

电喷雾飞行时间质谱法研究溶液 pH 值对醋氨己酸锌络合结构的影响

余翀天¹, 郭寅龙^{1*}, 张尊建², 相秉仁², 安登魁²

(1. 中国科学院上海有机化学研究所, 上海 200032; 2. 中国药科大学, 江苏 南京 210009)

摘要: 目的 考察不同 pH 值条件下醋氨己酸锌络合结构的稳定性。方法 测定不同 pH 值醋氨己酸锌溶液的电喷雾离子化/飞行时间质谱, 研究其络合结构的稳定性。结果 证明醋氨己酸锌络合结构在 pH 值为 2.54 时最稳定, 且在此 pH 值有一定的缓冲作用。根据质谱数据, 发现在此 pH 条件下, 醋氨己酸锌较易形成 $(M + ZnY)^+$ ($Y = CH_3CONH(CH_2)_5COO^-$) 和 $(2M + Na)^+$ 离子。结论 醋氨己酸锌能减低胃的酸度; 可进一步形成多聚体; 对于胃酸分泌过多的病人, 它与质子泵阻断剂、胃酸抑制剂的联合用药是合理的。

关键词: 醋氨己酸锌; 电喷雾离子化; 飞行时间质谱

中图分类号: TQ460.72; R975.6

文献标识码: A

文章编号: 0513 - 4870(2000)12 - 0913 - 03

醋氨己酸锌是 90 年代推出的治疗消化道溃疡的新型药物^[1]。其作用机理是首先通过膜的稳定作用, 抑制肥大细胞脱颗粒, 减少胃酸分泌, 再通过胃粘膜因子, 阻止 H^+ 逆行扩散, 改善微循环^[2]。文献^[3]曾报道, 对醋氨己酸锌进入血液后解离的 *N*-乙酰氨基酸先制备成三氟乙酯衍生物, 再采用气相色谱/质谱联用法进行分析, 取得了良好结果。当前, 过渡金属络合物药物的质谱分析尚少见。本文利用电喷雾飞行时间质谱的“软”电离以其快速响应、能较好地反映溶液中样品的结构信息等特点^[4], 考察了不同 pH 条件下醋氨己酸锌的稳定性; 同时, 根据其质谱特点推测醋氨己酸锌的络合结构, 由此进一步推测其在胃中的存在形式以及结构特点。

材料与 方法

仪器与药品 Mariner 电喷雾飞行时间质谱仪、微喷雾离子源(美国 PE 公司)。pH 计(Aldrich 公司, Milwaukee, Winsconsin53233)。醋氨己酸锌(河南南阳依安欣药业有限公司)。甲醇(色谱用, Fisher 公司)。

样品制备 实验时先用甲醇水(1:1)配成 $10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 醋氨己酸锌溶液。取上述溶液 1 mL

5 份, 用盐酸或氨水调节溶液的 pH 值分别为 1.50, 2.00, 2.54, 4.44, 6.93。

实验条件 质谱仪的各项参数, 喷嘴、锥体 1、四极 *df* 和四极 *RF* 电压分别为 3 800, 100, 10, 7 和 1 000 V。雾化气流速为 $2 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ 、帘气流速为 $0.6 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ 。采用直接进样方式, 蠕动泵流速为 $5 \mu\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$ 。正离子模式采集质谱数据。采集质量范围为 m/z 100 ~ 1 000。

结果与 讨论

1 不同 pH 条件下醋氨己酸锌质谱分析

MH^+ ($M = ZnY_2$, $m/z = 409$) 相对丰度在 pH 2.54 时为最强, 这是因为此时醋氨己酸锌最稳定, 当 pH 值偏离 2.54 较多时, 将发生解离, 分子离子峰的丰度相应减弱, 同时在此 pH 值质谱还出现了 m/z 639 和 839 等高质量离子。锌为多同位素元素, 其常见同位素原子量为 64, 66, 67, 68, 70, 丰度比 100: 57.4: 8.4: 38.7: 1.2。所以根据离子的同位素分布很容易从质谱中看出锌元素的存在及数目, 则 m/z 196 和 212 质谱峰就应分别归属为无锌的 $(HY + Na)^+$ 和 $(HY + K)^+$; m/z 236, 254 和 268 归属为含单个锌 $(ZnY)^+$, $(ZnY + H_2O)^+$ 和 $(ZnY + CH_3OH)^+$ 等离子; m/z 639 和 839 归属为含两个锌的 $(M + ZnY)^+$ 和 $2M + Na^+$ 离子。这些离子相应的主要同位素峰丰度实测值与理论计算值(由 Mariner 的 data explorer 软件的 isotope calculator 计算)基本相符。

收稿日期: 2000-03-27

作者简介: 余翀天, 男, 硕士研究生。

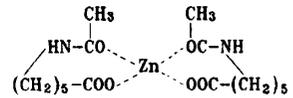
郭寅龙, 男, 副研究员。

* 联系人 Tel: (021) 641 63300 - 1116, Fax: (021) 641 66128,

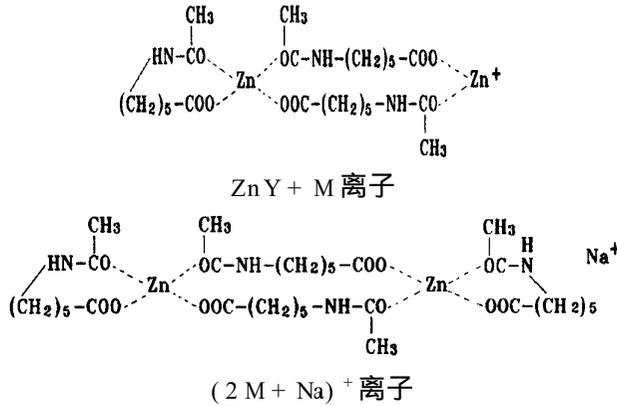
E-mail: YL GUO@pub.sioc.ac.cn

2 醋氨己酸锌的络合结构

文献^[5]报道 Zn 一般能提供 4 个配位点, 形成稳定的四面体络合结构。由于醋氨己酸根是一个二齿配体, Zn(Y)₂ 分子应有如右结构:



当 pH 值为 2.54 左右时, 出现 ZnY⁺ + M 和 (2M + Na)⁺ 离子, 推测其结构分别应为:



3 醋氨己酸锌的构效关系

醋氨己酸锌溶液在 pH 2.54 时缓冲容量较高, 在胃中能起到缓冲和降低胃酸度的作用, 有利于减少酸对溃疡病人病变部位的刺激, 加快病人的恢复。个别病人空腹服药, 导致醋氨己酸锌在胃中发生解离, 引起过高的游离锌, 出现头晕、恶心、呕吐、便秘等不良反应^[6], 当与质子泵阻断剂或胃酸抑制剂的联合使用时, 能保持醋氨己酸锌络合结构的稳定性, 减轻不良反应症状。同时 (M + ZnY)⁺ 离子和 (2M + Na)⁺ 离子的一系列同位素峰的出现, 可推测醋氨己酸锌能在 pH 2.54 的溶液条件下进一步形成网状的聚合体结构。根据它在胃肠道滞留时间较长以及锌在血液、器官中分布很少^[7]的特点, 恰能解释其对胃粘膜的保护作用。

醋氨己酸锌在胃中以稳定的络合形式存在, 至于是否形成多聚体, 由于本质谱仪的质量测定范围有限, 还有待作进一步的证实。但从 pH 2.54 时的质谱图上出现丰度较高的 (Zn(Y)₂ + ZnY)⁺ 和 (2M + Na)⁺ 离子峰, 能断定醋氨己酸锌在此 pH 值下较易发生聚合。这一结论对于这类药物的合成和药理活性研究有一定的意义。

REFERENCES:

- [1] Wang DK, Fang F, Miao SN, et al. Relative bioavailability of zinc acexamate capsules [J]. *J Shenyang Pharm Univ* (in Chinese), 1996, 13(3): 163 - 167, 181.
- [2] Hu XN, Yu Y, Yan XH. Synthesis of antiinflammatory and antiulcer drug zinc acexamate [J]. *Chin J Med Chem* (in Chinese), 1998, 8(3): 218 - 219.
- [3] Jiang J, Hu P, Hu YF, et al. Pharmacokinetics of zinc acexamate in humans [J]. *Chin Pharm J* (in Chinese), 1998, 33(12): 735 - 738.
- [4] Yu CT, Guo YL, Zhang ZJ, et al. The progress of atmospheric pressure ionization/time-of-flight mass spectrometry [J]. *Chin J Org Chem* (in Chinese), In press.
- [5] Fabris D, Hathout Y, Fenselau C. Investigation of zinc chelation in zinc-finger arrays by electrospray mass spectrometry [J]. *Inorg Chem*, 1999, 38(6): 1322 - 1325.
- [6] Cui YY, Zheng L, Li BG, et al. Safety evaluation of zinc acexamate in rats and dogs [J]. *Chin J Pharm* (in Chinese), 1997, 28(4): 162 - 164.
- [7] Li HY, Liu XM, Ji XJ. Pharmacokinetics of zinc acexamate (ZAC) in rats [J]. *Acta Pharm Sin* (in Chinese), 1995, 30(1): 17 - 20.

EFFECT OF SOLUTION pH VALUE ON THE CHELATION STRUCTURE OF ZINC ACEXAMATE BY ELECTROSPRAY IONIZATION MASS SPECTROMETRY

YU Chong tian², GUO Yir long¹, ZHANG Zur jian², XIANG Bing ren², AN Deng kui²

(1. Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032, China;
2. Analytical Computer Center, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

ABSTRACT: AIM To study the effect of solution pH value on the chelation structure of zinc acexamate. **METHODS** A series of samples at different solution pH values were prepared by 10% HCl or 1 mol·L⁻¹ NH₃·H₂O. Then API/TOF MS with electrospray ion source was applied to assay the samples. The nitrogen curtain gas and nebulizer gas were adjusted to a constant flow rate of 0.6 μL·min⁻¹ and 2 μL·min⁻¹ respectively. Samples were infused into the electrospray interface using a 500 μL syringe pump at a flow rate of 5 μL·min⁻¹. Mass spectra were acquired in positive ion modes by scanning over the range of m/z 100 ~ 1 000. **RESULTS** The chelation structure of zinc acexamate is stable at pH 2.54 and it can be easy to form the ion (M + ZnY)⁺ (Y = CH₃CONH(CH₂)₅COO⁻) and (2M + Na)⁺ in this condition. **CONCLUSION** The drug is an effective antiulcer agent. It may decrease the acidity of stomach juice, and form a polymer to protect the ulcer.

KEY WORDS: zinc acexamate; electrospray ionization; time-of-flight mass spectrometry