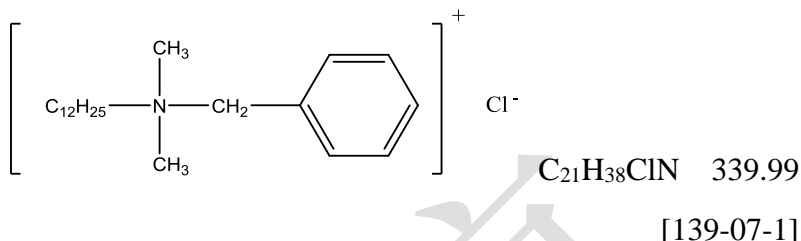


附件： 苯度氯铵药用辅料标准草案公示稿

苯度氯铵

Bendulü'an

Benzododecinium Chloride



本品为氯化二甲基苄基烃铵盐，烷烃链长为 C_{12} 。按无水物计算，含 $C_{21}H_{38}ClN$ 应为 96.0%~102.0%。

【性状】 本品为白色至淡黄白色粉末、蜡状固体或无色至淡黄色胶状体。

【鉴别】 (1) 取本品约 0.2g，加硫酸 1ml 使溶解，加硝酸钠 0.1g，置水浴上加热 5 分钟，放冷，加水 10ml 与锌粉 0.5g，置水浴上微温 5 分钟，取上清液 2ml，加 5% 亚硝酸钠溶液 1ml，置冰水中冷却，再加碱性 β -萘酚试液 3ml，即显猩红色。

(2) 取本品 1% 水溶液 10ml，加稀硝酸 0.5ml，即发生白色沉淀，离心或静置使分层，下层沉淀物加入乙醇适量，即溶解，上清液显氯化物鉴别 (1) 的反应 (通则 0301)。

(3) 取本品，加水溶解并稀释制成每 1ml 中约含 0.5mg 的溶液，照紫外-可见分光光度法 (通则 0401) 测定，在 257nm、262nm 与 269nm 的波长处有最大吸收。

(4) 在有关物质项下记录的色谱图中，对照溶液主峰的保留时间应与十二烷基二甲基苄基氯化铵对照品溶液主峰的保留时间一致。

【检查】 酸碱度 取本品 0.50g，加水 50ml 使溶解，加溴甲酚紫溶液 (取溴甲酚紫 50mg，加 0.1mol/L 氢氧化钠溶液 0.92ml 与乙醇 20ml 使溶解，加水稀释至 100ml) 0.1ml，若溶液显黄色，用氢氧化钠滴定液 (0.1mol/L) 滴定；若溶液显蓝紫色，用盐酸滴定液 (0.1mol/L) 滴定。消耗的滴定液均不得过 0.1ml。

溶液的澄清度与颜色 取本品 1.0g，加新沸放冷的水 100ml 使溶解后，溶液应澄清无色；如显浑浊，与 1 号浊度标准液 (通则 0902 第一法) 比较，不得更浓；如显色，与黄色 2 号标准比色液 (通则 0901 第一法) 比较，不得更深。

水不溶物 取本品 1.0g，加水 10ml 溶解后，不得显浑浊，不得有不溶物。

胺及胺盐 取本品 5.0g, 加混合溶液 (甲醇:盐酸滴定液(1mol/L) (97:3)) 20ml, 水浴小心加热使溶解 (注意不得超过该溶液沸点)。加异丙醇 100ml, 缓缓向溶液中通氮气, 逐渐加入四丁基氢氧化铵滴定液 (0.1mol/L) 12.0ml, 记录电位滴定曲线。若曲线显示两个突跃点, 两突跃点间的滴定体积不超过 5.0ml, 则胺及胺盐不超过 0.1mmol/g, 样品符合规定。若曲线不显示突跃点, 则样品不符合规定。若曲线显示一个突跃点, 滴定前, 加 25.0mg/ml 的二甲基癸胺溶液 3.0ml 于异丙醇中, 然后按以上操作, 若滴定体积 12.0ml 前, 曲线仍仅显示一个突跃点, 则样品不符合规定。

有关物质 取本品适量, 精密称定, 用流动相溶解并定量稀释制成每 1ml 约含 4mg 的供试品溶液。

精密量取供试品溶液 1ml, 置 100ml 量瓶中, 用流动相稀释至刻度, 摇匀, 作为对照溶液。

精密量取对照溶液 1ml, 置 10ml 量瓶中, 用流动相稀释至刻度, 摇匀, 作为灵敏度溶液。

另取十二烷基二甲基苄基氯化铵对照品适量, 精密称定, 用流动相溶解并稀释制成每 1ml 中约含 40 μ g 的对照品溶液。

照高效液相色谱法 (通则 0512) 试验, 用多孔硅胶微球键合氰基为填充剂 (Inertsil CN-3 4.6 mm \times 250mm, 5 μ m 或效能相当的色谱柱), 以 0.1mol/L 醋酸钠溶液 (用醋酸调节 pH 值至 5.0) -乙腈 (60:40) 为流动相; 流速为每分钟 2.0ml, 检测波长为 254nm。

精密量取灵敏度溶液、供试品溶液、对照溶液和对照品溶液各 20 μ l, 分别注入液相色谱仪, 记录色谱图至主成分峰保留时间的 3 倍。灵敏度溶液色谱图中, 主成分峰高的信噪比应大于 10; 供试品溶液色谱图中主成分峰与相邻色谱峰之间分离度应符合要求。

供试品溶液色谱图中如有杂质峰, 单个杂质峰面积不得大于对照溶液主峰面积的 0.5 倍 (0.5%), 各杂质峰面积的和不得大于对照溶液主峰面积 (1.0%)。

苯甲醇、苯甲醛与氯化苄 临用新制。取本品适量, 精密称定, 加甲醇溶解并定量稀释制成每 1ml 中约含 50mg 的溶液, 作为供试品溶液。

分别取苯甲醇对照品、苯甲醛对照品、氯化苄对照品适量, 精密称定, 加甲醇溶解并定量稀释制成每 1ml 中分别约含苯甲醇 0.25mg 的对照品溶液 A)、苯甲醛 0.075mg 的对照品溶液 B、氯化苄 0.025mg 的对照品溶液 C。

精密量取对照品溶液 A 1.0ml, 置 10ml 量瓶中, 用甲醇稀释制成每 1ml 中约含苯甲醇为 0.025mg 的溶液, 作为灵敏度溶液。

2023 年 12 月

照高效液相色谱法（通则 0512）试验，用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂，以己烷磺酸钠磷酸盐溶液（己烷磺酸钠 1.09g 与磷酸二氢钠 6.9g 加水稀释至 1000ml，摇匀，用磷酸调节 pH 至 3.5）为流动相 A，甲醇为流动相 B；柱温为 40℃；流速为每分钟 1.0ml。按下表进行梯度洗脱，苯甲醇及氯化苄的检测波长为 210nm，苯甲醛的检测波长为 257nm。

取对照品溶液 A 和灵敏度溶液各 20 μ l，分别注入液相色谱仪，其中对照品溶液 A 连续进样 5 针，峰面积的相对标准偏差应不大于 5.0%；灵敏度溶液的色谱图中，主峰信噪比应大于 10。

精密量取供试品溶液及对照品溶液 A、对照品溶液 B、对照品溶液 C 各 20 μ l，分别注入液相色谱仪，记录色谱图。按外标法以峰面积计算，含苯甲醇不得过 0.5%；含苯甲醛不得过 0.15%；含氯化苄不得过 0.05%。

时间 (min)	流动相 A (%)	流动相 B (%)
0	80	20
10	80	20
14	50	50
35	50	50
36	20	80
55	20	80
56	80	20
65	80	20

水分 取本品，照水分测定法（通则0832第一法1）测定，含水分不得过10.0%。

炽灼残渣 取本品 1.0g，依法检查（通则 0841），遗留残渣不得过 0.1%。

【含量测定】 取本品约 0.15g，精密称定，置烧杯中，加水 75ml 溶解，用盐酸溶液（1 \rightarrow 2）调节 pH 值至 2.6~3.4，加甲基橙指示液 1 滴，用四苯硼钠滴定液（0.02mol/L）滴定至溶液显红色，即得。每 1ml 四苯硼钠滴定液（0.02mol/L）相当于 6.800mg 的 C₂₁H₃₈ClN。

【类别】 抑菌剂。

【贮藏】 遮光，密封保存。

注：本品有引湿性，在水或乙醇中极易溶解。

起草单位：湖南省药品检验检测研究院

联系电话：0731-82275835

复核单位：上海市食品药品包装材料测试所

积极参与单位：广东洛斯特制药有限公司、湖北葛店人福药用辅料有限责任公司、泰柯棕化（张家港）有限公司

苯度氯铵药用辅料标准草案起草说明

一、定义

明确苯度氯铵为单一组分的氯化二甲基苄基烃铵盐，烷烃链长为 C₁₂。

二、性状

根据收集到的不同生产企业苯度氯铵样品的实际性状进行拟定，并与系列品种协调一致。

三、鉴别

参照同系列品种苯扎氯铵国内外药典标准拟定化学鉴别和紫外鉴别，与系列品种协调一致，并增加了液相鉴别。

四、检查

1. 胺及胺盐

该项目主要是控制本品中可能存在的起始物料残留二甲基叔胺和胺盐。

2. 有关物质

因本品为单一组分的氯化二甲基苄基烃铵盐，烷烃链长为 C₁₂，故该项目主要是控制本品中烷基同系物及其它杂质，进而区分苯度氯铵和苯扎氯铵。

3. 苯甲醇、苯甲醛与氯化苄

氯化苄杂质主要为本品的合成反应起始原料，而苯甲醇及苯甲醛的引入可能为原料氯化苄合成工艺中的残留迁移。

五、含量测定

本次起草综合了各国药典方法，选择了重复性好、操作简便的四苯硼钠滴定法，并与同系列品种协调一致。

六、类别

按苯度氯铵作为药用辅料的主要功能制定。

七、注

注明本品有引湿性，在水或乙醇中极易溶解。