

•科普•

doi: 10.3866/PKU.DXHX201803060

www.dxhx.pku.edu.cn

降压药尼莫地平的前世今生

章慧*

厦门大学化学化工学院, 福建 厦门 361005

摘要: 以降压药1,4-二氢吡啶衍生物尼莫地平的发现和应用为线索, 简要回顾了19世纪中叶以来欧洲立体化学的发展史, 主要涉及韩奇酯的发明、韩奇与配位化学创始人维尔纳的师生情谊以及维尔纳对手性立体化学的开拓性贡献等历史故事, 介绍了最近的消旋尼莫地平结晶过程中的自发拆分及其手性晶型的精准表征, 以及多晶型现象和晶型药物的相关知识。

关键词: 手性立体化学; 韩奇反应; 降压药; 多晶型; 自发拆分

中图分类号: G64; O641.6

Past and Present of Nimodipine as Hypotensor

ZHANG Hui *

College of Chemistry and Chemical Engineering, Xiamen University, Xiamen 361005, Fujian Province, P. R. China.

Abstract: Following the discovery and application of 1,4-dihydropyridines nimodipine as the antihypertensive drug, this article briefly reviews the development of stereochemistry in Europe since the middle of the 19th century. Chemical stories are introduced, involving the invention of Hantzsch esters, close relationship between Hantzsch and his outstanding student—the founder of Coordination Chemistry—Werner, and Werner's pioneering contribution to chiral stereochemistry. An up-to-date introduction is given for the spontaneous resolution of racemic nimodipine under chiral crystallization and its precise characterization. Moreover, polymorphism and polymorphic drugs have been also described.

Key Words: Chiral stereochemistry; Hantzsch reaction; Hypotensor; Polymorphism; Spontaneous resolution

高血压是心脑血管病发病和死亡的第一危险因素, 是心脑血管病防治的切入点^[1]。将高血压患者的血压水平控制在理想状态, 是预防心脑血管意外的根本目标。2006年由中国医学科学院阜外心血管病医院王文教授牵头、全国 180 个医疗中心共同合作的“中国高血压综合防治研究”(Chinese Hypertension Intervention Efficacy Study, CHIEF 研究)为国家“十一五科技支撑”项目, 是迄今为止中国最大规模的抗高血压临床研究, 也是首次以国产药物苯磺酸氨氯地平片为基础的起始联合降压临床试验^[2]。

《国家基本医保药品目录》(2009 版)中收录的抗高血压化学药有 56 个品种, 钙通道阻滞剂(calcium channel blocker, CCB)是临床上主要品类之一, 主要有^[3]: 氨氯地平、硝苯地平、贝尼地平、非洛地平、左旋氨氯地平、拉西地平、乐卡地平、尼卡地平、西尼地平、尼群地平、L-门冬氨酸氨氯地平、尼莫地平、维拉帕米、地尔硫卓等。

收稿: 2018-03-28; 录用: 2018-04-08; 网络发表: 2018-05-17

*通讯作者, Email: huizhang@xmu.edu.cn

基金资助: 国家基础科学人才培养基金(J1310024); 国家自然科学基金(21273175)

在以上列出的 14 个 CCB 药物中,除了维拉帕米和地尔硫卓,在药品名称里都有“地平”两字,这不由使人猜测,它们可能是源于同一个结构系列的化学降压药?随之好奇:地平化合物之父是谁?本文将试图解读这些地平化合物之谜,从结构上揭示它们的庐山真面目。

1 尼莫地平的前世

地平分子主要由一个二氢吡啶环(红色)联结一个苯环(蓝色)构成,它们的结构代表式见图 1。从图 2 和图 3 所示的地平化合物集合可以看到这类化合物的基本结构特征。

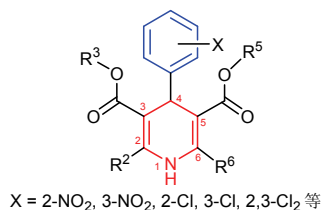


图 1 1,4-DHPs 类衍生物的结构示意图

电子版为彩图

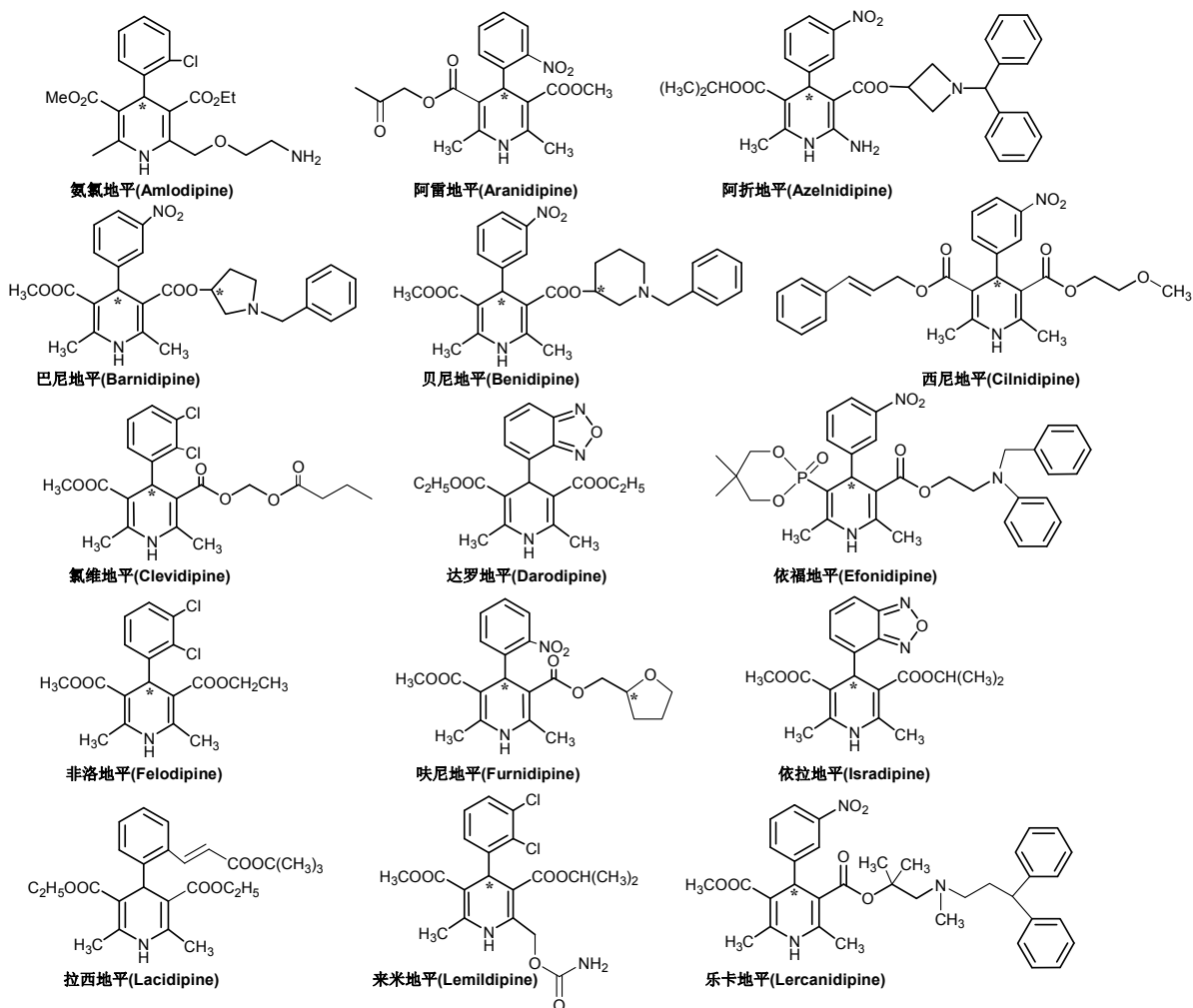


图 2 地平类化合物(英文排序 A-L)的结构示意图

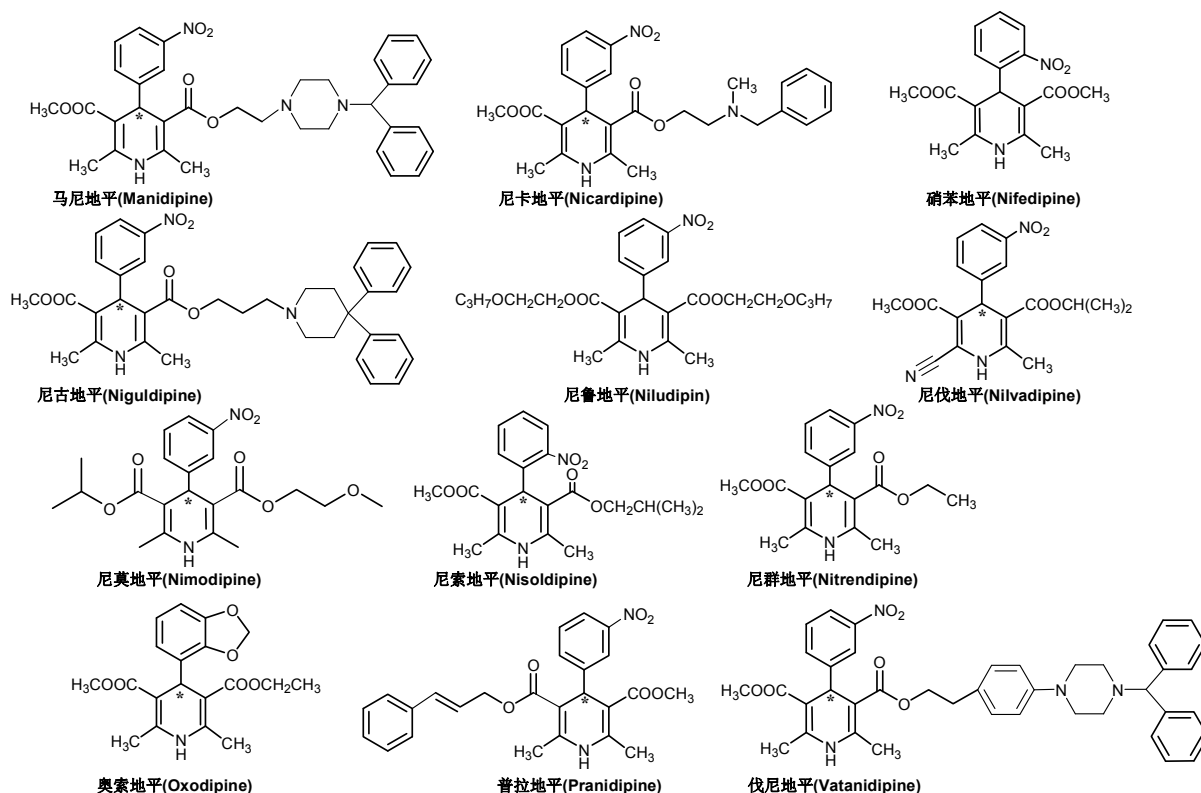


图3 地平类化合物(英文排序 M-V)的结构示意图

根据立体化学知识,当位于二氢吡啶环两边的取代基(R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6)不对称时,4-位碳具有手性中心,该分子具有手征性,可能产生一对对映体,因此,图2和图3中在4-位碳标有星号的化合物都是潜在的手性分子;进而,二氢吡啶环上的取代基也可以具有手性,如分子中同时含有两个手性中心的巴尼地平(Barnidipine)、贝尼地平(Benidipine)和呋尼地平(Furnidipine)等,所产生的异构体现象相对复杂,这类化合物的外消旋体可能含有4个光学异构体;如果二氢吡啶环上的取代基呈对称分布,则该分子没有手性,如达罗地平(Darodipine)、拉西地平(Lacidipine)、硝苯地平(Nifedipine)和尼鲁地平(Niludipin)等,如图4所示。此外,由于二氢吡啶环和4-位苯基的存在,地平分子还存在复杂的构象异构现象。这些立体结构上的差异,对其药理活性都有不等程度的微妙影响^[4]。

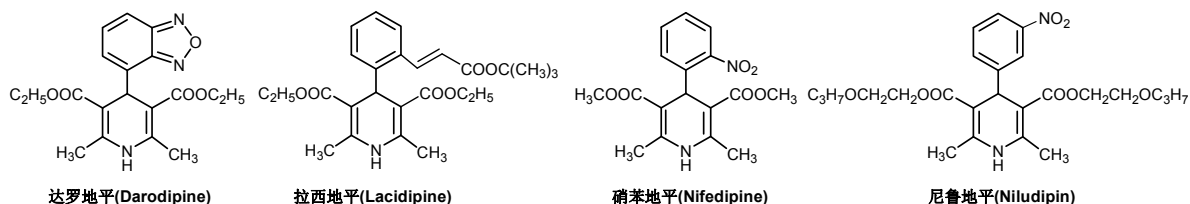


图4 结构对称的1,4-DHPs衍生物

地平类化合物在有机化学中的学名为1,4-二氢吡啶衍生物(1,4-Dihydropyridines, 1,4-DHPs),它们可用于治疗高血压、心绞痛、心肌缺血综合征以及脑血管和外周血管疾病,在抗高血压的一线心血管类药物中占有重要一席之地。虽然早在1881年就由德国化学家 Arthur Rudolf Hantzsch (亚瑟·鲁道夫·韩奇)合成出第一个1,4-DHPs化合物^[5],且成为合成该类化合物的重要人名反应——韩奇反应,但时隔62年(1943年)才发现1,4-DHP类化合物具有药理活性。1975年,第一代CCB药物硝苯地平

首先在德国拜耳公司问世,随后一系列第二、三代 1,4-DHPs 钙拮抗剂相继上市,其中一些上市药物的化学结构如图 5 所示。这类药物临床上不仅用于治疗高血压、心绞痛、充血性心衰、局部缺血和动脉粥样硬化等心脑血管疾病,还可用于治疗肠胃疾病、雷诺氏病,以及作为治疗肺动脉高压和癫痫病的辅助药物^[6]。例如,1985 年在西德上市的拜耳公司降压药尼莫地平(Nimodipine),除了具有一定的降压功能,也用于脑血管痉挛、局部缺血、蛛网膜下腔出血症等;近年来,尼莫地平还拓展用于治疗老年性痴呆、偏头痛、神经性耳聋、颈椎病、血管性视力缺陷、原发性震颤、癫痫等病症^[7]。

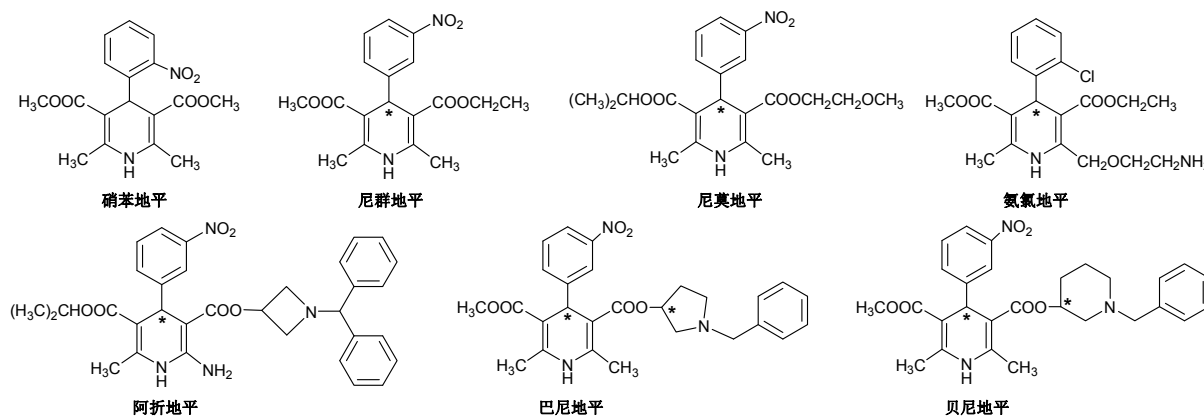


图 5 1,4-DHPs 钙拮抗剂的结构

追根寻源,我们终于知晓,降压药尼莫地平源于 1,4-DHP 类化合物韩奇酯,而韩奇酯的发明人就是德国化学家韩奇(图 6),这或许可以称得上尼莫地平的前世。

韩奇究竟何许人?他是 1857 年 3 月 7 日生于风景秀美的德国萨克森州首府德累斯顿,曾经就读于德累斯顿技术高中,之后在名师 Wislicenus (维斯利策努斯)教授(图 7)指导下于 1880 年在德国维尔茨堡大学获得博士学位的高才生;是年少早成、28 岁就获得教授头衔,相继任职于瑞士苏黎世联邦技术学校(1885–1893)、德国维尔茨堡大学(1893–1903)和德国莱比锡大学(1903–1927)的知名有机化学教授。韩奇的科教生涯,硕果累累,共发表过 500 多篇文章。



图 6 德国化学家 Arthur Rudolf Hantzsch
(亚瑟·鲁道夫·韩奇, 1857–1935)



图 7 德国化学家 Johannes Wislicenus
(约翰内斯·维斯利策努斯 1835–1902)

韩奇酯又为何物？韩奇的研究涉及有机立体化学，如有机化学上所熟知的吡啶同系物的最重要合成方法，就是初出茅庐的他在 1881 年发现的。前面提及的二氢吡啶衍生物即是韩奇酯，为韩奇反应的中间体，其涉及一分子醛、两分子 β -羧基酸酯和一分子含氮化合物(如乙酸铵或氨)之间的多组分反应(图 8) [8]。20 世纪 90 年代报道及近年报道的尼莫地平改进合成，仍主要遵循韩奇酯合成途径(图 9) [6,9,10]。韩奇反应的多样性使得药物化学家能够通过设计合成一系列韩奇酯来确定分子骨架上究竟有哪些基团更为重要，从而使其预定的生物活性最有效。

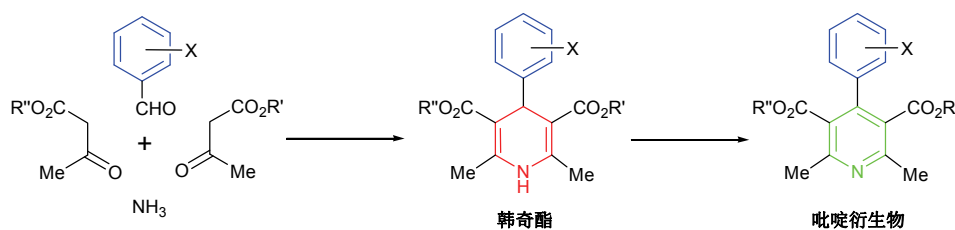


图 8 韩奇合成

反应中间产物被称为韩奇酯(1,4-二氢吡啶衍生物)，它可以进一步被氧化成吡啶(绿色)衍生物

电子版为彩图

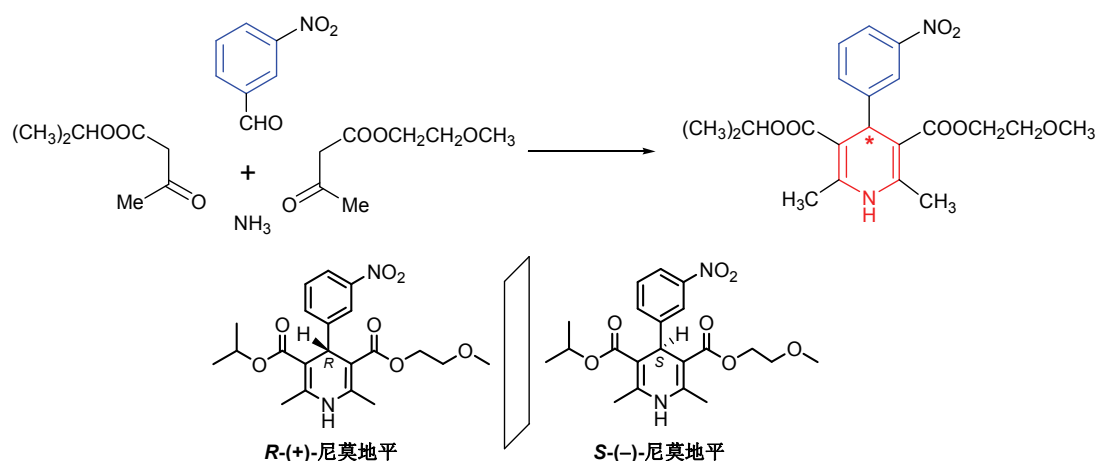


图 9 消旋尼莫地平的合成及其对映体 [9,10]

当 1,4-二氢吡啶环两边的取代基不对称时，4-位碳上就产生了手性中心

韩奇与他的博士生导师维斯利策努斯在立体化学发展史上有何重要地位？如果说，韩奇是 19 世纪中叶至 20 世纪上半叶欧洲立体化学学术谱系(图 10)上的一颗闪亮明珠，那么，维斯利策努斯教授亦然。在立体化学史上，维斯利策努斯几乎与法国科学家巴斯德(Pasteur)齐名，但人们似乎更熟知巴斯德的故事。据化学史记载，19 世纪前期的探索者对于旋光现象和物质结构的关系提出了一些假设，然而最关键的实验研究是由巴斯德和维斯利策努斯分别于 19 世纪 40 年代和 60 年代进行的 [11]。

1863–1873 年，维斯利策努斯根据乳酸(2-羟基丙酸)和 3-羟基丙酸的物理性质不同，推测它们是同分异构体，并且指出两者的原子在空间排列上的不同，是一种几何异构现象。维斯利策努斯还观察到乳酸具有光学异构体，而 3-羟基丙酸却无光学活性(图 11)。之后他欣然接受 van't Hoff 和 Le Bel 提出的碳原子的四面体概念来解释这类几何异构现象，由于他与 Alford von Baeyer 和 Emil Fisher 等化学家能证明四面体理论的实际应用，才使得有机立体化学的基本概念在 19 世纪末被广泛接受 [11]。名师出高徒，维斯利策努斯还有另外一位有名的学生小帕金，他是发明合成染料苯胺紫的英国化学家(曾任英国化学会会长)威廉·亨利·帕金(大帕金)的长子，韩奇的师弟。

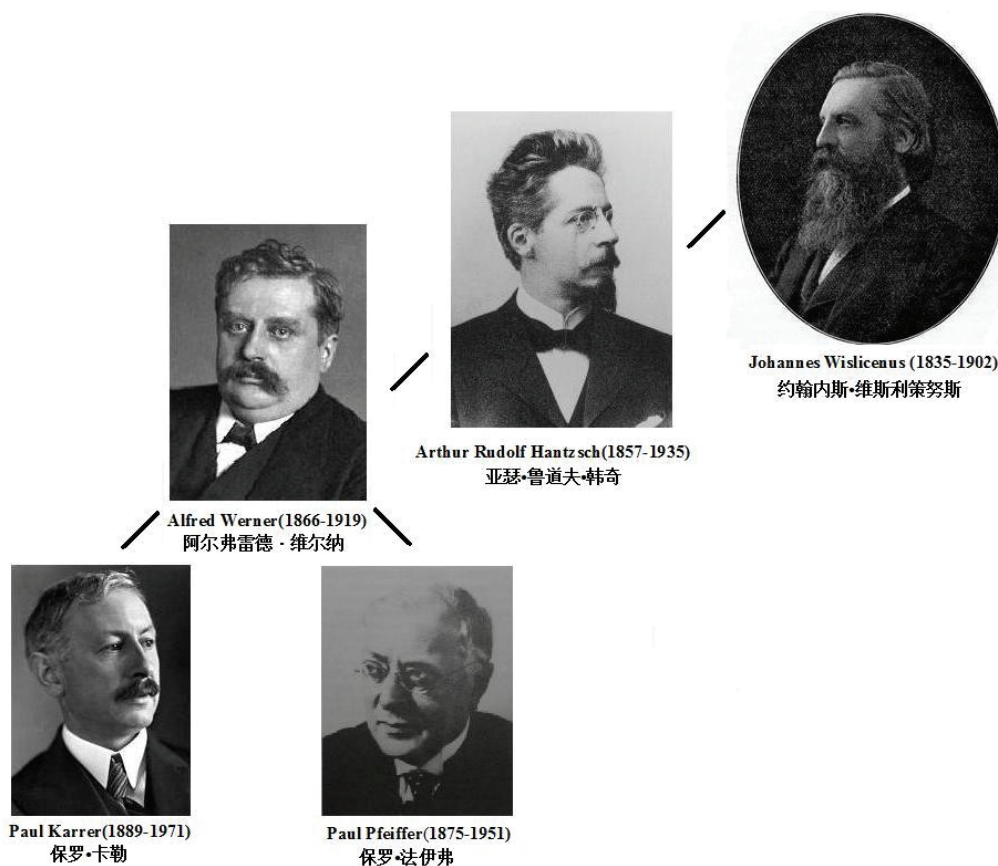


图 10 欧洲立体化学的学术谱系(19 世纪中叶至 20 世纪上半叶)

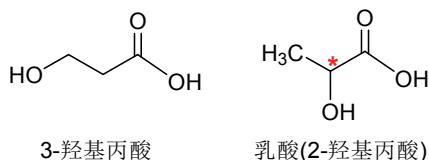


图 11 维斯利策努斯研究的 3-羟基丙酸和乳酸(2-羟基丙酸)

3-羟基丙酸是一种具有 3 个碳原子的非手性有机酸，是乳酸(2-羟基丙酸)的同分异构体

19 世纪 80 年代中期，韩奇和阿尔弗雷德·维尔纳(图 12)，一对在学术成就上相互辉映却又个性迥异的师徒(图 13)，在瑞士苏黎世联邦技术学校(图 14)传奇相遇，并开始了持续一生的亦师亦友的关系^[12-14]。

维尔纳又是何许人？说他是瑞士人、法国人和德国人等都有。事实是：维尔纳 1866 年 12 月 12 日出生于法国阿尔萨斯地区米卢斯(Mulhouse, Alsace, France)，该地在普法战争后的 1870 年被德国兼并。Werner 是始于 15 世纪的日耳曼姓氏，其母姓 Tesché 是法兰西姓氏。维尔纳自称法国人，幼时在德国受教育，操法德双语(其发表化学文稿多用德文写成)。维尔纳 1886 年到瑞士苏黎世联邦技术学校就读，1890 年 10 月 13 日，时年 23 岁的他以优异的论文评价(with special recognition of superior performance^[12])获得博士学位，随即在苏黎世联邦技术学校任教，1893 年 10 月作为副教授开始了在苏黎世大学的科教生涯，1895 年晋升为教授，同年加入瑞士籍。维尔纳在苏黎世学习、生活和工作，直至 53 岁(1919 年)逝世^[15]。



图 12 瑞士化学家 Alfred Werner
(阿尔弗雷德·维尔纳, 1866-1919)^[13]



图 13 韩奇(右)与他的得意弟子维尔纳于
1910 年的合影^[13]



图 14 瑞士苏黎世联邦技术学校主楼(1865 年)

被誉为“无机开库勒”的维尔纳是配位化学的奠基者，是 1913 年诺贝尔化学奖获得者。1892 年，当他才 26 岁时，就提出了“维尔纳配位理论”。他的理论迄今仍是配位化学研究的基础和指南^[16,17]。关于配位理论的产生，据维尔纳自己是这样陈述的^[17]：在 1892 年的某个凌晨，他两点钟醒来，突然灵感来临，“分子化合物”(指金属氨配合物)之谜被解开了。他立即起床，摊开稿纸，不停地写作，困了以浓咖啡提神醒脑，到下午五点，便完成了他一生中最重要的论文“论无机化合物的组成”。当年 12 月，将论文投寄给德国《无机化学学报》，第二年(1893 年) 3 月此文被发表。实际上，Werner 只是在投稿之前 6-7 个月才开始对这一领域产生浓厚的兴趣，而且他原来从事的专业并不是无机化学，而是有机化学。

维尔纳之所以能够写出这篇划时代的不朽之作，是由于他在苏黎世联邦技术学校学习和工作期间，受到韩奇等名师的悉心指导，打下了雄厚的有机立体化学基础，并且一直在探讨原子间的不同于 van't Hoff 的结合本质和空间排列。1890 年他完成的博士论文，就是探讨含氮化合物的立体结构^[11-15,18,19]，明确指出含氮有机分子的立体化学可以被描述为四面体模式，并预测其可能存在光学异构体。之后维尔纳将提出的新理论发表在德国化学会杂志上^[20]，其标题被英译为“On the spatial arrangement of atoms in nitrogen-containing molecules”^[21]，该文的第一作者就是韩奇。尽管这一理论被称为韩奇-维尔纳理论，但韩奇却指出，关于含氮化合物立体化学的构想“主要是维尔纳的智

慧”^[11], 认为: “Werner is the sole father of this concept”^[14]。维尔纳对含氮化合物空间结构的探讨, 特别有助于理解和启发他所创立配位理论的金属氨配合物的八面体结构。

可见, 维尔纳才初出茅庐, 就显现青出于蓝而胜于蓝的态势, 这种善于发现和精准论证的势头一直保持在他的科教生涯中。就在维尔纳获得诺贝尔化学奖后的第二年(1914 年), 他的博士生索菲·马蒂斯(Sophie Matissen), 拆分出含碳原子的纯无机螯合配合物 $[\text{Co}\{(\text{OH})_2\text{Co}(\text{NH}_3)_4\}_3]\text{Br}_6$ 的光学对映体(图 15)^[12,22], 这一迄今看来仍属于高超的拆分实验事实使得当时横跨在有机和无机立体化学之间的似乎不可逾越的高墙顷刻塌陷。正如化学史学家乔治·考夫曼(George B. Kauffman)在《无机配位化合物》一书中评价维尔纳出类拔萃的研究工作时所指出的^[12]: “Werner had finally attained one of the major goals of his life’s work—the demonstration that stereochemistry is general phenomenon not limited to carbon compounds and that no fundamental difference exists between organic and inorganic compounds.”

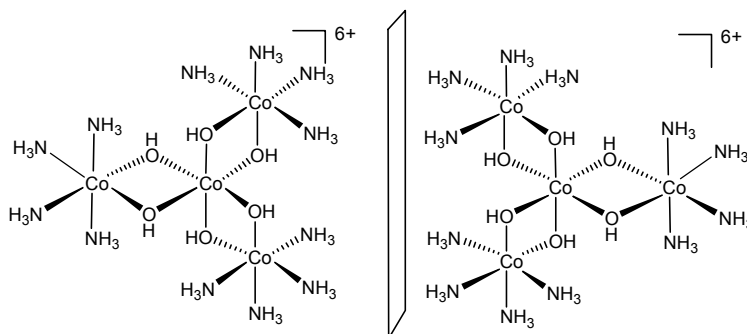


图 15 1914 年被索菲·马蒂斯拆分的一对不含碳原子的四核钴配离子 $[\text{Co}\{(\text{OH})_2\text{Co}(\text{NH}_3)_4\}_3]^{6+}$

考夫曼还认为^[12,13]: 尽管韩奇一生中发表了 500 多篇文章, 但他最伟大的发现应属维尔纳; 维尔纳不仅是韩奇最杰出的学生, 还是他一生的挚友, 而维尔纳一直将韩奇尊为自己早期学术生涯的非凡引路人。维尔纳虽然比韩奇年轻近九岁, 但他却是英年早逝。据史料记载^[12,13], 早在 1899 年, 这位才三十出头、才华横溢的年轻教授, 在迎来他的学术爆发期的同时饱受疾病的困扰, 他曾向挚友和导师袒露过量工作的压力, 以致在 1903 年, 他已经患上严重的神经性头痛。虽然他靠着坚强的意志克服病痛, 在极其艰苦的条件下率领一大批(高达两百多名)先后慕名而来求学的海内外博士生、博士后和访问学者坚持科学研究^[18,23], 即使在 1913 年获得诺贝尔化学奖之后, 仍对科研和教学工作倾注了极大的热情。然而, 无情的病魔并没有放过他, 在 1915 年夏季学期他已经感到力不从心, 不时要请已经成为他同事的学生保罗·法伊弗(Paul Pfeiffer, 见图 10)和其他助手代课; 过度的压力、嗜酒和抽烟伴随着动脉硬化症到后来使他的智力严重受损, 头痛欲裂, 他变得健忘, 脾气愈发暴躁, 在助手的协助下仍无法完整地上一堂课, 完全失去了昔日迷人的演讲大师风采。他终于不得不在 1918 年的夏季学期离开教学第一线去调养长达 25 年(从 1893 年入职苏黎世大学开始算起)不曾休息的疲倦身躯, 即便如此, 他还幻想着有朝一日能够重返自己心爱的讲台。

无奈的是, 他已病入膏肓, 1919 年 5 月, 一封由维尔纳夫人代写的辞职信发出, 1919 年 10 月 15 日, 维尔纳正式结束自己奋斗一生恋恋不舍的科教生涯, 他的学生, 1937 年诺贝尔化学奖获得者之一保罗·卡勒(Paul Karrer, 见图 10 和图 16)接替了他的工作。一个月后, 这颗化学巨星陨落。

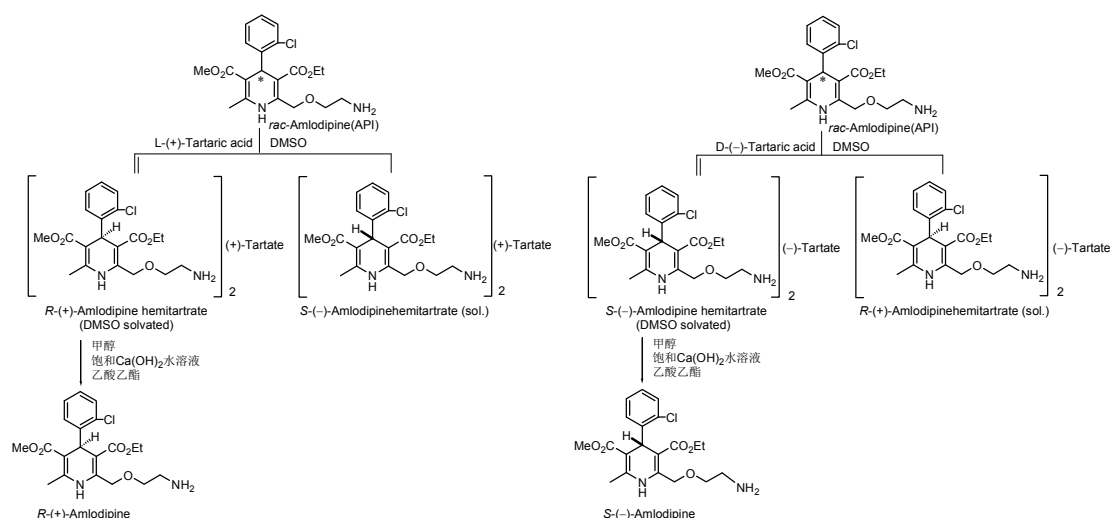
韩奇当时仍在德国莱比锡大学任教。如今, 我们已难以获悉他对爱徒维尔纳的过早逝去如何不舍, 但可以设想, 若韩奇得知在时隔半个多世纪之后, 科学家利用韩奇反应制备出一系列 1,4-DHP 类化合物, 其中的硝苯地平为第一代 CCB, 具有减轻或抑制动脉粥样硬化的作用^[6], 而作为第二代 CCB 的尼莫地平可用于治疗偏头痛、脑血管痉挛、血管性痴呆、突发性耳聋等多种缺血性脑血管病、记忆障碍性疾病及各种原因引起的脑功能紊乱等^[9], 或可为他带来稍许安慰。

图 16 维尔纳与博士生、助手以及合作者于 1911 年的合影^[13]

1 保罗·卡勒；5 阿尔弗雷德·维尔纳；8 索菲·马蒂斯

2 尼莫地平今生

再回尼莫地平。前已述及，大多数地平类分子具有手性，以苯磺酸氨氯地平为例，自 1990 年起，消旋氨氯地平先后在英国、爱尔兰和在美国上市(商品名：络活喜)^[7]，临床用于治疗高血压、心绞痛等。1993 年由美国 Sepracor 公司发布的专利表明^[24]：左旋氨氯地平可以避免络活喜引起的头痛、头晕、肢端水肿、面部潮红等副作用，从而证明了氨氯地平的副作用来自其右旋体。1995 年美国辉瑞公司在采用酒石酸拆分消旋氨氯地平的专利^[25]中指出：*S*-(-)-氨氯地平是比 *R*-(+)-氨氯地平更有效的钙拮抗剂，而后者可用于防治动脉粥样硬化。1999 年国家食品药品监督管理局批准了吉林省施慧达药业集团研发的苯磺酸左旋氨氯地平(商品名：施慧达)生产上市^[3]。施慧达号称我国首例手性拆分光学纯药物，也是世界首例经手性拆分获得的抗高血压药物。图 17 为本课题组以酒石酸为拆分剂拆分氨氯地平的流程图^[26]。

图 17 外消旋原料药氨氯地平拆分过程示意图^[26]

动脉粥样硬化引发的急性心脑血管疾病已经成为危害人类健康的“第一杀手”。早期干预动脉粥样硬化的进程可以有效降低心脑血管疾病的发病率和死亡率。如果 1,4-DHP 类钙拮抗剂硝苯地平、尼莫地平或氨氯地平发明在维尔纳的年代，使得被誉为“绿手指”(指具有高超的合成实验技能)的

维尔纳在患病早期就得以服用,或许能因此减缓他的患病进程及缓解其身心痛苦,不致让他在事业巅峰期心有不甘地骤然离去,而使他能在有生之年喜见 20 世纪 40 年代由于无机化学复兴带来迄今仍经久不衰的配位化学的蓬勃发展。但这在今天只能是假设了,依据维尔纳的个性,他注定要在化学发展的重要历史进程中“蜡烛两头烧”^[12]地燃尽自己,给后人留下珍贵的科学宝库——配位化学和立体化学的天才思想以及约 2500 份合成的配合物样品(其中部分样品见图 18)^[12,14,27]。



图 18 保存于苏黎世大学的维尔纳课题组合成的部分钴配合物样品^[12]

如图 17 所示,由于氨氯地平是带有胺基的碱性化合物,采用酒石酸等拆分剂可以很方便地对其进行化学拆分^[4,24-26,29],然而,主要框架为 4-芳基-1,4-二氢吡啶的 1,4-DHPs 大多呈中性,很难采用酸性(或碱性)拆分剂对其进行化学拆分,除非它们具有可衍生化的合适碱性(或酸性)中间体;此外,即便采用手性 HPLC 技术,由于 1,4-DHPs 化合物结构迥异,仍缺乏通用的手性固定相对其实现广谱的拆分。因此迄今能被拆分的 1,4-DHPs 化合物依旧不多,对映纯 1,4-DHPs 化合物的价格相当昂贵。图 19 所示为获得对映纯化合物的途径,这些方法都可用于对映纯 1,4-DHPs 化合物的获取^[26,29]。

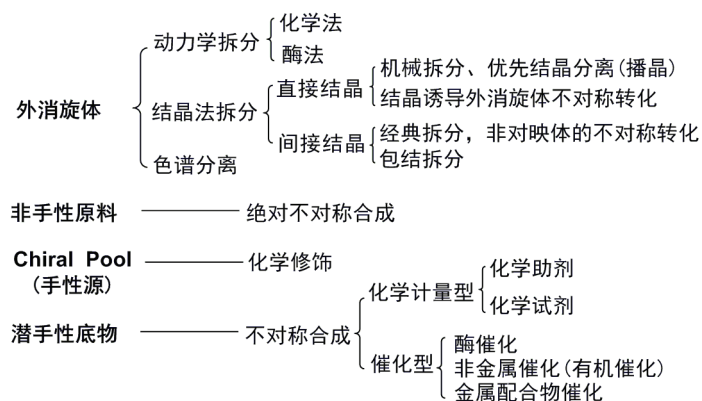


图 19 获得对映纯化合物的途径^[26]

尼莫地平亦属于难以拆分的中性 1,4-DHPs 化合物,迄今已用的拆分手段主要为手性 HPLC 分离分析。然而,以往的研究却发现^[30-33],消旋尼莫地平在特定的溶剂中会发生自发拆分,这一性质为其直接结晶拆分和更精细的手性立体结构表征提供了极大的便利(图 20)。

本课题组的研究表明^[4,26]:消旋尼莫地平从四氢呋喃中析出的晶型 I 属于非手性空间群 $P2_1/c$,一个晶胞中存在着两对对映体,即所谓固态“外消旋化合物”^[16];而从甲醇、乙醇或乙腈中析出的

晶型 II 属于 Sohncke 空间群 $P2_12_12_1$ ，一颗单晶的所有晶胞中只存在单一对映体，即所谓固态“外消旋混合物”^[16]。因此可经由在甲醇溶剂中析出晶型 II 的自发拆分获得手性尼莫地平分子的一对对映体(图 20)。通过对尼莫地平手性晶体的晶体结构、手性立体化学和圆二色(ECD)光谱的关联分析，可将紫外区第一色带的固体 ECD 光谱符号作为指纹关联手性尼莫地平的绝对构型：当尼莫地平的绝对构型为 *S*，其固体 ECD 光谱在紫外区第一色带的符号为负，第二个为正，溶液 ECD 光谱亦然。将此关联规则应用于氨氯地平等其他手性 1,4-DHPs 类衍生物的绝对构型指认，具有一定的普适性^[4,26]。

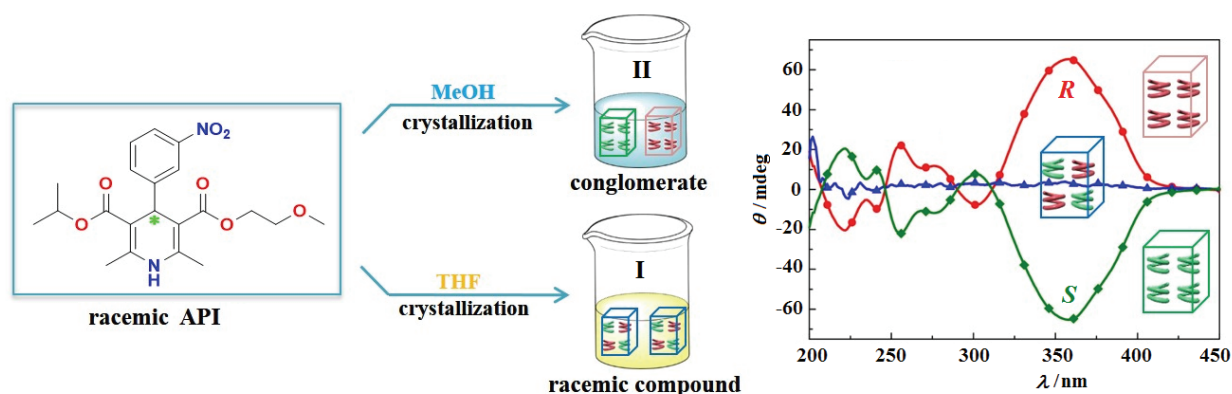


图 20 外消旋尼莫地平原料药(API)在不同溶剂中的结晶及其固体 ECD 光谱表征^[4,26]

手性化合物立体结构表征技术的突飞猛进，展示着尼莫地平的今生！

前述固态消旋尼莫地平结晶时所产生的多晶型现象并非个例。多晶型现象是指固态化合物存在两种或两种以上不同晶型的物质状态；同质多晶则严格定义为相同组分的同一化合物形成的不同晶型。1965 年，McCrone 给出了多晶型的现代定义^[34,35]。按化合物是否含结晶溶剂分子、成盐或其他共晶物种，又可以将其分类为准同质多晶、成盐多晶型、包结配合物多晶型等。如果体系中存在各种手性或潜手性因素，还可能有多晶型聚集态(Congl.，或称外消旋混合物)、外消旋化合物、外消旋固体溶液或对映纯化合物等晶相。Dunitz 认为^[36]：在溶液或熔融状态下若外消旋化合物与 Congl.之间能快速转化，则两者互为同质多晶型，反之，则视其为不同化合物。受分子构型、分子构象、分子排列或堆砌、分子间或分子内作用力，溶剂、温度、共晶物种等因素影响所形成的多晶型化合物，在制药、染料、材料、炸药等领域均有重要应用。多晶型现象的概要归类如图 21 所示^[26]。

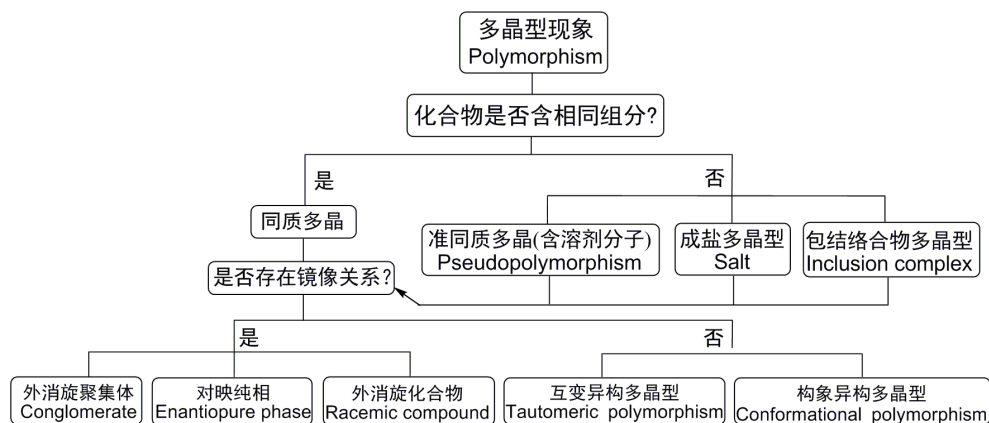


图 21 化合物多晶型现象的概要分类^[26]

特别值得一提的是, 尼莫地平不仅在治疗心脑血管疾病方面有特殊功效, 在晶型药物研究领域亦是一个明星化合物。以我国生产的仿制药尼莫地平片剂为例, 起初发现仿制药与进口原研药的临床作用相差 3 倍以上, 通过深入研究揭示, 造成两者差异是由于仿制药使用了不同晶型的尼莫地平固体原料药缘故, 这是我国首次从临床上发现不同晶型药物治疗作用差异的实例, 引起了国家药品管理机构的高度重视, 并开始关注固体化学药物的晶型问题^[37]。进一步的研究表明^[33,38], 我国不同制药企业生产的仿制药尼莫地平的晶型状态不同, 而同一制药企业生产的不同批次产品的尼莫地平晶型状态亦不同, 说明国产尼莫地平仿制药的晶型质量不可控!

尼莫地平的不同晶型状态对其药物生物学亦有很大影响^[38]: 两种晶型在体内的生物吸收存在显著差异, 若使用不同晶型的尼莫地平作为药用晶型成分, 会导致该药品在临床应用中的治疗作用存在差异。

与国产仿制药尼莫地平固态制剂多晶型相关的实例为我们敲起警钟: 在大多数以外消旋体上市的二氢吡啶类药物的质量控制中, 其优势药物晶型的精准调控不可忽视。已知多晶型现象是影响和制约固体药物质量和疗效的重要因素之一, 在研究晶型药物的溶解性、稳定性及其生物利用度等性质的同时, 有必要对固态药物的不同晶型进行合理准确的表征。鉴于在未来新药研发中超过 80% 的对象为手性药物, 对其优势药物晶型的研究已经提上议事日程, 但是迄今国内外对晶型手性药物精准表征的标准尚不成熟。

由此看来, 尼莫地平今生的故事还在继续。

参 考 文 献

- [1] 王文. 中华心血管病杂志, **2015**, 43 (2), 101.
- [2] 王文. 大众医学, **2016**, No. 11, 29.
- [3] 蔡德山. 左旋氨氯地平——国产抗高血压重磅炸弹. [2016-03-31]. <http://www.sinohealth.com/2015/0116/16556.shtml>.
- [4] 郭栋, 宋嘉熙, 李丹, 陈嘉媚, 林丽榕, 鲁统部, 章慧. 物理化学学报, **2016**, 32 (9), 2241.
- [5] Hantzsch, A. *Chem. Ber.* **1881**, 14 (2), 1637.
- [6] 王振. 不对称 Hantzsch 1,4-二氢吡啶类化合物的合成研究[M]. 济南: 山东师范大学, 2011.
- [7] 蔡德山. 上海医药, **2005**, 26 (9), 421.
- [8] 邢其毅, 裴伟伟, 徐瑞秋, 裴坚. 基础有机化学(下册). 第 3 版. 北京: 高等教育出版社, 2005: 920.
- [9] 陈芬儿, 李艳, 沈怡, 谌英武. 武汉化工学院学报, **1993**, 15 (4), 5.
- [10] 吴苏敏, 宋明, 华峰, 华维一. 中国药科大学学报, **1998**, 29 (3), 232.
- [11] 拉姆齐·O·波特兰. 立体化学——诺贝尔化学奖论题. 王锐, 沈凤嘉, 译; 沈凤嘉, 王锐, 校. 兰州: 兰州大学出版社, 1993.
- [12] Kauffman, G. B. *Inorganic Coordination Compounds*; Heyden & Son Ltd.: London, 1981.
- [13] Kauffman, G. B. *Alfred Werner: Founder of Co-ordination Chemistry*. Springer-Verlag Inc.: New York, 1966.
- [14] Ernst, K. H.; Wild, F. R.; Blacque, O.; Berke, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50 (46), 10780.
- [15] 吴国庆. 无机化学. 第 5 版. 北京: 高等教育出版社, 待出版.
- [16] 章慧. 配位化学——原理与应用. 北京: 化学工业出版社, 2009.
- [17] 张清建. 大学化学, **1993**, 8 (6), 52.
- [18] Labinger, J. A. *Chimia* **2014**, 68 (5), 192.
- [19] Kauffman, G. B.; Bernal, I. *J. Chem. Educ.* **1989**, 66 (4), 293.
- [20] Hantzsch, A.; Werner, A. *Ber Dtsch Chem. Ges* **1890**, 23, 11.
- [21] Hantzsch, A.; Werner, A. *J. Chem. Educ.* **1966**, 43, 156.
- [22] Bernal, I.; Kauffman, G. B. *J. Chem. Educ.* **1987**, 64 (7), 604.
- [23] Werner, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52 (24), 6146.

- [24] Young, J. W. Methods and Compositions for Treating Hypertension, Angina and Other Disorders Using Optically Pure (–)-Amlodipine. WO93/10779, 1993-06-10.
- [25] Spargo, P. L. Separation of the Enantiomers of Amlodipine *via* Their Diastereomeric Tartrates. WO1995025722A1, 1995-09-28.
- [26] 郭栋. 晶型手性化合物的集成手性光谱方法学初探[M]. 厦门: 厦门大学, 2016.
- [27] Blacque, O.; Berke, H. *Educación Química* **2015**, 26 (4), 330.
- [28] Gotrane, D. M.; Deshmukh, R. D.; Ranade, P. V.; Sonawane, S. P.; Bhawal, B. M.; Gharpure, M. M.; Gurjar, M. K. *Org. Process Res. Dev.* **2010**, 14 (14), 640.
- [29] Goldmann, S.; Stoltefuss, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, 30 (12), 1559.
- [30] Wang, S. D.; Herbet, L. G.; Rhodes, D. G. *Acta Crystallogr.* **1989**, 45 (11), 1748.
- [31] Grunenberg, A.; Keil, B.; Henck, J. O. *Int. J. Pharm.* **1995**, 118 (1), 11.
- [32] Langs, D. A.; Strong, P. D.; Trigg, D. J. *J. Comput-Aided Mol. Des.* **1990**, 4 (3), 215.
- [33] 邢逞, 孙加琳, 杨世颖, 吕扬, 杜冠华, 刘广桢, 谢元超, 王杰. 国产尼莫地平固体制剂的晶型现状研究//第3届中国晶型药物研发技术学术研讨会论文集, 2011.
- [34] McCrone, W. C. *Physics and Chemistry of the Organic Solid State*; Wiley Inter-science: New York, 1965: 725–767.
- [35] Desiraju, G. R. *Cryst. Growth Des.* **2008**, 8 (1), 3.
- [36] Dunitz, J. D. *Pure Appl. Chem.* **1992**, 203 (2), 177.
- [37] 杜冠华, 吕扬. 中国药学杂志, **2010**, 45 (1), 5.
- [38] 杨世颖, 邢逞, 张丽, 孙加琳, 杜冠华, 吕扬. 医药导报, **2015**, No. 7, 930.