

附件： 苯扎氯铵药用辅料标准草案公示稿

苯扎氯铵

Benzhalü'an

Benzalkonium Chloride

本品为氯化二甲基苄基烃铵的混合物，化学通式为 $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$ ，其中 R 为 $n-C_8H_{17}$ 以上的正烷基，主要为 $n-C_{12}H_{25}$ 、 $n-C_{14}H_{29}$ 和 $n-C_{16}H_{33}$ 。按无水物计算，含 $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$ 应为 95.0%~105.0%。

【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。

本品在水或乙醇中极易溶解，在乙醚中微溶。

【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。

(4) 在烷基组成比例项下记录的色谱图中，供试品溶液中 $n-C_{12}H_{25}$ 、 $n-C_{14}H_{29}$ 峰与对照品溶液中 $n-C_{12}H_{25}$ 、 $n-C_{14}H_{29}$ 峰保留时间一致。

【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，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。

氮化合物

烷基组成比例 取本品适量，精密称定，用流动相溶解并定量稀释制成每 1ml 约为 4mg 的供试品溶液。

取十二烷基二甲基苄基氯化铵、十四烷基二甲基苄基氯化铵、十六烷基二甲基苄基氯化铵（以下分别简称：n-C₁₂、n-C₁₄、n-C₁₆）对照品适量，精密称定，用流动相溶解并定量稀释制成每 1ml 中约各含 4mg、2mg、0.4mg 的对照品溶液。

照高效液相色谱法（通则 0512）测定，用多孔硅胶微球键合氨基为填充剂（Inertsil CN-3 4.6 mm×250mm，5μm 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 2.0ml/min，检测波长为 254nm。

精密量取对照品溶液 20μl 注入液相色谱仪，记录色谱图，各成分的出峰顺序依次为 n-C₁₂、n-C₁₄ 和 n-C₁₆，n-C₁₂ 与 n-C₁₄ 的分离度应不小于 1.5，连续进样 5 次，n-C₁₂ 峰面积的相对标准偏差应不大于 2.0%。

精密量取供试品溶液 20μl 注入液相色谱仪，记录色谱图，参照对照品溶液中各同系物的位置确定各色谱峰，按下式计算各组分的含量。按无水物计算，n-C₁₂ 不得少于 40.0%，n-C₁₄ 不得少于 20.0%，二者总量不得少于 70.0%。

$$\% = \frac{r_u \times M_r}{\sum_i (r_u \times M_r)} \times 100$$

式中： r_u 为样品溶液的某一组成的峰面积；

M_r 为某一组成的分子质量，n-C₁₂、n-C₁₄、n-C₁₆ 的分子质量分别为 340、368、396。

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 \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 $x/50$ mg 的苯扎氯铵。其中 x 为样品的平均分子量，计算公式如下：

$$x = \sum_i [(r_U / r_T) \times M_r]$$

式中： r_U 为烷基组成比例项中各组分的峰面积；

r_T 为烷基组成比例项中各组分的总峰面积；

M_r 为某一组成的分子质量，n-C₁₂、n-C₁₄、n-C₁₆ 的分子质量分别为 340、368、396。

【类别】 药用辅料，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、江西阿尔法高科药业有限公司

苯扎氯铵药用辅料标准草案起草说明

一、定义

明确苯扎氯铵为氯化二甲基苄基烃铵的混合物，化学通式为 $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$ ，其中 R 为 $n-C_8H_{17}$ 以上的正烷基，主要为 $n-C_{12}H_{25}$ 、 $n-C_{14}H_{29}$ 和 $n-C_{16}H_{33}$ 。

二、性状

参考苯扎氯铵国内外药典标准，并根据收集到的不同生产企业苯扎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

鉴别（2）根据实际操作过程进行修订。鉴别（4）参照苯扎氯铵国内外药典标准拟定鉴别项，在 ChP2020 版基础上增加了液相鉴别，与系列品种协调一致。

四、检查

1. 胺及胺盐

该项目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，现行标准中氮化合物检查灵敏度低，参照 EP11.4 和 USP 现行版删除氮化合物，拟定该项目。

2. 烷基组成比例

该项目主要是控制本品中烷基同系物比例，区分苯扎氯铵和苯度氯铵。方法参照 EP11.4 和 USP 现行版拟定。

3. 苯甲醇、苯甲醛与氯化苄

氯化苄杂质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 EP11.4 和 USP 现行版拟定该项目。

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液滴定，并与同系列品种协调一致。

六、类别

按苯扎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。