|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Бензалкония хлорид** |  | **ФС** |
| **Бензалкония хлорид** |  |  |
| **Benzalkonii chloridum** |  | **Взамен ФС 42-0131-04** |

|  |
| --- |
|  |

Смесь алкилбензилдиметилам­мо­ния хлоридов, где алкил, главным образом, C12, C14 и C16.



Cодержит не менее 95,0 % и не более 104,0 % бензалкония хлорида в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание.** Белый или жёлтовато-белый порошок или желатиновые фрагменты. Имеет характерный запах. При нагревании образует прозрачную расплавленную массу.

**Растворимость**. Очень легко растворим в воде и спирте 96 %. При взбалтывании водный раствор обильно пенится.

**Подлинность**

 *1.**Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения 0,08 % раствора субстанции в воде в области длин волн от 220 до 350 нм должен иметь максимумы при 257 нм, 263 нм и 269 нм и плечо при 250 нм. В качестве раствора сравнения используют воду.

*Исходный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 80,0 мг субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

 *2. Качественная реакция.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 г субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В пробирку помещают 0,1 мл полученного раствора, 5 мл натрия гидроксида раствора 8,5 %, 0,1 мл бромфенолового синего раствора 0,05 %, 5 мл метиленхлорида. Встряхивают. Метиленхлоридный слой должен окраситься в синий цвет.

*3. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

 Прозрачность раствора. Раствор 1,0 г субстанции в 100 мл воды должен быть (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

 **Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

 Кислотность или щёлочность. Растворяют 100 мг субстанции в 10 мл воды, свободной от углерода диоксида, прибавляют 0,1 мл бромкрезолового пурпурного раствора 0,05 %. Окраска раствора должна измениться при прибавлении 0,1 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты или 0,1 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида.

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Все растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА).* В химический стакан вместимостью 1 л помещают 1,09 г натрия гексансульфоната и 6,9 гнатрия дигидрофосфата моногидрата, растворяют в воде, доводят значение рН полученного раствора фосфорной кислотой до 3,5±0,1 и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,5 г субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А бензалкония хлорида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 25,0 мг стандартного образца примеси А бензалкония хлорида, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси В бензалкония хлорида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 75,0 мг стандартного образца примеси В бензалкония хлорида, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор для проверки чвствительности хроматографической ситемы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца примеси А бензалкония хлорида и доводят объём раствора метанолом до метки.

Примечание.

Примесь А: Фенилметанол, CAS 100-51-6;

примесь В: Бензальдегид, CAS 100-52-7;

примесь С: (Хлорметил)бензол, CAS 100-44-7.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, **силикагель эндкепированный октадецилсилильный для хроматографии** (С18), 5 мкм;  |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм для примесей А и С; 257 нм для примеси В. |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–10 | 80 | 20 |
| 10–14 | 80→50 | 20→50 |
| 14–35 | 50 | 50 |
| 35–36 | 50→20 | 50→80 |
| 36–55 | 20 | 80 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца примеси А бензалкония хлорида, раствор стандартного образца примеси В бензалкония хлорида и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Примесь А – 1(около 10 мин); примесь В – около 1,3; примесь С– около 2,4.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика примеси А должно быть не менее 10.

На хроматограмме раствора стандартного образца примеси А бензалкония хлорида *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) примеси А должен быть не менее 0,6.

*Поправочный коэффициент.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь С – 1,3.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси А не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца примеси А бензалкония хлорида (не более 0,5 %);

– площадь пика примеси В не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца примеси В бензалкония хлорида (не более 0,15 %);

– площадь пика примеси С не должна превышать 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца примеси А бензалкония хлорида (не более 0,05 %).

**Среднее значение относительной молекулярной массы и соотношение алкильных компонентов.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Буферный раствор.* В химический стакан вместимостью 1 л помещают 13,6 г натрия ацетата, растворяют в воде, доводят рН уксусной кислотой ледяной до 5,0±0,1, и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил — буферный раствор 450:550.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,4 г субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной спообности хроматографической ситемы*. Растворяют содержимое флакона стандартного образца бензалкония хлорида для проверки пригодности хроматографической системы в 5 мл воды.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, **силикагель эндкепированный** нитрильный для хроматографии (1), 5 мкм;  |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Х*роматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы и испытуемый раствор.

*Идентификация гомологов.*

Хроматограмма раствора для проверки пригодности хроматографической системы используется для идентификации пиков гомологов С12, С14, С16.

Для идентификации пиков используются хроматограммы раствора для проверки пригодности хроматографической системы и хромматограмма прилагаемая к стандартному образцу бензалкония хлорида для проверки пригодности хроматографической системы **.**

*Относительное время удерживания соединений.* Гомолог С12 – 1 (около 6 мин); гомолог С14 – около 1,3; гомолог С16– около 1,7.

 *Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы - *разрешение (RS)* между пиками гомологов С12  и С14 должно быть не менее 1,5.

Среднюю относительную молекулярную массу вычисляют по формуле:

$$X=W∙\frac{S\_{1}}{S}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | – | площадь пика гомолога на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S* | – | сумма площадей пиков всех гомологов на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *W* | – | относительная молекулярная масса гомолога 340, 368, 396 для С12  и С14 , С16 соответственно. |

Процент каждого гомолога вычисляют по формуле:

$$X=100∙\frac{С}{D}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *С* | – | произведение относительной молекулярной массы гомолога и площади соответствующего пика на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *D* | – | сумма значений С для всех количественных гомологов. |

*Допустимое содержание гомологов.*

– С12 гомолог: минимум 40 %;

– С14 гомолог: минимум 20 %;

– Сумма гомологов С12 и С14: минимум 70 %.

 **Посторонние амины.** Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

*Раствор диметилдециламина.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 125 мг диметилдециламина растворяют в 2 мл 2-пропанола и доводят объем раствора до метки.

*Растворитель.* Хлористоводородная кислота раствор 0,1 М— метанол 3:97.

 В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 г субстанции, растворяют в 20 мл растворителя и доводят объём раствора 2-пропанолом до метки. Медленно пропускают поток азота через раствор. Титруют до 12,0 мл 0,1 М раствором тетрабутиламмония гидроксида.

 Если кривая потенциометрического титрования показывает 2 точки перегиба, объём титранта, добавляемого между 2 точками, не должен превышает 5,0 мл. Если кривая не показывает точки перегиба, субстанция не соответствует тесту. Если кривая показывает 1 точку перегиба, необходимо повторить тест, но перед титрованием необходимо добавить 3,0 мл раствора диметилдециламина . Если кривая титрования после добавления 12,0 мл титранта показывает только 1 точку перегиба, субстанция не соответствует тесту.

 **Вода.** Не более 10 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,3 г (точная навеска) субстанции .

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

**Микробиологическая чистота**. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение.** Определение проводят методом титриметрии.

Около 2,0 г (точная навеска) субстанции помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Переносят 25,0 мл полученного раствора в делительную коронку, прибавляют 25 мл метиленхлорида, 10 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М и 10 мл свежеприготовленного калия йодида раствора 5 %. Встряхивают. Отделяют слой метиленхлорида. Водный слой встряхивают с 10 мл метиленхлорида, отбрасывают слой метиленхлорида. Процедуру повторяют 3 раза. К водному слою прибавляют 40 мл хлористоводородной кислоты и титруют 0,05 М раствора йодата калия до перехода окраски в светло-коричневую. Прибавляют 5 мл метиленхлорида и продолжают титровать при встряхивании, пока слой метиленхлорида не перестанет изменять цвет.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора йодата калия соответствует х/10 мг бензалкония хлорида, где х-средняя относительная молекулярная масса.

 **Хранение.** В плотно закрытой упаковке в защищённом от света месте.