 第 34 卷 (第 2 期), 第 250-255 页.

审查员 潘迪

刘国庆 等. 瑞舒伐他汀合成路线图解. 《中国医药工业杂志》. 2005, 第 36 卷 (第 9 期), 第

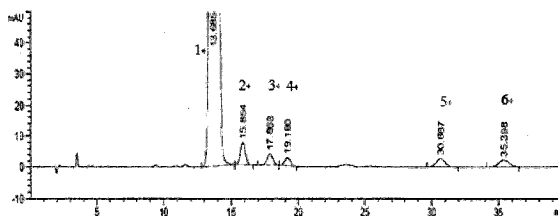
权利要求书2页 说明书6页 附图4页

(54) 发明名称

一种 HPLC 法测定瑞舒伐他汀钙的含量及其有关物质的方法

(57) 摘要

本发明公开了一种 HPLC 法测定瑞舒伐他汀钙的含量及其有关物质的方法。本发明选用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂的色谱柱,以甲醇:水(含有 0.1%~0.8%三氟乙酸)组成流动相,在此色谱条件下可准确测定瑞舒伐他汀钙的含量及其有关物质,从而很好的控制瑞舒伐他汀钙的原料和制剂的质量。



1. 一种 HPLC 法测定瑞舒伐他汀钙的含量及其有关物质的方法,所述有关物质为瑞舒伐他汀钙光学异构体、瑞舒伐他汀钙氧化降解产物 ZD4522 B2、瑞舒伐他汀钙内酯化降解产物 ZD4522(3R,5S)、瑞舒伐他汀钙光降解产物 ZD4522 PDP1、瑞舒伐他汀钙光降解产物 ZD4522 PDP2,其特征在于该方法测定瑞舒伐他汀钙的含量及有关物质包括以下几个步骤:

①对照品溶液的制备

精密称取瑞舒伐他汀钙对照品 25mg,置 50ml 容量瓶中,加水 30ml,超声使溶解,加水稀释至刻度,摇匀,即得瑞舒伐他汀钙对照品溶液;

②降解产物的制备:

按照进口注册标准中瑞舒伐他汀钙片标准项下分别制备瑞舒伐他汀钙光降解产物 ZD4522 PDP1 储备液、瑞舒伐他汀钙光降解产物 ZD4522 PDP2 储备液、瑞舒伐他汀钙内酯化降解产物 ZD4522(3R,5S) 储备液、瑞舒伐他汀钙氧化降解产物 ZD4522 B2;

取瑞舒伐他汀钙对照品 20mg,置 200ml 量瓶中,加水 100ml 振摇使溶解,加 1M 盐酸 20ml,混匀,置 60℃ 水浴加热 2 小时,加 1M 氢氧化钠溶液 20ml,混匀,冷却至室温,加乙腈 50ml,用水稀释至刻度,摇匀,作为光学异构体产物储备液;

③降解产物溶液的制备:

光降解产物溶液:精密量取光降解产物储备液 2ml,加乙腈 11ml,超声使溶解,用水稀释至刻度,摇匀,即得;

内酯化降解产物溶液:精密量取内酯化降解产物储备液 5ml,加乙腈 11ml,超声使溶解,用水稀释至刻度,摇匀,即得;

氧化降解产物溶液:取氧化降解产物对照品 50mg,置 50ml 容量瓶中,加乙腈 11ml,超声使溶解,用水稀释至刻度,摇匀,即得;

光学异构体产物溶液:精密量取光学异构体产物储备液 2ml,加乙腈 11ml,超声使溶解,用水稀释至刻度,摇匀,即得;

降解产物混合溶液的制备:取氧化降解产物对照品 50mg,置 50ml 容量瓶中,加乙腈 11ml,超声使溶解,加光降解产物储备液 2ml,内酯化降解产物储备液 5ml,光学异构体产物储备液 2ml,用水稀释至刻度,摇匀,即得;

④供试品溶液的制备

精密称取瑞舒伐他汀钙适量,加体积比为 25 : 75 的乙腈 - 水溶液溶解,制成每 1ml 含 0.5mg 的溶液,摇匀,即得;

⑤色谱条件与系统适用性试验

色谱柱:以粒径为 5 μm 的十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂,内径为 4.6mm,柱长为 150mm

流动相:甲醇:三氟乙酸水溶液 = 30 ~ 60 : 70 ~ 40,三氟乙酸水溶液中三氟乙酸的质量分数为 0.1% ~ 0.8%

流速:0.5-1.0mL/min

检测波长:237 ~ 247nm

进样量:10 μl

柱温:20-40℃

⑥测定法

分别取上述对照品溶液、降解产物溶液与供试品溶液，注入液相色谱仪。

2. 根据权利要求1所述的一种HPLC法测定瑞舒伐他汀钙的含量及其有关物质的方法，其特征在于所述的色谱条件同时适用于瑞舒伐他汀钙原料或制剂的含量测定。

3. 根据权利要求1所述的一种HPLC法测定瑞舒伐他汀钙的含量及其有关物质的方法，其特征在于所述的流速为0.75mL/min。

4. 根据权利要求1所述的一种HPLC法测定瑞舒伐他汀钙的含量及其有关物质的方法，其特征在于所述的检测波长为242nm。

5. 根据权利要求1所述的一种HPLC法测定瑞舒伐他汀钙的含量及其有关物质的方法，其特征在于所述的柱温为40℃。

6. 根据权利要求1所述的一种HPLC法测定瑞舒伐他汀钙的含量及其有关物质的方法，其特征在于所述的流动相中含有0.1%的三氟乙酸。

一种 HPLC 法测定瑞舒伐他汀钙的含量及其有关物质的方法

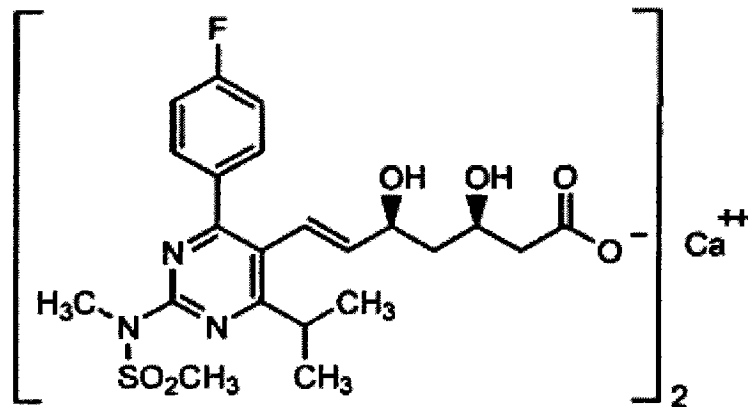
技术领域

[0001] 本发明属于医药领域,具体涉及一种 HPLC 法测定瑞舒伐他汀钙的含量及其有关物质的方法。

背景技术

[0002] 瑞舒伐他汀是一种选择性 HMG-CoA 还原酶抑制剂,具有调节血脂的作用。通常以其钙盐形式存在,分子式为 $C_{44}H_{54}CaF_2N_6O_{12}S_2$, 化学名为双-(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[甲基(甲磺酰基)氨基]-嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-羟基-6-庚烯酸]钙盐。阿斯利康公司 2012 年瑞舒伐他汀钙的销售额高达 62.53 亿美元,此药物具有良好的市场和应用前景。

[0003]



[0004] 瑞舒伐他汀钙具有 2 个手性中心,性质不稳定,易发生降解等,因此必须建立对其含量和有关物质的测定方法,以确保最终产品的质量。目前大部分检测方法都局限于检测其中一种或几种降解产物,例如专利一种 HPLC 法测定瑞舒伐他汀钙的光学异构体的方法 (CN101532990A) 采用特定的手性柱检测瑞舒伐他汀钙光学异构体,手性柱的成本一般都高于普通的 C18 柱;进口注册标准仅对氧化降解产物、光降解产物及内酯化降解产物进行检测,所检测的降解杂质种类尚不全面。Trivedi HK (Development and Validation of a stability-indicating RP-UPLC Method for Determination of Rosuvastatin and Related Substance in Pharmaceutical Dosage Form. Sci Pharm. 2012Jun ;80(2) : 393-406.) 采用超高压液相检测瑞舒伐他汀钙的降解产物,一方面其方法对仪器设备和色谱柱的要求较高,难以普及,另一方面梯度洗脱方法较等度洗脱复杂。因此,目前可用的分析方法中,没有一个方法被报道出,采用 HPLC 法在色谱洗脱时间内,可以同时分离和量化瑞舒伐他汀钙所有已知的降解产物。

发明内容

[0005] 本发明一种 HPLC 法测定瑞舒伐他汀钙的含量及其有关物质的方法,此方法能够

同时测定瑞舒伐他汀钙中的 5 种有关物质,5 种有关物质分别为瑞舒伐他汀钙光学异构体峰、瑞舒伐他汀钙氧化降解产物 ZD4522B2、瑞舒伐他汀钙内酯化降解产物 ZD4522(3R,5S)、瑞舒伐他汀钙光降解产物 ZD4522PDP1(简称:光降解产物 1)、瑞舒伐他汀钙光降解产物 ZD4522PDP2(简称:光降解产物 2)。

[0006] 本发明一种 HPLC 法测定瑞舒伐他汀钙的含量及其有关物质的方法,此方法包括以下几个步骤:

[0007] ①对照品溶液的制备

[0008] 精密称取瑞舒伐他汀钙对照品 25mg,置 50ml 容量瓶中,加水 30ml,超声使溶解,加水稀释至刻度,摇匀,即得瑞舒伐他汀钙对照品溶液;

[0009] ②降解产物的制备:

[0010] 按照进口注册标准中瑞舒伐他汀钙片标准项下分别制备瑞舒伐他汀钙光降解产物 ZD4522PDP1 储备液、瑞舒伐他汀钙光降解产物 ZD4522PDP2 储备液、瑞舒伐他汀钙内酯化降解产物 ZD4522(3R,5S) 储备液、瑞舒伐他汀钙氧化降解产物 ZD4522B2;

[0011] 取瑞舒伐他汀钙对照品 20mg,置 200ml 量瓶中,加水 100ml 振摇使溶解,加 1M 盐酸 20ml,混匀,置 60℃ 水浴加热 2 小时,加 1M 氢氧化钠溶液 20ml,混匀,冷却至室温,加乙腈 50ml,用水稀释至刻度,摇匀,作为光学异构体产物储备液;

[0012] ③降解产物溶液的制备:

[0013] 光降解产物溶液:精密量取光降解产物储备液 2ml,加乙腈 11ml,超声使溶解,用水稀释至刻度,摇匀,即得;

[0014] 内酯化降解产物溶液:精密量取内酯化降解产物储备液 5ml,加乙腈 11ml,超声使溶解,用水稀释至刻度,摇匀,即得;

[0015] 氧化降解产物溶液:取氧化降解产物对照品 50mg,置 50ml 容量瓶中,加乙腈 11ml,超声使溶解,用水稀释至刻度,摇匀,即得;

[0016] 光学异构体产物溶液:精密量取光学异构体产物储备液 2ml,加乙腈 11ml,超声使溶解,用水稀释至刻度,摇匀,即得;

[0017] 降解产物混合溶液的制备:取氧化降解产物对照品 50mg,置 50ml 容量瓶中,加乙腈 11ml,超声使溶解,加光降解产物储备液 2ml,内酯化降解产物储备液 5ml,光学异构体产物储备液 2ml,用水稀释至刻度,摇匀,即得;

[0018] ④供试品溶液的制备

[0019] 精密称取瑞舒伐他汀钙适量,加乙腈-水(25:75)的溶液溶解,制成每 1mL 约含 0.5mg 的溶液,摇匀,即得;

[0020] ⑤色谱条件

[0021] 色谱柱:以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂(150mm×4.6mm,5 μm)

[0022] 流动相:甲醇:水(含有 0.1%~0.8%三氟乙酸)=30~60:70~40

[0023] 流速:0.5~1.0mL/min

[0024] 检测波长:237~247nm

[0025] 进样量:10 μl

[0026] 柱温:20~40℃

[0027] ⑥测定法

- [0028] 分别取上述对照品溶液、降解产物溶液与供试品溶液,注入液相色谱仪。
- [0029] 本方法制备步骤项下的色谱条件同时适用于瑞舒伐他汀钙原料或制剂的含量测定。
- [0030] 进一步地,作为优选,流动相水相中三氟乙酸体积比为 0.1%。
- [0031] 进一步地,作为优选,流动相流速为 0.75mL/min。
- [0032] 进一步地,作为优选,检测波长为 242nm。
- [0033] 进一步地,作为优选,柱温为 40℃。
- [0034] 本发明具有如下有益效果:
- [0035] a. 本方法能同时测定瑞舒伐他汀钙中的 5 种有关物质。
- [0036] b. 本方法测定瑞舒伐他汀钙的有关物质为等度洗脱,同时此色谱条件能同时测定瑞舒伐他汀钙的含量,操作简便。
- [0037] c. 本方法可以将瑞舒伐他汀的对映异构体进行有效的分离和测定,无需使用手性柱,节约检测成本。
- [0038] d. 本方法用于测定瑞舒伐他汀钙的含量和有关物质,其方法灵敏度高,分离度良好,结果准确可靠,可用于瑞舒伐他汀钙原料及其制剂的含量测定和质量控制。

附图说明

- [0039] 图 1-1 ~ 1-5 :瑞舒伐他汀钙对照品及光学异构体、氧化降解产物、内酯化产物、光降解产物的高效液相色谱图
- [0040] 图 2-1 :瑞舒伐他汀钙的降解产物的混合溶液高效液相色谱图
- [0041] 图 2-2 :为图 2-1 的局部放大图
- [0042] 图 3 :瑞舒伐他汀钙(样品 1)的高效液相色谱图
- [0043] 图 4 :瑞舒伐他汀钙(样品 2)的高效液相色谱图
- [0044] 图 5 :瑞舒伐他汀钙(样品 3)的高效液相色谱图
- [0045] 图 6 :瑞舒伐他汀钙(样品 4)的高效液相色谱图
- [0046] 图 7 :瑞舒伐他汀钙(样品 5)的高效液相色谱图

具体实施方式

[0047] 以下结合实施例来进一步解释本发明,但实施例并不对本发明做任何形式的限定。

[0048] 实施例 1

[0049] ①瑞舒伐他汀钙对照品溶液:精密称取瑞舒伐他汀钙对照品 25mg,置 50ml 容量瓶中,加水 30ml,超声使溶解,加水稀释至刻度,摇匀,即得;

[0050] ②降解产物的制备:

[0051] 光降解产物储备液:称取瑞舒伐他汀钙对照品 25mg,置 50ml 容量瓶中,加水 30ml,超声使溶解,加水稀释至刻度,摇匀;量取此溶液 10ml 置洁净的玻璃小瓶中,将小瓶放光照装置下(光照强度约为 15000-25000lx·小时)于 25℃照射 2 小时,必要时可调节光照时间以获得适量的光降解产物 PDP1 与 PDP2。将光照后的溶液转移至 25ml 容量瓶中,加乙腈 5ml 振摇,加水稀释至刻度,摇匀即得。

[0052] 内酯化降解产物储备液:精密称定瑞舒伐他汀钙对照品 10mg,置 50ml 容量瓶中,加 1%三氟醋酸的乙酸乙酯溶液 10ml,振摇使溶解,于 40℃加热 60min,冷却至室温,转移至 100ml 分液漏斗中,加 1-0mol/L 的氢氧化钠溶液 2ml,振摇 10 秒,静置使分层,弃去水层,取乙酸乙酯相 2-0ml,置 50ml 容量瓶中,加乙腈 12ml,用水稀释至刻度,摇匀,得到内酯化降解产物 ZD4522(3R,5S)。

[0053] 氧化降解产物:取瑞舒伐他汀钙对照品 250mg,置称量瓶中,于 50℃加热 7 天,放冷得到氧化降解产物 (ZD4522B₂)。

[0054] 光学异构体产物储备液:取瑞舒伐他汀钙对照品 20mg,置 200ml 量瓶中,加水 100ml 振摇使溶解,加 1M 盐酸 20ml,混匀,置 60℃水浴加热 2 小时,加 1M 氢氧化钠溶液 20ml,混匀,冷却至室温,加乙腈 50ml,用水稀释至刻度,摇匀,作为光学异构体产物储备液。

[0055] ③降解产物溶液的制备:

[0056] 光降解产物溶液:精密量取光降解产物储备液 2ml,加乙腈 11ml,超声使溶解,用水稀释至刻度,摇匀,即得;

[0057] 内酯化降解产物溶液:精密量取内酯化降解产物储备液 5ml,加乙腈 11ml,超声使溶解,用水稀释至刻度,摇匀,即得;

[0058] 氧化降解产物品溶液:取氧化降解产物对照品 50mg,置 50ml 容量瓶中,加乙腈 11ml,超声使溶解,用水稀释至刻度,摇匀,即得;

[0059] 光学异构体产物溶液:精密量取光学异构体产物储备液 2ml,加乙腈 11ml,超声使溶解,用水稀释至刻度,摇匀,即得;

[0060] 降解产物混合溶液的制备:取氧化降解产物对照品 50mg,置 50ml 容量瓶中,加乙腈 11ml,超声使溶解,加光降解产物储备液 2ml,内酯化降解产物储备液 5ml,光学异构体产物储备液 2ml,用水稀释至刻度,摇匀,即得;

[0061] ④供试品溶液的制备

[0062] 精密称取瑞舒伐他汀钙(样品 1) 适量,加乙腈-水(25:75)的溶液溶解,制成每 1ml 约含 0.5mg 的溶液,摇匀,即得;

[0063] ⑤色谱条件

[0064] 色谱柱:以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂(150mm×4.6mm,5 μm)

[0065] 流动相:甲醇:水(含有 0.1%~0.8%三氟乙酸)=30~60:70~40

[0066] 流速:0.5-1.0mL/min

[0067] 检测波长:237~247nm

[0068] 进样量:10 μl

[0069] 柱温:20-40℃

[0070] ⑥测定法

[0071] 分别取上述对照品溶液、降解产物溶液与供试品溶液,注入液相色谱仪。

[0072] 结果见图 1-1~1-5、图 2-1、图 2-2、图 3。

[0073] 其中图 1:保留时间为 13.685min 瑞舒伐他汀钙主峰。

[0074] 图 2-2:1 号峰为瑞舒伐他汀钙主峰,2 号峰为瑞舒伐他汀钙光学异构体峰,3 号峰为氧化降解产物 ZD4522B₂,4 号峰为内酯化降解产物 ZD4522(3R,5S),5 号和 6 号峰分别为光降解产物 ZD4522PDP1 和光降解产物 ZD4522PDP2。在上述条件下瑞舒伐他汀钙与各产物

峰均达到基线分离,从左至右分离度依次为 3.35、2.76、1.69、11.39、3.53,满足中国药典要求。

[0075] 图 3:图中 1-6 号峰依次为瑞舒伐他汀钙主峰、瑞舒伐他汀钙光学异构体峰、氧化降解产物 ZD4522B₂、内酯化降解产物 ZD4522(3R,5S)、光降解产物 ZD4522PDP1 和光降解产物 ZD4522PDP2。在上述条件下瑞舒伐他汀钙与各产物峰均达到基线分离,从左至右分离度依次为 3.05、2.54、1.56、10.55、3.27,分离度满足中国药典要求。瑞舒伐他汀钙含量按外标法计算为 98.27%。有关物质用主成分自身对照法计算含量,光学异构体为 0.72%,ZD4522B₂为 0.63%,ZD4522(3R,5S)为 0.56%,ZD4522PDP1 和 ZD4522PDP2 分别为 0.22%、0.19%。

[0076] 实施例 2

[0077] 供试品溶液的制备:取瑞舒伐他汀钙(样品 2),按照 1 中供试品溶液的制备方法制备。色谱条件

[0078] 高效液相色谱仪:安捷伦

[0079] 色谱柱:安捷伦 C18(150mm×4.6mm,5 μm)

[0080] 流动相:甲醇:水(含有 0.8%三氟乙酸)=55:45

[0081] 流速:0.75mL/min

[0082] 检测波长:242nm

[0083] 进样体积:10 μL

[0084] 柱温:40℃

[0085] 其他条件同实施例 1。

[0086] 结果见图 4:图中 1-6 号峰依次为瑞舒伐他汀钙主峰、瑞舒伐他汀钙光学异构体峰、氧化降解产物 ZD4522B₂、内酯化降解产物 ZD4522(3R,5S)。在上述条件下瑞舒伐他汀钙与各产物峰均达到基线分离,从左至右分离度依次为 3.29、2.83、1.65,分离度满足中国药典要求。瑞舒伐他汀钙含量按外标法计算为 98.89%。有关物质用主成分自身对照法计算含量,光学异构体为 0.13%,ZD4522B₂为 0.10%,ZD4522(3R,5S)为 0.11%。

[0087] 实施例 3

[0088] 供试品溶液的制备:取瑞舒伐他汀钙(样品 3),按照 1 中供试品溶液的制备方法制备。色谱条件

[0089] 高效液相色谱仪:安捷伦

[0090] 色谱柱:安捷伦 C18(150mm×4.6mm,5 μm)

[0091] 流动相:甲醇:水(含有 0.1%三氟乙酸)=55:45

[0092] 流速:0.75mL/min

[0093] 检测波长:240nm

[0094] 进样体积:10 μL

[0095] 柱温:40℃

[0096] 其他条件同实施例 1。

[0097] 结果见图 5:图中 1-6 号峰依次为瑞舒伐他汀钙主峰、氧化降解产物 ZD4522B₂、内酯化降解产物 ZD4522(3R,5S)、光降解产物 ZD4522PDP1 和光降解产物 ZD4522PDP2。在上述条件下瑞舒伐他汀钙与各产物峰均达到基线分离,从左至右分离度依次为 3.33、1.67、

11.39、3.57,分离度满足中国药典要求。瑞舒伐他汀钙含量按外标法计算为 98.74%。有关物质用主成分自身对照法计算含量, ZD4522B₂ 为 0.59%、ZD4522(3R,5S) 为 0.55%、ZD4522PDP1 为 0.23%、ZD4522PDP2 为 0.23%。

[0098] 实施例 4

[0099] 供试品溶液的制备:取瑞舒伐他汀钙(样品 4),按照 1 中供试品溶液的制备方法制备。色谱条件

[0100] 高效液相色谱仪:安捷伦

[0101] 色谱柱:安捷伦 C18(150mm×4.6mm,5 μm)

[0102] 流动相:甲醇:水(含有 0.1%三氟乙酸)=55:45

[0103] 流速:1.0mL/min

[0104] 检测波长:242nm

[0105] 进样体积:10 μL

[0106] 柱温:40℃

[0107] 其他条件同实施例 1。

[0108] 结果见图 6:图中 1-6 号峰依次为瑞舒伐他汀钙主峰、瑞舒伐他汀钙光学异构体峰。在上述条件下瑞舒伐他汀钙与瑞舒伐他汀钙光学异构体峰达到基线分离,分离度依次为 2.50,分离度满足中国药典要求。瑞舒伐他汀钙含量按外标法计算为 99.18%。有关物质用主成分自身对照法计算含量,光学异构体为 1.12%。

[0109] 实施例 5

[0110] 供试品溶液的制备:取瑞舒伐他汀钙(样品 5),按照 1 中供试品溶液的制备方法制备。色谱条件

[0111] 高效液相色谱仪:安捷伦

[0112] 色谱柱:安捷伦 C18(150mm×4.6mm,5 μm)

[0113] 流动相:甲醇:水(含有 0.1%三氟乙酸)=55:45

[0114] 流速:0.5mL/min

[0115] 检测波长:242nm

[0116] 进样体积:10 μL

[0117] 柱温:20℃

[0118] 其他条件同实施例 1。

[0119] 结果见图 7:图中 1-6 号峰依次为瑞舒伐他汀钙主峰、瑞舒伐他汀钙光学异构体峰、氧化降解产物 ZD4522B₂、内酯化降解产物 ZD4522(3R,5S)、光降解产物 ZD4522PDP1 和光降解产物 ZD4522PDP2。在上述条件下瑞舒伐他汀钙与各产物峰均达到基线分离,从左至右分离度依次为 3.08、2.54、2.04、9.32、3.00,分离度满足中国药典要求。瑞舒伐他汀钙含量按外标法计算为 97.39%。有关物质用主成分自身对照法计算含量,光学异构体为 0.91%, ZD4522B₂ 为 0.66%, ZD4522(3R,5S) 为 0.73%, ZD4522PDP1 和 ZD4522PDP2 分别为 0.20%、0.19%。

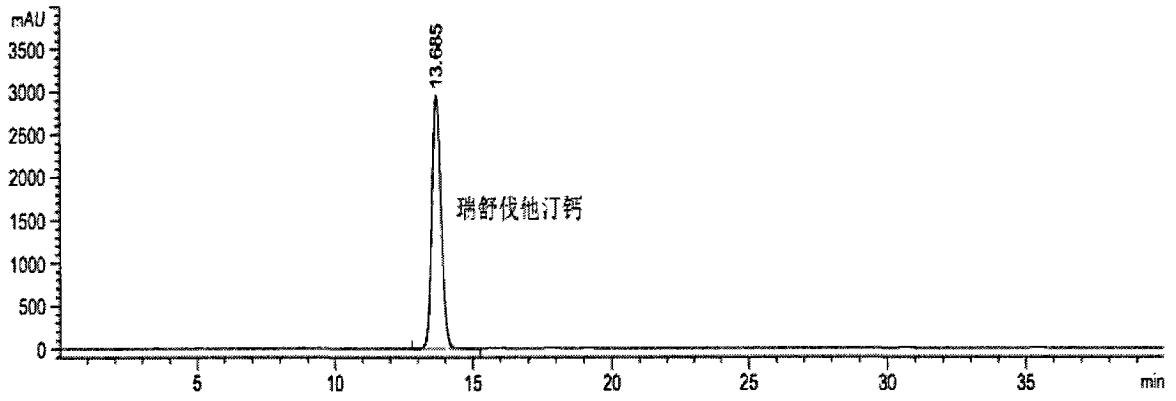


图 1-1

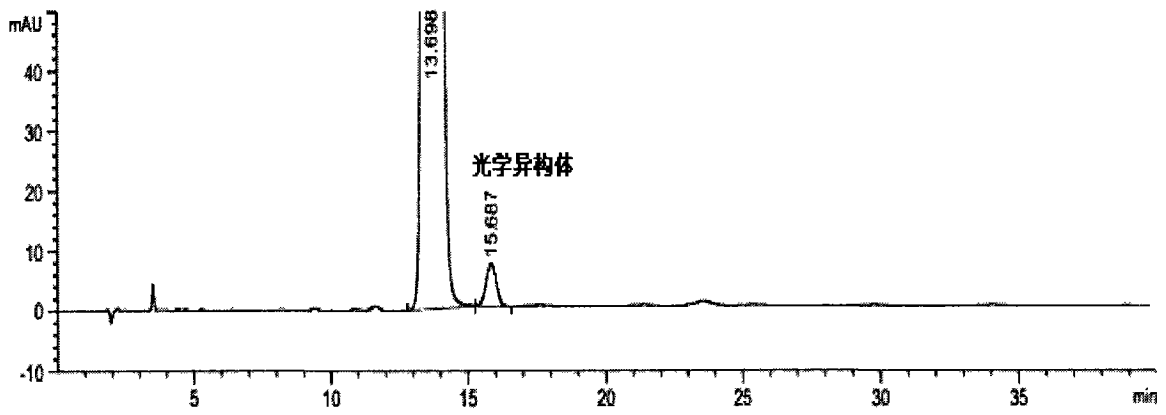


图 1-2

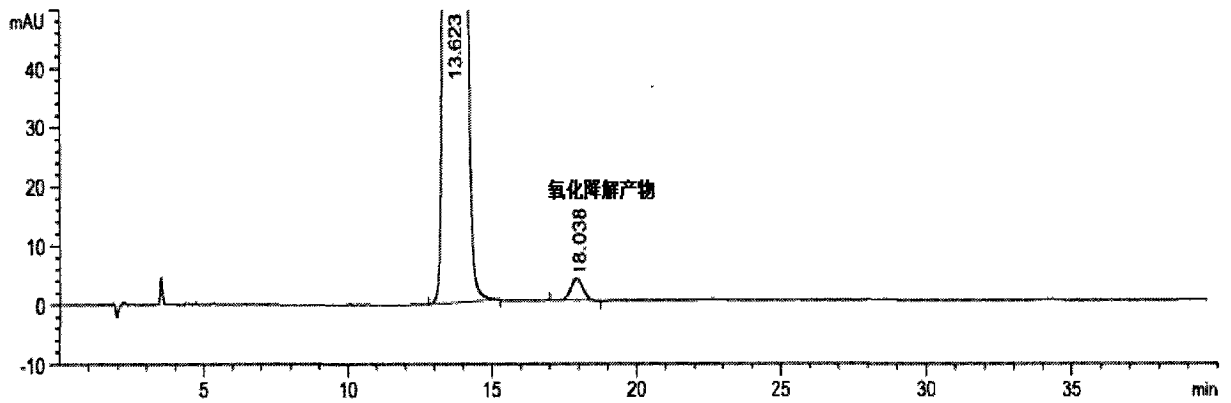


图 1-3

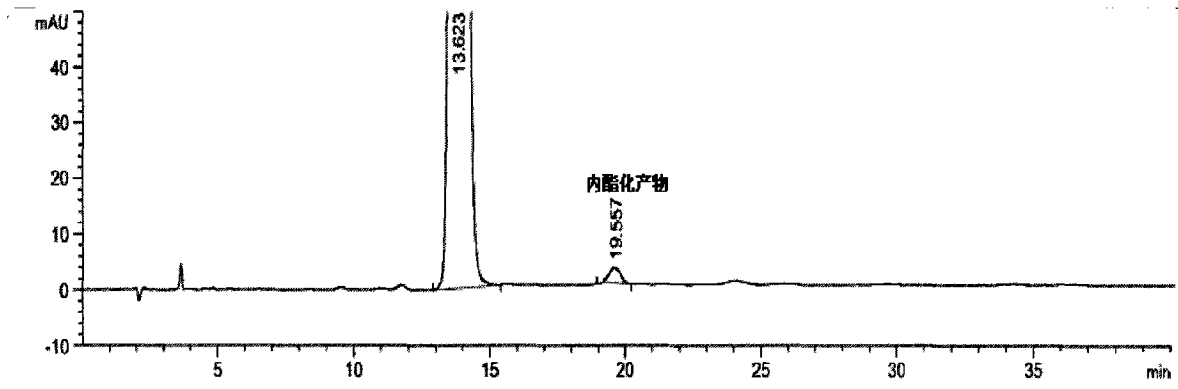


图 1-4

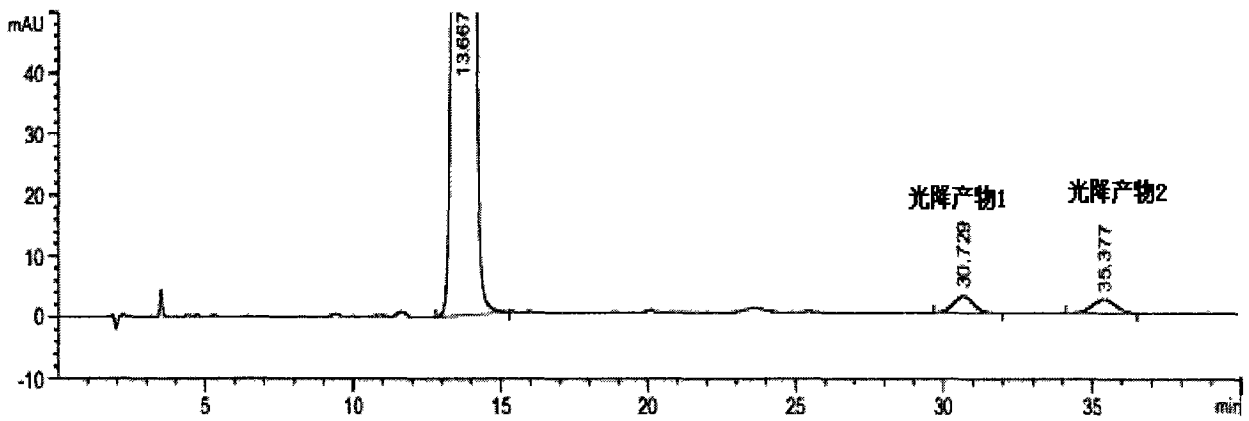


图 1-5

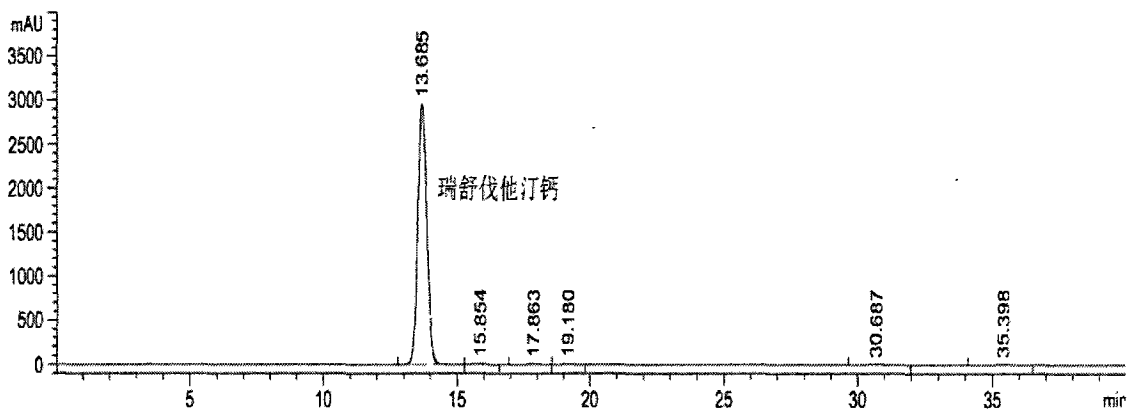


图 2-1

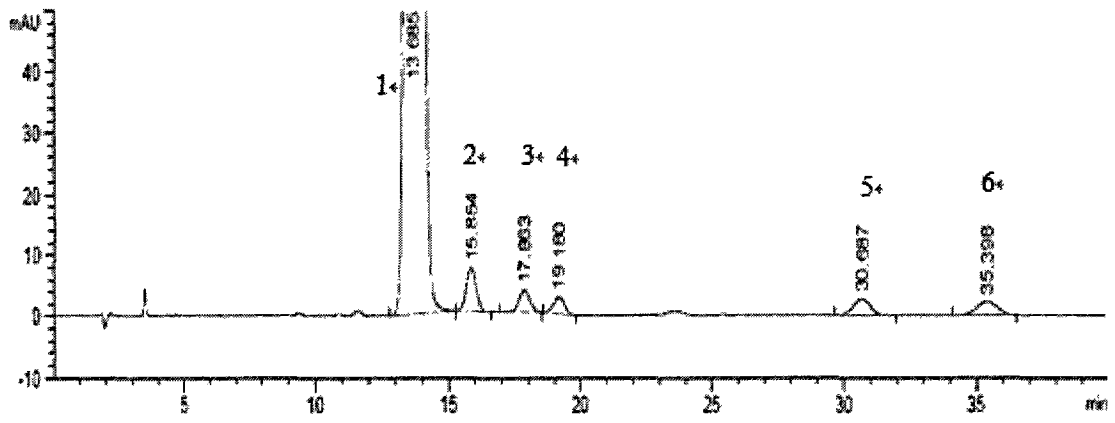


图 2-2

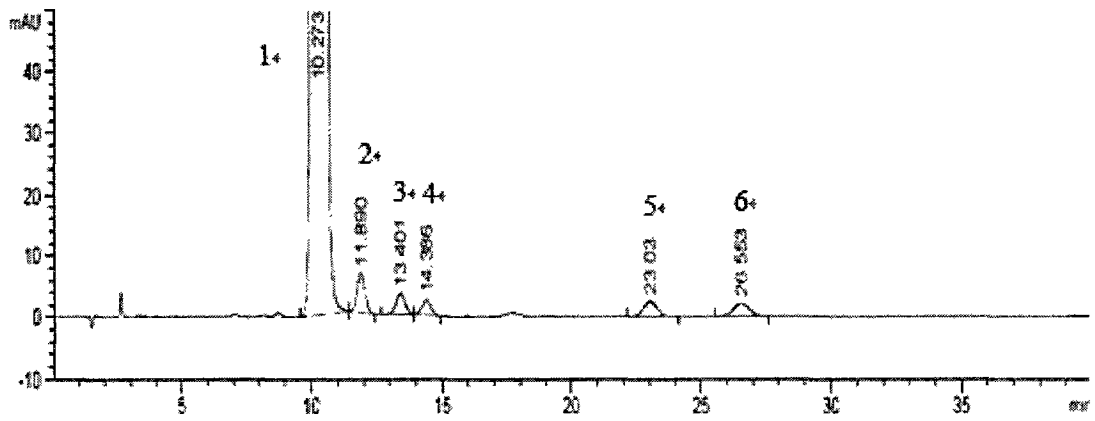


图 3

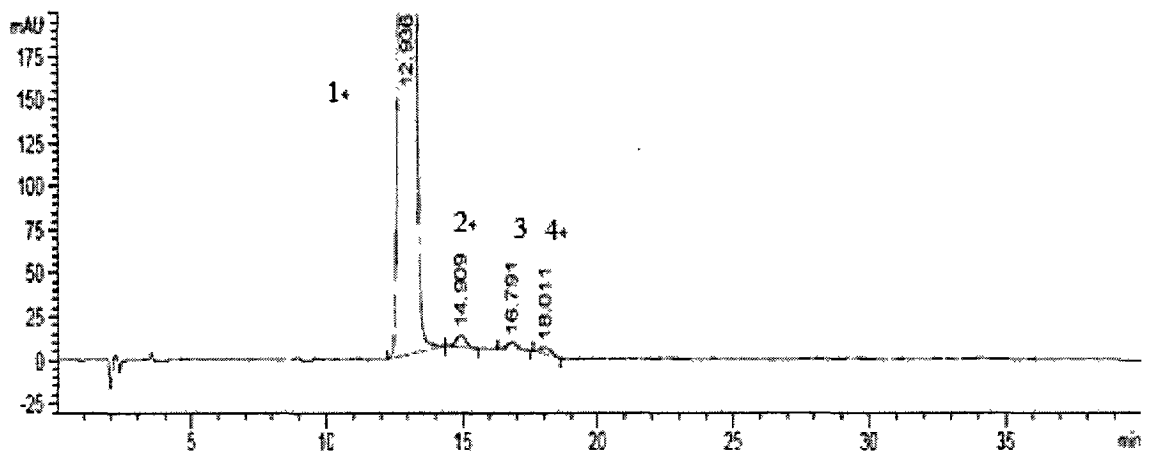


图 4

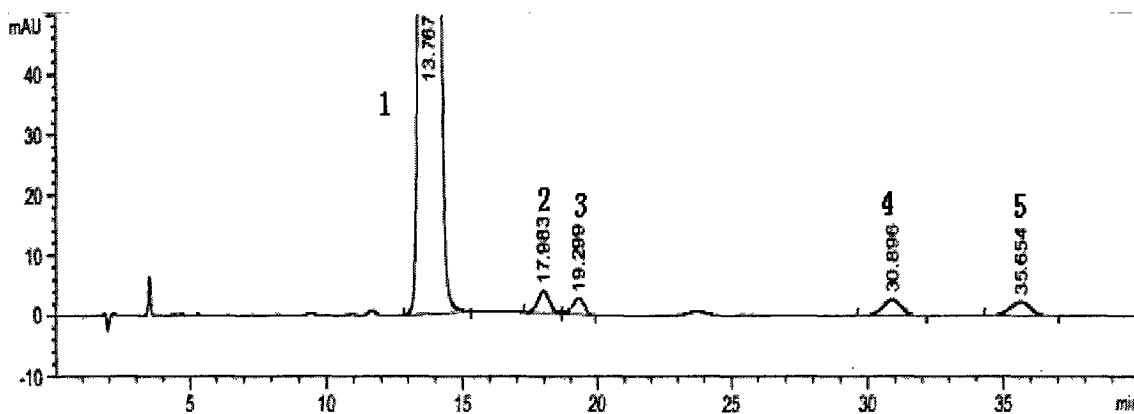


图 5

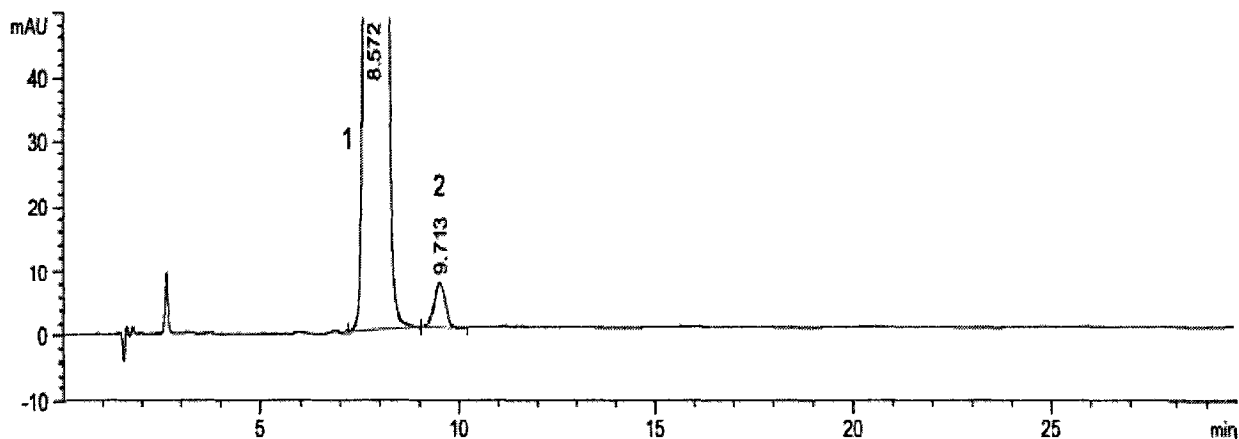


图 6

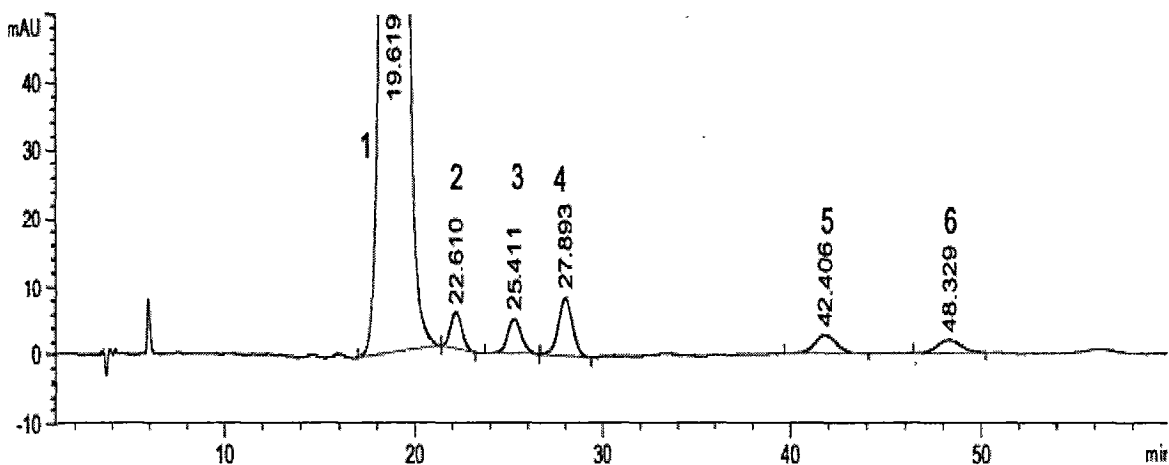


图 7