基于色谱、核磁共振和质谱法研究聚多卡醇的热氧降解

马壹文，厉孝广，贾幼智*，潘红娟*

（中国医药工业研究总院上海医药工业研究院，先导物成药性研究全国重点实验室，上海 201203）

摘要：为探究聚多卡醇（**1**）的热氧降解途径，在 60 ℃的热氧环境中对 **1** 进行破坏性试验，分析其组分分布和降解产物含量的变化。利用核磁共振波谱法解析降解产物结构，并用液相色谱－静电场轨道阱质谱联用技术对降解产物进行归属。初步推测热氧条件下可产生 12 种非挥发性降解产物，其中主要降解产物为聚乙二醇和一种烷氧基甲酸酯，还包括 3 种聚乙二醇类似物，甲酸酯、半缩醛、过氧醇和多种链内酯，并提出 **1** 热氧破坏降解的可能途径和影响因素。该研究为 **1** 的杂质研究奠定了基础，同时也为其生产工艺、贮存条件及质量标准的完善提供了一定的参考依据。

关键词：聚多卡醇；硬化剂；表面活性剂；热降解；氧化降解；降解产物

中图分类号：R917；R543.6　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2025)04-0505-14

引用：马壹文，厉孝广，贾幼智，等．基于色谱、核磁共振和质谱法研究聚多卡醇的热氧降解［J］．中国医药工业杂志，2025, 56(4): 505-518．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.04.011

Investigation of the Thermo-oxidative Degradation of Polidocanol by Chromatography, NMR and Mass Spectrometry

MA Yiwen, LI Xiaoguang, JIA Youzhi*, PAN Hongjuan*

(*National Key Lab. of Lead Druggability Research, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: To investigate the thermal oxidative degradation pathway of polidocanol(**1**), a destructive test was conducted in a thermo-oxidative environment of 60 ℃ to analyze the changes in its component distribution and degradation product content. The nuclear magnetic resonance spectroscopy was used to analyze the structure of degradation products, and liquid chromatography/electrostatic field orbital trap mass spectrometry was employed to assign the degradation products. The results showed that 12 non-volatile degradation products could be generated under thermo-oxidative conditions. Besides polyethylene glycol, the main degradation products were inferred as an alkoxyformate, three polyethylene glycol analogs, formates, hemiacetals, hydroperoxides, and several in-chain esters. Moreover, a possible thermo-oxidative degradation pathway of **1** was proposed, along with factors influencing the degradation. The results lay a foundation for impurity research on **1** and provide a reference for improving its manufacturing process, storage and specification.

Key Words: polidocanol; sclerosing agent; surfactant; thermal degradation; oxidative degradation; degradation product

聚多卡醇（polidocanol，**1**），又名聚桂醇、乙氧硬化醇，是一种多分散的月桂醇聚氧乙烯醚混合物，分子式为 $C_{12}H_{25}(OCH_2CH_2)_nOH$，聚合度平均数 n 为 9，化学结构如图 1 所示。**1** 作为活性成分是目前国内外应用最广泛且安全、有效的清洁型硬化剂，在临床上主要应用于硬化治疗血管瘤、脉管畸形和化脓性肉芽肿等疾病[1]。作为非离子表面活性剂，**1**

收稿日期：2024-05-06

作者简介：马壹文（1995—），女，硕士研究生，助理研究员，专业方向：药品质量控制。

通信作者：贾幼智（1978—），女，副研究员，硕士生导师，从事药品质量研究与开发。

E-mail：jiayouzhi@sinopharm.com

潘红娟（1976—），女，研究员，硕士生导师，从事药品质量控制研究及新技术和新方法在药物分析上的应用研究。

E-mail：panhongjuan@sinopharm

是对皮肤刺激性小，能与多种表面活性剂复配，还被应用于乳膏剂、喷雾剂等剂型中，起到乳化、增溶、润湿和分散等作用。组分分布及聚合度是聚合物的功能性指标，其大小直接关系到产品质量。YU等[2]报道单分散的**1**比多分散结构的**1**对人脐静脉内皮细胞（human umbilical vein endothelial cells，HUVEC）具有更强的细胞毒性，且对小鼠成纤维细胞（L929细胞）的毒性更低。这意味着不同聚合度及组分分布决定了**1**的有效性和安全性。

1收载于EP 11.0、英国药典（British Pharmacopoeia，BP）2024和《日本药局方》（Japanese pharmacopoeia，JP）18中，USP和ChP目前尚未收载，但均公示了征求意见稿。美国《药典论坛》（*Pharmacopeial Forum*，PF）将**1**经硅烷化后采用GC-氢火焰离子化检测器（flame ioization detector，FID）法分析其含量和相关杂质，并对组分分布及聚合度进行检查。EP 11.0采用^{13}C NMR法测定主成分中脂肪碳链的长度与氧乙烯基聚合度。**1**无紫外吸收，ChP公示稿中采用HPLC-示差折光检测器（differential refractive index detector，RID）法测定**1**的含量，暂未对平均聚合度或组分分布进行检查。

氧乙烯基聚合物容易发生自由基介导的氧化反应，随着贮存温度的增加，降解速率增加[3—4]。文献[5]对比了不同工艺制备的**1**在60 ℃下的稳定性，结果显示其热稳定性差异大，部分工艺的产物在60 ℃加速10 d后，最大未知单杂达13%，含量由97.5%降至66%，无法满足原料药稳定性要求。

在目前的各国药典及文献研究中，仅美国PF对**1**的挥发性降解产物甲酸、乙酸、甲醛和乙醛进行了控制，而非挥发性降解产物均无报道。本研究通过模拟**1**的热氧降解过程，基于色谱方法分析其降解行为，采用核磁和液质联用方法对降解产物结构进行定性分析，并对降解机制进行探究，以期为**1**的质量控制研究提供参考。

1　仪器与试药

Trace 1610型气相色谱仪（配置PTV、FID）、Ultimate 3000型液相色谱仪、Q Exactive Plus型高分辨质谱仪、iCAP-Q型电感耦合等离子体质谱仪（美国Thermo Fisher Scientific公司）；600 MHz型核磁共振波谱仪（PABBO型双共振宽带探头，德国Bruker公司）；XS205型十万分之一电子天平（瑞士Mettler Toledo公司）。

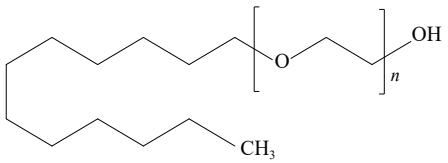


图1　1的化学结构（*n*=9）

Fig.1　Chemical Structure of **1**（*n*=9）

1原料药（编号A，含量≥95%，用于降解试验；编号B、D、E，含量≥95%，用于样品对比；编号C，含量≥80%，用于样品对比）；PEG 1k对照品［安捷伦科技（上海）有限公司，含量100%，相对分子质量1 000，批号0006415097］；月桂醇（上海安耐吉化学有限公司，含量98.2%，批号DQ6REE4U）；1%三甲基氯硅烷（trimethylchlorosilane，TMCS）的*N*,*O*-双（三甲基硅基）三氟乙酰胺溶液（上海麦克林生化科技有限公司）；氘代氯仿（上海泰坦科技股份有限公司）；甲醇、乙腈、二氯甲烷为色谱纯，硝酸为优级纯，水为超纯水。

2　方法与结果

2.1　试验条件

2.1.1　液相色谱条件

色谱柱 Phenomenex Gemini C_{18}柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 甲醇、乙腈和水（体积比68∶20∶12），等度洗脱；流速1.0 mL/min；柱温35 ℃；检测器RID；检测温度30 ℃；进样量10 μL。

2.1.2　高分辨质谱参数

离子源 大气压化学电离（atmospheric pressure chemical ionization，APCI），正离子扫描模式；辅助气加热温度350 ℃；离子传输管温度320 ℃；鞘气流速35 mL/min；辅助气15 L/min；采集方式 Full MS/ddMS^2；扫描范围 *m/z* 100～1 500；MS^{1}分辨率140 000，MS^{2}分辨率35 000。

2.1.3　核磁共振参数

脉冲序列 zgig30、zg30、deptsp135、hsqcedetgp和hmbcgpndqf；探头温度298 K；采样次数2 048、2 048、256、8和16；zgig30延迟弛豫时间3 s。

2.1.4 组分分布色谱条件

色谱柱 Agilent CP-SimDist 柱（10 m×0.53 mm×0.17 μm）；柱温 程序升温，起始温度为 50 ℃，以 10 ℃/min 的速率升温至 400 ℃，维持 15 min；进样口温度 起始温度 50 ℃，以 50 ℃/min 的速率升至 350 ℃；检测器 FID；检测器温度 400 ℃；载气 高纯氦气 (He)，恒压 55.16 kPa(8 psi)；氢气流速 40 mL/min；空气流速 400 mL/min；尾吹气流速 30 mL/min；进样量 2 μL；分流比 5 ∶ 1。

2.2 溶液配制

溶液①：取 **1** 适量，精密称定，用流动相溶解并稀释，制成每 1 mL 含 **1** 约 10 mg 的溶液，作为液相色谱及质谱供试品溶液。

溶液②：取 **1** 适量，精密称定，用氘代氯仿溶解并制成每 1 mL 含 **1** 约 200 mg 的溶液，作为 NMR 供试品溶液。

溶液③：取 **1** 适量，精密称定，用二氯甲烷溶解并定量稀释制成每 1 mL 含 **1** 约 5 mg 的贮备液，精密量取 300 μL 置进样小瓶中，再加入含 1% TMCS 的 *N*,*O*-双（三甲基硅基）三氟乙酰胺 300 μL，涡旋 3 min，室温振荡 30 min，用于组分分布试验分析。

2.3 热氧降解试验

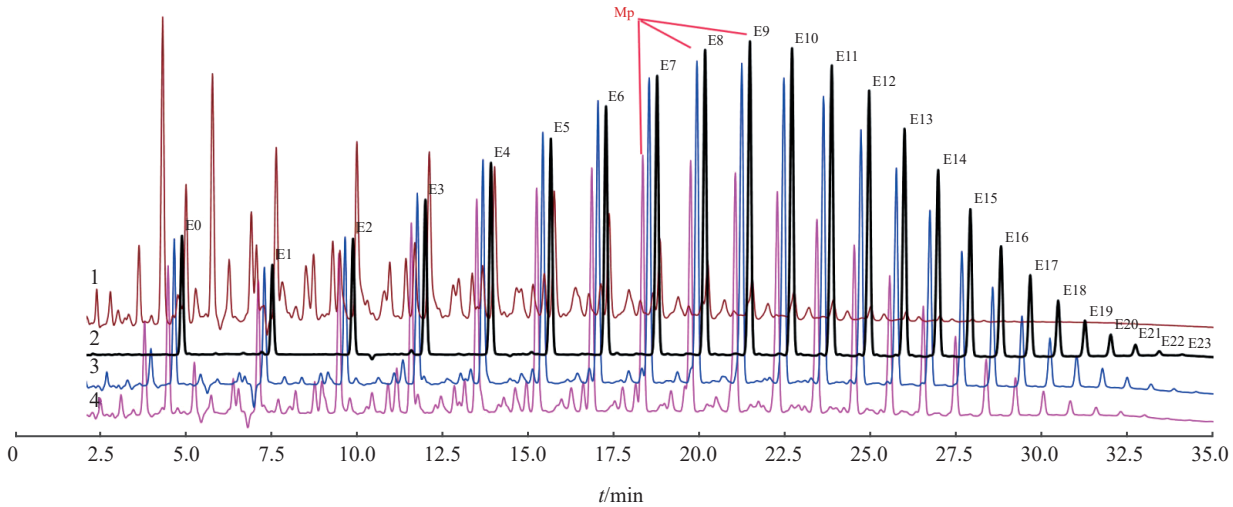
将 **1** 原料药敞口于 60 ℃下放置，分别于 7、15、30 d 时取样，同步采用充氮保护作为对照组样品试验。观察外观变化、对组分分布和含量进行测定。

2.3.1 外观

外观显示，高温、敞口条件下，**1** 由无色透明逐渐转为淡褐色，随着时间的变化，颜色逐渐加深；而充氮保护对照组，**1** 外观未见明显变化。

2.3.2 组分分布

取热氧降解试验样品，按“**2.2**”项下溶液③的方法配制溶液，按“**2.1.4**”项下组分分布色谱条件测定。结果（图 2）显示，随着降解试验时间的延长，组分分布发生了明显改变。高斯分布逐步前移，分布中心逐渐由 E9 转移至 E7；30 d 后形成以 E2 为中心的单侧高斯分布形态，分布由 1 → 24 变成 1 → 15，E16 以上组分完全降解消失。以峰面积归一化法计算各组分的百分含量，并通过各组分聚合度计算平均聚合度。30 d 内平均聚合度逐渐减小，0、7、15、30 d 的平均聚合度依次为 9.2、7.5、6.3、2.4。数均和重均分子量逐渐下降，PDI 由 1.08 逐渐扩散至 1.21，分布变宽。



1—30 d；2—0 d；3—7 d；4—15 d。

E_0 ～ E_{23}—**1** 的各组分，指具有 0 ～ 23 个聚合度的月桂醇聚氧乙烯醚；Mp—分布中心。

图 2 1 的组分分布

Fig.2 Oligomer Distribution of **1**

2.3.3 降解产物的液相色谱分析

取热氧降解样品和充氮对照样品，分别按“**2.2**”项下溶液①的方法配制溶液，按“**2.1.1**”项下色谱条件进样测定，以峰面积归一化法进行定量。结果如表 1 和图 3 所示。**1** 未破坏前经对照品色谱定位，主要杂质为 PEG 和月桂醇，**1** 热氧降解样品和充氮对照样品中除 PEG 和月桂醇外，均同时存在 5 个明显的未知峰。随着放置时间增加，“PEG”和 8 号峰含量明显增加，其中热氧降解样品杂质含量明显高于充氮对照组。对比对照组 7 d、15 d 和 30 d 的测得结果，充氮后 **1** 的降解速率明显减缓；同时 PEG 峰对称性变差（拖尾因子由 1.03 增加至 1.29），推测有 PEG 类似物共流出。6 号峰在 **1** 主峰前形成“台阶峰”，与 **1** 的分离效果差（分离度仅为 0.9），说明有类似物共流出。热氧降解 30 d 的样品破坏过度，本研究不进行评价。

2.4 降解产物的定性分析

2.4.1 NMR 结构分析

取热氧降解试验样品，按“**2.2**”项下溶液②的方法配制溶液，按“**2.1.3**”项下核磁共振条件测定。结果如图 3 ～ 5 和表 2 所示。

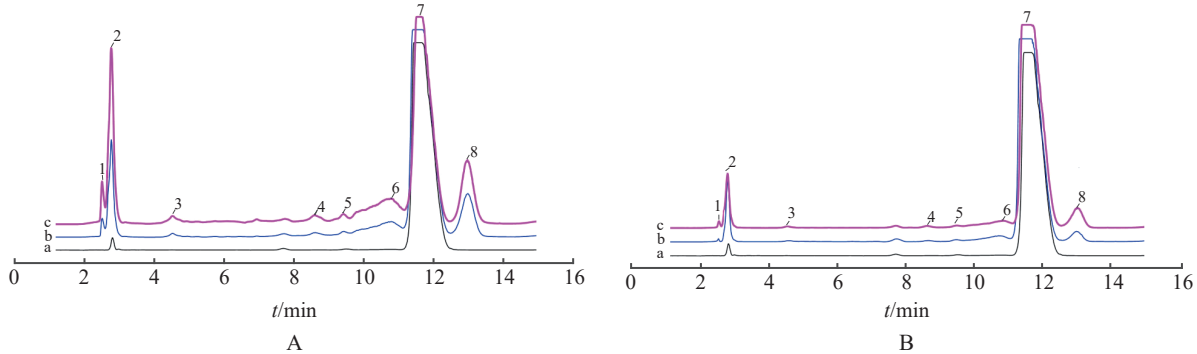
1 的 ^{1}H NMR（600 MHz, $CDCl_3$）δ: 0.83（t, *J*=6.79 Hz, 3H）, 1.15 ～ 1.34（m, 18H）, 1.52（m, 2H）, 3.40（t, 2H）, 3.52 ～ 3.65（m, 4*n*-2H）, 3.66（m, 2H）; ^{13}C NMR（600MHz，$CDCl_3$）δ: 14.33, 22.97, 26.40, 29.39 ～ 30.52, 32.23, 61.52, 70.01 ～ 71.36, 71.64, 73.03。

1 热氧降解后的 NMR 谱图中产生明显杂峰：① 脂肪链区部分［^{1}H NMR δ: 1.35（m）, 2.11（m）; ^{13}C NMR δ: 25.16, 34.29］，提示部分降解产物脂肪链

表 1 降解产物的液相色谱分析

Tab.1 Analysis of Degradation Products by HPLC

编号	相对保留时间	0 d	热氧降解组 /%		充氮对照组含量 /%		
			7 d	15 d	7 d	15 d	30 d
1	0.23	—	0.62	1.39	0.11	0.22	0.32
2	0.25	0.84	7.65	14.07	4.65	4.71	5.53
3	0.41	—	0.46	0.93	0.12	0.17	0.22
4	0.76	—	0.47	1.14	0.18	0.26	0.54
5	0.84	0.17	0.24	0.59	0.16	0.14	0.22
6	0.95	—	2.16	3.70	0.93	1.06	3.57
7	1.00	96.93	76.48	61.16	89.30	86.86	83.98
8	1.15	—	9.39	13.59	2.03	3.72	4.38



a—0 d；b—7 d；c—15 d。

1—杂质 A；2—杂质 B（PEG）、杂质 C 和杂质 D；3—杂质 E；4—杂质 F；5—杂质 G（月桂醇）；6—杂质 H、I、J、K；7—**1**；8—杂质 L。

图 3 **1** 热氧降解试验中受试样品（A）与对照样品（B）的液相色谱对比图

Fig.3 Comparative HPLC Chromatograms of Test Sample（A）and Control Sample（B） in the Thermo-oxidative Degradation Test of **1**

可能连接氧原子，由于吸电子效应使相邻质子或碳原子向低场区移动；②聚氧乙烯区［^{1}H NMR δ: 3.7 ～ 5.5(m), 7.88(s); ^{13}C NMR δ: 59.0, 95.5, 155 ～ 180］，推测产生了含羰基的降解产物。

甲酸酯（结构 A 和 B）：甲酸酯为 **1** 的主要降解产物。异核单量子相干谱（heteronuclear single quantum coherence spectroscopy，HSQC）分析结果显示，低场区 δ 160.77 和 δ 160.66 的叔碳与 δ 7.88 质子相关，证明含 2 种甲酸酯结构，峰面积比例约为 10 ∶ 1(A ∶ B)。异核多键相关谱（heteronuclear multiple bond correlation spectroscopy，HMBC）分析结果进一步证明，其与 δ 4.09、δ 5.08 存在相关性。

亚甲二氧基（结构 C）：HSQC 和无畸变极化转移增强（distortionless enhancement by polarization transfer，DEPT）结果显示，δ 4.64 为亚甲基，且连接 2 个吸电子基团，根据 **1** 的结构推断，该片段属于亚甲二氧基结构。

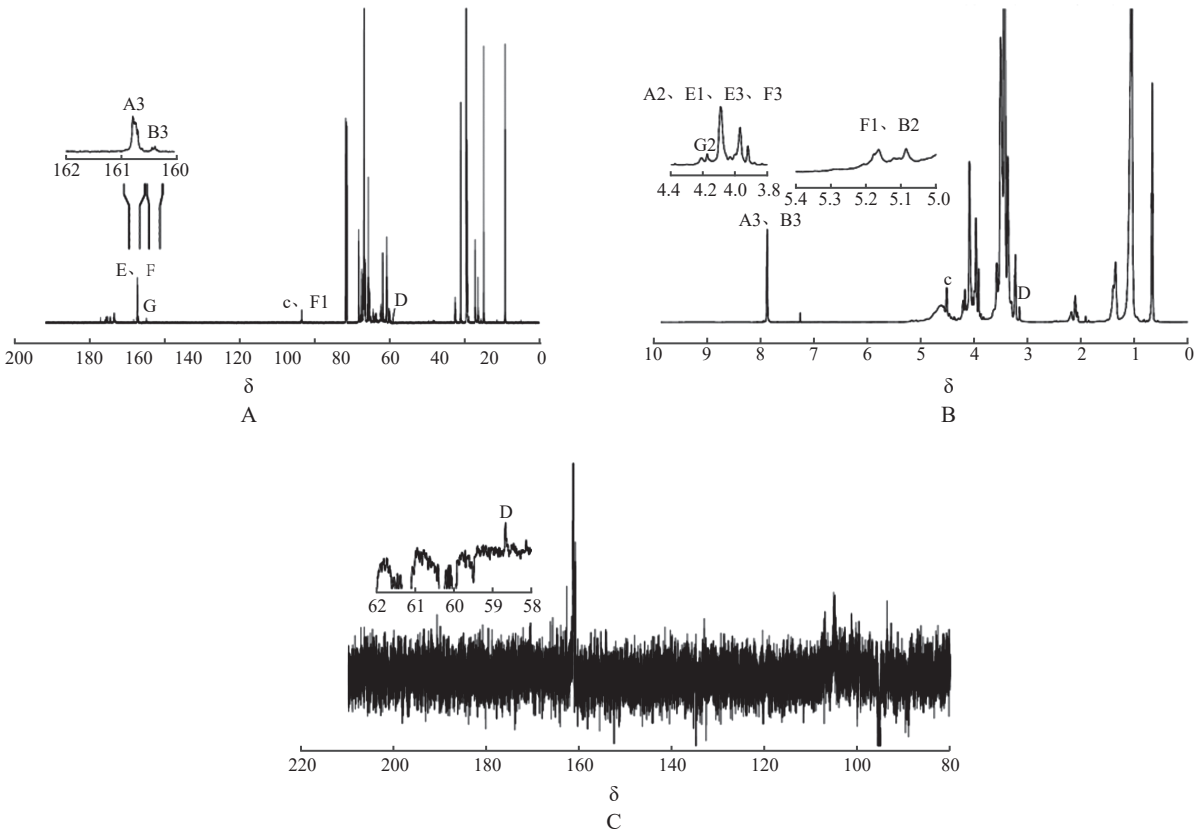
甲氧基（结构 D）：HSQC 和 DEPT 结果显示，δ 3.15 可能为甲基和次甲基，根据与亚甲基的 HMBC 信号可判断该信号为甲氧基信号。

链内酯基结构（结构 E、F）：δ 165 ～ 175 显示为羰基，HMBC 结果显示其与氧乙基存在相关性，同时两侧氧乙基质子的化学位移均向低场移动；结合化学位移的变化，可判断该羰基以酯基形式存在。

碳酸酯（结构 G）：δ 157 羰基连接 2 个吸电子基团，且 HMBC 与亚甲基信号存在相关性，可判断存在碳酸酯[4]。

2.4.2 降解产物的归属

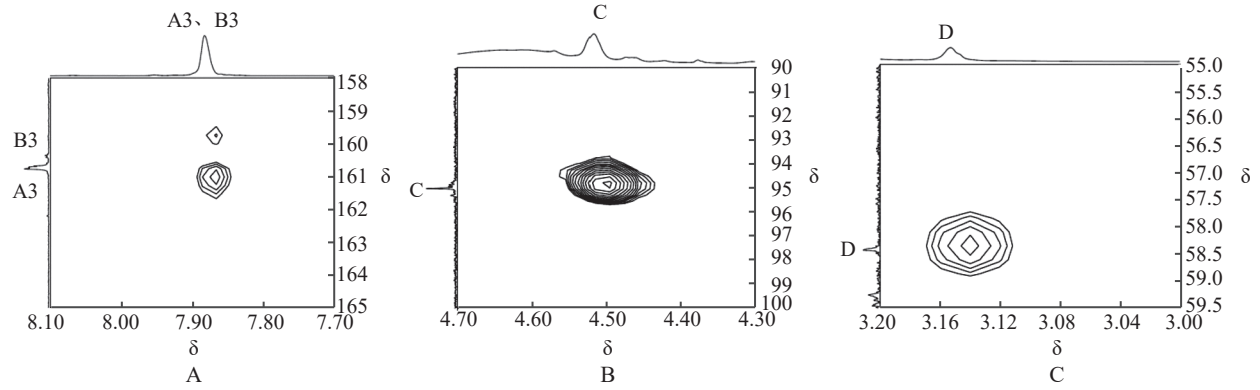
采用 LC-Orbitrap 测定各组分的相对分子质量，用 Thermo Xcalibur 4.3 版软件推测降解产物的元素组成，并结合 NMR 结果对其进行归属。



A—^{13}C NMR；B—^{1}H NMR；C—DEPT135。

图 4 1 热氧降解后的 ^{1}D NMR 谱图

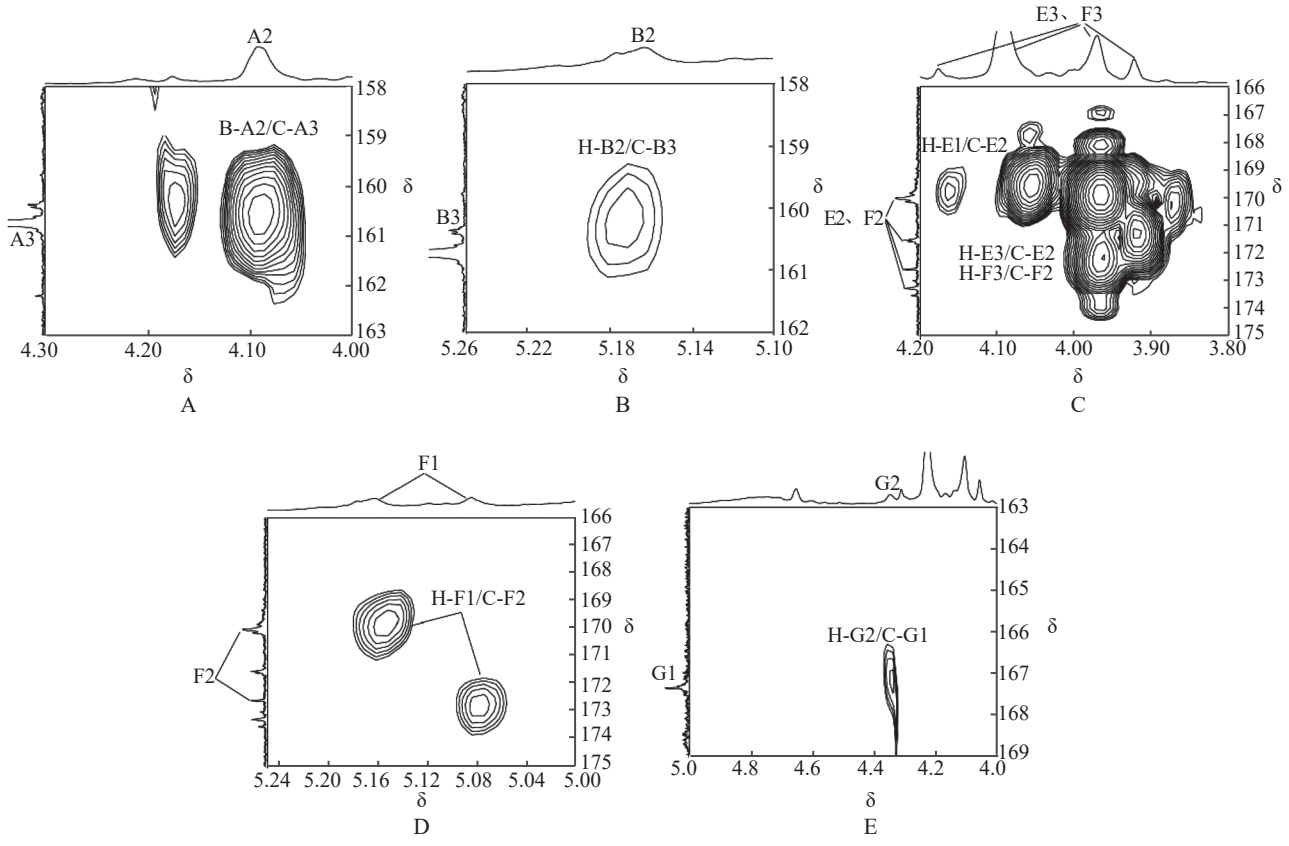
Fig.4 ^{1}D NMR Spectrum of **1** Degraded in Air



A—结构 A3 和 B3；B—结构 C；C—结构 D

图 5　1 热氧降解后的 ^{1}H-^{13}C HSQC 图谱

Fig.5　^{1}H-^{13}C HSQC Spectra of **1** Degraded under Thermo-oxidative Conditions



A—结构 A2 和 A3；B—结构 B2 和 B3；C—结构 E2、E3、F2 和 F3；D—结构 F1 和 F2；E—结构 G1 和 G2

图 6　1 热氧降解后的 HMBC 图谱

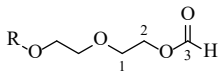
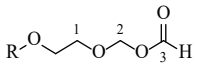
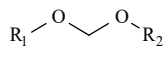
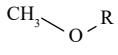
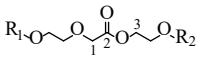
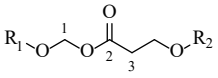
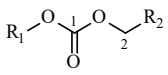
Fig.6　HMQC Spectra of **1** Degraded under Thermo-oxidative Conditions

（1）1 号峰和 2 号峰的分析

1 号峰和 2 号峰中检测到 4 组系列聚合物峰簇（Δ Mass=44）（见表 3、图 7），由此可知，4 组聚合物重复单元均为—OCH_2CH_2—。其中 2 号峰中信号强度最强的离子峰簇相对分子质量与结构式 $H(OCH_2CH_2)_nOH$ 相符，即 PEG。杂质 A 与 PEG 每个相同聚合度

表 2 降解产物核磁共振表征

Tab.2 NMR Characterization of Degradation Products of **1**

结构类型	序号	推测结构片段	NMR 特征峰
甲酸酯	A		H_3=7.88, H_2=4.09 C_3=160.77
	B		H_3=7.88, H_2=5.08 C_3=160.37
亚甲二氧基	C		H=4.64 C=95.5
甲氧基	D		H=3.15, C=59.0
链内酯	E		HE_1, E_3, F_3=3.9 ～ 4.2 HF_1=5.04 ～ 5.20 CE_2, F_2=169 ～ 174
	F		
碳酸酯	G		H2: 4.35 C1: 157

分子间相差 +30（CH_2O），且极性大于 PEG，因此结合 NMR 结果推测其为半缩醛结构（结构 C），即羟甲基聚乙二醇［$CH_2OH(OCH_2CH_2)_{k+1}OH$］。2 号峰中另 2 组信号次之的聚合物峰簇（杂质 C 和杂质 D），与 PEG 相同聚合度分子间相差 +14（CH_2）和 +28（CO），其中杂质 D 的不饱和度为 1，结合 NMR 结果推测杂质 D 和杂质 A 的端基分别为甲氧基和甲酸酯，即聚乙二醇单甲醚［$CH_3(OCH_2CH_2)_{k+1}OH$］和聚乙二醇甲酸酯［$CHO(OCH_2CH_2)_{k+1}OH$］。

（2）3 号峰～ 8 号峰的分析

3 号峰～ 8 号峰均为一系列 Δ Mass=44 的聚合物峰簇（如表 4 所示），重复单元为—OCH_2CH_2—，其中 7 号峰（图 8D）为 **1**，端基分别为 $C_{12}H_{25}$—和—OH。

杂质 E（图 8A）与相同聚合度 **1** 分子间相差 +16（O），361.294 5（n=4）和 405.320 9（n=5）与相同聚合度杂质 E 相差 －18，即［M+H－H_2O］$^+$，推测其可能端基为过氧醇或二醇结构。端基过氧醇结构较二醇结构更易脱水，因此推测其为过氧醇 $C_{12}H_{25}(OCH_2CH_2)_nOOH$。

杂质 L（图 8E）为 **1** 的最主要降解产物，与相同聚合度 **1** 分子间相差 +28（CO），且不饱和度为 1，与杂质 D 相似，推测其端基为甲酸酯结构，分子式为 $C_{12}H_{25}(OCH_2CH_2)_{n-1}OCHO$。

6 号峰的 HRMS[1] 图（图 8C）中显示 2 个系列的聚合物峰簇（Δ Mass=44），杂质 H 与相同聚合度 **1** 分子间相差 －14（CH_2），与结构 C 的 NMR 结果

表 3 1 号和 2 号峰降解产物的归属

Tab.3 Attribution of Degradation Products of Peaks 1 and 2

归属	聚合度 n	［M+H］$^+$	元素组成	误差 /×10^{-6}	重复单元	端基 1	端基 2
杂质 B（PEG）	4	195.122 5	$C_8H_{18}O_5$	0.255	—OCH_2CH_2—	—H	—OH
	5	239.148 5	$C_{10}H_{22}O_6$	－0.271			
	6	283.174 6	$C_{12}H_{26}O_7$	－0.211			
	7	327.200 8	$C_{14}H_{30}O_8$	－0.166			
	8	371.227 0	$C_{16}H_{34}O_9$	－0.159			
	9	415.253 1	$C_{18}H_{38}O_{10}$	－0.081			
	10	459.279 2	$C_{20}H_{42}O_{11}$	－0.149			
	11	503.305 4	$C_{22}H_{46}O_{12}$	0.073			
杂质 A	6	313.185 1	$C_{13}H_{29}O_8$	－0.397	—OCH_2CH_2—	—CH_2OH	—OH
	7	357.211 3	$C_{15}H_{32}O_9$	－0.501			
	8	401.237 6	$C_{17}H_{36}O_{10}$	－0.234			
	9	445.263 8	$C_{19}H_{40}O_{11}$	－0.041			
杂质 C	6	297.109 4	$C_{13}H_{28}O_7$	－0.033	—OCH_2CH_2—	—CH_3	—OH
	7	341.265 1	$C_{15}H_{32}O_8$	－0.013			
	8	385.242 6	$C_{17}H_{36}O_9$	0.054			
	9	429.268 9	$C_{19}H_{40}O_{10}$	0.364			
杂质 D	6	311.169 5	$C_{13}H_{26}O_8$	－0.238	—OCH_2CH_2—	—CHO	—OH
	7	355.195 7	$C_{15}H_{30}O_9$	－0.166			
	8	399.221 9	$C_{17}H_{34}O_{10}$	0.016			
	9	443.248 1	$C_{19}H_{38}O_{11}$	0.049			

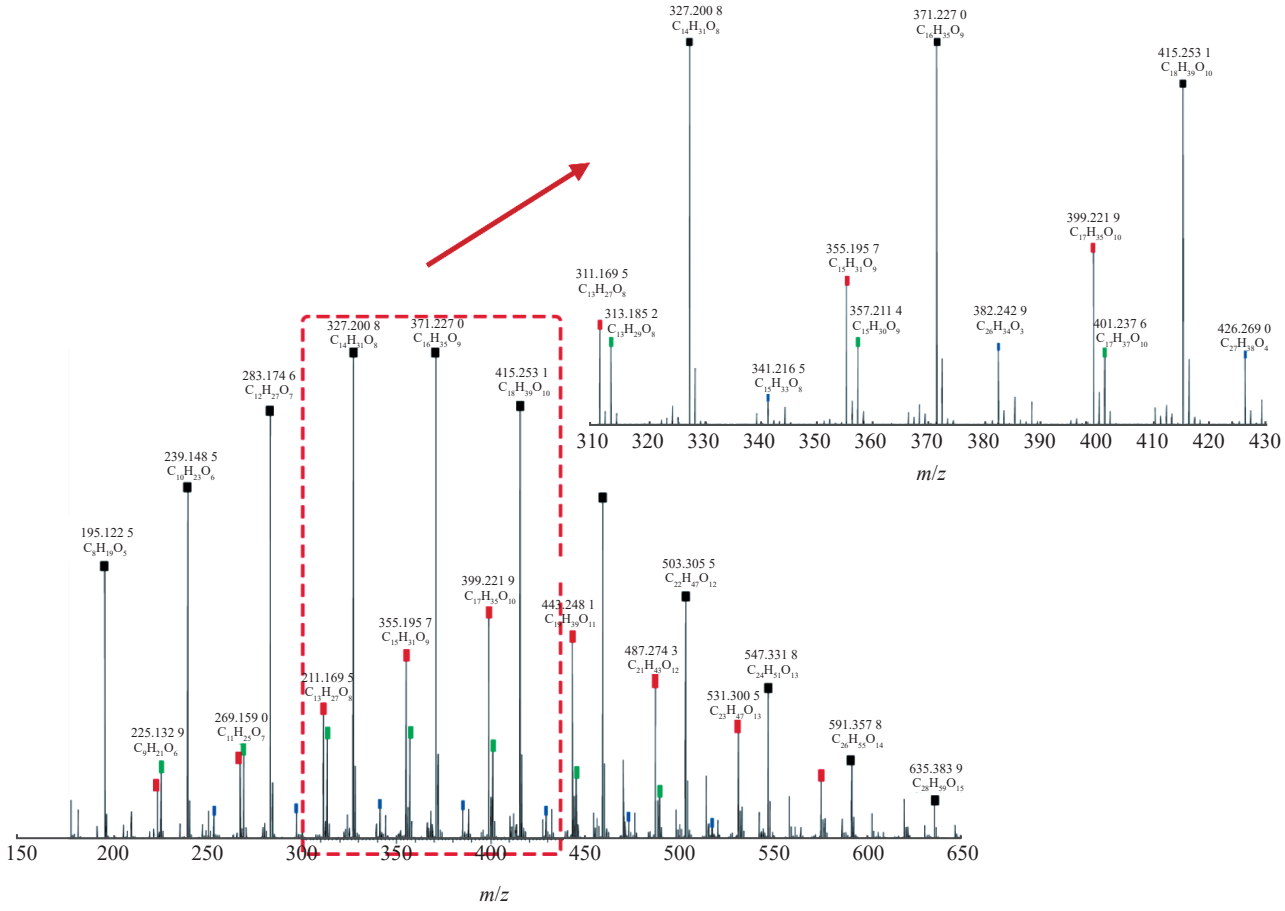


图 7　1 号峰和 2 号峰的 APCI$^+$-HRMS^1 质谱图

Fig.7　Mass Spectra of Peaks 1 and 2 in APCI$^+$-HRMS^1

相符。由 HRMS^2 图可见，其中包含与母离子相差 74、118 的子离子碎片，进一步证明存在端基半缩醛结构，即杂质 H[$C_{12}H_{25}(OCH_2CH_2)_{n-1}OCH_2OH$]。液相色谱图中 6 号峰存在多个组分共流出，选择其中 [M+H]$^+$ 553 的提取离子流色谱图 (extracted ion chromatogram，EIC)，可见 3 组质量数相同的杂质，与 4 号峰中杂质 F（图 8B）的质量数也一致，不饱和度均为 1，结合 NMR 结果，推测为羰基提供。4 组杂质与相同聚合度 **1** 分子间相差 +14 或 －30，需进一步进行 HRMS^2 解析（图 9），裂解途径如图 10 所示。

杂质 F（图 9A）主要的离子峰为 *m*/z 227.200 5，进一步对 *m*/z 227.200 5 进行 HRMS^2 解析，子离子 183.174 2（[$C_{12}H_{23}O$]$^+$）和 201.192 9（[$C_{12}H_{25}O_2$]$^+$）与月桂醇碳原子数目一致，判断羰基位于月桂醇与氧乙烯基直接相连的碳原子上，即杂质 F[$C_{12}H_{23}O(C_2H_4O)_nOH$]。

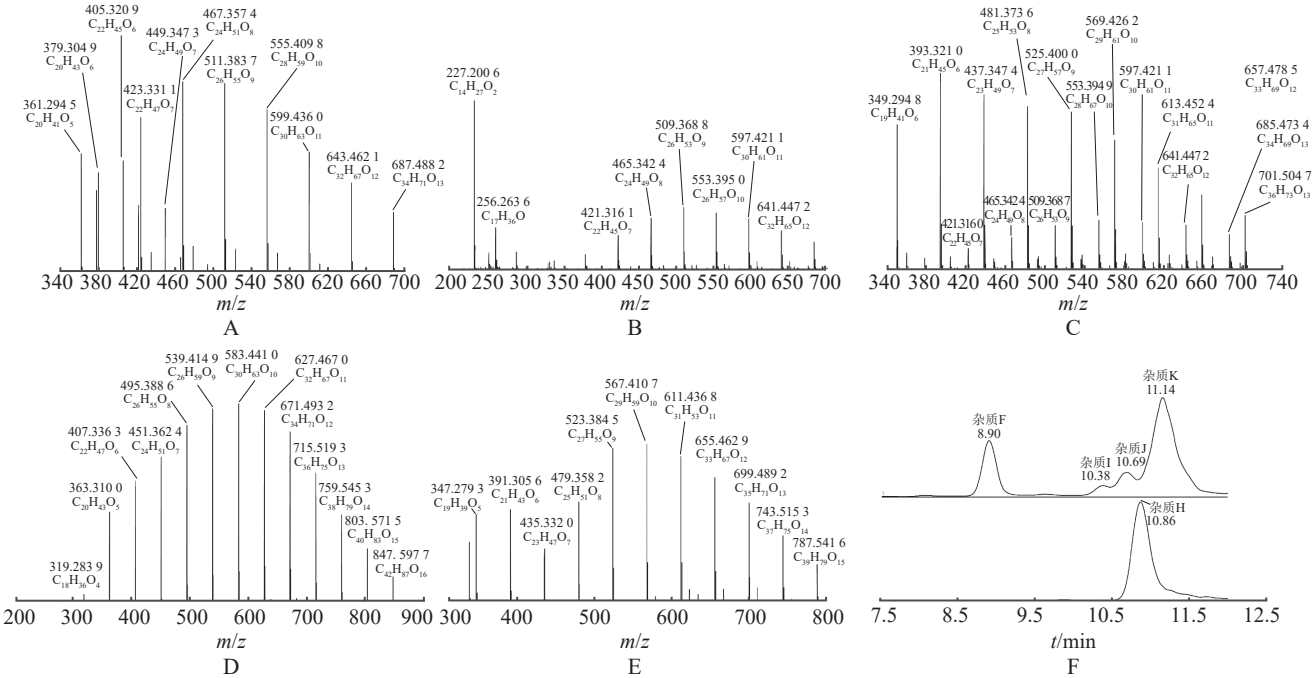
杂质 I（图 9B）系列相对丰度最高的子离子 *m*/*z* 103.039 4（[$C_4H_7O_3$]$^+$），与—OCH_2CH_2-OCH_2CH_2—相差 +14，推测为 **1** 氧化产生的过氧化物进一步脱水形成羰基。HRMS^2 中产生了与母离子间距 ΔMass=44 的子离子碎片，提示羰基位于链内，与 NMR 链内酯结构 E 相符，羰基可能存在于重复单元中不同亚甲基位置，即 $C_{12}H_{25}(OCH_2CH_2)_mOCOCH_2(OCH_2CH_2)_{k+1}OH$。

杂质 K（图 9D）系列聚合峰簇均产生 －58（$C_2H_2O_2$，不饱和度为 1）的特征子离子，推测为端基氧乙烯基氧化后重排脱水形成的甲酸酯，与结构 B 的 NMR 结果相符，即 $C_{12}H_{25}(OCH_2CH_2)_{n-1}OCH_2OCHO$。杂质 K 存在与亚甲二氧基结构有关的信号：147.065 1

表 4 3 号峰～ 8 号峰降解产物的归属

Tab.4 Attribution Results of Degradation Products of Peak 3 to Peak 8

归属	聚合度 *n*	[M+H]$^+$	元素组成	误差 /×10^{-6}	重复单元	端基 1	端基 2
1	4	363.310 0	$C_{20}H_{42}O_5$	− 0.250	—OCH_2CH_2—	—$C_{12}H_{25}$	—OH
	5	407.336 3	$C_{22}H_{46}O_6$	0.011			
	6	451.362 4	$C_{24}H_{50}O_7$	0.110			
	7	495.388 6	$C_{26}H_{54}O_8$	0.232			
	8	539.414 9	$C_{28}H_{58}O_9$	0.371			
	9	583.441 0	$C_{30}H_{62}O_{10}$	0.267			
	10	627.467 0	$C_{32}H_{66}O_{11}$	0.416			
	11	671.493 2	$C_{34}H_{70}O_{12}$	0.188			
	12	715.519 3	$C_{34}H_{76}O_{13}$	0.044			
杂质 E	5	423.331 1	$C_{22}H_{46}O_7$	− 0.544	—OCH_2CH_2—	—$C_{12}H_{25}$	—OOH
	6	467.357 4	$C_{24}H_{50}O_8$	− 0.075			
	7	511.383 7	$C_{26}H_{54}O_9$	0.196			
	8	555.409 8	$C_{28}H_{58}O_{10}$	0.064			
	9	599.436 0	$C_{30}H_{62}O_{11}$	− 0.149			
杂质 H	3	349.294 8	$C_{19}H_{40}O_5$	− 0.174	—OCH_2CH_2—	—$C_{12}H_{25}$	—OCH_2OH
	4	393.321 0	$C_{21}H_{44}O_6$	− 0.065			
	5	437.347 4	$C_{23}H_{48}O_7$	0.274			
	6	481.373 6	$C_{25}H_{52}O_8$	0.301			
	7	525.400 0	$C_{27}H_{56}O_9$	0.476			
	8	569.426 2	$C_{29}H_{60}O_{10}$	0.537			
杂质 L	5	435.332 0	$C_{23}H_{46}O_7$	0.826	—OCH_2CH_2—	—$C_{12}H_{25}$	—CHO
	6	479.358 2	$C_{25}H_{50}O_8$	0.720			
	7	523.384 5	$C_{27}H_{54}O_9$	0.546			
	8	567.410 7	$C_{29}H_{58}O_{10}$	0.680			
	9	611.436 8	$C_{31}H_{62}O_{11}$	0.508			



A—3 号峰；B—4 号峰；C—6 号峰；D—**1**；E—8 号峰；F—6 号峰的 EIC 图（上图为 *m/z* 553；下图为 *m/z* 525）。

图 8 3 号峰～ 8 号峰的 APCI$^+$-HRMS^1 质谱图和 6 号峰的 EIC

Fig.8 Mass Spectra of Peak 3 to Peak 8 in APCI$^+$-HRMS^1 and EICs of Peak 6

($[C_6H_{11}O_4]^+$)，191.091 3($[C_8H_{15}O_5]^+$) 和 235.117 5($[C_{10}H_{17}O_6]^+$)。

杂质 J(图 9C) 与杂质 I 都具有链内酯的子离子信号，与杂质 K 都具有亚甲二氧基结构碎片：推测其为含亚甲二氧基结构的链内酯，即 $C_{12}H_{25}(OCH_2CH_2)_m$—$OCH_2OCOCH_2CH_2$—$(OCH_2CH_2)_kOH$，与结构 F 的 NMR 结果相符。$HRMS^2$ 显示有 207.122 7($[C_9H_{19}O_5]^+$) 的碎片，与 PEG(n=4) 相差 12(C)，进一步证实了存在该结构的可能性。

2.4.3 降解机制研究

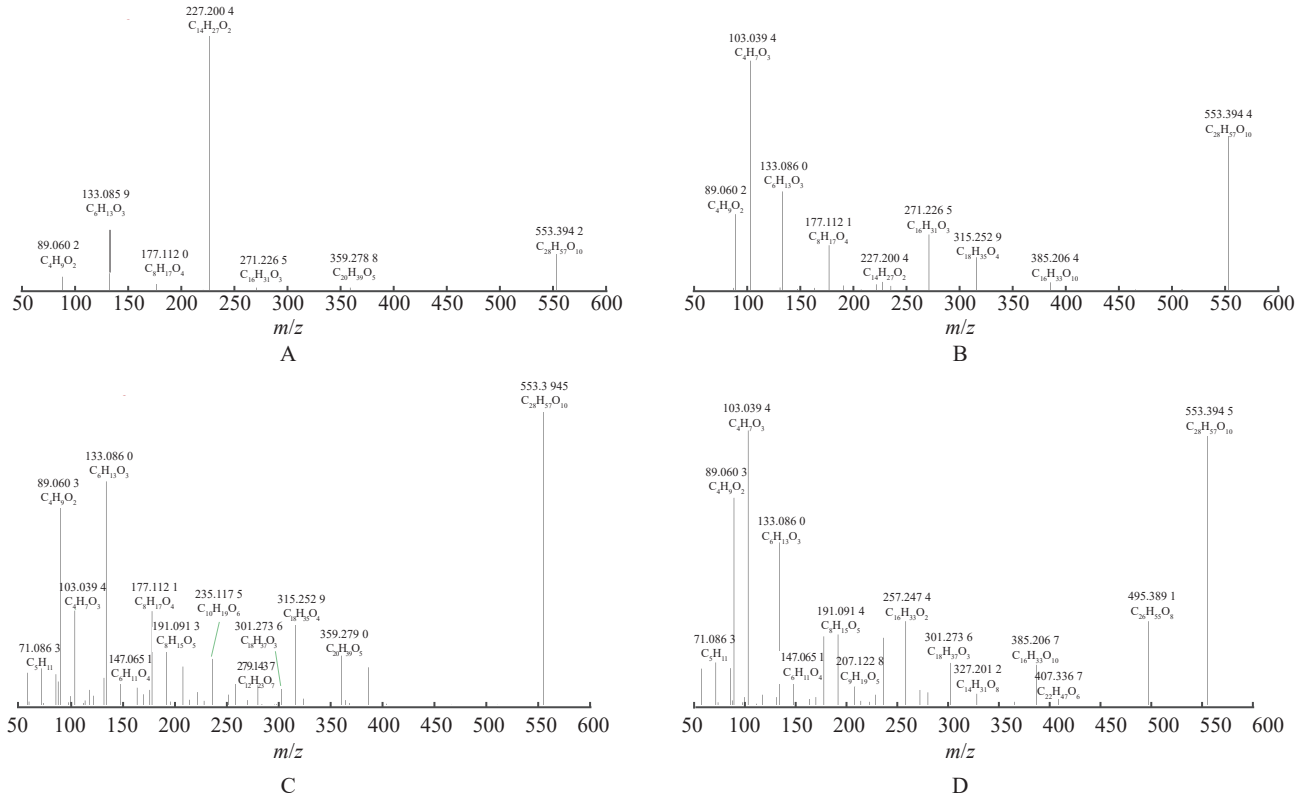
在受热条件下，**1** 会经历一个缓慢且复杂的氧化降解过程。该降解过程不仅受外部环境因素的影响，也能在无氧环境下通过自氧化机制发生。氧气的存在会加速这一降解过程。与 PEG 的热氧降解相似，**1** 的氧化主要发生在聚氧乙烯链段的醚键 α 位以及末端羟基的 α 位。由于链内醚键的断裂是无序

表 5　4 号峰和 6 号峰的归属 [1)]

Tab.5　Attribution Results of Degradation Products of Peaks 4 and 6

归属	$[M+H]^+$	特征子离子	子离子元素组成	误差 /×10^{-6}
杂质 F		227.200 4	$C_{14}H_{27}O_2$	− 0.057
杂质 I		103.039 4	$C_4H_7O_3$	3.779
		465.342 2	$C_{24}H_{49}O_8$	0.054
		509.368 1	$C_{26}H_{53}O_9$	− 0.608
杂质 J	553.395 0 $[C_{28}H_{57}O_{10}]^+$	103.039 4	$C_4H_7O_3$	3.339
		147.065 2	$C_6H_{11}O_4$	− 0.172
		191.091 3	$C_8H_{15}O_5$	− 0.471
		235.117 6	$C_{10}H_{19}O_6$	− 0.275
		207.122 7	$C_9H_{19}O_5$	− 0.049
		465.342 2	$C_{24}H_{49}O_8$	− 0.935
		509.368 1	$C_{26}H_{53}O_9$	− 0.294
杂质 K		147.065 1	$C_6H_{11}O_4$	− 0.240
		191.091 4	$C_8H_{15}O_5$	− 0.210
		235.117 5	$C_{10}H_{19}O_6$	− 0.233
		207.122 8	$C_9H_{19}O_5$	0.289
		495.389 1	$C_{26}H_{55}O_8$	− 0.111

注：[1)] 母离子碎片 ($[M+H]^+$) 为 m/z 553.395 0$[C_{28}H_{57}O_{10}]^+$。



A—杂质 F；B—杂质 I；C—杂质 J；D—杂质 K。

图 9　4 号峰和 6 号峰中 $[M+H]^+$(m/z 553.394 6) 的子离子质谱图

Fig.9　Ion Mass Spectra of $[M+H]^+$(m/z 553.394 6) of Peaks 4 and 6

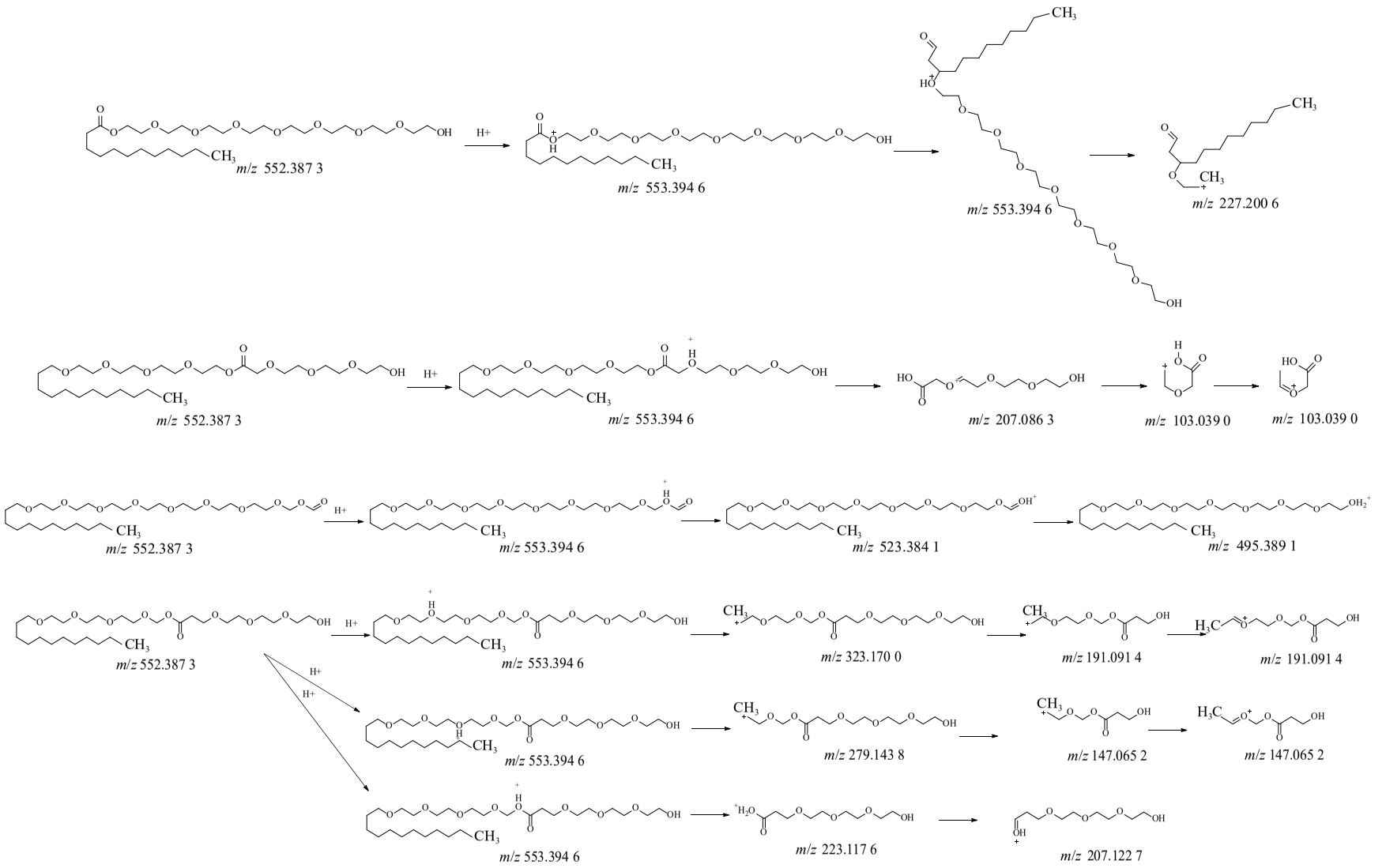


图 10　4 号峰和 6 号峰中 $[M+H]^+$（*m/z* 553.394 6）的质谱裂解途径

Fig.10　Mass Spectral Fragmentation Pathways of $[M+H]^+$ (*m/z* 553.394 6) of Peaks 4 and 6 in APCI$^+$-HRMS

的，导致降解产物组成复杂，并包含多种同分异构体。**1** 的降解过程会产生多种挥发性物质，包括甲醛、乙醛、甲酸、乙酸、过氧化氢、水和甲酸甲酯等[3]。同时，还会产生包括过氧化物、PEG、烷氧基甲酸酯、半缩醛和链内酯在内的非挥发性聚合产物。

基于已发表的研究结果[6—7]，推测 **1** 的热氧降解机制主要有端基氧乙烯基降解和链内醚键断链 2 种降解方式。端基氧乙烯基降解过程（图 11A）显示，**1** 端基形成 2 种碳自由基（α、β），再分别与氧分子反应产生对应的过氧自由基，自由基继而夺氢生成过氧化物；随后 β- 过氧化物发生碳－碳键断裂，生成 β- 烷氧基甲酸酯（杂质 L），α- 过氧化物可能会发生重排，生成 α- 烷氧基甲酸酯（杂质 K）。杂质 K 先后离去甲酸和甲醛，生成半缩醛（杂质 H）和 **1**（*n* － 1）；杂质 L 离去甲酸生成 **1**（*n* － 1），直接表现为 **1** 聚合度下降。此外，末端羟基还可能转化成过氧醇稳定存在（杂质 E）。其中，杂质 L 还可能来源于 **1** 的末端羟基与降解产生的小分子甲酸发生酯化反应而得。

链内醚键的断链过程（图 11B）显示，**1** 在链内部随机形成过氧基团，主要由月桂醇部分和氧乙烯基部分组成。与月桂醇碳链直接相连的醚键生成过氧基团，发生分子间反应生成酯基（杂质 F），进一步断链后可产生 PEG 和月桂醇。氧乙烯链内部随机生成的过氧基团一方面可脱水酯化产生杂质 I 和杂质 J；另一方面可发生 β- 碳断裂，根据位置的不同产生甲酸酯末端（杂质 L、D）和半缩醛自由基，半缩醛自由基进一步与羟基反应或夺氢，产生新的降解杂质（杂质 A、C、G）。氧乙烯链内部过氧化物与 PEG 进一步发生分子间反应，可能生成碳酸酯（杂质 M）。

3　讨论

3.1　样品对比

对收集到的 5 批次样品进行分析，其组分分布存在明显差异（图 12）。样品 A ～ E 的平均聚合度分别为 9.2、9.9、11.1、10.3 和 9.2，美国 PF 中要求 **1** 的平均聚合度在 8.6 ～ 10.0。将 5 批次样品同时放置在室温有氧条件下，30 d 后样品降解情况存在明显差异。5 批样品中，样品 A、B 和 E 的聚合度未见明显差异，样品 C 和 D 下降明显，分别降低至 6.9 和 9.0，说明 1 的热氧降解行为以解聚为主。液相色谱分析各样品的降解率如表 6 所示，降解率为 C>>D>E>A>B。由此推测，**1** 的热氧稳定性与其组分分布存在相关性，组分分布中的中长链组分含量越大，对热氧因素越敏感，越容易发生降解。因此，在生产过程中，应严格控制 **1** 的组分分布。

表 6　不同样品对比

Tab.6　Comparison of Different Samples

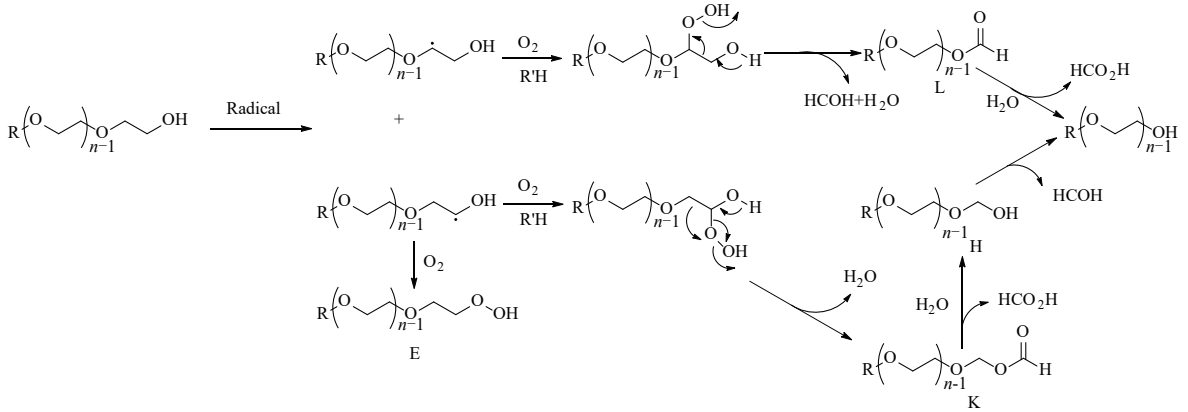
编号	0 d		30 d			
	聚合度	含量 /%	聚合度	含量 /%	杂质 L/%	降解率 /%
A	9.2	96.93	9.1	96.64	0.11	0.29
B	9.9	96.19	9.9	96.08	/	0.11
C	11.1	81.08	6.9	54.24	21.45	26.83
D	10.3	96.65	9.0	91.46	3.19	5.19
E	9.2	96.97	9.0	95.26	0.4	1.71

3.2　温度对 1 稳定性影响

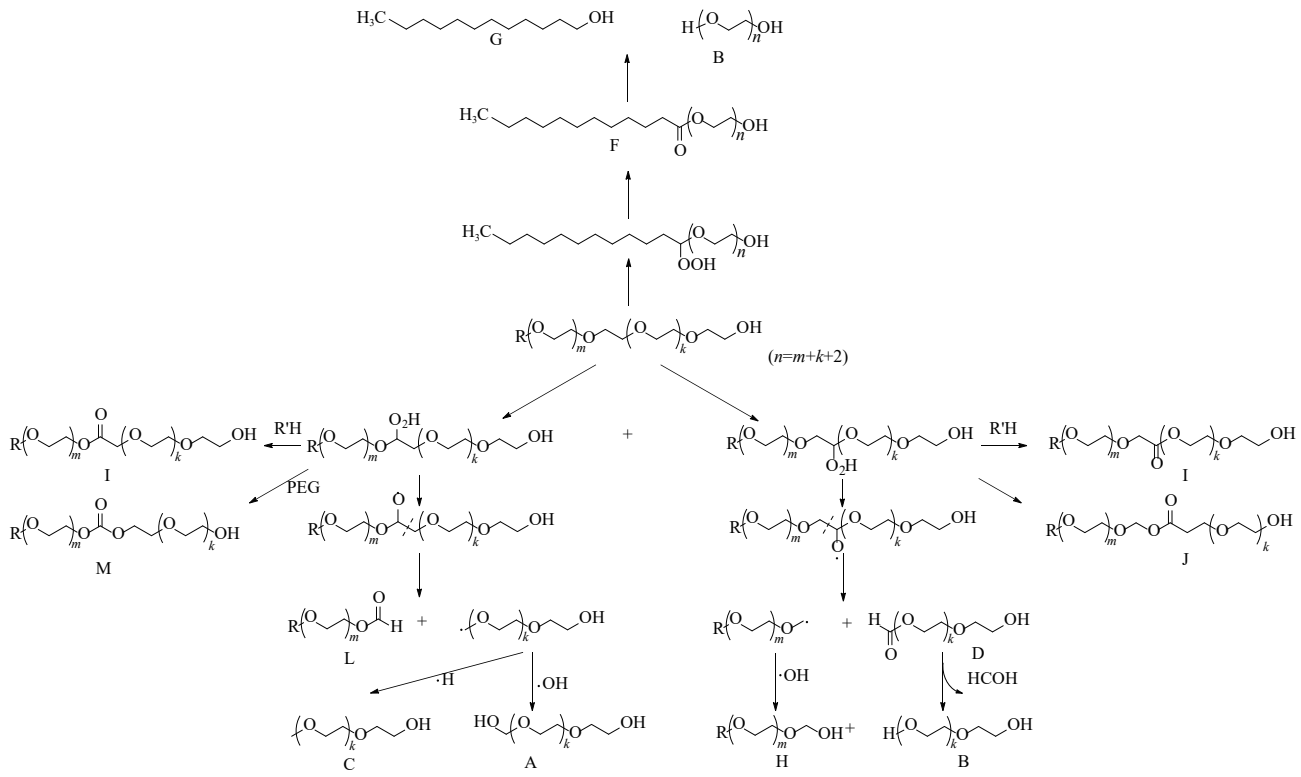
将 **1** 分别在 －20、－4、15 ～ 20、25、40 和 60 ℃下热氧降解 30 d，结果显示，20 ℃以下 **1** 未发生明显变化，25 ℃条件下出现少量降解杂质（杂质 L 约 0.11％）；40 和 60 ℃下 **1** 含量明显下降，分别减少了 20.8％和 83.3％。EP 11.0 规定 **1** 凝点约 24 ℃，24 ℃以下，**1** 呈白色硬质蜡状，随着温度升高，硬度下降，并呈黏稠液体、膏状物，最后为无色透明油状物；同时流动性增强。试验表明，随着热氧降解温度和时间的增加，**1** 油状物的颜色逐渐变深，由无色变为黄色；同时凝点随之降低（4 ～ 8 ℃未凝固），表明高温加速了分子热运动速度，增大了降解反应速率，同时含量也是影响 **1** 凝点的重要因素。因此在贮存 **1** 原料时，为有效延长产品的稳定期，建议控制温度使其保持在硬质蜡状状态。

3.3　金属元素对 1 稳定性影响

自由基介导的氧化反应容易受到金属元素的催化[7]。铁（Fe）、锰（Mn）、铜（Cu）、钯（Pd）、镉（Cd）、锡（Sn）等过渡金属元素可能由起始物料、反应过程中使用的试剂和生产设备引入。采用电感耦合等离子体质谱法（ICP-MS）进行半定量分析，结果（图 13）显示 5 批样品中金属元素含量存在较大差异：样品 C 中 Mn、Sn 元素含量较多，分别为其他样品的 5 ～ 15 倍和 60 倍；样品



A



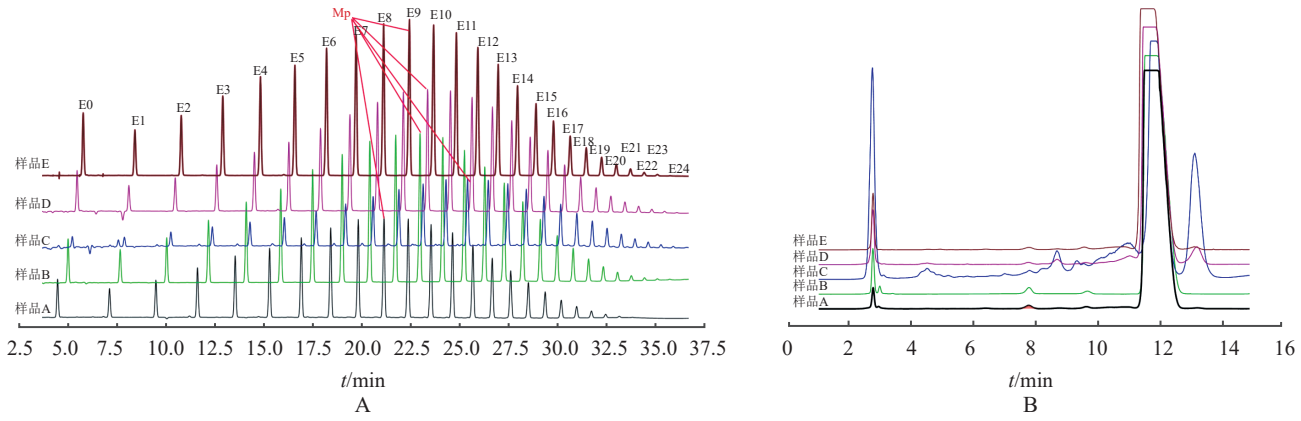
B

A—端基氧乙烯基降解；B—链内醚键断链。

图 11　1 的热氧降解机制

Fig.11　Thermo-oxidative Degradation Mechanism of **1**

D 中 Sn 元素含量仅次于样品 C，比其他样品高 30 倍，样品 E 中 Fe 元素约为其他样品的 250 倍，金属元素总量最大的样品 C 和最小的样品 B 间相差 44.4 μg/g。而金属含量最高的样品 C 也是 5 批样品中降解率最大的，样品 D 和样品 E 次之，但也明显高于样品 A 和 B 的降解率。因此，这些残留的痕量金属元素可能是催化 **1** 降解的另一个原因，为保证 **1** 原料的稳定性，应尽可能降低这些金属



A—0 d 的组分分布；B—室温放置 30 d 的组分分布。

图 12　样品对比

Fig.12　Comparison of Different Samples

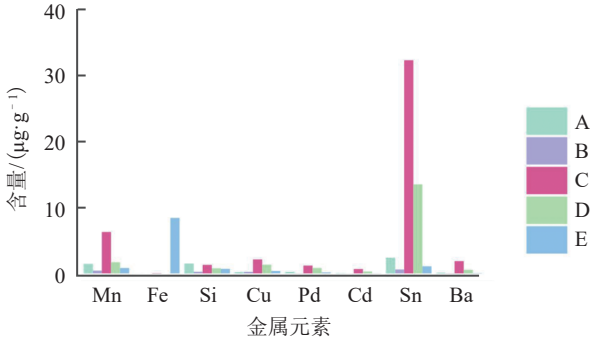


图 13　不同来源 1 样品金属元素（ICP-MS）

Fig.13　Metal Elements of **1** from Different Sources by ICP-MS

元素的含量。

4　小结

本研究综合色谱、质谱以及核磁技术对 **1** 的热氧降解行为进行研究，首次报道了 12 种 **1** 中可能的非挥发性降解产物。虽然没有获得这些降解产物的纯品，但探究了 **1** 的热氧降解机理，观察到温度和氧气对 **1** 稳定性具有直接影响，推断在生产及贮存时控制适宜的温度和氧气可有效保证产品的质量和长期稳定。本研究还提出金属元素催化 **1** 降解的可能性，这也为生产过程的工艺控制提供了一个新的方向，为该品种的生产工艺、贮存条件及质量标准的完善提供了一定的参考依据。

参考文献：

[1] ECKMANN D M. Polidocanol for endovenous microfoam sclerosant therapy [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2009, **18**(12): 1919-1927.

[2] YU Z, BO S, WANG H, *et al*. Application of monodisperse PEGs in pharmaceutics: monodisperse polidocanols [J]. *Mol Pharm*, 2017, **14**(10): 3473-3479.

[3] GALLET G, CARROCCIO S, RIZZARELLI P, *et al*. Thermal degradation of poly (ethylene oxide–propylene oxide–ethylene oxide) triblock copolymer: comparative study by SEC/NMR, SEC/MALDI-TOF-MS and SPME/GC-MS [J]. *Polymer*, 2002, **43**(4): 1081-1094.

[4] 蔡如琳, 胡　伟, 胡冬芳, 等. 不同相对分子质量聚乙二醇的热氧降解行为 [J]. 高分子材料科学与工程, 2017, **33**(3): 107-110.

[5] 张晟源, 冯淑香, 李燕飞, 等. 一种月桂醇的精制工艺及以精制品为原料制备聚桂醇的工艺: 中国, 113527060 A[P]. 2021-10-22.

[6] MKHATRESH O A, HEATLEY F. A ^{13}C NMR study of the products and mechanism of the thermal oxidative degradation of poly (ethylene oxide) [J]. *Macromol Chem Phys*, 2002, **203**(16): 2273-2280.

[7] 李　敏. 药物降解的有机化学 [M]. 2019 年版. 北京: 化学工业出版社, 2019: 79-80.