

附件： 苯扎溴铵药用辅料标准草案公示稿

苯扎溴铵

Benzhaxiu'an

Benzalkonium Bromide

本品为溴化二甲基苄基烃铵的混合物。按无水物计算，含烃铵盐（ $C_{22}H_{40}BrN$ ）应为 95.0%~105.0%。

【性状】 本品为黄色胶状体或白色至黄色蜡状固体。

本品在水或乙醇中易溶，在丙酮中微溶，在乙醚中不溶。

【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，置冰水浴中冷却，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，上清液显氯化物的鉴别（1）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。

【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，加新沸的冷水 100ml 使溶解，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不少于 30 秒。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。

氮化合物

非季铵类物

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。

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→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 7.969mg 的 C₂₂H₄₀BrN。

【类别】 抑菌剂。

【贮藏】 遮光，密封保存。

注：本品有引湿性，在水或乙醇中易溶。

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：湖北葛店人福药用辅料有限责任公司、四川博利恒药业有限公司、泰柯棕化（张家港）有限公司、太仓制药厂

苯扎溴铵药用辅料标准草案起草说明

一、性状。并根据收集到的不同生产企业苯扎溴铵样品的实际性状进行拟定。

二、鉴别。参照苯扎溴铵 ChP2020 标准以及同系列品种苯扎氯铵国内外药典标准，增加了（3）紫外鉴别，与系列品种协调一致。根据实际操作过程修订鉴别（2）。

三、检查

1. 酸碱度

同系列品种苯扎氯铵 ChP2020、USP 现行版、EP11.4 标准均收录了该项目，USP 现行版限度为消耗的 0.1mol/L HCl 或 0.1 mol/L NaOH 滴定液均不得过 0.5ml，其余标准限度均为不得过 0.1ml，参照苯扎氯铵现行标准拟定该项目，与 ChP2020 苯扎氯铵标准协调一致。

2. 水不溶物

参照同系列品种苯扎氯铵拟定。

3. 胺及胺盐

氮化合物仅检查无机铵离子，不能控制本品中的有机胺和胺盐，且方法灵敏度低，参照苯扎氯铵 EP11.4 和 USP 现行版删除氮化合物，拟定该项目。

4. 非季铵类物

非季铵类物检查本品中的有机胺和胺盐，而拟定的胺及胺盐检查项不仅控制了无机铵，还控制了可能存在的起始物料残留二甲基叔胺和胺盐，本次起草删除非季铵类化合物。

5. 苯甲醇、苯甲醛与氯化苄

氯化苄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。氯化苄为可能的人类致癌物,具有较大的安全风险,需严格控制。参照苯扎氯铵 EP11.4 和 USP 现行版拟定该项目。

四、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液滴定,并与同系列品种协调一致。

五、类别

按苯扎溴铵作为药用辅料的主要功能制定。

六、注

注明本品有引湿性,在水或乙醇中易溶。