

角果木根茎的石油醚部位化学成分研究

谢颖才^{1,2,3}, 林文翰³, 季宇彬^{1,2}

1. 哈尔滨商业大学 生命科学与环境科学研究中心, 黑龙江 哈尔滨 150076

2. 教育部抗肿瘤天然药物工程研究中心, 黑龙江 哈尔滨 150076

3. 北京大学 天然药物与仿生药物国家重点实验室, 北京 100083

摘要: 目的 对红树林植物角果木根茎的石油醚部分的化学成分进行分离鉴定。方法 运用硅胶柱色谱、凝胶柱色谱和 HPLC 制备液相色谱进行分离, 确定了化合物的结构。结果 分离得到 8 个化合物, 分别鉴定为 tagalsin C (1)、tagalsin E (2)、tagalsin F (3)、tagalsin G (4)、tagalsin O (5)、tagalsin I (6)、tagalsin L (7)、tagalsin M (8)。化合物 1~5 为二萜类化合物, 化合物 6~8 为四萜类化合物。结论 角果木根茎的石油醚部位的主要化学成分为萜类化合物。

关键词: 角果木; 红树林植物; tagalsin; 化学成分

中图分类号: R284.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2011)06-0464-04

Chemical constituents in petroleum ether part in rhizome of *Ceriops tagal*

XIE Ying-cai^{1,2,3}, LIN Wen-han³, JI Yu-bin^{1,2}

1. Center of Research and Development on Life Sciences and Environmental Sciences, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China

2. Engineering Research Center of Natural Antineoplastic Drugs, Ministry of Education, Harbin 150076, China

3. State Key Laboratory of Natural and Biomimetic Drugs, Peking University, Beijing 100083, China

Abstract: Objective To separate the chemical constituents in the part of petroleum ether of mangrove plant *Ceriops tagal* rhizome.

Methods Silica gel column, Sephadex LH-20, and HPLC as separation method were used, and the compound structures were identified. **Results** Eight organic compounds were isolated and named as tagalsin C (1), tagalsin E (2), tagalsin F (3), tagalsin G (4), tagalsin O (5), tagalsin I (6), tagalsin L (7), and tagalsin M (8). Compound 1—5 were diterpenoids, compound 6—8 were dimeric diterpenoids. **Conclusion** Terpenoids are the essential components in the part of petroleum ether of *C. tagal* rhizome.

Key words: *Ceriops tagal* (Perr.) C. B. Rob.; mangrove plant; tagalsin; chemical constituents

角果木 *Ceriops tagal* (Perr.) C. B. Rob. 为红树科 (Rhizophoraceae) 角果木属 (*Ceriops* Arn.) 的常绿植物。本属有两种: *C. tagal* (*C. candolleana*) 和 *C. decandra* (*C. roxburghiana*)^[1-3], 主要分布在亚洲热带地区、非洲东部和大洋洲, 在我国海南、台湾、广东和广西均有分布, 富含鞣质和五环三萜、二萜^[4]。角果木全株在我国民间可药用, 性寒, 味苦、涩, 树皮捣碎可以止血、收敛、通便, 也可用于治疗溃疡久不愈、吐血、大便出血以及各种外伤出血; 种子榨油可以止痒、治疥癣、无名肿毒、虫蛇咬伤, 也可以治冻疮; 叶煎汁曾作奎宁替代品治

疟疾^[5-7]。角果木因为生存在高盐、缺氧这种特殊的生存环境中, 所以具有与陆生植物不同的代谢途径, 这就决定了它们特殊的结构类型。为了丰富红树植物角果木中次级代谢产物的结构多样性, 本实验对角果木的根茎部分进行进一步的化学研究, 从甲醇提取物的石油醚萃取液中分离得到 8 个化合物, 分别鉴定为 tagalsin C (1)、tagalsin E (2)、tagalsin F (3)、tagalsin G (4)、tagalsin O (5)、tagalsin I (6)、tagalsin L (7)、tagalsin M (8)。结构见图 1。

1 仪器和材料

核磁共振用 Bruker—500 MHz 和 Varian INO—

收稿日期: 2011-11-01

基金项目: 国家 863 计划项目 (2006AA09Z446)

作者简介: 谢颖才 (1985—), 男, 硕士研究生, 就读于哈尔滨商业大学, 从事海洋天然产物先导化合物的研究。E-mail: xieyingcai_ok@163.com

*通讯作者 季宇彬, 男, 博士生导师, 现任哈尔滨商业大学副校长, 生命科学与环境科学研究中心主任。

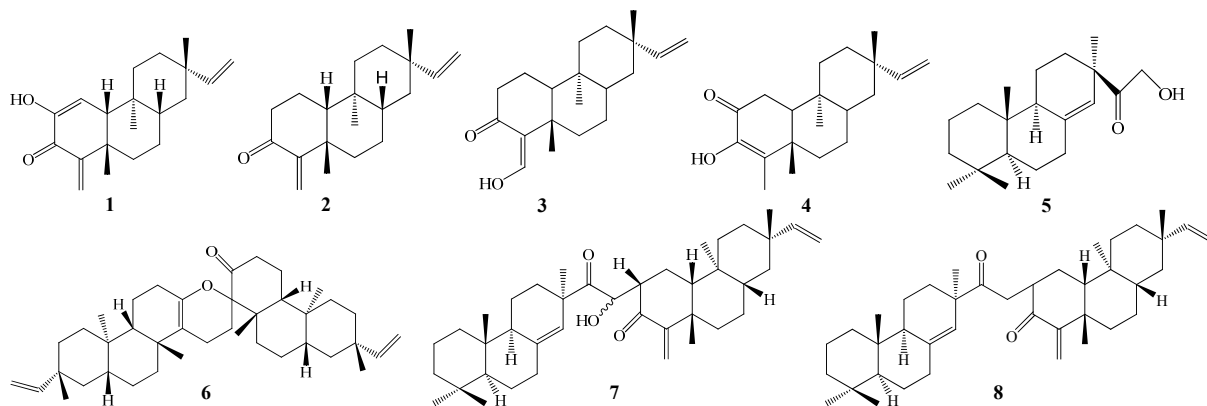


图1 化合物1~8的结构

Fig. 1 Structures of compounds 1—8

VA—500 型波谱仪测定(用氘代试剂残留峰做内标), Alltech 分析半制备型高效液相色谱仪(426HPLC PUMP, Alltech UV-Vis200 Detector); LGJ0.5—II 冷冻干燥机(军事医学科学院实验仪器厂); 离心机为 Becmann 公司产品。

色谱用硅胶(200~300 目)系青岛海洋化工厂生产; Sephadex LH-20 为 Merck 公司产品; Alltech ODS C₁₈ (250 mm×4.6 mm, 5 μm), 其他常规试剂均为北京化工厂分析纯试剂。

本实验所用角果木采自我国南海北部湾海域, 经北京大学林文翰教授鉴定, 样品储藏于北京大学天然药物及仿生药物国家重点实验室海洋组。

2 提取分离

将角果木根茎部分 16 kg 干燥粉碎, 用 95% 甲醇超声提取 3 次, 将提取液减压浓缩, 得总浸膏 327 g。取 300 g 将其混悬于 90% 甲醇中, 用石油醚超声萃取 3 次, 得到石油醚萃取物 10.5 g。对该部分用石油醚-醋酸乙酯(20:1~1:1)进行梯度洗脱, 得到 9 个部分。第一部分 2.8 g, 第二部分 1.7 g, 第三部分 1.2 g, 第四部分 768.1 mg, 第五部分 298.4 mg, 第六部分 212.7 mg, 第七部分 1.7 g, 第八部分 252.3 mg, 第九部分 1.3 g。经 ¹H-NMR 图谱分析, 第一、二部分主要为脂肪酸类化合物; 第三、四部分主要为二萜类化合物; 第五~八部分主要为三萜类化合物; 第九部分主要为叶绿素。取第三、四部分, 合并。经薄层色谱显示, 环己烷-二氯甲烷(4:1)为较佳的条件, 故用硅胶柱色谱进行初步分离, 得到化合物 3 (22.3 mg), 以及化合物 1、2、4 的混合物, 将其余各段合并。将化合物 1、2、4 的混

合物上半制备 HPLC, 87% 甲醇溶液洗脱, 体积流量为 2 mL/min, 得到化合物 1 (41.5 mg)、化合物 2 (1.5 mg)、化合物 4 (30.7 mg)。将合并部分溶于甲醇, 滤去不溶于甲醇的部分, 将可溶部分过 ODS 柱, 得到化合物 5 粗品, 经反复纯化得到化合物 5 (76.7 mg)。将其余部分合并后, 过葡聚糖凝胶柱, 石油醚-二氯甲烷-甲醇(5:5:1)为流动相, 体积流量为 10 mL/h, 经薄层色谱分析与 ¹H-NMR 结合, 合并含有末端烯双键结构的化合物, 将其用硅胶柱反复分离纯化, 得到化合物 6 (12.3 mg)、化合物 7 (19.6 mg)、化合物 8 (16.4 mg)。

3 结构鉴定

化合物 1: 无色晶体, 分子式 C₂₀H₂₉O₂, 相对分子质量为 301。茴香醛显色为蓝色。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.22 (1H, d, H-1), 1.48 (1H, m, H-6a), 2.20 (1H, m, H-6b), 1.20 (1H, m, H-7a), 1.32 (1H, m, H-7b), 1.46 (1H, m, H-8), 2.08 (1H, d, H-10), 1.34 (H, m, H-11a), 1.53 (H, m, H-11b), 1.20 (1H, m, H-12a), 1.48 (1H, m, H-12b), 1.10 (1H, m, H-14a), 1.30 (1H, m, H-14b), 5.80 (2H, dd, H-15), 4.87 (H, d, H-16a), 4.90 (H, d, H-16b), 1.08 (3H, s, H-17), 5.43 (H, brs, H-18a), 6.26 (H, brs, H-18b), 1.14 (3H, s, H-19), 0.62 (3H, s, H-20)。数据与文献报道的 tagalsin C 数据^[8]一致, 从而确定化合物 1 为 tagalsin C。

化合物 2: 无色晶体, 分子式 C₂₀H₃₀O, 相对分子质量为 286。茴香醛显色为淡蓝色。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.00 (1H, m, H-1a), 2.11 (1H,

m, H-1b), 2.53 (1H, d, H-2a), 2.54 (1H, d, H-2b), 1.48 (1H, d, H-6a), 2.15 (1H, m, H-6b), 1.12 (1H, m, H-7a), 1.32 (1H, m, H-7b), 1.40 (1H, d, H-8), 1.34 (1H, m, H-10), 1.12 (H, m, H-11a), 1.69 (H, d, H-11b), 1.22 (1H, d, H-12a), 1.52 (1H, d, H-12b), 0.98 (1H, m, H-14a), 1.30 (1H, m, H-14b), 5.79 (H, d, H-15), 4.84 (H, d, H-16a), 4.92 (H, d, H-16b), 1.02 (3H, s, H-17), 5.24 (H, brs, H-18a), 5.92 (H, brs, H-18b), 1.08 (3H, s, H-19), 0.78 (3H, s, H-20)。数据与文献报道的 tagalsin E 数据^[8]一致, 从而确定化合物 **2** 为 tagalsin E。

化合物 **3**: 淡黄色晶体, 分子式 $C_{20}H_{30}O_2$, 相对分子质量为 302。茴香醛显色为淡紫色。¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.97 (1H, m, H-1a), 2.46 (1H, d, H-2a), 2.45 (1H, d, H-2b), 1.42 (1H, d, H-6a), 2.13 (1H, m, H-6b), 1.10 (1H, m, H-7a), 1.23 (1H, m, H-7b), 1.41 (1H, d, H-8), 1.24 (1H, m, H-10), 1.10 (H, d, H-11a), 1.62 (H, d, H-11b), 1.20 (1H, d, H-12a), 1.52 (1H, d, H-12b), 0.96 (1H, d, H-14a), 1.32 (1H, ddd, H-14b), 5.78 (H, dd, H-15), 4.84 (H, d, H-16a), 4.88 (H, d, H-16b), 1.01 (3H, s, H-17), 7.90 (H, d, H-18), 1.15 (3H, s, H-19), 0.69 (3H, s, H-20)。数据与文献报道的 tagalsin F 数据^[8]一致, 从而确定化合物 **3** 为 tagalsin F。

化合物 **4**: 淡黄色晶体, 分子式 $C_{20}H_{30}O_2$, 相对分子质量为 302。茴香醛显色为桔黄色。¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.77 (1H, d, H-1a), 2.87 (1H, d, H-1b), 1.30 (1H, m, H-6a), 2.19 (1H, ddd, H-6b), 1.18 (1H, m, H-7a), 1.53 (1H, m, H-7b), 1.41 (1H, m, H-8), 1.68 (1H, d, H-10), 1.12 (H, ddd, H-11a), 1.65 (H, ddd, H-11b), 1.21 (1H, ddd, H-12a), 1.54 (1H, ddd, H-12b), 1.02 (1H, m, H-14a), 1.40 (1H, dd, H-14b), 5.81 (H, dd, H-15), 4.94 (H, d, H-16a), 4.87 (H, d, H-16b), 1.04 (3H, s, H-17), 1.89 (H, s, H-18), 1.26 (3H, s, H-19), 1.62 (3H, s, H-20)。数据与文献报道的 tagalsin G 数据^[8]一致, 从而确定化合物 **4** 为 tagalsin G。

化合物 **5**: 无色晶体, 分子式 $C_{20}H_{33}O_2$, 相对分子质量为 305。茴香醛显色为淡红色。¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.01 (1H, ddd, H-1a), 1.57

(1H, m, H-1b), 1.44 (2H, m, H-2), 1.40 (1H, m, H-3a), 1.19 (1H, dd, H-3b), 1.07 (1H, dd, H-5), 1.38 (1H, ddd, H-6a), 1.65 (1H, m, H-6b), 2.36 (1H, m, H-7a), 2.10 (1H, ddd, H-7b), 1.76 (1H, m, H-9), 1.63 (2H, m, H-11), 1.13 (1H, m, H-12a), 2.31 (1H, m, H-12b), 5.37 (1H, d, H-14), 4.36 (2H, d, H-16), 1.12 (3H, s, H-17), 0.88 (3H, s, H-18), 0.83 (3H, s, H-19), 0.64 (3H, s, H-20)。数据与文献报道的 tagalsin O 数据^[9]一致, 从而确定化合物 **5** 为 tagalsin O。

化合物 **6**: 淡黄色晶体, 分子式 $C_{40}H_{60}O_2$, 相对分子质量为 572。茴香醛显色为粉红色。¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.03 (1H, m, H-1a), 2.19 (1H, ddd, H-1b), 1.61 (1H, m, H-2a), 2.31 (1H, m, H-2b), 1.14 (1H, m, H-6a), 1.60 (1H, m, H-6b), 1.03 (1H, m, H-7a), 1.05 (1H, m, H-7b), 1.33 (1H, m, H-8), 1.08 (1H, m, H-10), 1.11 (1H, m, H-11a), 1.71 (1H, m, H-11b), 1.21 (1H, m, H-12a), 1.57 (1H, ddd, H-12b), 0.98 (1H, m, H-14a), 1.35 (1H, m, H-14b), 5.82 (1H, dd, H-15), 4.86 (1H, d, H-16a), 4.94 (1H, d, H-16b), 1.03 (3H, s, H-17), 0.88 (3H, s, H-18), 0.97 (3H, s, H-19), 1.99 (1H, m, H-20a), 2.05 (1H, m, H-20b), 1.92 (1H, m, H-1'a), 1.94, (1H, m, H-1'b), 2.36 (1H, ddd, H-2'b), 2.42 (1H, ddd, H-2'b), 1.32 (1H, m, H-6'a), 1.67 (1H, m, H-6'b), 1.13 (1H, m, H-7'a), 1.66 (1H, m, H-7'b), 1.70 (1H, m, H-8'), 1.38 (1H, m, H-10'), 1.16 (1H, m, H-11'a), 1.61 (1H, m, H-11'b), 1.21 (1H, m, H-12'a), 1.48 (1H, m, H-12'b), 1.16 (1H, m, H-14'a), 1.22 (1H, m, H-14'b), 5.82 (1H, dd, H-15'), 4.94 (1H, d, H-16'a), 4.86 (1H, d, H-16'b), 1.01 (3H, s, H-17'), 0.81 (3H, s, H-18'), 1.19 (3H, s, H-19'), 1.91 (1H, m, H-20'a), 1.94 (1H, m, H-20'b)。数据与文献报道的 tagalsin I 数据^[10]一致, 从而确定化合物 **6** 为 tagalsin I。

化合物 **7**: 淡黄色晶体, 分子式 $C_{40}H_{61}O_3$, 相对分子质量为 589。茴香醛显色为深绿色。¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.62 (1H, m, H-1a), 1.01 (1H, dd, H-1b), 1.44 (2H, m, H-2), 1.41 (1H, m, H-3a), 1.19 (1H, m, H-3b), 1.07 (1H, m, H-5), 1.34 (1H, m, H-6a), 1.68 (1H, m, H-6b), 2.30 (1H, dd, H-7a), 2.14 (1H, m, H-7b), 1.78

(1H, m, H-9), 1.60 (1H, m, H-11a), 1.12 (1H, m, H-11b), 1.21 (1H, m, H-12a), 2.16 (1H, m, H-12b), 5.23 (1H, s, H-14), 4.11 (1H, s, H-16), 1.27 (3H, s, H-17), 0.88 (3H, s, H-18), 0.84 (3H, s, H-19), 0.79 (3H, s, H-20), 2.57 (1H, ddd, H-1'a), 2.20 (1H, m, H-1'b), 3.78 (1H, dd, H-2'), 2.12 (1H, m, H-6'a), 1.49 (1H, m, H-6'b), 1.17 (2H, m, H-7'), 1.47 (1H, m, H-8'), 1.46 (1H, m, H-10'), 1.74 (1H, m, H-11'a), 1.24 (1H, m, H-11'b), 1.56 (1H, dd, H-12'a), 1.31 (1H, m, H-12'b), 1.38 (1H, m, H-14'a), 1.03 (1H, m, H-14'b), 5.58 (1H, dd, H-15'), 4.94 (1H, dd, H-16'a), 4.88 (1H, dd, H-16'b), 1.05 (3H, s, H-17'), 5.91 (1H, s, H-18'a), 5.25 (1H, s, H-18'b), 1.09 (3H, s, H-19'), 0.91 (3H, s, H-20'), 4.19 (1H, brs, OH-16)。数据与文献报道的 tagalsin L 数据^[11]一致, 从而确定化合物 7 为 tagalsin L。

化合物 8: 淡黄色晶体, 分子式 $C_{40}H_{59}O_2$, 相对分子质量为 302。茴香醛显色为粉红色。¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.64 (1H, m, H-1a), 1.01 (1H, dd, H-1b), 1.44 (2H, m, H-2), 1.39 (1H, m, H-3a), 1.17 (1H, m, H-3b), 1.07 (1H, m, H-5), 1.65 (1H, m, H-6a), 1.36 (1H, m, H-6b), 2.37 (1H, dd, H-7a), 2.10 (1H, m, H-7b), 1.75 (1H, t, H-9), 1.60 (1H, m, H-11a), 1.14 (1H, m, H-11b), 2.30 (1H, d, H-12a), 1.03 (1H, m, H-12b), 5.56 (1H, s, H-14), 3.87 (1H, d, H-16), 1.21 (3H, s, H-17), 0.88 (3H, s, H-18), 0.84 (3H, s, H-19), 0.70 (3H, s, H-20), 6.70 (1H, d, H-1'a), 2.20 (1H, d, H-6'a), 1.47 (1H, m, H-6'b), 1.17 (2H, m, H-7'), 1.47 (1H, m, H-8'), 2.05 (1H, d, H-10'), 1.51 (1H, m, H-11'a), 1.38 (1H, m, H-11'b), 1.49 (1H, m, H-12'a), 1.19 (1H, m, H-12'b), 1.34 (1H, m, H-14'a), 1.09 (1H, m, H-14'b), 5.79 (1H, dd, H-15'), 4.91 (1H, dd, H-16'a), 4.84 (1H, dd, H-16'b), 1.05 (3H, s, H-17'), 6.12 (1H, s, H-18'a), 5.28 (1H, s, H-18'b), 1.21 (3H, s, H-19'), 0.64 (3H, s, H-20')。数据与文献报道的 tagalsin M 数据^[11]一致, 从而确定化合物 8 为 tagalsin M。

4 讨论

化合物 1~4 为 dolabrane 型二萜类化合物, 该类化合物在自然界较为少见。该类化合物的

¹H-NMR 谱显示, 在 δ 5.79~5.88 有一个 dd 峰, δ 4.86~4.91 有两个 d 峰, 由此判断该类化合物有一个末端烯双键: 高场区一般有 3~4 个甲基信号, 所以根据文献判断该类结构为带有末端烯双键的萜类化合物。

化合物 5 为 ent-kaurenoid 型二萜类化合物, 该类化合物在自然界中分布较多, 主要在陆地类植物中发现较多。该类化合物的 ¹H-NMR 谱显示, 一般在高场区有 3~4 个甲基单峰信号, 在 δ 4.3、5.3 各有 1 个单峰信号, 这是 C 环上双键与末端羟基的信号, 所以根据文献判断该类结构为 ent-kaurenoid 型二萜类化合物。

化合物 6~8 为四萜类化合物, 也可以被称为二萜二聚体类化合物。该类化合物主要由两个 dolabrane 型二萜通过一个环氧苯环连接而成。由于它由两个二萜组成, 故其含有 dolabrane 型二萜类化合物的波普特征, 在 δ 5.79~5.88 有一个 dd 峰, δ 4.86~4.91 有两个 d 峰, 含有 1 个末端烯双键: 高场区一般有 6~8 个甲基信号, 以上波谱数据可作为识别四萜类化合物的主要特征。

本实验通过分离红树林植物角果木茎叶甲醇提取物的石油醚萃取液中的萜类化合物, 丰富了该物种化合物的结构多样性, 为进一步的药理实验和构效关系研究提供了大量的单体化合物。

参考文献

- [1] 方文培, 张泽荣. 中国植物志 [M]. 第 52 卷第 2 册. 北京: 科学出版社, 1983: 130-135.
- [2] Cronquist A. *An Integrated System of Classification of Flowering Plants* [M]. New York: Columbia University Press, 1981.
- [3] Thorne R F. An updated classification of the Class Angiospermae. <http://www.inform.umd.edu/PBIO/fam/thorneangiosp99.htm>. 1999-01-21.
- [4] Tomlinson P B. *The Botany of Mangroves* [M]. Cambridge: Cambridge University Press, 1986: 374-381.
- [5] 陈小勇, 林 鹏. 我国红树植物分布的空间自相关分析 [J]. 华东师范大学学报, 2000, 3: 104-109.
- [6] 梁士楚. 广西红树植物群落特征的初步研究 [J]. 广西科学, 2000, 7(3): 210-216.
- [7] Bamroongrugs N. Bioactive substances from the mangrove resource [J]. *Songklanakarin J Sci Tech*, 1999, 21(3): 377-386.
- [8] Zhang Y, Deng Z W, Gao T X, et al. Tagalsin A—H, dolabrane-type diterpenes from the mangrove plant,

- Ceriops tagal* [J]. *Phytochemistry*, 2005, 66: 1465-1471.
- [9] Chen J D, Feng D Q, Yang Z W, *et al.* Antifouling metabolites from the mangrove plant *Ceriops tagal* [J]. *Molecules*, 2008, 13: 212-219.
- [10] Zhang Y, Lu Y, Mao L, *et al.* Tagalsins I and J, two novel tetraterpenoids from the mangrove plant, *Ceriops tagal* [J]. *Org Lett*, 2005, 7(14): 3037-3040.
- [11] Chen J D, Qiu Y, Yang Z W, *et al.* Dimeric diterpenes from the roots of the mangrove plant *Ceriops tagal* [J]. *Hel Chim Acta*, 2008, 91(12): 2292-2298.

2011 年 10 月 20 日 FDA 批准的新药

药品名称	活性成分	适应证	C*/R*	研发公司	批准日期
Firazyr	icatibant acetate	遗传性血管水肿	1/P	Shire Orphan Therapies	2011-08-25
Nucynta ER	tapentadol	疼痛	3/S	Janssen Pharms	2011-08-25
Xalkori	crizotinib	非小细胞肺癌	1/P	Pfizer	2011-08-26
Pur-Wash	purified water	眼科用药	5/S	Niagara Pharma Inc	2011-09-01
Lamivudine;	lamivudine;	病毒感染	—	Matrix Labs Ltd	2011-09-08
Nevirapine ;	nevirapine;				
Tenofovir	tenofovir				
disoproxil	Disoproxil				
fumarate	fumarate				
Felbamate	felbamate	癫痫	—	Amneal Pharms	2011-09-13
Lamivudine;	lamivudine;	HIV 感染	5/S	Cipla Limited	2011-09-22
Zidovudine	zidovudine				
Fluoxetine	fluoxetine	严重的抑郁症、强迫症、神经性贪食症等	3/S	Edgemont Pharms	2011-10-07
Combivent	ipratropium bromide;	慢性阻塞性肺疾病	3/S	Boehringer Ingelheim	2011-10-07
respimat	albuterol				
Juvisync	sitagliptin;	同时患有 2 型糖尿病和高脂血症	4/S	Merck Sharp Dohme	2011-10-07
	simvastatin				
Ferriprox	deferiprone	不耐受现有螯合剂治疗的铁负荷过多的地中海贫血	—	Apopharma Inc	2011-10-14
Fluocinolone	fluocinolone	湿疹、神经性皮炎、皮肤瘙痒症、接触性皮炎、牛皮癣、盘状红斑狼疮、扁平苔癣、外耳炎、日光性皮炎等	—	Identi Pharms Inc	2011-10-17
acetonide	acetonide				
Morphine sulfate	morphine sulfate	晚期癌症患者的第三阶梯止痛	—	Mylan Pharms Inc	2011-10-18
Dexrazoxane	dexrazoxane	癌症化疗药物阿霉素累积毒性引起的心血管疾病	—	Bioniche Pharma	2011-10-19
hydrochloride	hydrochloride				

C*为 NDA 化学类别 (1-新分子实体; 3-新剂型; 5-新生产商; 7-药品已上市, 但未获新药批准); R*为审评类型: S-标准审评药; P-优先审评药