

# 降糖活性物6-苄氧基-9-(4-氯甲苯酰基)-四氢化吡啶-3-羧酸在人工胃肠液中的稳定性研究及降解产物分析<sup>Δ</sup>

张吉泉<sup>1,2\*</sup>, 郝阳<sup>3</sup>, 陈瑞<sup>2</sup>, 王丽丽<sup>2</sup>, 汤磊<sup>2</sup>(1.贵州医科大学药学院, 贵阳 550004; 2.贵州医科大学/贵州省化学合成药物研发利用工程技术研究中心, 贵阳 550004; 3.贵阳市妇幼保健院药剂科, 贵阳 550003)

中图分类号 R927 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)09-1177-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.09.06

**摘要** 目的:考察降糖活性物6-苄氧基-9-(4-氯甲苯酰基)-四氢化吡啶-3-羧酸(简称“Zg02”)在人工胃肠液中的稳定性,并分析其降解产物。方法:采用高效液相色谱法,以吡啶美辛为内标,检测Zg02在空白人工胃液(pH 1.3,不含酶)、空白人工肠液(pH 6.8,不含酶)、人工胃液(pH 1.3,含胃蛋白酶)和人工肠液(pH 6.8,含胰蛋白酶)中孵育6 h的含量变化,计算Zg02剩余百分比;利用超高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱(UPLC-Q-TOF/MS)技术分析对照样品(Zg02对照品溶液)、空白样品(未加入Zg02的孵育溶液)、孵育样品(稳定性试验中Zg02浓度变化最明显的孵育体系)的总离子流图,比较差异峰,通过MS图推测降解产物。结果:Zg02在空白人工肠液和人工肠液中孵育不同时间的剩余百分比均在90%~110%范围内;Zg02在酸性(pH 1.3)条件中不稳定,在孵育3 h时剩余百分比约为50%,继续孵育剩余百分比无明显变化,人工胃液(含酶)中的剩余百分比低于空白人工胃液(不含酶)的剩余百分比,但相差不明显。孵育样品与对照样品、空白样品的差异体现在负模式扫描下保留时间为5.23 min时,该时间点色谱峰的MS显示,低能量扫描通道存在 $m/z$  320.127 2[M-H]<sup>-</sup>的准分子离子峰,高能量通道可见碎片离子峰230.081 5、276.138 2,推测Zg02在酸性(pH 1.3)条件下可能发生酰胺键断裂生成6-苄氧基-四氢化吡啶-3-羧酸。结论:Zg02在人工肠液中稳定性良好;在酸性(pH 1.3)条件下不稳定,基本上不受胃蛋白酶的影响,降解产物可能为6-苄氧基-四氢化吡啶-3-羧酸。

**关键词** 降糖活性物;6-苄氧基-9-(4-氯甲苯酰基)-四氢化吡啶-3-羧酸;人工胃肠液;稳定性;降解产物

- 型的相关性[J].中国药房,2017,28(29):4037-4041.
- [2] 王云.阿德福韦酯的药理作用与临床评价[J].中国药房,2010,21(34):3245-3246.
- [3] 王贵强,王福生,成军,等.中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J].中华实验和临床感染病杂志,2015,9(5):570-589.
- [4] RANEY AK, HAMATAKE PK, HONG Z. Agents in clinical development for the treatment of chronic hepatitis B[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2003, 12(8):1281-1295.
- [5] SEGOVIA MC, CHACRA W, GORDON SC. Adefovir dipivoxil in chronic hepatitis B: history and current uses[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2012, 13(2):245-254.
- [6] LAW ST, LI KK, HO YY. Acquired fanconi syndrome associated with prolonged adefovir dipivoxil therapy in a chronic hepatitis B patient[J]. *Am J Ther*, 2013, 20(6):713-716.
- [7] TAN JN, TAN JK, KAM B, et al. Adefovir nephrotoxicity: possible role of mitochondria DNA depletion[J]. *Hum Pathol*, 2001, 32(7):734-740.
- [8] BALAKRISHNAN A, POLLI JE. Apical sodium dependent bile acid transporter (ASBT, SLC10A2): a potential prodrug target[J]. *Mol Pharm*, 2006, 3(3):223-230.
- [9] SCHAAP FG, TRAUNER M, JANSEN PLM. Bile acid receptors as targets for drug development[J]. *Nat Rev Gastro Hepat*, 2014, 11(1):55-67.
- [10] 苏航,陈雅,傅晓钟,等.阿德福韦单L-氨基酸酯及单胆酸酯衍生物的合成、抗病毒活性及原代肝细胞摄取研究[J].中国医药工业杂志,2016,47(3):264-268.
- [11] 蒋晔,徐智儒,张晓青.阿德福韦酯药理学研究进展[J].中国药理学杂志,2005,40(1):6-9.
- [12] 杜晓琳,黄娟,刘小娟,等.内标在LC-MS法生物样品分析中的相关问题探讨[J].中国新药杂志,2018,27(2):138-140.
- [13] 吴磊,居文政,戴国梁,等.芪雪浸膏剂中大黄素、大黄酸和毛蕊异黄酮在大鼠体内的药动学研究[J].中国药房,2018,29(21):2935-2938.
- [14] 徐智儒,蒋晔,张晓青.阿德福韦酯在大鼠体内的药代动力学和组织分布特性研究[J].中国现代应用药学杂志,2005,22(7):617-620.
- [15] 谢庆元,孟志云,窦桂芳.新型抗病毒药物西多福韦和阿德福韦的药代动力学[J].国外医学药学分册,2003,30(6):351-354.

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81703356);贵州省科技计划项目(No.黔科合[2016]支撑2819,黔科合[2016]平台人才5402);贵阳市科技计划项目(No.筑科合同[2017]30-28号);贵州省大学生创新创业训练计划项目(No.2018520355)

\* 副教授,博士。研究方向:药物化学。电话:0851-86908318。E-mail:zjqgmc@163.com

(收稿日期:2018-11-09 修回日期:2019-02-11)

(编辑:唐晓莲)

# Study on the Stability of Hypoglycemic Candidate 6-benzyloxy-9-(4-chlorobenzoyl)-tetrahydrocarbazole-3-carboxylic Acid in Artificial Gastrointestinal Fluid and Catabolites Analysis

ZHANG Jiquan<sup>1,2</sup>, HAO Yang<sup>3</sup>, CHEN Rui<sup>2</sup>, WANG Lili<sup>2</sup>, TANG Lei<sup>2</sup> (1.College of Pharmacy, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China; 2.Guizhou Medical University/Guizhou Provincial Engineering Technology Research Center for Chemical Drug R&D, Guiyang 550004, China; 3.Dept. of Pharmacy, Guiyang Maternal and Child Health-care Hospital, Guiyang 550003, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the stability of hypoglycemic candidate 6-benzyloxy-9-(4-chlorobenzoyl)-tetrahydrocarbazole-3-carboxylic acid (abbreviated "Zg02") in artificial gastrointestinal fluid, and to analyze its catabolites. METHODS: Using indometacin as internal standard, HPLC method was used to detect the contents of Zg02 incubated in blank artificial gastric fluid (pH 1.3, no enzyme), blank artificial intestinal fluid (pH 6.8, no enzyme), artificial gastric fluid (pH 1.3, containing pepsin) and artificial intestinal fluid (pH 6.8, containing trypsin) for 6 h. The remaining percentage was calculated. UPLC-Q-TOF was used to analyze TIC of control sample (Zg02 control solution), blank sample (incubation solution without Zg02) and incubated sample (incubation system with the most obvious change of Zg02 concentration in stability test); difference peaks were compared, and catabolites were inferred by MS map. RESULTS: The remaining percentage of Zg02 incubated in blank artificial intestinal fluid and artificial intestinal fluid for different time ranged 90% -110%. Zg02 was unstable in acidic condition (pH 1.3). The remaining percentage was about 50% after incubated for 3 h. There was no significant change in the remaining percentage of continuous incubation. The remaining percentage of artificial gastric fluid (including enzymes) was lower than that of blank artificial gastric fluid (without enzymes), but the difference was not obvious. The difference of incubated samples, control samples and blank samples was reflected that the retention time was 5.23 min under negative mode scanning, MS of chromatographic peaks at this time point showed that quasi-molecular ion peaks of  $m/z$  320.127 2  $[M-H]^-$  existed in low energy scanning channels and fragment ion peaks of 230.081 5 and 276.138 2 could be seen in high energy channels. It was speculated that amide bond breakage may occur in Zg02 under acidic (pH 1.3) conditions to generate 6-benzyloxy-tetrahydrocarbazole-3-carboxylic acid. CONCLUSIONS: Zg02 is stable in artificial intestinal fluid; Zg02 is not stable in acidic condition (pH 1.3), and is basically not affected by pepsin, the degradation products may be 6-(benzyloxy)-tetrahydrocarbazole-3-carboxylic acid.

**KEYWORDS** Hypoglycemic candidate; 6-benzyloxy-9-(4-chlorobenzoyl)-tetrahydrocarbazole-3-carboxylic acid; Artificial gastrointestinal fluid; Stability; Catabolite

糖尿病是由于胰岛素分泌不足或胰岛素抵抗而引起的糖、脂肪和蛋白质代谢紊乱性疾病。目前,抗糖尿病药物的研发已经成为创新药物研究的重要方向<sup>[1-2]</sup>。本课题组前期研究发现一系列四氢吡唑类化合物有明显的降糖作用,其中优选性化合物为6-苄氧基-9-(4-氯甲苯酰基)-四氢吡唑-3-羧酸(简称“Zg02”)<sup>[3]</sup>。Zg02具有较好的体内外降糖活性,可通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)途径降低2型糖尿病db/db小鼠的血糖和胰岛素水平<sup>[4]</sup>。Zg02是一个值得深入开发研究的候选化合物,本课题组前期已完成了对其合成工艺路线优化以克服收率低、纯化难等问题<sup>[5-6]</sup>,为接下来的成药性评价奠定了基础。

药物在胃肠道环境下的稳定性试验是药物发现和开发过程中非常必要的研究步骤,特别是口服药物在胃肠道的稳定性,将会直接影响到药物在胃肠道吸收进入血液循环的有效性<sup>[7]</sup>。所以,研究Zg02在人工胃肠液中的稳定性对评价其成药性及该类化合物的体内代谢行为具有重要意义。本研究通过高效液相色谱(HPLC)法,以吲哚美辛为内标,考察Zg02在空白人工胃肠液(未加

胃蛋白酶及胰蛋白酶)及人工胃肠液中的稳定性<sup>[8]</sup>,为其吸收机制与新剂型的开发提供参考。此外还利用超高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱(UPLC-Q-TOF/MS)技术,比较了空白样品、对照样品和体外孵育样品三者的图谱差异,分析Zg02可能的降解产物,指出其结构代谢不稳定位点,从而阐明Zg02可能的体内代谢行为,为其后续结构改造与优化提供理论参考。Zg02和吲哚美辛的结构式见图1。

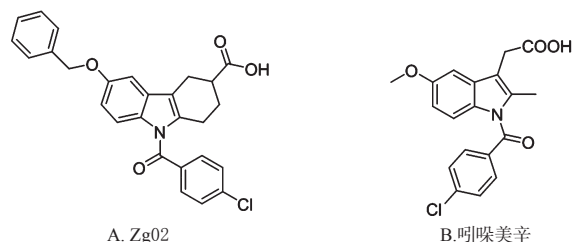


图1 Zg02与内标的结构式

Fig 1 Structural formula of Zg02 and indometacin

## 1 材料

### 1.1 仪器

Xevo G2-XS 型 UPLC-Q-TOF/MS 仪(包括 MassL-

ynx V4.1 质谱工作站、UNIFI 数据库)和 e2695 型 HPLC 仪(美国 Waters 公司);XH-B 型漩渦混合器(江苏康健医疗用品有限公司);JN300-2 型氮气吹扫仪(苏州吉米诺仪器有限公司);KH-600E 型超声波清洗器(昆山禾创超声仪器有限公司);FA805N 型十万分之一电子天平(上海菁海仪器有限公司)。

## 1.2 药品与试剂

Zg02 原料药(贵州医科大学药物化学重点实验室制备,批号:2018052201,纯度: $>98\%$ );吡啶美辛对照品(大连美仑生物技术有限公司,批号:J0526A5,纯度: $>98\%$ );肝素钠(批号:325D025)、胰蛋白酶(批号:513H041,酶活性:3 000~3 500 U/g)、胃蛋白酶(批号:1104C034,酶活性:250 U/mg)均购自北京索莱宝科技有限公司;甲酸(德国 CNW 公司,批号:X075K150,HPLC 级);甲醇、乙腈(德国默克股份两合公司,色谱纯);水为超纯水。

## 2 方法

### 2.1 Zg02 含量测定的色谱条件

色谱柱:Waters Symmetry C<sub>18</sub>(150 mm×4.5 mm, 5 μm);保护柱:Waters Symmetry C<sub>18</sub>(VanGuard Cartridge, 3.9 mm×5 mm, 5 μm);流动相:甲醇-0.1%甲酸水(75:25, V/V);流速:1 mL/min;检测波长:265 nm;柱温:40 ℃;进样量:20 μL。

### 2.2 降解产物定性检测的 UPLC-Q-TOF/MS 条件

色谱柱:Waters BEH C<sub>18</sub>(50 mm×2.1 mm, 1.7 μm);流动相:0.01%甲酸水(A)-0.01%甲酸乙腈(B),梯度洗脱(洗脱程序:0~2 min, 95% A;2~15 min, 95%→2% A;15~17 min, 2% A;17~20 min, 2%→95% A);流速:0.40 mL/min;柱温:40 ℃;进样量:2 μL;进样时间:20 min。电喷雾电离源(ESI);负离子模式采集(Negative mode),毛细管电压:1.5 kV;离子源温度:120 ℃,溶剂气温度:400 ℃,脱溶剂气流量:800 L/h,锥孔气流量:50 L/h;质谱数据采集及处理软件 MassLynx V 4.1 工作站,扫描方式 MSE Continuum 模式,扫描范围质荷比(*m/z*):50~1 200。

### 2.3 溶液的制备

精密称取 Zg02 原料药适量,以甲醇溶解并定容至 5 mL 量瓶中,制备成质量浓度为 10 mmol/L 的 Zg02 对照品贮备液;同样精密称取吡啶美辛对照品适量,以甲醇溶解并定容至 5 mL 量瓶中,制备成浓度为 5 mmol/L 的内标贮备液,4 ℃贮藏。使用时用水稀释至所需浓度。

### 2.4 Zg02 的含量测定

2.4.1 样品处理方法 取 200 μL 待处理溶液,加入浓度为 14.01 μmol/L 的内标溶液 400 μL,于 4 ℃下按 20 000×g 高速离心 10 min,取上清液进行 HPLC 分析,进样量为

20 μL。

2.4.2 空白基质溶液的制备 取 0.1 g 胰蛋白酶加 10 mL 水于 50 mL 烧杯中,摇匀使其充分溶解后,加热至煮沸 10 min,得到灭活的胰蛋白酶溶液。取 0.1 g 胃蛋白酶加 10 mL 水于 50 mL 烧杯中,摇匀使其充分溶解后,加热至煮沸 10 min,得到灭活的胃蛋白酶溶液。将两液混合后,加 34 mg 磷酸二氢钾,溶解后加水定容至 25 mL 量瓶中,即为空白基质溶液。

2.4.3 专属性考察 取空白基质溶液 200 μL 加 400 μL 甲醇涡旋混匀 1 min,4 ℃下以 20 000×g 离心 10 min,取上清液 20 μL,按“2.1”项下色谱条件进样检测,记录色谱图。将一定浓度的 Zg02 对照品溶液和内标溶液加入至空白基质(含甲醇量 1%)中,按照“2.4.1”项下方法处理后,按“2.1”项下色谱条件进样检测,记录色谱图。

2.4.4 标准曲线绘制 取空白基质溶液 198 μL,分别精密移取不同浓度的 Zg02 对照品溶液 2 μL,制成 Zg02 浓度依次为 1.09、2.18、4.36、10.89、21.78、43.56 μmol/L 的样品溶液(含甲醇量 1%),按照“2.4.1”项下方法处理后,按“2.1”项下色谱条件进样检测,记录峰面积。以 Zg02 峰面积与内标峰面积的比值为纵坐标(*y*),Zg02 的浓度为横坐标(*x*),进行回归分析。

2.4.5 准确度、精密密度及样品稳定性考察 取空白基质 198 μL,分别精密加入不同浓度的 Zg02 对照品溶液 2 μL,制备成低、中、高浓度(2.18、10.89、21.78 μmol/L)的质控样品溶液,每一浓度平行 5 份,按照“2.4.1”项下方法处理后,按“2.1”项下色谱条件进样检测,记录峰面积,计算 Zg02 含量。以测得值与真实值的比值计算回收率考察准确度,以含量的 RSD 考察精密密度。上述样品溶液处理后,室温放置 12 h,再进样检测,考察稳定性。

### 2.5 Zg02 在人工胃肠液中稳定性考察

2.5.1 人工胃液的制备 按文献[9]中方法,取 16.4 mL 稀盐酸,加 800 mL 水与 10 g 胃蛋白酶,摇匀使其充分溶解后,调节 pH 至 1.3,加水稀释定容至 1 000 mL 量瓶中,即为人工胃液。

2.5.2 人工肠液的制备 按文献[9]中方法,取 6.8 g 磷酸二氢钾,加 500 mL 水使其溶解,0.1 mol/L 氢氧化钠溶液调节 pH 至 6.8;另称取 10 g 胰蛋白酶加适量水溶解,将两液混合后,加水稀释定容至 1 000 mL 量瓶中,即为人工肠液。

2.5.3 稳定性试验 分别精密取 50 μL 浓度为 1.09 mmol/L 的 Zg02 对照品溶液于 5 mL EP 管中,分成 4 组,分别加入空白人工胃液(未加胃蛋白酶)、空白人工肠液(未加胰蛋白酶)、人工胃液、人工肠液稀释至刻度使含醇量均为 1%,分别用 EP 管分装 200 μL,置于 37 ℃水浴中孵育,分别于 0、0.5、1.0、2.0、3.0、4.0、6.0 h 加入 400 μL

浓度为 14.01  $\mu\text{mol/L}$  的内标溶液, 终止反应, 于 4  $^{\circ}\text{C}$  下 20 000 $\times$ g 高速离心 10 min, 取上清液按“2.1”项下色谱条件进样检测, 记录峰面积, 试验平行重复 3 次, 代入标准曲线回归方程计算相应的药物浓度。

### 2.6 Zg02 的降解产物检测试验

采集在“2.5.3”项下稳定性试验中 Zg02 浓度有明显变化的孵育体系为体外孵育样品, 并以 Zg02 对照品溶液为对照样品、未加入 Zg02 的孵育溶液(人工胃液、人工肠液)为空白样品, 按“2.2”项下条件进行测定, 比较空白样品、对照样品和体外孵育样品三者的总离子流图, 找出差异峰。并根据 MSE Continuum 模式, 得到各色谱峰的准分子离子及碎片离子信息, 分析差异峰中的准分子离子峰与碎片离子峰, 推测 Zg02 的降解产物。

## 3 结果

### 3.1 Zg02 含量测定的方法学验证

3.1.1 专属性 在“2.1”项下色谱条件下, Zg02 和内标(吡啶美辛)能同时被检测到, 保留时间分别为 8.84、6.24 min, 分离度良好, 不受其他杂质干扰, 色谱图见图 2。

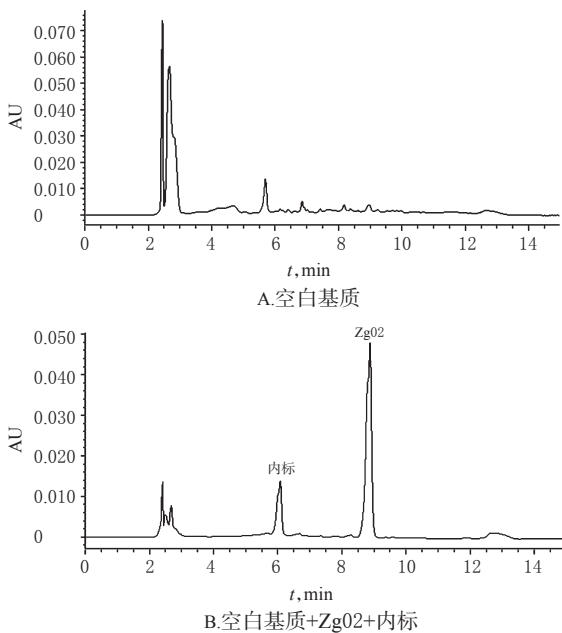


图 2 高效液相色谱图

Fig 2 HPLC chromatogram

3.1.2 标准曲线 Zg02 标准曲线回归方程为  $y = 0.1328x - 0.0328$  ( $R^2 = 0.9993$ ,  $n = 6$ ), 结果表明, Zg02 检测浓度的线性范围为 1.09~43.56  $\mu\text{mol/L}$ , 定量下限为 2.18  $\mu\text{mol/L}$ 。

3.1.3 准确度、精密度及样品稳定性 Zg02 在低、中、高浓度(2.18、10.89、21.78  $\mu\text{mol/L}$ )样品溶液中的准确度为  $(86.66 \pm 4.28)\% \sim (94.88 \pm 6.79)\%$  ( $n = 5$ ), 精密度试验中含量的 RSD 均小于 10% ( $n = 5$ ), 稳定性试验中 12 h 内的 RSD 均小于 10% ( $n = 5$ ), 均符合相关要求, 具体结果

见表 1。

表 1 准确度、精密度及样品稳定性试验结果( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 5$ )

Tab 1 Results of accuracy, precision and sample stability tests( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 5$ )

质控样品浓度, $\mu\text{mol/L}$	准确度, %	日内 RSD, %	样品稳定性 RSD, %
2.18	$86.66 \pm 4.28$	4.61	4.69
10.89	$94.88 \pm 6.79$	7.13	2.42
43.56	$88.63 \pm 7.28$	8.05	6.36

### 3.2 Zg02 在人工胃肠液中的稳定性

以孵育 0 时 Zg02 的理论浓度 10.89  $\mu\text{mol/L}$  设为剩余百分比 100%, 将各孵育时间点的浓度转换为剩余百分比, 结果见表 2。

表 2 Zg02 在人工胃肠液孵育后的剩余百分比( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 3$ )

Tab 2 Remaining percentage of Zg02 after incubated with artificial gastrointestinal fluid( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 3$ )

时间, h	Zg02 的剩余百分比, %			
	空白肠液	空白胃液	人工肠液	人工胃液
0	$100.55 \pm 2.86$	$97.00 \pm 3.08$	$99.94 \pm 2.45$	$98.90 \pm 2.48$
0.5	$101.20 \pm 2.04$	$84.94 \pm 4.78$	$100.58 \pm 1.12$	$87.39 \pm 5.87$
1	$98.96 \pm 2.16$	$76.10 \pm 2.31$	$100.18 \pm 1.72$	$76.74 \pm 3.77$
2	$95.96 \pm 5.57$	$66.00 \pm 3.13$	$93.94 \pm 3.54$	$62.90 \pm 2.17$
3	$103.82 \pm 2.00$	$56.07 \pm 2.02$	$100.76 \pm 3.40$	$53.63 \pm 1.86$
4	$101.87 \pm 3.49$	$57.79 \pm 5.90$	$103.70 \pm 4.72$	$55.68 \pm 2.75$
6	$99.11 \pm 8.64$	$56.08 \pm 1.15$	$94.28 \pm 4.96$	$53.93 \pm 1.65$

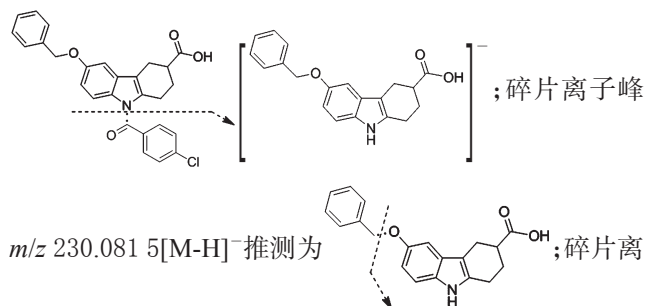
由表 2 显示, Zg02 在空白人工肠液和人工肠液中孵育不同时间的剩余百分比均在 90%~110% 范围内; Zg02 在酸性(pH 1.3)条件中不稳定, 在孵育 3 h 时剩余百分比约为 50%, 继续孵育剩余百分比无明显变化, 推测降解反应达到平衡。

### 3.3 Zg02 降解产物检测结果

对照样品、空白样品及体外孵育样品的总离子流图见图 3。

对比图 3 中图谱发现, 体外孵育样品与对照样品、空白样品的差异体现在负模式扫描下保留时间 5.23 min 时。针对 5.23 min 的 MS 图显示, 低能量扫描通道存在  $m/z$  320.127 2  $[\text{M}-\text{H}]^-$  的准分子离子峰, 高能量通道可见碎片离子峰 230.081 5、276.138 2, 降解产物的 MS 图见图 4。

根据降解产物的准分子离子峰  $m/z$  320.127 2  $[\text{M}-\text{H}]^-$  推测 Zg02 结构中发生酰胺键断裂, 即



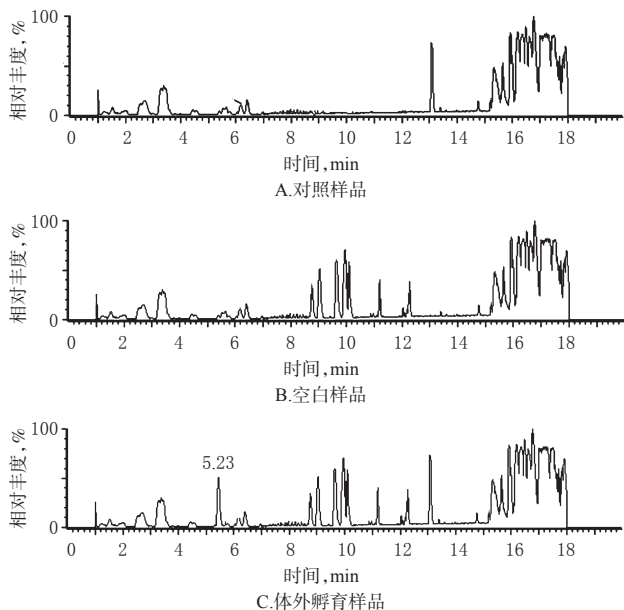


图3 总离子流图  
Fig 3 TIC diagrams

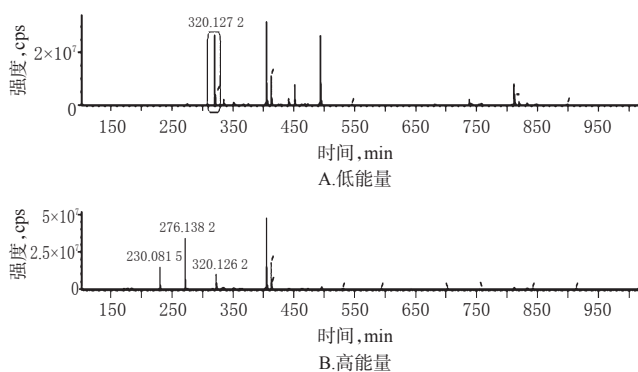
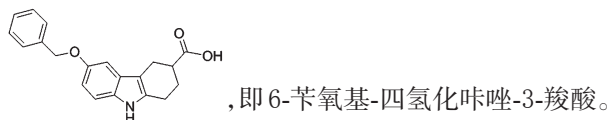


图4 降解产物的MS图  
Fig 4 MS chromatograms of catabolite



最终推测 Zg02 在酸性 (pH 1.3) 条件下可能降解为



#### 4 讨论

Zg02 在人工胃肠液中稳定性的孵育时间选定在 6 h 内是考虑到大多数药物在胃肠的停留时间不超过 6 h。

分析方法验证的目的与意义在于考察 Zg02、内标与所含基质组分是否能有效分离以及在所建立的检测方

法里是否准确定量。因此,需考察孵育体系中存在的缓冲液、各种酶是否能与待测样品有效分离。考虑到 pH 与酶是影响检测物质是否稳定的因素,所以配制空白基质时选用了已高温灭活的胃蛋白酶、胰蛋白酶。

胃肠液稳定性结果显示,Zg02 在人工肠液中稳定性良好;Zg02 在人工胃液(含酶)中的剩余百分比低于空白人工胃液(不含酶)的剩余百分比,但差异不明显,在系统测量误差范围内。故在描述时只能断定 Zg02 在酸性 (pH 1.3) 条件下不稳定,基本上不受胃蛋白酶的影响。

在药物的发现与开发过程中,候选药物经常要被暴露于很多种溶液中,如有机溶剂贮备液、缓冲水溶液、生物学测定缓冲液、给药溶液以及胃肠道液体。因此,化合物在溶液中具有较好的稳定性是必要的。本研究主要考察受试化合物在胃肠道中的稳定性,了解候选化合物的代谢稳定性,为后续研究与开发提供重要参考。

#### 参考文献

- [1] 吴荔嘉,林碧英,谢根英. 2型糖尿病患者的药物治疗和健康教育[J].当代医学,2011,17(22):43-44.
- [2] 孙静,罗仁.我国医院糖尿病药物治疗及基本药物应用[J].中国药房,2016,25(24):3313-3319.
- [3] 汤磊,张吉泉,钟钢,等. 芳杂环衍生物及其在药物中的应用,中国:201610068328.6[P]. 2016-02-01.
- [4] XIAO B, SANDERS MJ, UNDERWOOD E, et al. Structure of mammalian AMPK and its regulation by ADP[J]. *Nature*, 2011, 472(7342):230-233.
- [5] 杨宗圻,李述敏,李云艳,等. 新型降糖候选化合物 ZG02 的合成方法改进及其手性分离[J]. 化学试剂, 2017, 39(11):1233-1236.
- [6] ZHANG JQ, LI SM, MA X, et al. Discovery of tetrahydrocarbazoles with potent hypoglycemic and hypolipemic activities[J]. *Eur J Med Chem*, 2018. DOI: 10.1016/j.ejmech. 2018.02.069.
- [7] 沈沁,周蕾蕾,李庆勇,等. 胆酸偶联喜树碱衍生物 E2、G2 的稳定性研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(5):1019-1023.
- [8] 张毅,张丽,蔡进,等. 西咪替丁在人工模拟胃肠液的稳定性研究[J]. 广州化工, 2017, 45(20):65-67, 105.
- [9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:四部[S]. 2015 年版. 北京:中国医药科技出版社, 2015:119.

(收稿日期:2019-01-19 修回日期:2019-03-19)

(编辑:邹丽娟)