

二甲硅油分子交联的表征研究

杨锐, 王露露, 赵芯, 许凯, 李海亮, 王珏, 张朝阳, 孙会敏* (中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

摘要 目的: 对药用辅料二甲硅油的结构进行解析表征。方法: 采用超高效液相-高分辨质谱联用方法检测, 基于高分辨质谱提供的分子离子峰和碎片信息对二甲硅油的结构进行解析。利用 MassHunter 质谱工作站及数据分析功能对二甲硅油 20、50、100、200、350、500、750、1000、12500 和 30000 系列型号样品进行分析表征。结果: 二甲硅油按照黏度不同可以分为不同的型号, 随着型号的增加, 黏度不断增大, 通过对二甲硅油分子结构的解析发现, 二甲硅油的结构中存在分子交联的现象, 其分子交联的比例与其黏度成正相关。结论: 二甲硅油的黏度是其重要的功能性指标, 二甲硅油的黏度不仅与其聚合度有关, 还与其分子交联的比例有关。

关键词: 二甲硅油; 超高效液相-高分辨质谱; 黏度; 分子交联化

中图分类号: TQ460.4 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2019)07-0774-09
doi:10.16153/j.1002-7777.2019.07.009

On Characterization of Molecular Cross-linking of Dimethicone

Yang Rui, Wang Lulu, Zhao Xin, Xu Kai, Li Hailiang, Wang Jue, Zhang Zhaoyang, Sun Huimin* (National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

Abstract Objective: To analytically characterize the structure of pharmaceutical excipient Dimethicone. **Methods:** UHPLC-HRMS detection was used to analyze the structure of Dimethicone based on molecular ion peak and fragment information provided by high resolution mass spectrometry. Samples of Dimethicone 20, 50, 100, 200, 350, 500, 750, 1000, 12500 and 30000 series numbers were analyzed and characterized by using the data analysis functions of MassHunter mass spectrometer. **Results:** Dimethicone could be classified into different types according to its viscosity. With the increase of the models, the viscosity increases continuously. There was phenomenon of molecular crosslinking in the structure of Dimethicone according to the analysis of the molecular structure of dimethicone. And the proportion of molecular crosslinking was positively correlated with its viscosity. **Conclusion:** The viscosity of Dimethicone is an important functionality-related characteristic. The viscosity of Dimethicone is related not only to its degree of polymerization, but also to the proportion of molecule cross-linking.

Keywords: Dimethicone; UHPLC-MS; viscosity; molecule cross-linking

基金项目: “重大新药创制”科技重大专项“新辅料关键技术研究及产业化生产”专项-“新型注射脂质辅料的产业化及应用的共性关键技术研发和国际化注册”(编号 2018ZX09721002-003)

作者简介: 杨锐, 博士, 副研究员; 研究方向: 药用辅料质量控制; Tel: (010) 67095730; E-mail: yangrui@china.126.com

通信作者: 孙会敏, 博士, 研究员; 研究方向: 药用辅料与包装材料质量控制; Tel: (010) 67095721; E-mail: sunhm@126.com

二甲硅油为二甲基硅氧烷的线性聚合物，含聚合二甲基硅氧烷为97.0%~103.0%。按运动黏度的不同，本品分为20、50、100、200、350、500、750、1000、12500和30000共10个型号^[1]。是一种疏水类的有机硅物料。在药剂制造中作抗水剂、抗黏结剂、润滑剂、脱模(膜)剂、消泡剂、乳剂和乳膏剂基质^[2]。在食品工业、日化工业等各领域也均有应用。有报道通过红外光谱法(IR)测定二甲硅油的含量^[3-11]，其原理是红外光谱主要反映分子中C-H、N-H、O-H基团的倍频和合频振动吸收，用来测定含有C-H、N-H、O-H基团的有机物含量；张庆等采用气相色谱内标法测定其分解产物的形

式，从中测定二甲硅油的含量^[12]，但以上方法都无法对二甲硅油的结构进行精确的表征。

超高效液相色谱-串联质谱法结合了色谱、质谱两者的优点，具有高速、高效、高分辨、微量检测及分析自动化的性能和技术优势，可同时进行定性和定量检测，且检出限低、灵敏度高，对于同时测定多种分子量化合物是一种较好的确证方法^[13]。本文采用超高效液相色谱-串联质谱法发现二甲硅油分子中存在着分子交联现象，二甲硅油分子交联的反应图如图1所示，二甲硅油的交联反应是在二甲硅油合成过程中伴随发生的^[14-15]。

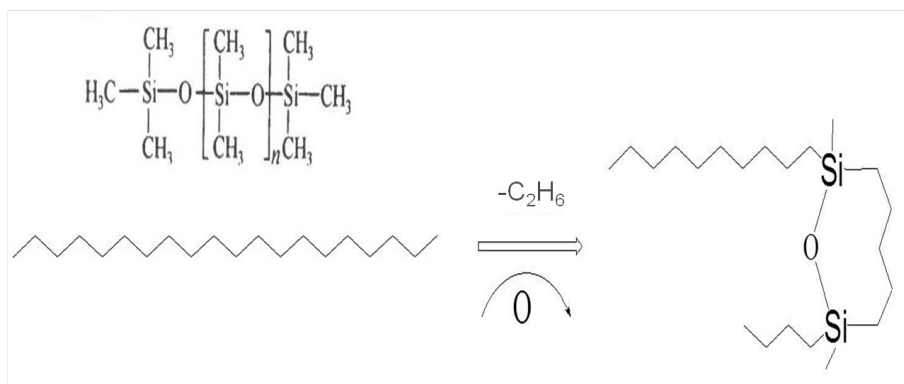


图1 二甲硅油分子交联反应图

二甲硅油是大分子药用辅料，其黏度是关键质量属性指标，二甲硅油的型号就是按照其黏度的不同而区分的，以往认为二甲硅油的黏度主要由其聚合度决定，二甲硅油的聚合度越高其流体的黏度越高，通过高效液相色谱-串联质谱法对不同型号的二甲基硅油分子结构做精确表征发现，二甲硅油的分子结构存在着大量分子交联现象，而且其分子交联比例随着二甲硅油型号的增大而提高，型号100以后的二甲硅油聚合度分布变化不大，而分子交联的比例却大幅度增加，由于大分子交联使得二甲硅油分子流体可能处于一种互相缠绕的网状结构，从而增加了大分子非牛顿流体的黏度，因此，二甲硅油的黏度与其分子交联也有密切的关系。

1 仪器与材料

1.1 仪器

安捷伦1290 (Agilent 1290 Infinity UHPLC-6500 QTOF HRMS)；MassHunter质谱工作站。

1.2 材料和试剂

二甲硅油20、50、100、200、350、500、750、1000、12500和30000系列型号样品(均由阿拉丁试剂有限公司提供，批号分别为190127-201501、190128-201501、190129-201501、190130-201501、190131-201501、190132-201501、190133-201501、190134-201501、190135-201501、190136-201501)；异丙醇、乙酸乙酯、甲醇均为HPLC级；甲酸、乙酸铵均为质谱级。

2 方法

2.1 超高效液相(UHPLC)系统条件

进样量：1 μL；柱温：35℃；流速：0.3 mL·min⁻¹；流动相：A为水(0.2%甲酸+5 mM醋酸铵)-B为甲醇。

2.2 飞行时间质谱(Q-TOF MS)条件

离子模式：ESI，离子极性(polarity)：

ES+; 气体温度: 300℃; 流速: 7 L·min⁻¹; 压力: 35 psi; 鞘燃气温度: 350℃; 气流量: 11 L·min⁻¹; 毛细管电压(+): 4000 V; 质量范围: 100 ~ 3200 m/z; 碰撞电压: 175 V。

2.3 二甲硅油的样品处理及分析

称取二甲硅油20、50、100、200、350、500、750、1000、12500和30000系列型号样品各100 mg, 用异丙醇-乙酸乙酯(30:1)溶解并稀释至10 mL, 制备成二甲硅油浓度约为10 mg·mL⁻¹的样品溶液。

取上述配制的二甲硅油样品溶液, 按照测定条件设置UHPLC和Q-TOF MS的各测定参数, 采集样品中二甲硅油的分子离子和碎片离子信息, 利用MassHunter质谱工作站及数据分析功能对样品进行结构确证, 利用测定的精确质量计算元素组成, 然后用质谱工作站中分子式生成功能(MFG)得出样品各个组分正确的分子式, 综合数据建立个性化的化合物数据库与图谱(PCDL), 在PCDL谱库中利用分子式检索功能(FBF)对样品中的分子离子峰进行鉴定。

3 结果

3.1 二甲硅油系列组成信息

二甲硅油系列型号的黏度、聚合物分布、交联化比例等组成信息见表1。二甲硅油经过交联, 分子式从原先的C₆H₁₈O₂Si₂[C₂H₆O₂Si]_n失去2个甲基后, 又从环境中得到1个氧原子, 变成了



表1 二甲硅油系列组成信息

型号名称	黏度 / (mm ² ·S ⁻¹)	聚合度分布范围	交联化比例 / %
二甲硅油 20	20	7 ~ 26	2
二甲硅油 50	51	9 ~ 32	10
二甲硅油 100	102	10 ~ 34	25
二甲硅油 200	218	13 ~ 33	33
二甲硅油 350	342	5 ~ 33	50
二甲硅油 500	529	9 ~ 30	57
二甲硅油 750	778	8 ~ 32	60
二甲硅油 1000	1004	8 ~ 32	89
二甲硅油 12500	14159	5 ~ 30	97
二甲硅油 30000	33898	5 ~ 33	98

3.2 二甲硅油系列质谱结构表征

二甲硅油20主要以正离子模式电离, 质谱解析表明在含铵盐的流动相体系下电离加合形式主要以[M+NH₄]⁺形式存在, 二甲基硅氧烷聚合分布n=7~26。二甲基硅氧烷聚合度呈正态分布, 聚合度在12时达到峰值, 分子交联化程度很低, 分子交联比例为2%, 见图2。

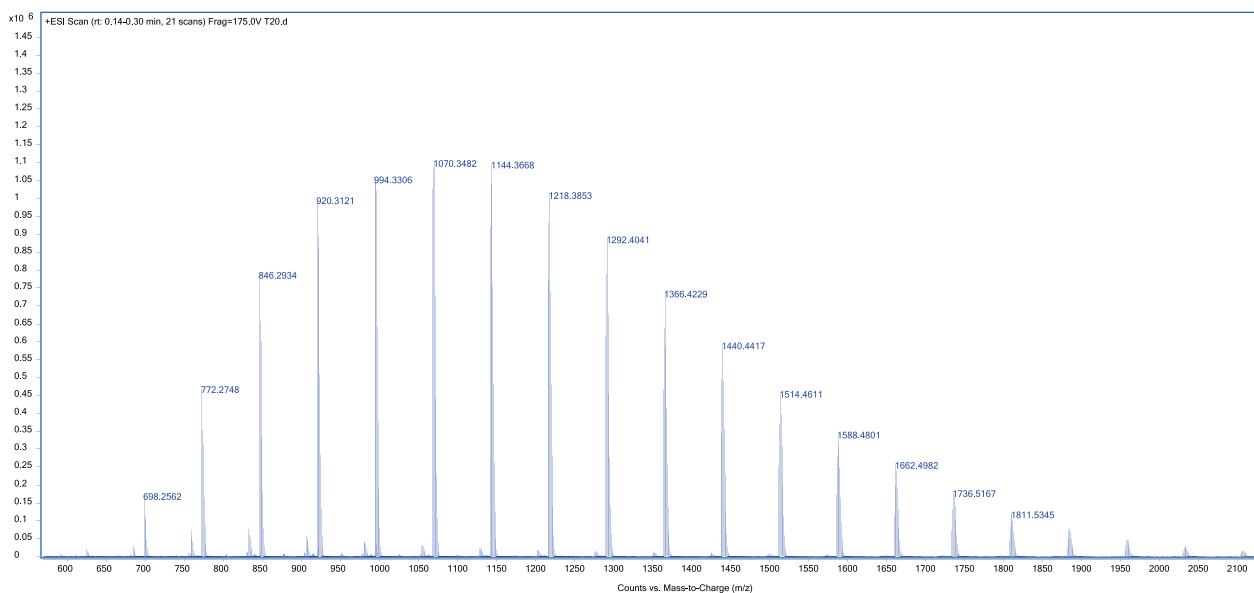


图2 二甲硅油20质谱解析表征结果

二甲硅油50质谱解析表明在含铵盐的流动相体系下电离加合形式主要以 $[M+NH_4]^+$ 形式存在, 二甲基硅氧烷聚合分布 $n=9 \sim 32$ 。聚合度 n 向高值方向变

化, 在16时达到峰值, 同时出现少量分子交联化产物, 黏度增加, 分子交联比例为10%, 见图3。

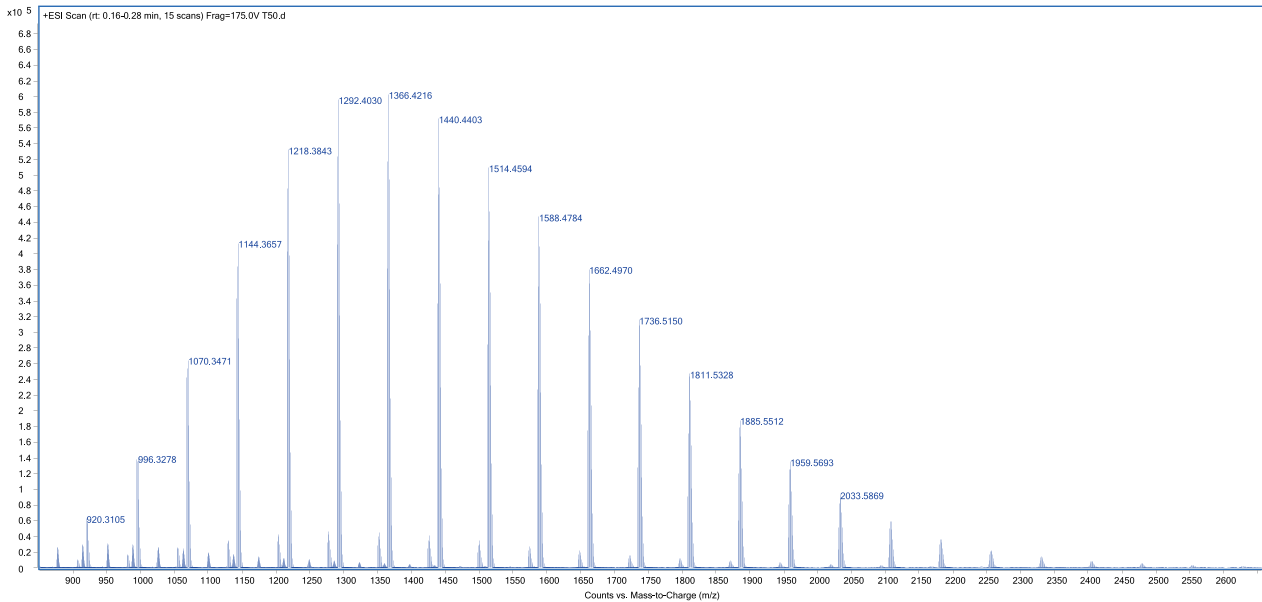


图3 二甲硅油50质谱解析表征结果

二甲硅油100质谱解析表明在含铵盐的流动相体系下电离加合形式主要以 $[M+NH_4]^+$ 形式存在, 二甲基硅氧烷聚合分布 $n=10 \sim 34$, 聚合度分布变化较

小, 但分子交联化进一步增加, 黏度加大, 分子交联比例为25%, 见图4。

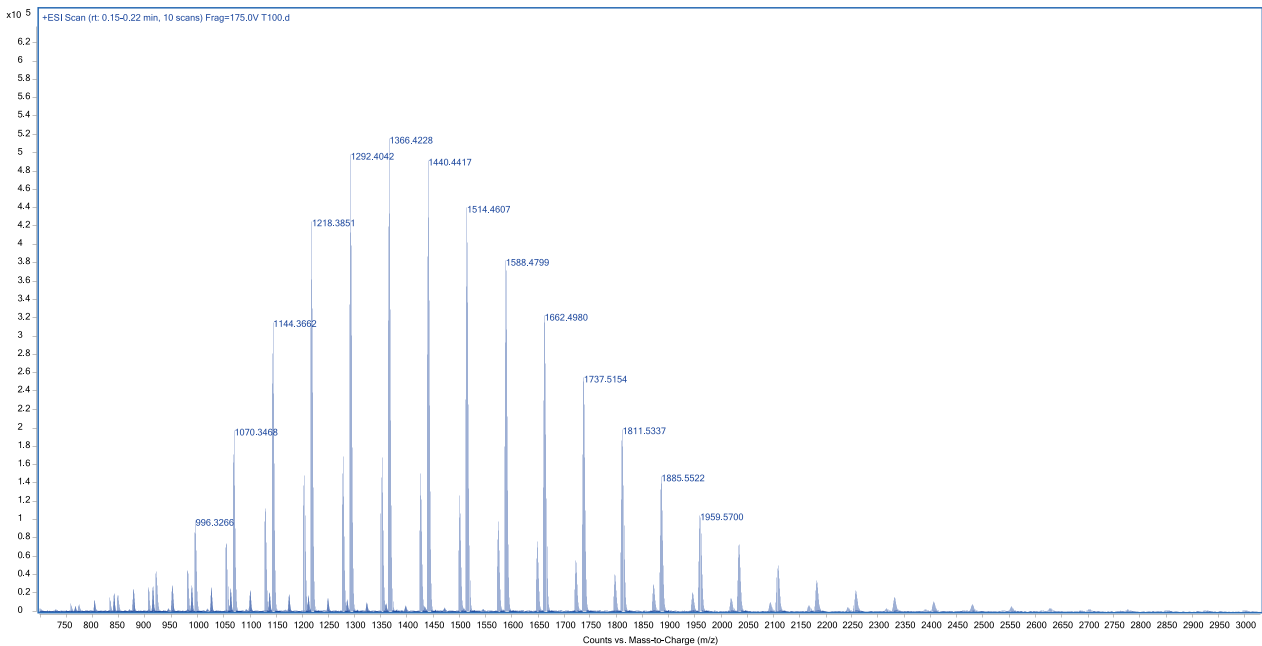


图4 二甲硅油100质谱解析表征结果

二甲硅油200质谱解析表明在含铵盐的流动相体系下电离加合形式主要以一价电荷离子 $[M+NH_4]^+$ 和二价电荷离子 $[M+2NH_4]^{2+}$ 形式存在, 二

甲基硅氧烷聚合分布 $n=13 \sim 33$; 去二甲基交联化 $[M-C_2H_6+O]$, 聚合度分布变化较小, 分子交联化程度进一步提高, 分子交联比例为33%, 见图5。

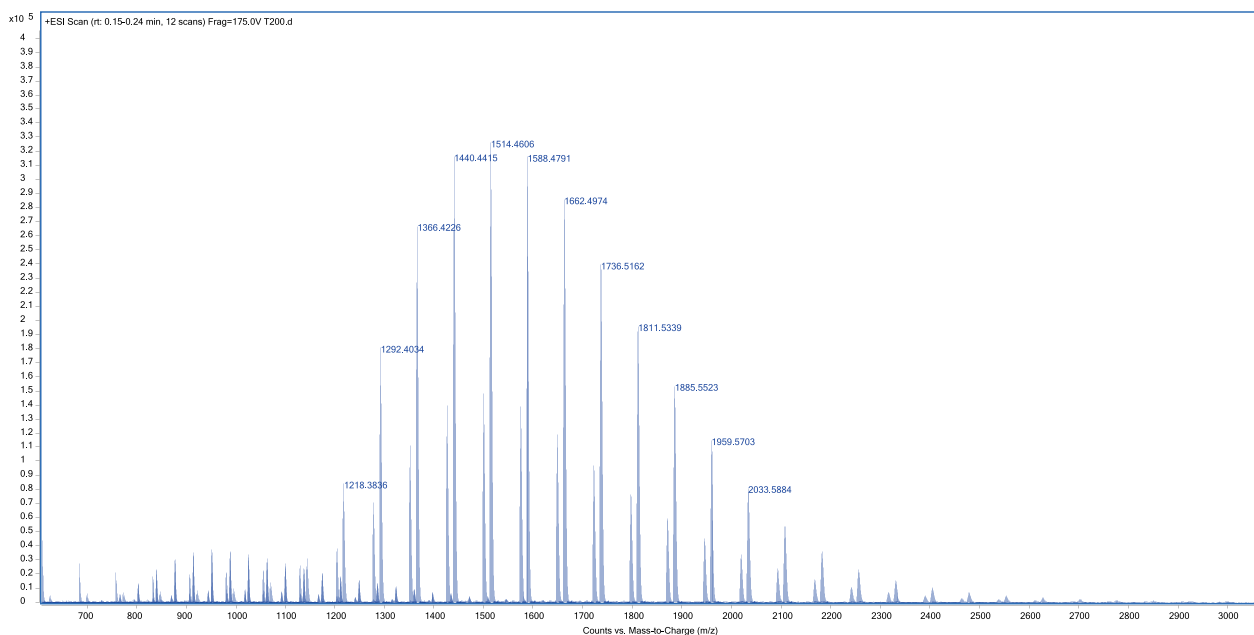


图5 二甲硅油200质谱解析表征结果

二甲硅油350质谱解析表明在含铵盐的流动相体系下电离加合形式主要以 $[M+NH_4]^+$ 形式存在，二

甲基硅氧烷聚合分布 $n=5 \sim 33$ ；低聚合度的分子交联化程度高，分子交联比例为50%，见图6。

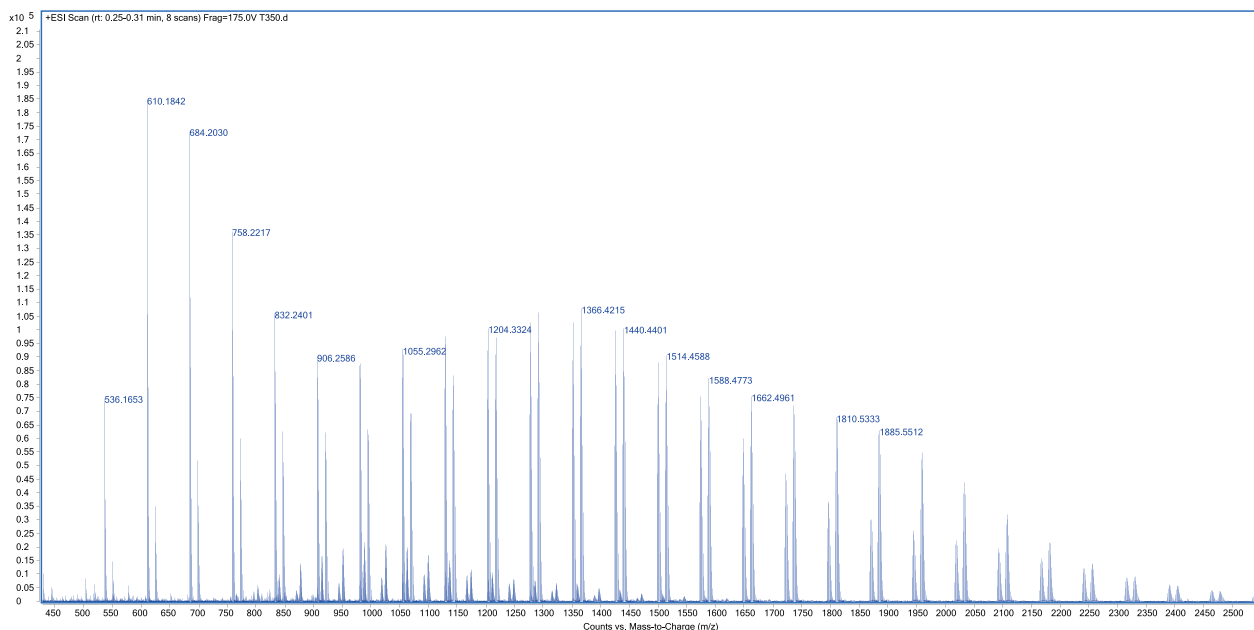


图6 二甲硅油350质谱解析表征结果

二甲硅油500质谱结果表明二甲基硅氧烷聚合分布 $n=9 \sim 30$ ，聚合度分布没有变化，但分子交联

化程度显著增高，分子交联比例为57%，见图7。

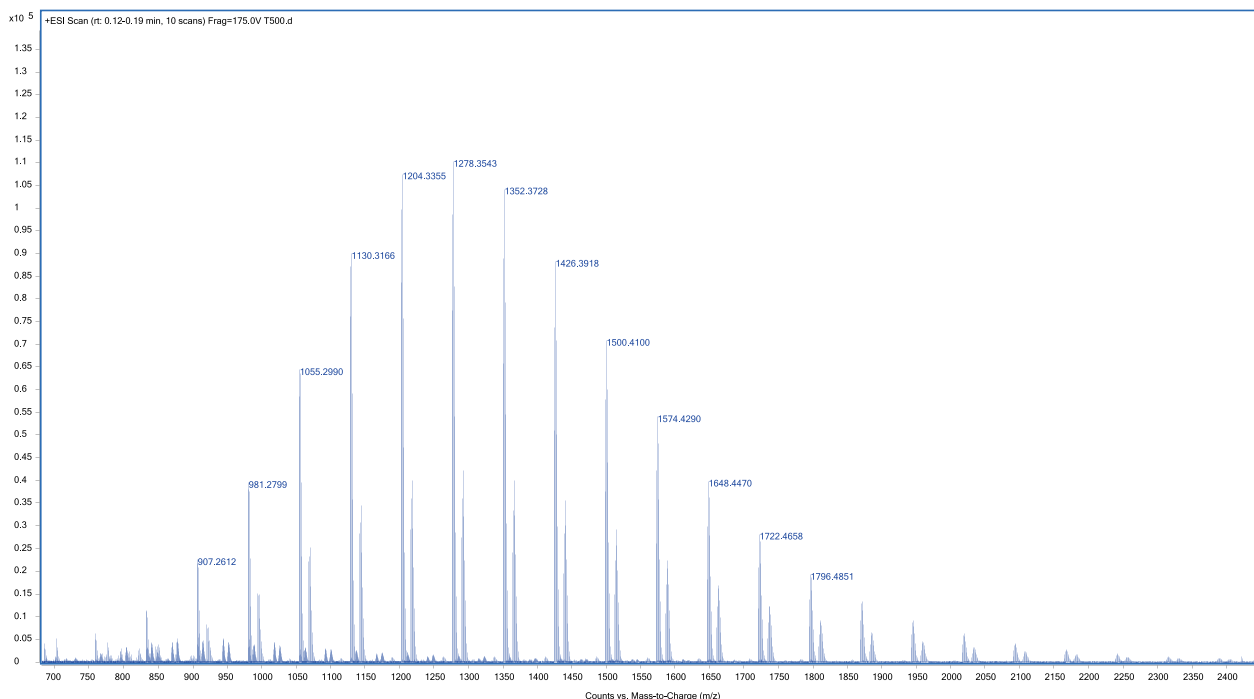


图7 二甲硅油500质谱解析表征结果

二甲硅油750质谱结果表明二甲基硅氧烷聚合分布 $n=8 \sim 32$ ；与500相比接近，交联化比例有小幅提高，分子交联比例为60%，见图8。

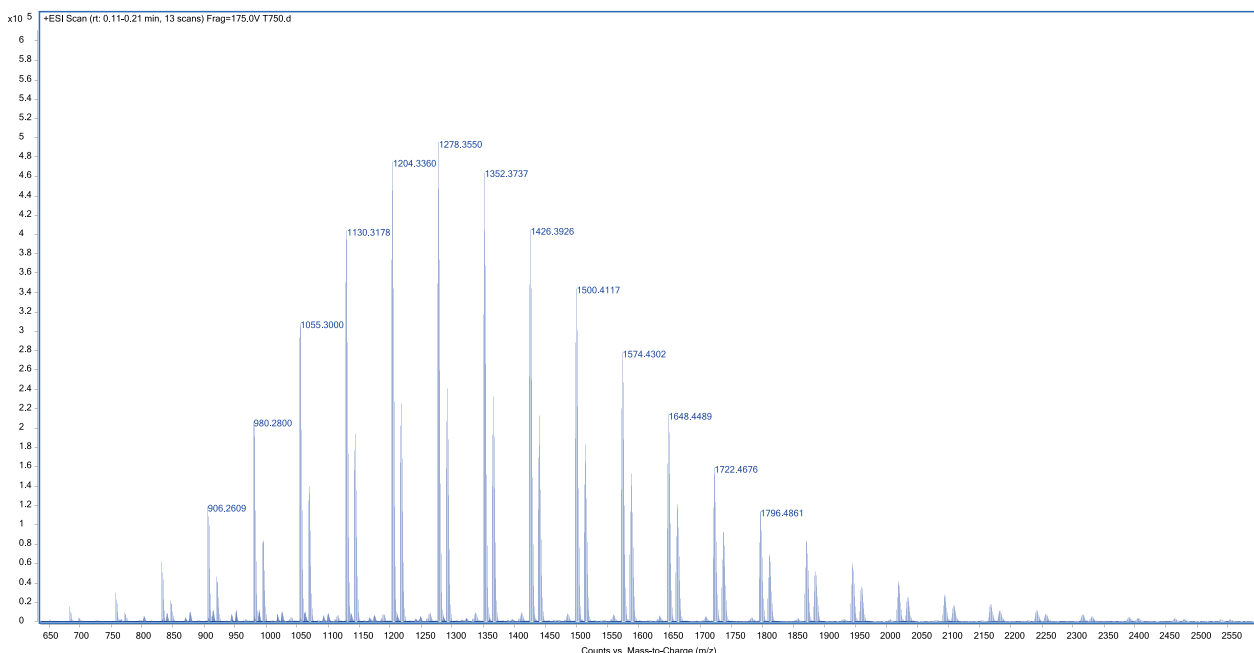


图8 二甲硅油750质谱解析表征结果

二甲硅油1000质谱结果表明二甲基硅氧烷聚合分布 $n=8 \sim 32$ ；分子交联化程度成为主要分布形式，未交联化比例进一步降低，分子交联比例为89%，见图9。

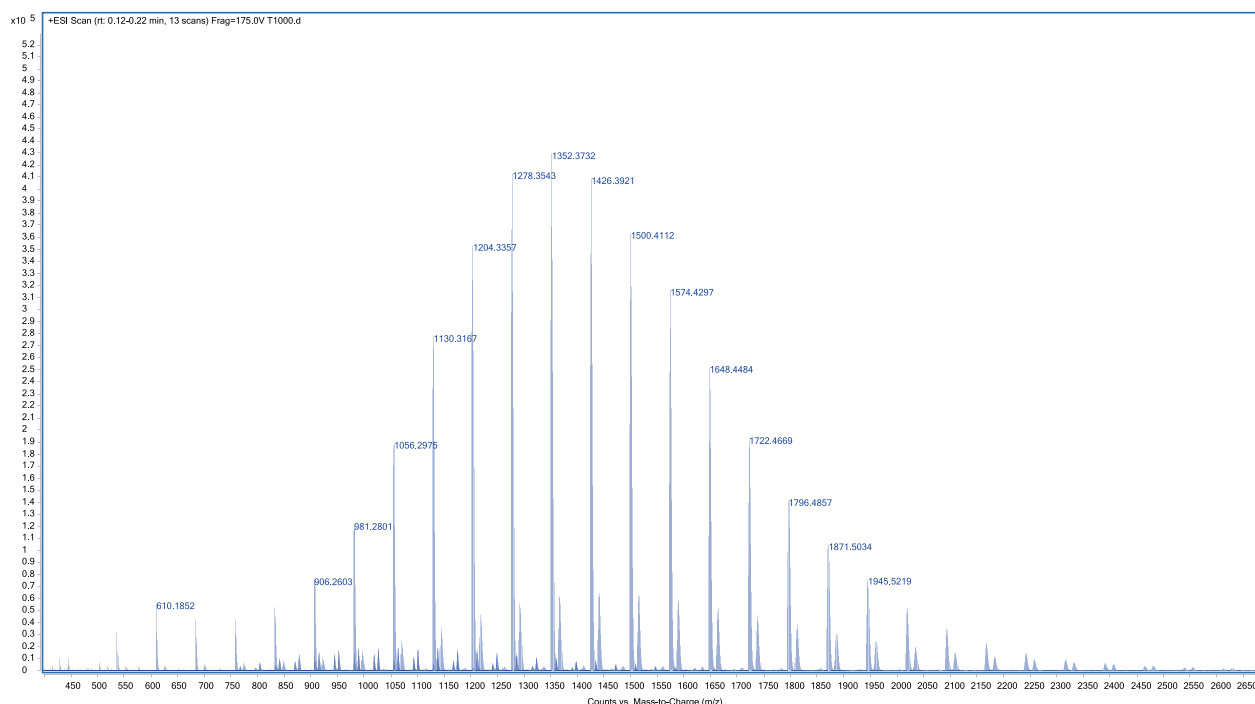


图9 二甲硅油1000质谱解析表征结果

二甲硅油12500质谱结果显示几乎未检出未交联的二甲基硅氧烷聚合分布 $n=5 \sim 30$, 分子交联比例为97%, 见图10。

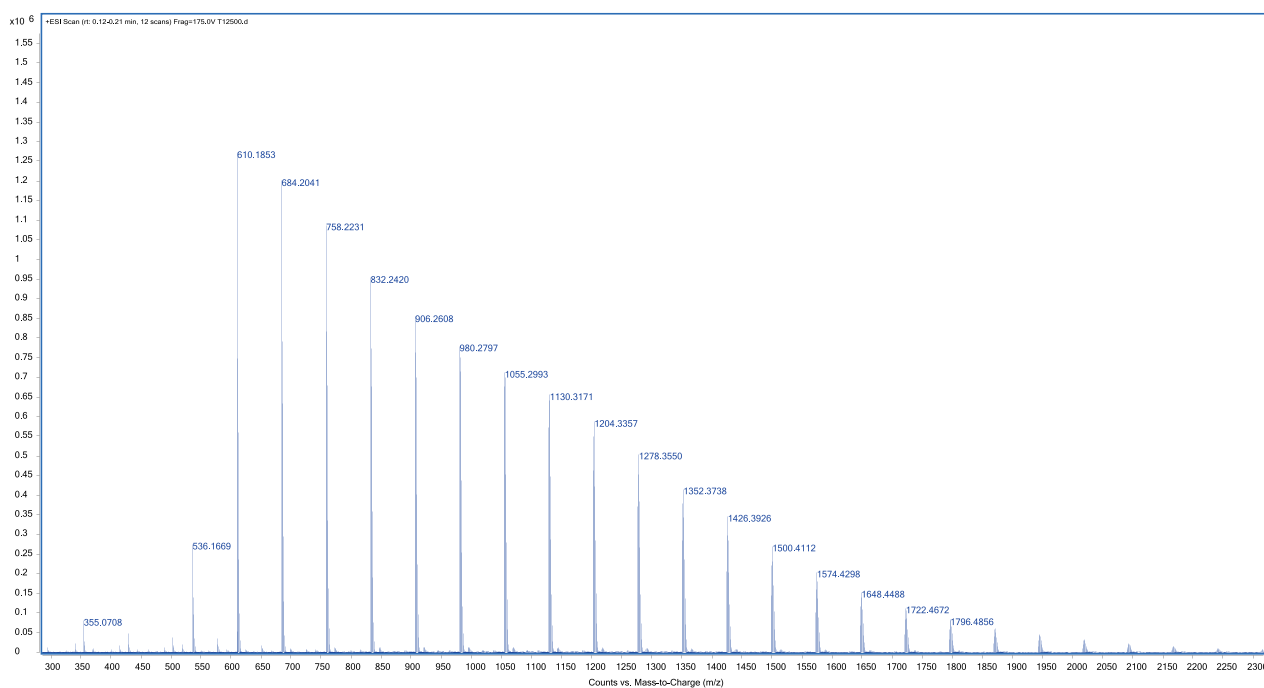


图10 二甲硅油12500 质谱解析表征结果

二甲硅油30000质谱结果显示几乎未检出聚合二甲硅油分子, 二甲基硅氧烷聚合分布 $n=5 \sim 33$, 分子交联比例增加到98%, 见图11。

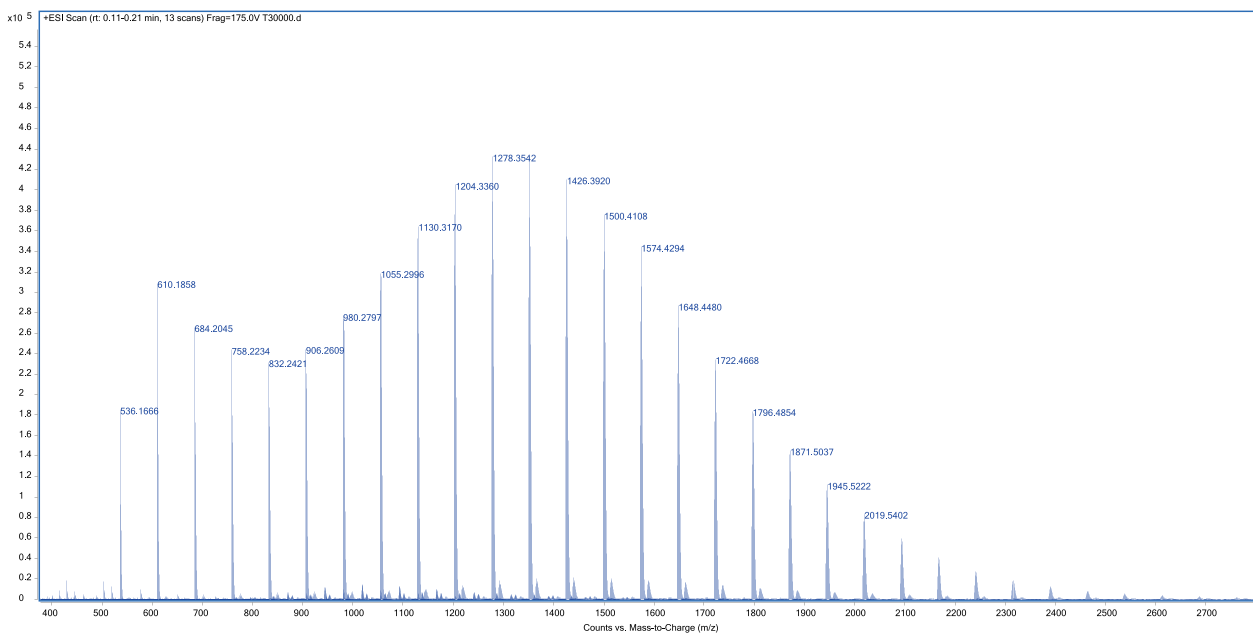


图11 二甲硅油30000质谱解析表征结果

4 讨论

《中华人民共和国药典》2015年版四部二甲硅油按照其黏度的不同，将二甲硅油分为了20、50、100、200、350、500、750、1000、12500和30000共10个型号，以往的观点认为二甲硅油的黏度是由其聚合度确定的，二甲硅油的聚合度越高，分子量越大，其黏度越大。但通过高分辨质谱结果可以看出二甲硅油的黏度不仅与其分子量有关，还与其分子交联的比例有关，特别是二甲硅油型号100以后的聚合度分布变化不再增加，但其分子交联的比例却不断增加，比如二甲硅油100的聚合度为10~34，而二甲硅油500的聚合度为9~30，两个型号的聚合度差别不大，但是交联比例却差别较大，二甲硅油100的交联比例为25%，而二甲硅油500的交联比例为57%，可以看出黏度与交联比例关系更大，原因可能是由于非牛顿高分子流体中分子通过交联，存在互相缠绕的现象，从而增加了流体的黏度，因此，对大分子药用辅料的结构进行精确的表征，是控制其质量的重要方法。

参考文献：

[1] 中华人民共和国药典：四部[S]. 2015：453-454.
 [2] R.C.罗, P.J.舍斯基, P.J.韦勒. 药用辅料手册[M]. 北京：化学工业出版社，2005.
 [3] 杨婉花, 张芳华. 红外光谱法测定硅酮二号凝胶中二甲

硅油的含量[J]. 中国药师, 2010, 13(21): 1621-1622.

[4] 于宏伟, 解立斌, 白良魁, 等. 硅氧树脂变温傅里叶变换衰减全反射红外光谱研究[J]. 精细石油化工进展, 2015, 16(4): 54-57.
 [5] 严拯宇, 艾小霞, 唐璐, 等. 红外分光光度法测定二甲硅油含量[J]. 中南药学, 2015, 13(2): 180-187.
 [6] C Laugel, P Rafidison, G Potard, et al. Modulated Release of Triterpenic Compounds from a O/W/O Multiple Emulsion Formulated with Dimethicones: Infrared Spectrophotometric and Differential Calorimetric Approaches[J]. Journal of Controlled Release, 2000, 63(1-2): 7-10.
 [7] 江秋迟, 胡磊, 胡建国. 红外分光光度法测定硅酮二号凝胶中二甲硅油含量[J]. 药学实践杂志, 2011, 29(3): 212-215
 [8] 杨婉花, 张芳华. 红外光谱法测定硅酮二号凝胶中二甲硅油含量[J]. 中国药师, 2010, 13(11): 1621-1622.
 [9] 冯光. 红外分光光度法测定二甲硅油片中二甲硅油的含量[J]. 药物分析杂志, 2013, 33(9): 1621-1623.
 [10] 田翠翠, 罗永煌, 张贺, 等. IR测定复方枸橼酸阿罗维林软胶囊中的二甲硅油[J]. 光谱实验室, 2012, 29(1): 443-448.
 [11] 徐新元, 陈祝康, 刘倩, 等. 傅里叶红外测定二甲硅油滴剂中二甲硅油的含量[J]. 药物分析杂志, 1999, 19(2): 126-127.

- [12] 张庆, 张广明, 刘孟妮, 等. 二甲硅油乳剂中二甲硅油含量测定[J]. 中国保健营养, 2015, 9(11): 272-273.
- [13] 廉慧锋, 赵笑天, 王蓉珍, 等. 超高效液相色谱-串联质谱法同时测定玉米、花生、麦仁中的九种真菌毒素[J]. 食品科学, 2010, 20(31): 360-366.
- [14] 陈明, 王昌尧, 朱剑华, 等. 强酸性阳离子交换树脂催化合成二甲基硅油的研究[J]. 有机硅材料, 2013, 27(1): 25-28.
- [15] 杜斌, 陈海平, 徐海露, 等. 药用级二甲基硅油的合成研究[J]. 有机硅材料, 2018, 32(2): 128-131.

(收稿日期 2019年3月27日 编辑 王雅雯)