

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

ZYGZEA

# 中国医药工业杂志

Chinese Journal of Pharmaceuticals

● 中国中文核心期刊

● 中国生物医学核心期刊

● 中国期刊方阵入选期刊

● 中国科技核心期刊

● 中国科学引文数据库来源期刊

● 中国药学会系列期刊

## 本期导读:

### 三阴性乳腺癌的精准治疗药物研究进展

边延林, 周跃鲜, 林 桐, 朱建伟

### 3D 打印个性化药物用于儿科制剂的前景

韩晓璐, 王增明, 高 静, 张 慧, 郑爱萍



微信号: cjph-cjph



主 办

上海医药工业研究院

中国药学会

中国化学制药工业协会

10  
2020年10月

第51卷

Vol.51 No.10

ISSN 1001-8255



9 771001 825206

1.0>

中国医药工业杂志

二〇二〇年

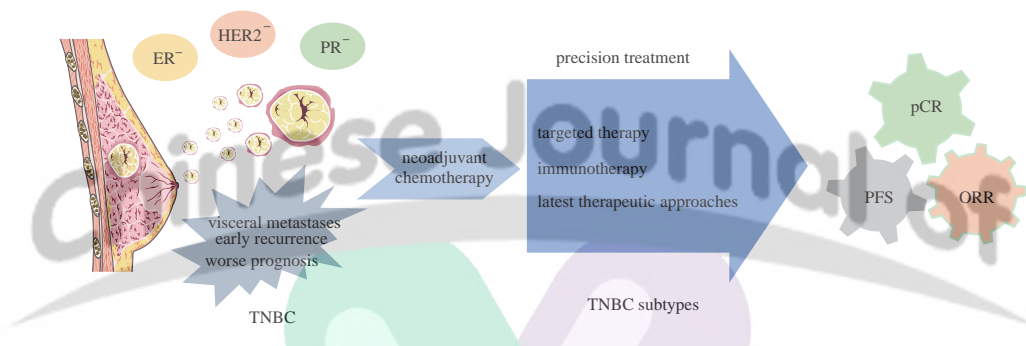
第五十一卷

第十期

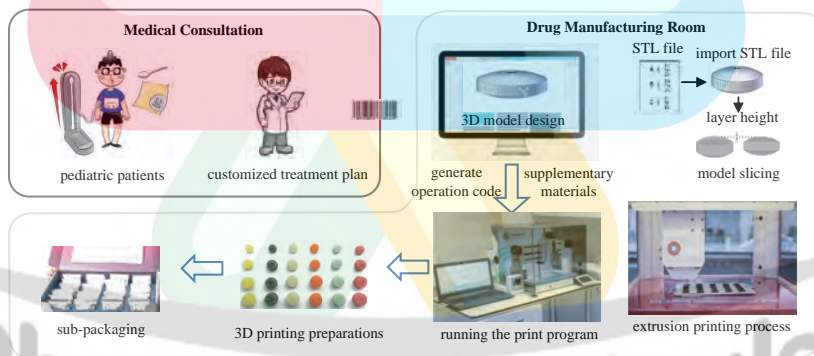
第1217-1346页

## · 专论与综述 (Perspectives & Review) ·

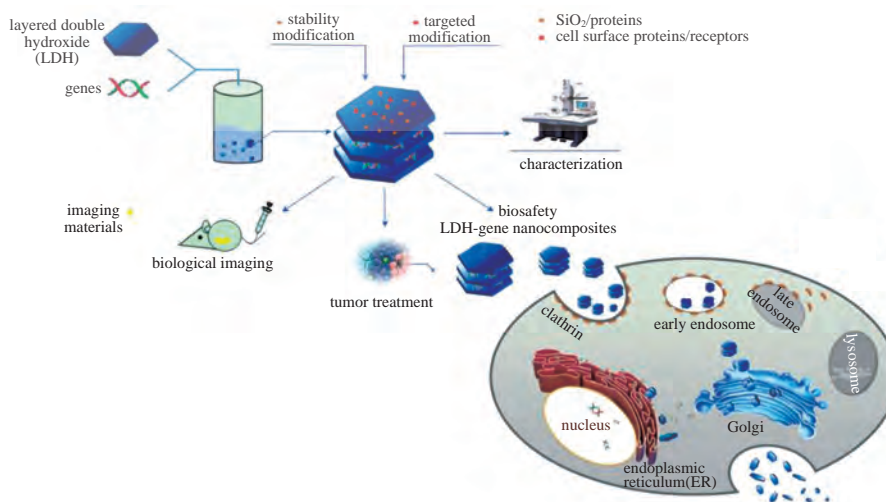
- 1217** 三阴性乳腺癌的精准治疗药物研究进展·····边延林, 周跃鲜, 林 桐, 朱建伟\*  
Recent Advances in Drug Development for Precision Treatment of Triple-negative Breast Cancer  
·····BIAN Y L, ZHOU Y X, LIN T, ZHU J W\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.10.001



- 1234** 3D 打印个性化药物用于儿科制剂的前景·····韩晓璐, 王增明, 高 静, 张 慧, 郑爱萍\*  
Prospects of 3D Printed Personalized Medicines for Pediatric Preparations·····  
·····HAN X L, WANG Z M, GAO J, ZHANG H, ZHENG A P\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.10.002

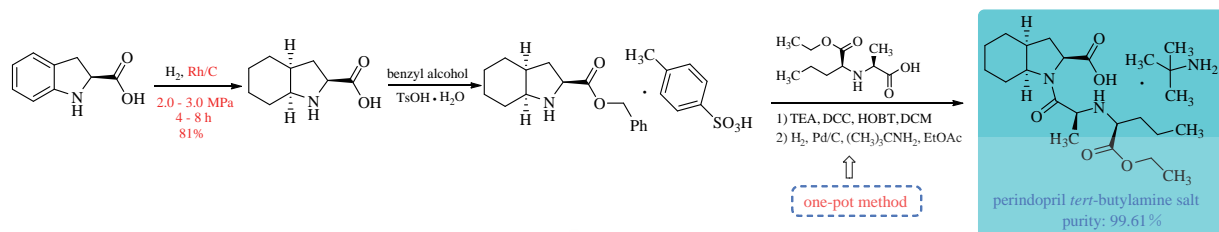


- 1243** 层状双氢氧化物作为基因药物递送载体的研究进展·····彭 威, 徐 阳, 王文锐\*  
Progress of Layered Double Hydroxide as Carrier for Gene Drug Delivery Systems·····  
·····PENG W, XU Y, WANG W R\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.10.003

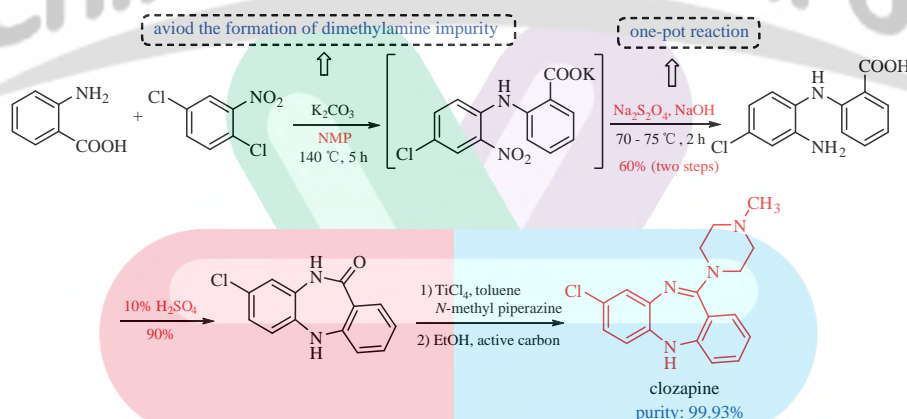




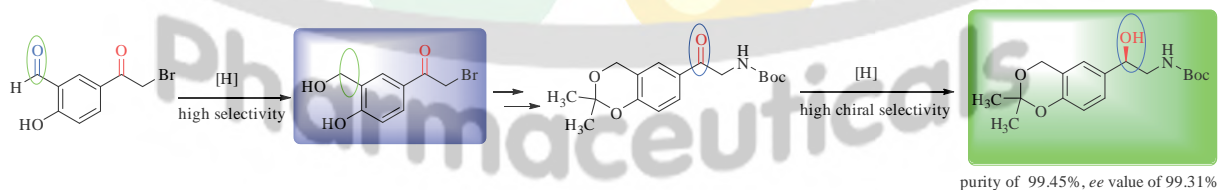
- 1254** 培哌普利叔丁胺盐的合成工艺改进.....金永君, 韩 铮, 钱良伟, 黄文锋, 张 剑\*  
Improved Synthetic Process of Perindopril *tert*-Butylamine Salt.....  
.....JIN Y J, HAN Z, QIAN L W, HUANG W F, ZHANG J\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.10.004



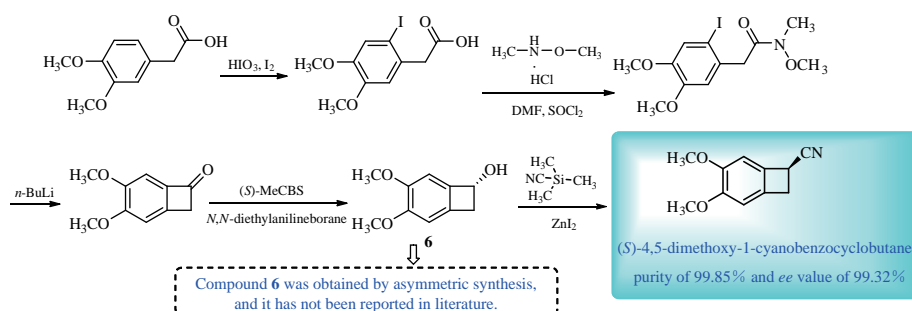
- 1259** 氯氮平的合成工艺改进.....于立国, 金晓峰, 王 兵, 朱怡君  
Improved Synthetic Process of Clozapine.....  
.....YU L G, JIN X F, WANG B, ZHU Y J  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.10.005



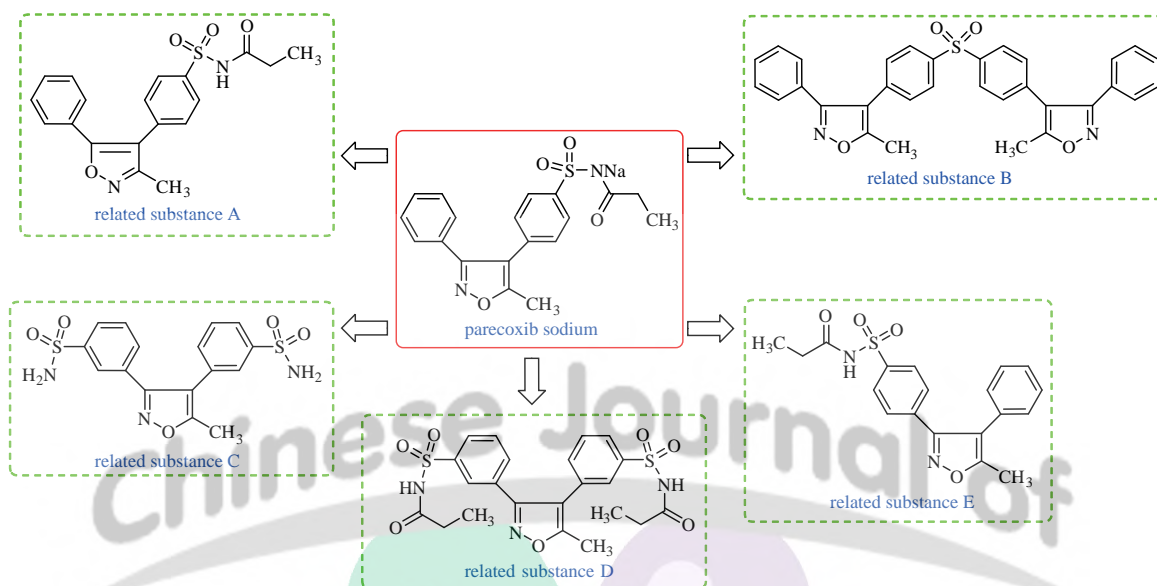
- 1262** 维兰特罗关键手性中间体的合成工艺优化...张启龙, 诸葛文云, 高令峰, 郑庚修, 许 坤\*  
Improved Synthetic Process of the Key Chiral Intermediate of Vilanterol.....  
.....ZHANG Q L, ZHUGE W Y, GAO L F, ZHENG G X, XU K\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.10.006



- 1266** 盐酸伊伐布雷定关键手性中间体的新合成方法.....霍领雁, 张洒洒, 贾海军, 时江华, 张贵民\*  
New Synthesis of the Key Chiral Intermediate of Ivabradine Hydrochloride.....  
.....HUO L Y, ZHANG S S, JIA H J, SHI J H, ZHANG G M\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.10.007

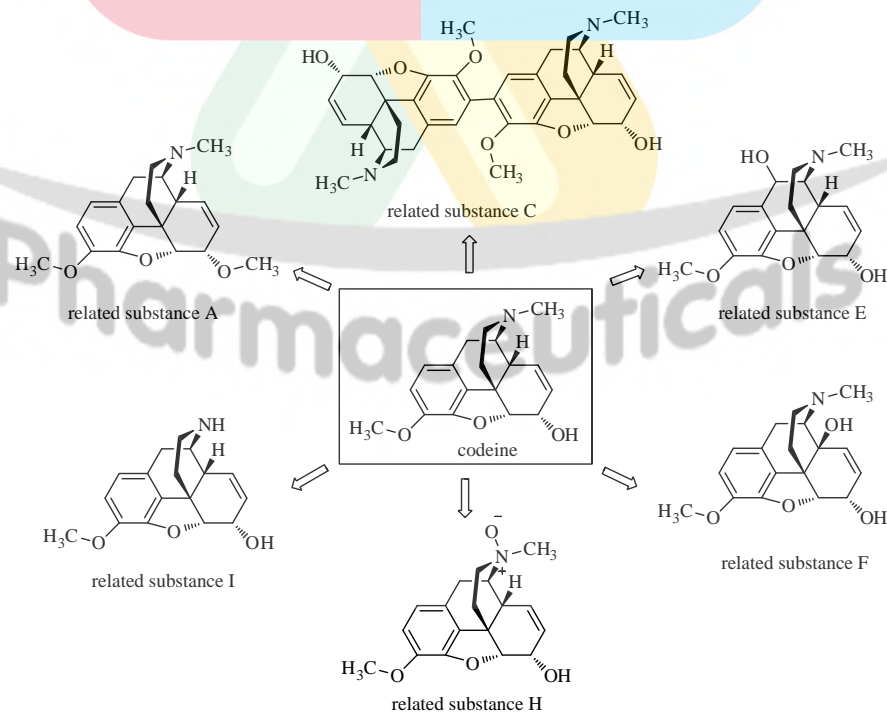


- 1271** 帕瑞昔布钠有关物质的合成.....张乃华, 张文文, 鲍广龙, 郭新亮, 张贵民\*  
 Synthesis of the Related Substances of Parecoxib Sodium.....  
 .....ZHANG N H, ZHANG W W, BAO G L, GUO X L, ZHANG G M\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.10.008

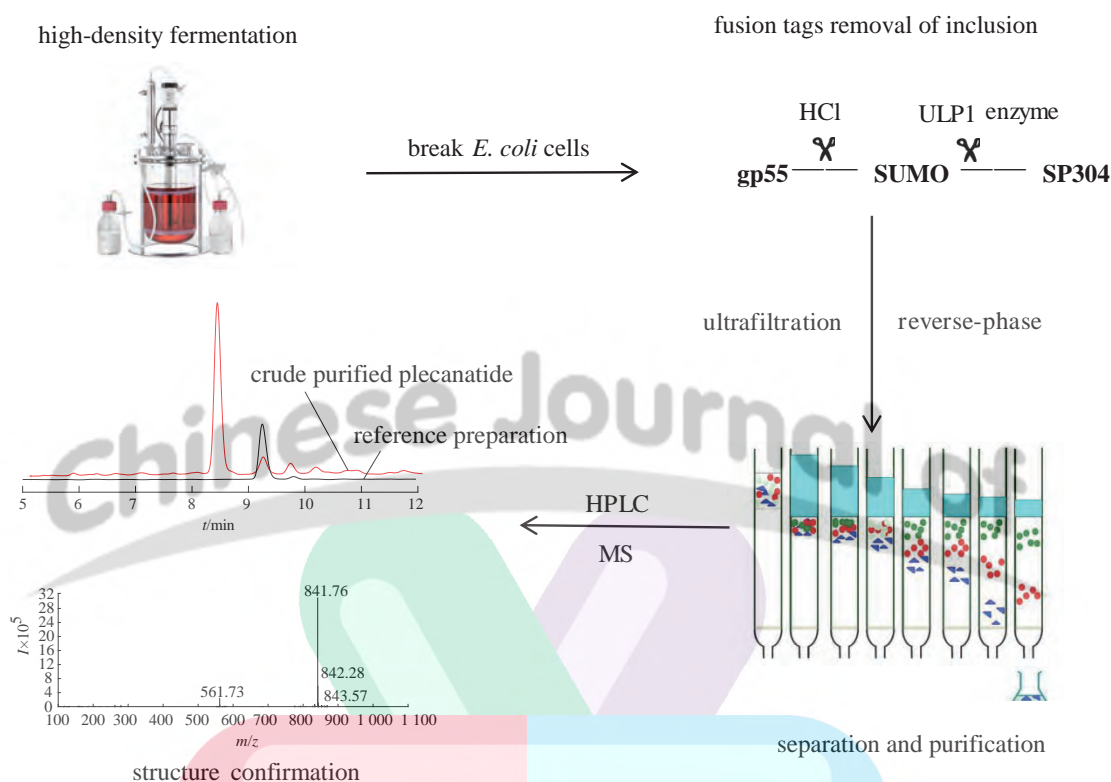


Five related substances of parecoxib sodium were synthesized. Among them, neither related substances C and D nor the preparation method of related substance A has been found in literature.

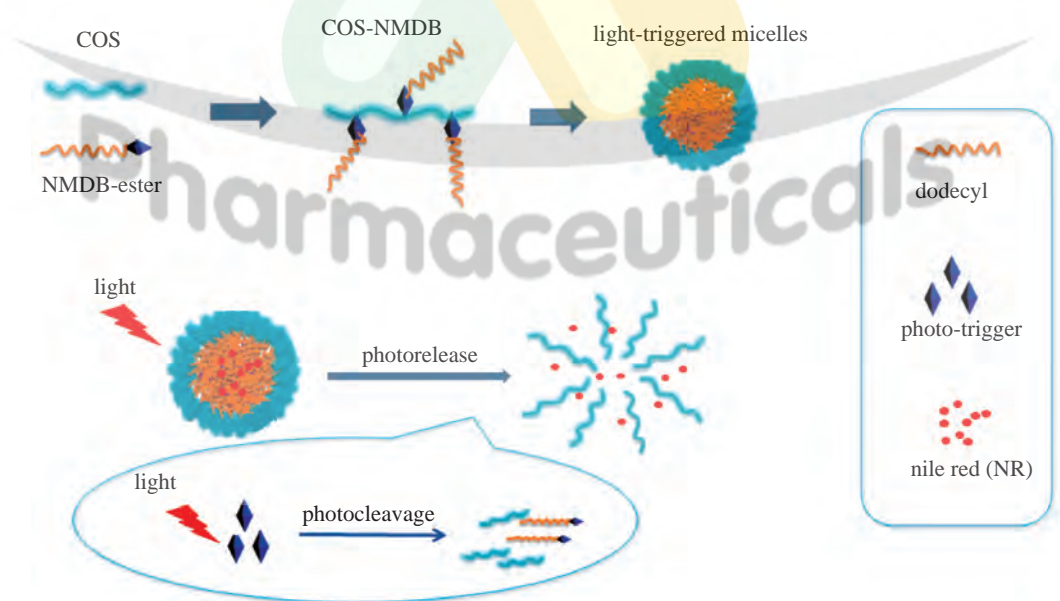
- 1277** 磷酸可待因有关物质的合成.....李丽平, 张肖杰, 司朗云, 苗庆柱, 张丽苹\*  
 Synthesis of the Related Substances of Codeine Phosphate.....  
 .....LI L P, ZHANG X J, SI L Y, MIAO Q Z, ZHANG L P\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.10.009



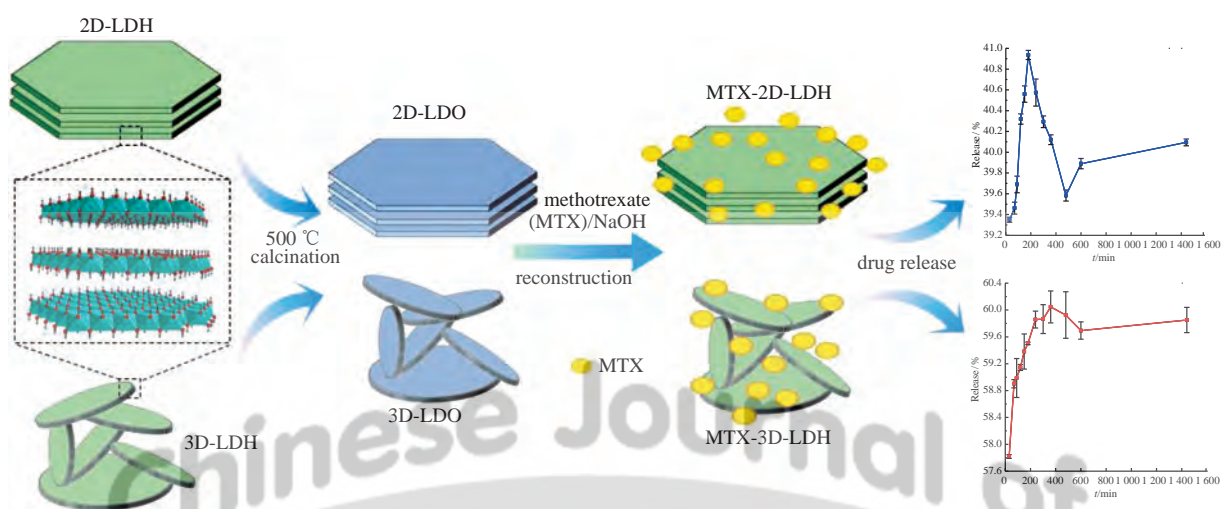
- 1282** 大肠埃希菌中普卡那肽的重组表达.....李晓婉, 吴 勇, 黄宗庆, 赵文杰, 冯 军\*  
 Recombinant Expression of Plecanatide in *Escherichia coli*.....  
 .....LI X W, WU Y, HUANG Z Q, ZHAO W J, FENG J\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.10.010



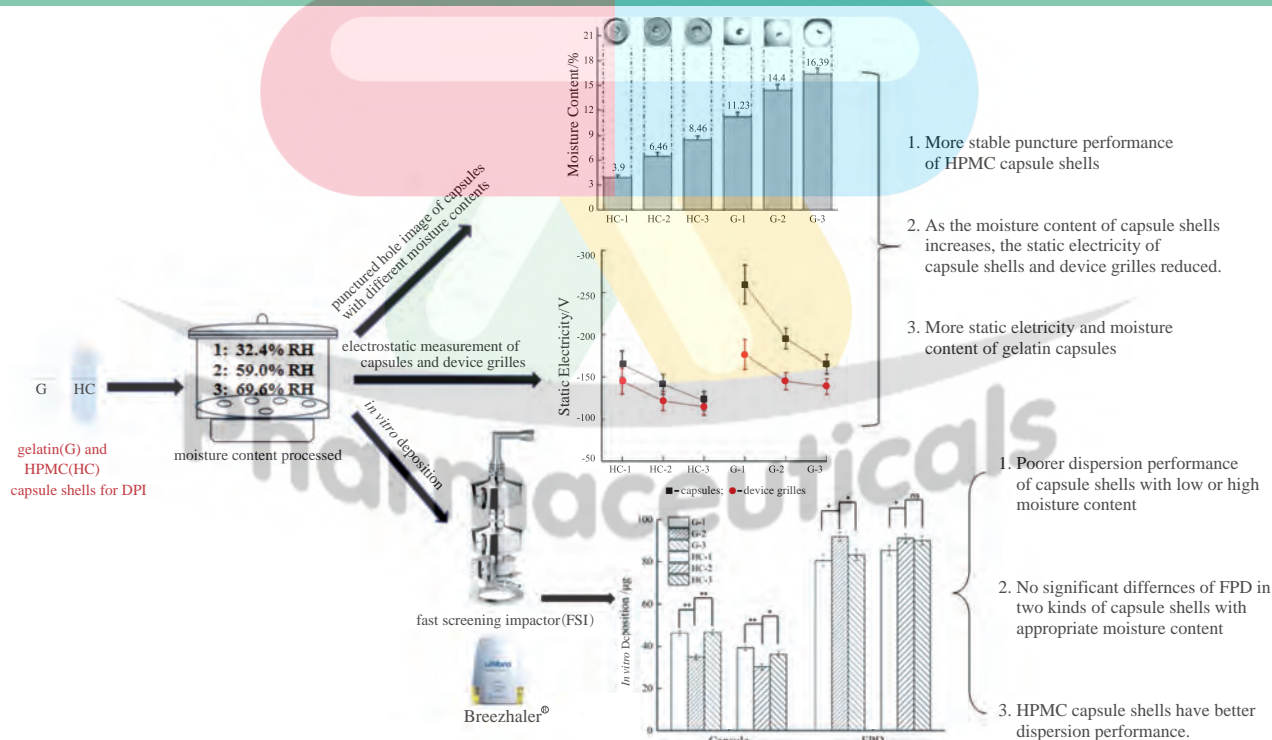
- 1288** 光敏型壳寡糖聚合物胶束的制备及其光响应性质考察.....张叶叶, 卢光照, 邹 豪\*  
 Preparation and Photo-activity of Photo-responsive Polymer Micelles Based on Chitosan  
 Oligosaccharide.....ZHANG Y Y, LU G Z, ZOU H\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.10.011



- 1296** 焙烧重构法制备MTX/LDH 纳米复合物及初步评价……张国珍, 黄岚珍\*, 郭 虎, 李存军  
Preparation and Preliminary Evaluation of MTX/LDH Nanocomposites by Calcination and Reconstruction Method……ZHANG G Z, HUANG L Z\*, GUO H, LI C J  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.10.012

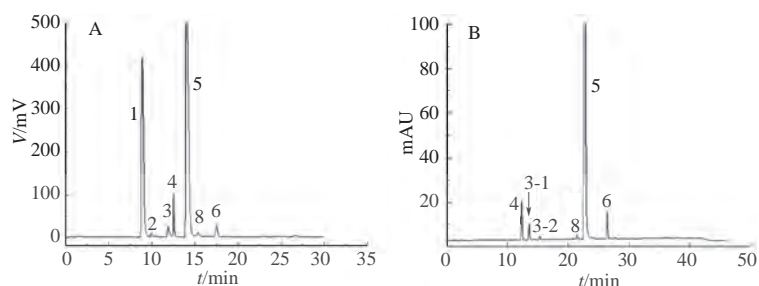


- 1304** 不同含水量胶囊壳对吸入粉雾剂体外分散效果的影响……王江钰, 陈 岚\*, 陈东浩  
Effect of Capsule Shells with Different Moisture Contents on *in vitro* Dispersion of Dry Powder Inhaler……WANG J Y, CHEN L\*, CHEN D H  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.10.013



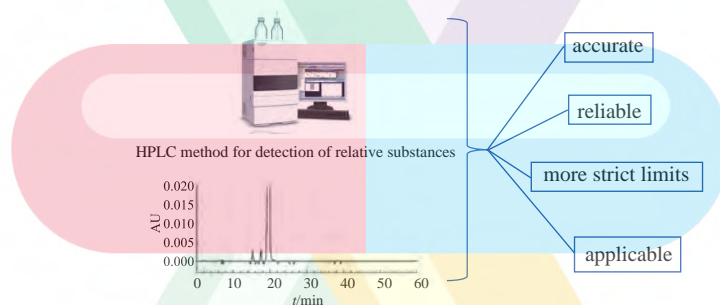


- 1311** HPLC-ELSD 和 HPLC-FLD 法检测硫酸卡那霉素注射液中有有关物质的比较研究.....赵敬丹, 刘 浩\*  
 Comparison of Determination Methods for Related Substances of Kanamycin Sulfate Injection by HPLC-ELSD and HPLC-FLD.....ZHAO J D, LIU H\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.10.014



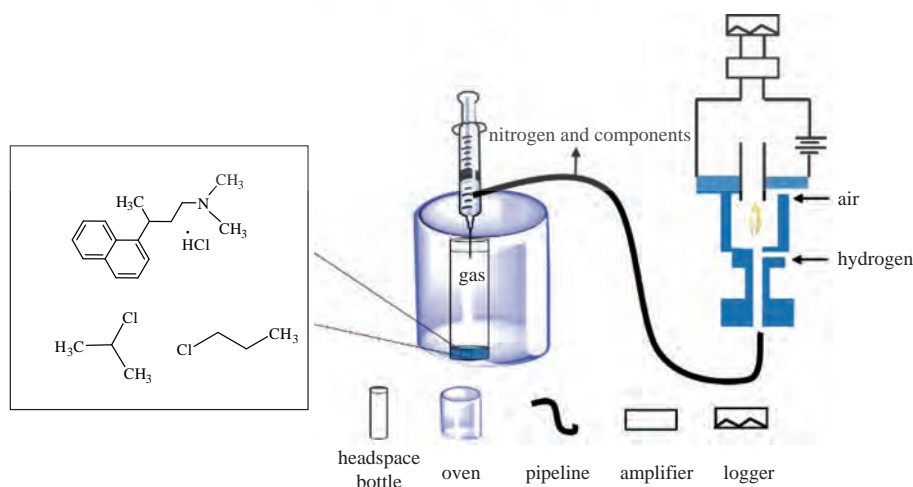
1-SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> and SO<sub>3</sub><sup>2-</sup>; 2-Na<sup>+</sup>; 3-deoxystreptamine-glucosamine (peak 3-1 in Fig.B) and deoxystreptamine-kanamine (peak 3-2 in Fig.B); 4-kanamycin D; 5-kanamycin; 6-kanamycin B; 8-unknown impurity  
 HPLC Chromatograms of Sample Solution in ELSD System(A) and FLD System(B)

- 1317** 硝苯地平缓释片(II)有关物质检测方法的建立.....赵先亮, 许俊博, 张 娜\*, 许祚芝, 张 勤  
 Establishment of Detection Method for Related Substances of Nifedipine Sustained-release Tablets (II).....ZHAO X L, XU J B, ZHANG N\*, XU Z Z, ZHANG Q  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.10.015



A quality standard of related substances was established for newly developed nifedipine sustained-release tablets (II).

- 1324** 顶空 GC-FID 法测定合成富马酸贝达喹啉的起始物料中基因毒性杂质氯丙烷类的残留量.....翟自然, 张晓雯, 李晓锐, 李建其, 周爱南\*  
 Determination of Residual Chloropropanes as Genotoxic Impurities in the Starting Material for Synthesis of Bedaquiline Fumarate by Headspace GC-FID.....ZHAI Z R, ZHANG X W, LI X R, LI J Q, ZHOU A N\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.10.016



- 1329** 药品研发企业开展 MAH 委托生产的影响因素研究……汤 涵, 王敏娇, 王 文, 柳鹏程\*  
Influencing Factors of Implementation of Contract Manufacture Commissioned by Drug R&D  
Enterprises in MAH System……TANG H, WANG M J, WANG W, LIU P C\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.10.017

- 1334** 制药企业洁净区环境监控与环境菌库的建设……王似锦, 余 萌, 王杠杠, 马仕洪\*  
Environment Monitoring and Environmental Microbial Library Establishment in Clean Area of  
Pharmaceutical Industries……WANG S J, YU M, WANG G G, MA S H\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.10.018

- 1341** 2020 年第一季度中国医药工业经济运行情况分析……郭 文, 张天义, 苏 红, 丁伟红, 周 斌\*  
Economic Operation of Chinese Pharmaceutical Industry from January to March 2020……  
GUO W, ZHANG T Y, SU H, DING W H, ZHOU B\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.10.019

· 其他 ·

广告索引 (1253)



Pharmaceuticals



## 2021 年《中国医药工业杂志》征订信息

《中国医药工业杂志》是由上海医药工业研究院主管，上海医药工业研究院、中国药学会和中国化学制药工业协会主办的全国性医药科技刊物。

《中国医药工业杂志》是我国医药工业领域中办刊历史最长的医药期刊。自 1970 年 11 月创刊以来，《中国医药工业杂志》始终以报道我国医药工业和科研中的成果和经验为宗旨，刊载了大量反映中国医药工业发展水平的论文和论著，积累了丰富的第一手原始资料；同时密切关注国际上制药技术的发展新动向，刊登有指导意义的综述和专论。

《中国医药工业杂志》是全国中文核心期刊，“中国期刊方阵”入选期刊，中国生物医学核心期刊，中国科技核心期刊和中国科学引文数据库来源期刊，国家权威数据库中国知网（CNKI）收录期刊，多次荣获全国优秀科技期刊奖，上海市优秀科技期刊奖，华东地区优秀期刊奖。多年来一直入选“CA 千种表”，并位于全国医药期刊的前列，还被中国生物学文摘，中国药学文摘，中国化学文摘，*Analytical Abstracts*（分析文摘），*Biological Abstracts*（生物文摘）等中外数据库和文摘所收摘。

**读者对象：**医药、生物、化工等行业的生产、科研、教学、经营管理人员以及卫生系统的临床药学人员。

**主要栏目：**专论与综述、研究论文（化学药物与合成技术、微生物药物与生物技术、中药与天然药物、药物制剂、药理与临床、药品分析与质控、药物分离与纯化技术、制药装备与包装、实验技术等）、药学管理与信息、有机合成文摘、生物技术文摘和制剂技术文摘等。

本刊为月刊，每月 10 日出版，定价 20 元，全年 240 元。邮发代号：4-205。

### 订阅回执单

年 月 日

订阅单位					
详细地址					
收件人		联系电话		邮编	
全年订价	240元	份数		金额	

请将此回执寄回或传真至我刊发行部（复印有效）

邮局汇款 地 址：上海市静安区北京西路1320号，邮编：200040

银行汇款 开户银行：上海银行大通支行

单位名称：上海数图健康医药科技有限公司

帐 号：00002086885

编辑部联系：电话 021-62793151，传真 021-62473200，电子邮箱 [cjph@pharmadl.com](mailto:cjph@pharmadl.com)

发行部联系：电话 021-62896800，传真 021-62473200，电子邮箱 [fxb@pharmadl.com](mailto:fxb@pharmadl.com)

广告部联系：电话 021-62896800，传真 021-62473200，电子邮箱 [lsj@pharmadl.com](mailto:lsj@pharmadl.com)

# 中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2020年第51卷 第10期 10月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.51 No.10 October 10, 2020

©All Rights Reserved

主 管	上海医药工业研究院	Director	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry
主 办	上海医药工业研究院 中国药学会 中国化学制药工业协会	Sponsor	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Chinese Pharmaceutical Association China Pharmaceutical Industry Association
总 编 辑	周伟澄	Managing Editor	ZHOU Weicheng
副 总 编 辑	黄志红, 刘玲玲	Associate Managing Editor	HUANG Zhihong, LIU Lingling
责 任 编 辑	王 盈	Executive Editor	WANG Ying
编 辑 出 版	《中国医药工业杂志》编辑部	Edited by	Editorial Board of Chinese Journal of Pharmaceuticals
编 辑 部 地 址	上海市北京西路1320号(200040)	Address for Foreign Subscriber	1320 Beijing Road (W), Shanghai 200040, China
电 话	021-62793151	Tel	0 086-21-62793151
传 真	021-62473200	Fax	0 086-21-62473200
电 子 邮 箱	cjph@pharmadl.com	E-mail	cjph@pharmadl.com
网 址	www.cjph.com.cn www.pharmadl.com	Web Site	http://www.cjph.com.cn http://www.pharmadl.com
广告发行联系			
电 话	021-62126987, 62473200	Tel	021-62126987, 62473200
传 真	021-62473200	Fax	021-62473200
电 子 邮 箱	ouyy@pharmadl.com	E-mail	ouyy@pharmadl.com
印 刷	上海欧阳印刷厂有限公司	Printed by	Shanghai Ouyang Printing Co., Ltd.
发 行 范 围	公开发行		
国 内 发 行	上海市邮政公司报刊发行局	Domestic Distributed by	Shanghai Post Company Newspaper Issuance Bureau
国 外 发 行	中国国际图书贸易集团有限公司 (北京399信箱, 100044)	Abroad Distributed by	China International Book Trading Corporation (P.O.Box 399, Beijing 100044, China)
国 内 订 阅	全国各地邮政局		

\* 通信联系人; 如为第一作者则不加“\*”号。征稿简则刊登于当年第1期 \*To whom correspondence should be addressed

[期刊基本参数] CN 31-1243/R \*1970\*m\*A4\*130\*zh\*P\*20.00\* \*19\*2020-10

版权归《中国医药工业杂志》编辑部所有, 除非特别声明, 本刊刊出的所有文章不代表本刊编委会的观点。

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

国内邮发代号 4-205

国外邮发代号 M6070



CODEN: ZYGZEA

国内定价: 每册 20.00 元



微信号: cjph-cjph



微博: weibo.com/cjph

**《中国医药工业杂志》第十六届编辑委员会**  
EDITORIAL BOARD OF 《CHINESE JOURNAL OF PHARMACEUTICALS》  
(以姓名拼音为序)

**名誉主编 (HONORARY EDITOR-IN-CHIEF)**

桑国卫\* (SANG Guowei)

**主任编委 (EDITOR-IN-CHIEF)**

陈芬儿\* (CHEN Fener)

**顾问 (CONSULTANT)**

白 骅 (BAI Hua)

孔德云 (KONG Deyun)

吴晓明 (WU Xiaoming)

陈凯先\* (CHEN Kaixian)

李绍顺 (LI Shaoshun)

杨胜利\* (YANG Shengli)

丁 健\* (DING Jian)

沈竞康 (SHEN Jingkang)

朱宝泉 (ZHU Baoquan)

侯惠民\* (HOU Huimin)

王广基\* (WANG Guangji)

**副主任编委 (ASSOCIATE EDITOR-IN-CHIEF) (<sup>△</sup>常务副主任编委)**

陈代杰<sup>△</sup> (CHEN Daijie)

林剑秋 (LIN Jianqiu)

王军志\* (WANG Junzhi)

张万斌 (ZHANG Wanbin)

朱建伟 (ZHU Jianwei)

陈桂良 (CHEN Guiliang)

潘广成 (PAN Guangcheng)

杨 超 (YANG Chao)

张绪穆 (ZHANG Xumu)

胡文浩 (HU Wenhao)

唐 岳 (TANG Yue)

张贵民 (ZHANG Guimin)

周 斌 (ZHOU Bin)

李明华 (LI Minghua)

王 浩<sup>△</sup> (WANG Hao)

张 霁 (ZHANG Ji)

周伟澄<sup>△</sup> (ZHOU Weicheng)

**编委 (MEMBER OF THE EDITORIAL BOARD)**

蔡正艳 (CAI Zhengyan)

程卯生 (CHENG Maosheng)

范代娣 (FAN Daidi)

甘 勇 (GAN Yong)

何 军 (HE Jun)

胡又佳 (HU Youjia)

李范珠 (LI Fanzhu)

刘玲玲 (LIU Lingling)

龙亚秋 (LONG Yaqiu)

罗国强 (LUO Guoqiang)

潘红娟 (PAN Hongjuan)

沈 琦 (SHEN Qi)

孙小强 (SUN Xiaoqiang)

涂家生 (TU Jiasheng)

王 健 (WANG Jian)

王玉成 (WANG Yucheng)

吴 伟 (WU Wei)

杨 明 (YANG Ming)

尤启冬 (YOU Qidong)

张庆文 (ZHANG Qingwen)

赵临襄 (ZHAO Linxiang)

钟大放 (ZHONG Dafang)

周一萌 (ZHOU Yimeng)

常 艳 (CHANG Yan)

邓卫平 (DENG Weiping)

方 浩 (FANG Hao)

干荣富 (GAN Rongfu)

何 菱 (HE Ling)

黄则度 (HUANG Zedu)

李建其 (LI Jianqi)

刘新泳 (LIU Xinyong)

卢 懿 (LU Yi)

罗一斌 (LUO Yibin)

潘卫三 (PAN Weisan)

宋秋玲 (SONG Qiuling)

孙 逊 (SUN Xun)

涂 涛 (TU Tao)

王 旻 (WANG Min)

魏树源 (WEI Shuyuan)

吴 勇 (WU Yong)

杨苏蓓 (YANG Subei)

张福利 (ZHANG Fuli)

张卫东 (ZHANG Weidong)

赵文杰 (ZHAO Wenjie)

钟为慧 (ZHONG Weihui)

朱建英 (ZHU Jianying)

陈少欣 (CHEN Shaoxin)

丁锦希 (DING Jinxi)

冯 军 (FENG Jun)

古双喜 (GU Shuangxi)

何严萍 (HE Yanping)

黄志红 (HUANG Zhihong)

李三鸣 (LI Sanming)

刘 忠 (LIU Zhong)

陆伟根 (LU Weigen)

吕 扬 (LÜ Yang)

朴虎日 (PIAO Huri)

苏为科 (SU Weike)

汤 磊 (TANG Lei)

屠永锐 (TU Yongrui)

王全瑞 (WANG Quanrui)

吴传斌 (WU Chuanbin)

吴勇琪 (WU Yongqi)

杨玉社 (YANG Yushe)

张启明 (ZHANG Qiming)

张英俊 (ZHANG Yingjun)

郑高伟 (ZHENG Gaowei)

周虎臣 (ZHOU Huchen)

朱雪焱 (ZHU Xueyan)

陈笑艳 (CHEN Xiaoyan)

董 琳 (DONG Lin)

傅 磊 (FU Lei)

郭 文 (GUO Wen)

胡海峰 (HU Haifeng)

金 拓 (JIN Tuo)

刘东飞 (LIU Dongfei)

柳 红 (LIU Hong)

陆伟跃 (LU Weiyue)

马 璟 (MA Jing)

邵 蓉 (SHAO Rong)

孙会敏 (SUN Huimin)

陶 涛 (TAO Tao)

王建新 (WANG Jianxin)

王 彦 (WANG Yan)

吴 彤 (WU Tong)

杨立荣 (YANG Lirong)

殷 明 (YIN Ming)

张庆伟 (ZHANG Qingwei)

张志荣 (ZHANG Zhirong)

郑起平 (ZHENG Qiping)

周建平 (ZHOU Jianping)

庄春林 (ZHUANG Chunlin)

\*院士

**《中国医药工业杂志》编辑部成员 (EDITORIAL STAFF)**

总编辑 (Managing Editor): 周伟澄 (ZHOU Weicheng)

副总编辑 (Associate Managing Editor): 黄志红 (HUANG Zhihong), 刘玲玲 (LIU Lingling)

责任编辑 (Editor): 刘玲玲 (LIU Lingling) (兼), 王 盈 (WANG Ying), 许文倩 (XU Wenqian), 刘艺楠 (LIU Yinan)

美术编辑 (Art Editor): 沈建成 (SHEN Jiancheng), 陆燕玲 (LU Yanling), 钱苗苗 (QIAN Miaomiao)

编辑助理 (Editorial Assistant): 韦旭华 (WEI Xuhua)

广告、发行负责 (Advertisement Manager): 李朝凤 (LI Chaofeng), 刘敬岩 (LIU Jingyan), 金 雷 (JIN Lei), 欧阳怡 (OUYANG Yi)

承办单位: 上海数图健康医药科技有限公司

协办单位: 鲁南制药集团股份有限公司; 山东罗欣药业集团股份有限公司; 浙江海正集团有限公司



# 磷酸可待因有关物质的合成

李丽平<sup>1</sup>, 张肖杰<sup>2</sup>, 司朗云<sup>2</sup>, 苗庆柱<sup>2</sup>, 张丽苹<sup>2\*</sup>

(1. 河北省药品检验研究院, 河北石家庄 050000; 2. 国药集团工业有限公司, 北京 100000)

**摘要:** 本研究合成了 6 种磷酸可待因的有关物质, 分别为 7,8-二脱氢-4,5 $\alpha$ -环氧-3,6 $\alpha$ -二甲氧基-17-甲基吗啡喃(有关物质 A)、7,7',8,8'-四脱氢-4,5 $\alpha$ :4',5' $\alpha$ -二环氧-3,3'-二甲氧基-17,17'-二甲基-2,2'-双吗啉基-6 $\alpha$ ,6' $\alpha$ -二醇(有关物质 C)、7,8-二脱氢-4,5 $\alpha$ -环氧-3-甲氧基-17-甲基吗啡喃-6 $\alpha$ ,10-二醇(有关物质 E)、7,8-二脱氢-4,5 $\alpha$ -环氧-3-甲氧基-17-甲基吗啡喃-6 $\alpha$ ,14-二醇(有关物质 F)、7,8-二脱氢-4,5 $\alpha$ -环氧-3-甲氧基-17-甲基-6 $\alpha$ -羟基吗啡喃-17-氧化物(有关物质 H)和 7,8-二脱氢-4,5 $\alpha$ -环氧-3-甲氧基吗啡喃-6 $\alpha$ -醇(有关物质 I), 均经 NMR 和 MS 确证了结构。其中, 有关物质 C 和 E 的合成方法尚未见文献报道。这些化合物可作为磷酸可待因质量研究的参照物。

**关键词:** 磷酸可待因; 有关物质; 合成; 结构确证

中图分类号: R914.5 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255(2020)10-1277-05

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.10.009

## Synthesis of the Related Substances of Codeine Phosphate

LI Liping<sup>1</sup>, ZHANG Xiaojie<sup>2</sup>, SI Langyun<sup>2</sup>, MIAO Qingzhu<sup>2</sup>, ZHANG Liping<sup>2\*</sup>

(1. Hebei Institute of Drug Inspection, Shijiazhuang 050000; 2. Sinopharm Group Industrial Co., Ltd., Beijing 100000)

**ABSTRACT:** Six related substances of codeine phosphate, namely 7,8-didehydro-4,5 $\alpha$ -epoxy-3,6 $\alpha$ -dimethoxy-17-methylmorphinan (related substance A), 7,7',8,8'-tetrahydro-4,5 $\alpha$ :4',5' $\alpha$ -diepoxy-3,3'-dimethoxy-17,17'-dimethyl-2,2'-bimorphinanyl-6 $\alpha$ ,6' $\alpha$ -diol (related substance C), 7,8-didehydro-4,5 $\alpha$ -epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6 $\alpha$ ,10-diol (related substance E), 7,8-didehydro-4,5 $\alpha$ -epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6 $\alpha$ ,14-diol (related substance F), 7,8-didehydro-4,5 $\alpha$ -epoxy-3-methoxy-17-methyl-6 $\alpha$ -hydroxymorphinan-17-oxide (related substance H) and 7,8-didehydro-4,5 $\alpha$ -epoxy-3-methoxymorphinan-6 $\alpha$ -ol (related substance I), were synthesized and confirmed by NMR and MS in this report. Among them, the synthesis methods of related substances C and E have not been found in literature. These compounds would be used as the references for the quality control of codeine phosphate.

**Key Words:** codeine phosphate; related substance; synthesis; structural confirmation

磷酸可待因 (codeine phosphate, **1**) 是一种与吗啡结构相似的生物碱<sup>[1-2]</sup>, 可激动中枢神经系统的阿片受体, 在临床方面具有良好的镇咳作用。**1**的合成路线如图 1 所示, 从罂粟壳中提取吗啡 (**2**),

再进行甲基化反应生成可待因 (**3**), 最后与磷酸成盐即得。

有关物质的研究对控制原料药质量尤为重要<sup>[3-4]</sup>。欧洲药典 (EP) 中报道了 **1** 的有关物质 A、B、C、D、E、F 和 G, 美国药典 (USP) 中报道了 **1** 的有关物质 A、E、H、I、J。本研究合成了 6 个 **1** 的有关物质, 分别为 7,8-二脱氢-4,5 $\alpha$ -环氧-3,6 $\alpha$ -二甲氧基-17-甲基吗啡喃 (即 EP 中有关物质 A)、7,7',8,8'-四脱氢-4,5 $\alpha$ :4',5' $\alpha$ -二环氧-3,3'-二甲氧基-17,17'-二甲基-2,2'-双吗啉基-6 $\alpha$ ,6' $\alpha$ -二醇 (**3** 的二聚体, 即 EP 中有关物质 C)、7,8-二脱氢-4,5 $\alpha$ -环

收稿日期: 2020-04-22

作者简介: 李丽平 (1982—), 女, 助理工程师, 从事药物合成研究。

Tel: 15103265272

E-mail: llp0807@126.com

通信联系人: 张丽苹 (1973—), 女, 工程师, 从事化学检验工作。

Tel: 18600542621

E-mail: 1210464916@qq.com

氧-3-甲氧基-17-甲基吗啡喃-6 $\alpha$ ,10-二醇(即EP中有关物质E)、7,8-二脱氢-4,5 $\alpha$ -环氧-3-甲氧基-17-甲基吗啡喃-6 $\alpha$ ,14-二醇(即EP中有关物质F)、7,8-二脱氢-4,5 $\alpha$ -环氧-3-甲氧基-17-甲基-6 $\alpha$ -羟基吗啡喃-17-氧化物(**3**的氮氧化物,即USP中有关物质H)和7,8-二脱氢-4,5 $\alpha$ -环氧-3-甲氧基吗啡喃-6 $\alpha$ -醇(去甲可待因,即USP中有关物质I)。分析上述6种有关物质的可能来源,分别为:①在合成**1**工艺过程中产生的副产物,如有关物质A是由原料**2**的6位羟基甲基化生成的甲基可待因;有关物质C是由**3**聚合生成的二聚体。②由于温度、光照和空气等原因产生的降解杂质,如有关物质E、F、H和I<sup>[5]</sup>。

有文献报道了有关物质A、F、H和I的合成方法<sup>[6-9]</sup>。本研究参考文献<sup>[6]</sup>,用氢化钠代替氢化钾,**3**与碘甲烷反应得到有关物质A。文献报道14-羟基可待因酮与硼氢化钠在盐酸和水的混合溶剂中反应可制得有关物质F<sup>[7]</sup>,但后处理需要柱色谱分离纯化,本试验以甲醇为溶剂,无需柱色谱分离即可得到纯度大于98%的产品,收率70%。文献报道有关物质H可由**3**与过氧化氢在甲醇中反应制得<sup>[8]</sup>,而本试验中30%过氧化氢溶液既为反应物又为反应溶剂,**3**与30%过氧化氢溶液直接反应,抽滤得产物,操作简单。文献报道有关物质I的制备是将氯甲酸-1-氯乙酯(ACE-Cl)加入**3**和碳酸氢钠的二氯甲烷溶液中,回流反应过夜后经柱色谱纯化而得<sup>[9]</sup>,本试验在现有工艺基础上,优化了物料比,后处理用甲醇重结晶代替柱色谱纯化,简化了操作步骤。

目前尚无关于有关物质C和E的合成报道。本研究参考文献<sup>[10-12]</sup>,设计了有关物质C和E的合成路线,如图2所示。上述6种有关物质的结构均经NMR和MS确证。

## 实验部分

### 7,8-二脱氢-4,5 $\alpha$ -环氧-3,6 $\alpha$ -二甲氧基-17-甲基吗啡喃(有关物质A)

在250 ml反应瓶中加入无水四氢呋喃(THF, 200 ml),氮气保护下加入氢化钠(NaH, 60%, 6.7 g, 0.168 mol),搅拌10 min,静置20 min,为了防止矿物油干扰后续反应产生杂质,吸出上层溶解NaH时附着的矿物油和THF的混合液体,再补加无水THF(200 ml),加入**3**(国药集团工业有限公司廊坊分公司, 99.5%, 10 g, 0.033 mol),形成灰绿色混悬液,室温搅拌1.5 h。加入碘甲烷(4.14 ml, 9.44 g, 0.066 mol),室温搅拌反应35 min。滴加乙醇(30 ml)淬灭反应,搅拌0.5 h,加水(30 ml),于60℃减压浓缩除去大部分有机溶剂。剩余物用甲苯(100 ml×3)萃取,有机相合并后用饱和氯化钠溶液(100 ml×2)洗涤,无水硫酸镁干燥,抽滤,滤液于45℃减压浓缩得黄色固体(7.62 g),加乙醇(7.5 ml)重结晶,抽滤,滤饼于50℃减压干燥得白色固体有关物质A(5.58 g, 53%),纯度98.70%(HPLC峰面积归一化法:色谱柱 Thermo Synchronis C<sub>18</sub>柱(4.6 mm×250 mm, 5  $\mu$ m);流动相 A为缓冲溶液(含0.2%磷酸二氢钾和1%庚烷磺酸钠的混合溶液,用磷酸调至pH 3.0~3.4):甲醇(7:3),B为流动相 A:乙腈(6:4),梯度洗脱(0—20 min:A 100%; 20—40 min:A 100%—50%; 40—45 min:A 50%; 45—53 min:A 50%—25%; 53—59 min:A 25%—0; 59—59.5 min:A 0—100%; 59.5—66 min:A 100%);流速 1.0 ml/min;检测波长 245 nm;柱温 40℃;进样量 10  $\mu$ l;保留时间 **3** 31.6 min,有关物质A 43.4 min)。mp 137~139℃(文献<sup>[6]</sup>:137℃);<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$ : 6.60~6.62(d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.46~

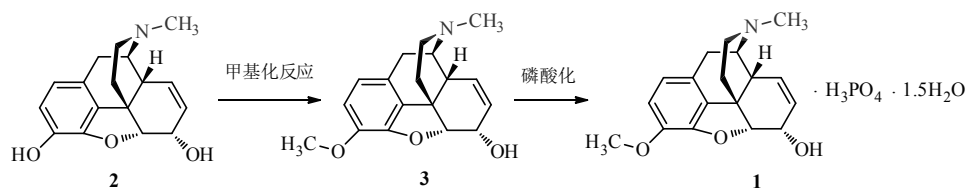


图1 **1**的合成路线

Fig.1 Synthetic Route of **1**

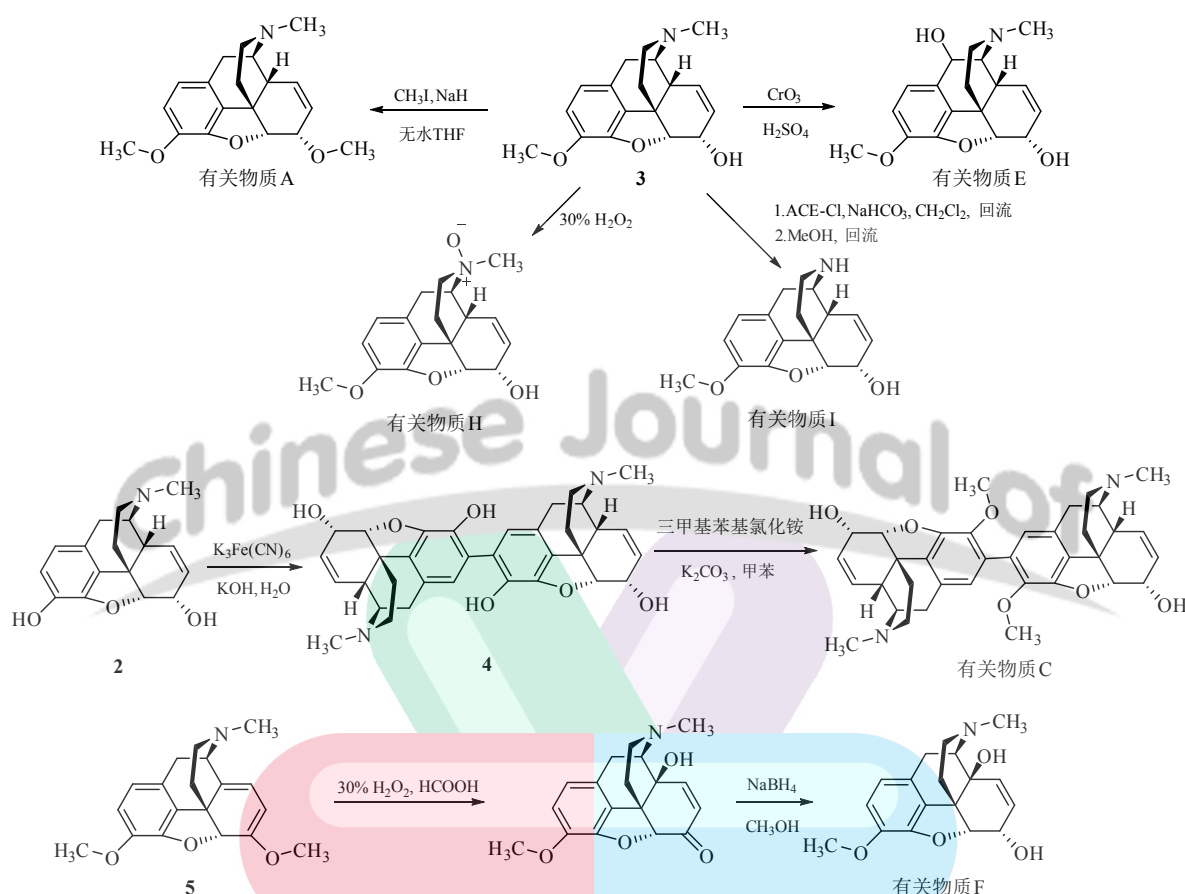


图 2 1 有关物质的合成路线

Fig.2 Synthetic Routes of the Related Substances of 1

6.48 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 5.56 ~ 5.58 (d,  $J=10.0$  Hz, 1H), 5.29 ~ 5.32 (d,  $J=14.8$  Hz, 1H), 4.96 ~ 4.98 (d,  $J=6.8$  Hz, 1H), 3.81 ~ 3.84 (t,  $J=6.6$  Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.25 ~ 3.27 (m, 1H), 2.89 ~ 2.94 (m, 1H), 2.56 ~ 2.58 (m, 1H), 2.43 ~ 2.47 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.19 ~ 2.26 (m, 2H), 1.96 ~ 2.04 (m, 1H), 1.64 ~ 1.67 (d,  $J=11.2$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 147.07, 141.28, 130.97, 130.24, 129.06, 127.29, 118.52, 113.21, 88.51, 75.23, 57.89, 55.98, 55.91, 45.88, 42.80, 42.71, 35.43, 19.97; ESI $^+$ -MS ( $m/z$ ): 314.02 [ $M+H$ ] $^+$ .

**7,7',8,8'-四脱氢-4,5 $\alpha$ :4',5' $\alpha$ -二环氧-3,3'-二甲氧基-17,17'-二甲基-2,2'-双吗啉基-6 $\alpha$ ,6' $\alpha$ -二醇** (有关物质 C)

在 1 L 反应瓶中加入水 (350 ml) 和氢氧化钾 (2.2 g, 0.039 mol), 搅拌升温至 60  $^{\circ}\text{C}$ , 备用。将

**2** (国药集团工业有限公司廊坊分公司, 99.0%, 10.5 g, 0.037 mol) 溶于甲醇 (100 ml) 中, 加至上述氢氧化钾溶液中, 使其完全溶解, 于 25 ~ 30  $^{\circ}\text{C}$  滴加铁氰化钾 [ $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ , 12.7 g, 0.039 mol] 的水 (350 ml) 溶液, 滴加过程析出固体, 约 35 min 滴完, 再于 25 ~ 30  $^{\circ}\text{C}$  反应 0.5 h。关闭加热, 搅拌 2.5 h 后抽滤, 滤饼依次用水 (100 ml) 和甲醇 (100 ml) 洗涤, 所得白色固体中加入浓氨水 (56 ml) 和水 (112 ml), 加热至 85  $^{\circ}\text{C}$  打浆 1 h, 逐渐冷却至室温, 抽滤, 滤饼用甲醇 (20 ml) 洗涤, 于 50  $^{\circ}\text{C}$  减压干燥得白色固体吗啡二聚体 (**4**, 8.2 g, 39%)。mp 195 ~ 197  $^{\circ}\text{C}$ 。

取 **4** (6.2 g, 0.011 mol), 加入甲苯 (170 ml)、碳酸钾 (7.75 g, 0.056 mol)、三甲基苯基氯化铵 (5.62 g, 0.033 mol) 和水 (0.5 ml), 油浴加热至回流反应 14 h。加入 1 mol/L 氢氧化钠溶液 (80 ml)



和水 (25 ml) 搅拌 1.5 h, 抽滤, 滤饼水洗后于 50 °C 减压干燥得白色固体 (4.2 g)。再用甲苯 (30 ml) 回流打浆 1.5 h, 关闭加热自然冷却, 抽滤, 滤饼用甲苯 (10 ml) 洗涤, 于 50 °C 减压干燥 2 h 得灰白色固体有关物质 C (3.76 g, 57%), 纯度 96.84% (HPLC 峰面积归一化法: 色谱条件同有关物质 A, 保留时间 43.8 min)。mp 185 ~ 187 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.46 (s, 2H), 5.65 ~ 5.69 (d, *J*=12.4 Hz, 2H), 5.27 ~ 5.31 (d, *J*=15.2 Hz, 2H), 4.88 ~ 4.90 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.82 (s, 6H), 3.33 ~ 3.36 (m, 2H), 2.98 ~ 3.02 (d, *J*=18.8 Hz, 2H), 2.91 ~ 2.94 (d, *J*=10.4 Hz, 2H), 2.57 ~ 2.67 (m, 4H), 2.44 ~ 2.48 (m, 2H), 2.41 (s, 6H), 2.25 ~ 2.32 (m, 2H), 2.03 ~ 2.11 (m, 2H), 1.93 ~ 1.96 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 148.44, 139.86, 133.22, 131.24, 131.06, 128.59, 128.22, 122.06, 91.46, 66.60, 60.33, 59.00, 46.63, 43.22, 42.73, 40.93, 35.86, 20.75; ESI<sup>+</sup>-MS (*m/z*): 597.13 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 7,8-二脱氢-4,5α-环氧-3-甲氧基-17-甲基吗啡喃-6α,10-二醇 (有关物质 E)

将 3 (10 g, 0.033 mol) 溶于 1 mol/L 硫酸溶液 (850 ml) 中, 冰浴下搅拌, 冷却至 0 ~ 5 °C, 滴加含三氧化铬 (CrO<sub>3</sub>, 3.0 g, 0.030 mol) 的 10 mol/L 硫酸溶液 (150 ml), 控制温度不超过 10 °C, 于 0 ~ 10 °C 搅拌反应 4.5 h。加入亚硫酸钠 (15 g, 0.12 mol) 淬灭反应, 于 0 ~ 10 °C 搅拌 15 min, 再用碳酸钠固体调至 pH 9, 用氢氧化钠固体调至 pH 10。用二氯甲烷 (2 L) 萃取水相, 有机相合并后用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩, 经柱色谱 [洗脱剂: 二氯甲烷: 甲醇 (10 : 1)] 分离纯化, 再经甲醇 (5 ml) 重结晶得白色固体有关物质 E (0.82 g, 8%), 纯度 96.32% (HPLC 峰面积归一化法: 色谱条件同有关物质 A, 保留时间 20.3 min)。mp 206 ~ 208 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 6.78 ~ 6.80 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.69 ~ 6.71 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.39 ~ 5.47 (m, 2H), 4.64 ~ 4.67 (m, 2H), 4.09 ~ 4.10 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.16 ~ 3.17 (s, 1H), 2.46 ~ 2.47 (m, 5H), 2.12 ~ 2.16 (m, 1H),

2.09 ~ 2.10 (m, 1H), 1.94 ~ 1.98 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 146.68, 142.28, 131.58, 131.54, 130.61, 129.66, 118.98, 113.26, 92.17, 67.25, 66.75, 59.27, 56.00, 46.51, 43.69, 42.92, 35.46; ESI<sup>+</sup>-MS (*m/z*): 316.24 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 7,8-二脱氢-4,5α-环氧-3-甲氧基-17-甲基吗啡喃-6α,14-二醇 (有关物质 F)

在 500 ml 反应瓶中加入蒂巴因 (5, 国药集团工业有限公司廊坊分公司, 99.6%, 10 g, 0.032 mol) 和甲酸: 水 (1.25 : 1) 混合液 (100 ml), 在冰浴条件下, 向体系中缓慢滴加 30% 过氧化氢溶液 (3.82 g, 0.034 mol), 于 45 °C 反应 2 h, 用 TLC [展开剂: 二氯甲烷: 甲醇 (10 : 1)] 监测, 直至反应完全。加入 30% 亚硫酸钠溶液 (13.4 g, 0.032 mol) 淬灭反应, 用 30% 氢氧化钠溶液调至 pH 12。在冰浴下搅拌 1 h, 过滤, 滤饼用水 (50 ml×3) 洗涤, 于 50 °C 减压干燥得白色固体。将上述固体全部溶于甲醇 (250 ml) 中, 加入硼氢化钠 (4.43 g, 0.117 mol), 室温反应 1.5 h。加入 10 mol/L 氢氧化钠溶液 (51.5 ml, 0.515 mol), 加热至回流搅拌 0.5 h。停止加热, 加水 (250 ml), 于 50 °C 减压浓缩除去甲醇, 剩余物用二氯甲烷 (100 ml×2) 萃取。有机相合并后用无水硫酸镁干燥, 抽滤, 滤液于 45 °C 减压浓缩得固体后再于 50 °C 减压干燥 2 h 得白色固体有关物质 F (7.03 g, 70%), 纯度 98.11% (HPLC 峰面积归一化法: 色谱条件同有关物质 A, 保留时间 26.8 min)。mp 157 ~ 159 °C (文献<sup>[7]</sup>: 155 ~ 157 °C); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 6.60 ~ 6.62 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.47 ~ 6.49 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.67 ~ 5.69 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 5.45 ~ 5.48 (m, 1H), 4.92 ~ 4.93 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 4.64 ~ 4.66 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.06 ~ 3.11 (d, *J*=18.8 Hz, 1H), 2.94 ~ 2.96 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 2.41 ~ 2.45 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.17 ~ 2.28 (m, 2H), 1.51 ~ 1.54 (d, *J*=12.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 146.38, 141.58, 137.11, 132.43, 129.71, 126.26, 118.05, 113.50, 90.36, 68.52, 64.86, 63.25, 56.06, 46.59, 44.86, 42.44, 31.32, 21.62; ESI<sup>+</sup>-MS (*m/z*): 316.14 [M+H]<sup>+</sup>。

### 7,8-二脱氢-4,5 $\alpha$ -环氧-3-甲氧基-17-甲基-6 $\alpha$ -羟基吗啡喃-17-氧化物(有关物质H)

在 100 ml 反应瓶中加入 **3** (10 g, 0.033 mol) 和 30% 过氧化氢溶液 (30 g, 0.27 mol), 于 25 °C 搅拌反应约 3 h。在冰水浴下搅拌 3 h, 析出大量白色固体, 补水 (30 ml) 再搅拌 3 h, 抽滤, 滤饼用丙酮 (20 ml) 洗涤后于 50 °C 减压干燥得白色固体有关物质 H (6.93 g, 65%), 纯度 98.99% (HPLC 峰面积归一化法: 色谱条件同有关物质 A, 保留时间 25.0 min)。mp 229 ~ 232 °C (文献<sup>[8]</sup>: 231.5 °C); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 6.74 ~ 6.76 (d,  $J$ =8.4 Hz, 1H), 6.59 ~ 6.61 (d,  $J$ =8.4 Hz, 1H), 5.70 ~ 5.73 (m, 1H), 5.30 ~ 5.34 (m, 1H), 4.88 ~ 4.93 (m, 1H), 4.23 ~ 4.26 (m, 1H), 3.96 ~ 3.97 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.32 ~ 3.36 (s, 2H), 3.18 ~ 3.30 (s, 2H), 2.93 ~ 2.98 (m, 1H), 2.69 ~ 2.72 (m, 1H), 1.78 ~ 1.82 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 148.69, 143.99, 134.73, 130.90, 127.61, 124.57, 120.80, 115.96, 92.50, 75.85, 67.84, 60.33, 58.71, 57.25, 42.83, 34.87, 32.12, 26.75; ESI<sup>+</sup>-MS ( $m/z$ ): 316.19[M+H]<sup>+</sup>。

### 7,8-二脱氢-4,5 $\alpha$ -环氧-3-甲氧基吗啡喃-6 $\alpha$ -醇(有关物质I)

在 500 ml 反应瓶中加入 **3** (9 g, 0.030 mol) 和二氯甲烷 (180 ml), 室温搅拌溶解, 再加入碳酸氢钠 (9.04 g, 0.108 mol) 和 ACE-Cl (31.2 g, 0.218 mol), 加热回流反应 5 h。反应完成后, 用水 (100 ml $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液于 45 °C 减压浓缩得油状物, 再加入甲醇 (50 ml) 回流反应 6 h, 冷却至 10 °C 析晶 1.5 h, 抽滤, 于 50 °C 减压干燥得白色固体有关物质 I (5.1 g, 60%), 纯度 98.57% (HPLC 峰面积归一化法: 色谱条件同有关物质 A, 保留时间 36.3 min)。mp 185 ~ 186 °C (文献<sup>[9]</sup>: 185 °C); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 6.69 ~ 6.71 (d,  $J$ =8.4 Hz, 1H), 6.55 ~ 6.57 (d,  $J$ =8.0 Hz, 1H), 5.62 ~ 5.65 (d,  $J$ =10.0 Hz, 1H), 5.27 ~ 5.31 (m, 1H), 4.81 ~ 4.82 (m, 1H), 4.12 ~ 4.18 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.08 ~ 3.17 (m, 2H), 2.86 ~ 2.93 (m, 2H), 2.74 ~ 2.78 (m, 1H), 2.50 (d,  $J$ =3.2 Hz, 1H), 2.18 ~ 2.24

(m, 1H), 1.89 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 147.33, 141.89, 134.90, 129.30, 125.50, 124.28, 119.07, 114.05, 91.33, 65.89, 56.06, 50.54, 42.22, 36.54, 36.39, 32.08, 25.71; ESI<sup>+</sup>-MS ( $m/z$ ): 286.13[M+H]<sup>+</sup>。

### 参考文献:

- [1] WILLIAMS D G, HATCH D J, HOWARD R F. Codeine phosphate in paediatric medicine [J]. *Br J Anaesth*, 2001, **86**(3): 413-421.
- [2] SINDRUP S H, SEN K. The pharmacogenetics of codeine hypoalgesia [J]. *Pharmacogenetics*, 1996, **5**(6): 335-346.
- [3] 岳悦, 骆雪芳, 钟文英, 等. 化学药物杂质研究进展[J]. *药学进展*, 2015, **39**(7): 533-539.
- [4] 李真, 龚培力, 曾繁典. 药物杂质及其对安全性的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2001, **17**(6): 451-453.
- [5] 胡菲菲, 胡延雷, 苗庆柱, 等. HPLC检测磷酸可待因中的有关物质[J]. *中国现代应用药学*, 2019, **36**(17): 2171-2176.
- [6] PRZYBYL A K, JUDITH L F, ARTHUR E J, *et al.* Practical and high-yield synthesis of dihydromorphine from tetrahydrothebaine and efficient syntheses of (8S)-8-bromomorphide [J]. *J Org Chem*, 2003, **68**(5): 2010-2013.
- [7] HEYDARI A, AREFI A, ESFANDYARI M. Direct reductive amination of aldehydes and selective reduction of  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds by NaBH<sub>4</sub> in the presence of guanidine hydrochloride in water [J]. *J Mol Catal A: Chem*, 2007, **274**(1/2): 169-172.
- [8] MCCAMLEY K, RIPPER J A, SINGER R D, *et al.* Efficient N-demethylation of opiate alkaloids using a modified nonclassical Polonovski reaction [J]. *J Org Chem*, 2003, **68**(25): 9847-9850.
- [9] GALLAGHER R, CHEBIB M, BALLE T, *et al.* Thiol-reactive analogues of galanthamine, codeine, and morphine as potential probes to interrogate allosteric binding within nicotinic acetylcholine receptors [J]. *Aust J Chem*, 2015, **68**(12): 1834-1841.
- [10] 高聿松. 铁氰化钾在有机合成中的应用[J]. *化学试剂*, 2020, **42**(1): 35-45.
- [11] CHARLES A F. Process for the production of opiates: US, 20050261500 [P]. 2005-11-24.
- [12] DENK O M, SKELLERN G G, WATSON D G. Impurity profiling of pholcodine by liquid chromatography electrospray ionization mass spectrometry (LC-ESI-MS) [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2002, **54**(1): 87-98.