ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

ФС.0.0.0000

Вводится впервые

БЕНЗАЛКОНИЯ ХЛОРИДА РАСТВОР

Benzalkonii chloridi solutio

Benzalkonium chloride solution

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Водный раствор смеси алкилбензилдиметиламмония хлоридов, алкильные группы которых в основном имеют длину цепи C_{12}, C_{14} и C_{16}.

Содержание: от 475 г/л до 525 г/л алкилбензилдиметиламмония хлоридов, рассчитанное с применением средней относительной молекулярной массы (см. раздел *Испытания*). Раствор может содержать этанол (96 %).

СВОЙСТВА

***Описание*:** прозрачная, бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

***Растворимость*:** смешивается с водой и этанолом (96 %). При встряхивании обильно пенится.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: Б, Д.

Вторая идентификация: А, В, Г, Д.

А. **Спектрофотометрия** (*ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»*).

Испытуемый раствор. 0,3 мл испытуемого образца доводят *водой Р* до объёма 100,0 мл.

Спектральный диапазон: 220–350 нм.

Максимумы поглощения: при 257 нм, 263 нм и 269 нм.

Плечо: около 250 нм.

ПРОЕКТ

Б. **Жидкостная хроматография.** Используют хроматограммы, полученные в испытании *Средняя относительная молекулярная масса и соотношение алкильных компонентов*.

Требование: на хроматограмме испытуемого раствора время удерживания основных пиков должно совпадать с временем удерживания основных пиков на хроматограмме раствора сравнения.

В. К 0,05 мл испытуемого образца прибавляют 2 мл *воды Р*, 0,1 мл *уксусной кислоты ледяной Р* и по каплям 1 мл *натрия тетрафенилбората раствора Р*. Должен образоваться белый осадок. Полученную смесь фильтруют, осадок растворяют в смеси 1 мл *ацетона Р* и 5 мл *этанола (96 %) Р*, нагревая до температуры не более 70 °С. К тёплому раствору прибавляют по каплям *воду Р* до появления лёгкой опалесценции. Осторожно нагревают, пока раствор не станет прозрачным, и охлаждают. Выделяются белые кристаллы. Белые кристаллы отделяют фильтрованием, промывают тремя порциями, каждой по 10 мл, *воды Р* и высушивают в вакууме (*ОФС «Потеря в массе при высушивании»*) при температуре не выше 50 °С. Кристаллы должны плавиться (*ОФС «Температура плавления – капиллярный метод»*) при температуре от 127 °С до 133 °С.

Г. К 5 мл *натрия гидроксида раствора разбавленного Р* прибавляют 0,1 мл *бромфенолового синего раствора Р1* и 5 мл *метиленхлорида Р* и встряхивают. Слой метиленхлорида должен быть бесцветным. Прибавляют 0,05 мл испытуемого образца и встряхивают. Слой метиленхлорида должен окраситься в синий цвет.

Д. К 0,05 мл испытуемого образца прибавляют 1 мл *азотной кислоты разбавленной Р*. Должен образоваться белый осадок, который растворяется при прибавлении 5 мл *этанола (96 %) Р*. Полученный раствор должен давать реакцию А на хлориды (*ОФС «Качественные реакции для идентификации»*).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2,0 г испытуемого образца доводят *водой, свободной от углерода диоксида, Р* до объёма 100 мл.

ПРОЕКТ

Прозрачность раствора (*ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»*). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (*ОФС «Степень окраски жидкостей», метод II*). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения Y_6.

Кислотность или щёлочность. К 50 мл раствора S прибавляют 0,1 мл *бромкрезолового пурпурного раствора Р*. Окраска индикатора должна изменяться при прибавлении не более 0,1 мл *0,1 М раствора хлороводородной кислоты* или *0,1 М раствора натрия гидроксида*.

Средняя относительная молекулярная масса и соотношение алкильных компонентов. Жидкостная хроматография (*ОФС «Жидкостная хроматография»*).

Испытуемый раствор. Определяют плотность испытуемого образца (*ОФС «Относительная плотность»*). Количество испытуемого образца, эквивалентное 0,400 г бензалкония хлорида, доводят *водой Р* до объёма 100,0 мл.

Раствор сравнения. Содержимое флакона с фармакопейным стандартным образцом *бензалкония хлорида для пригодности системы* растворяют в 5 мл *воды Р*.

Условия хроматографирования:

– *колонка*: длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем для хроматографии, цианосилильным, эндкепированным Р*, с размером частиц 5 мкм;

– *подвижная фаза*: смешивают 45 объёмов *ацетонитрила Р* и 55 объёмов раствора 13,6 г/л *натрия ацетата Р*, pH которого предварительно доводят *уксусной кислотой ледяной Р* до 5,0;

– *скорость потока*: 2,0 мл/мин;

– *детектор*: спектрофотометрический, длина волны 254 нм;

– *объём вводимой пробы*: 10 мкл.

Идентификация гомологов: используют хроматограмму, прилагаемую

ПРОЕКТ

к фармакопейному стандартному образцу *бензалкония хлорида для пригодности системы*, и хроматограмму раствора сравнения для идентификации пиков гомологов C_{12}, C_{14} и C_{16}.

Относительное удерживание по гомологу C_{12} (время удерживания – около 6 мин): гомолог C_{14} – около 1,3; гомолог C_{16} – около 1,7.

Пригодность хроматографической системы (раствор сравнения):

– *разрешение*: не менее 1,5 между пиками гомологов C_{12} и C_{14}.

Среднюю относительную молекулярную массу испытуемого образца рассчитывают путём суммирования произведений для каждого гомолога, используя следующее выражение:

$$W \cdot \left(\frac{A}{B}\right), \qquad (1)$$

где: A – площадь пика данного гомолога на хроматограмме испытуемого раствора;

B – сумма площадей пиков всех гомологов на хроматограмме испытуемого раствора;

W – относительная молекулярная масса данного гомолога: 340, 368 и 396 для гомологов C_{12}, C_{14} и C_{16}, соответственно.

Содержание каждого гомолога в процентах рассчитывают, используя следующее выражение:

$$100 \cdot \left(\frac{C}{D}\right), \qquad (2)$$

где: C – произведение относительной молекулярной массы данного гомолога на площадь соответствующего пика на хроматограмме испытуемого раствора;

D – сумма значений C для всех количественно определённых гомологов.

Пределы содержания:

- *гомолог C_{12}*: не менее 40 %;
- *гомолог C_{14}*: не менее 20 %;
- *сумма гомологов C_{12} и C_{14}*: не менее 70 %.

Примеси A, B и C. Жидкостная хроматография (*ОФС «Жидкостная*

ПРОЕКТ

хроматография»).

Все растворы готовят непосредственно перед использованием.

Испытуемый раствор. Определяют плотность испытуемого образца (*ОФС* «*Относительная плотность»*). Количество испытуемого образца, эквивалентное 2,5 г бензалкония хлорида, доводят *метанолом Р* до объёма 50,0 мл.

Раствор сравнения (а). 25,0 мг фармакопейного стандартного образца *бензилового спирта* (примесь А) растворяют в *метаноле Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

Раствор сравнения (б). 75,0 мг фармакопейного стандартного образца *бензальдегида* (примесь В) растворяют в *метаноле Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят *метанолом Р* до объёма 10,0 мл.

Раствор сравнения (в). 1 мл раствора сравнения (а) доводят *метанолом Р* до объёма 10 мл.

Условия хроматографирования:

– *колонка*: длиной 0,15 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем для хроматографии, октадецилсилильным, эндкепированным Р*, с размером частиц 5 мкм;

– *температура колонки*: 30 °С;

– *подвижные фазы:*

– *подвижная фаза А*: 1,09 г *натрия гексансульфоната Р* и 6,9 г *натрия дигидрофосфата моногидрата Р* растворяют в *воде для хроматографии Р*, доводят pH *фосфорной кислотой Р* до 3,5 и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000 мл;

– *подвижная фаза Б*: *метанол Р2*;

– *режим градиентного элюирования*:

Время (мин)	**Подвижная фаза А (*% об/об*)**	**Подвижная фаза Б (*% об/об*)**
0–10	80	20
10–14	80→50	20→50

ПРОЕКТ

14–35	50	50
35–36	50→20	50→80
36–55	20	80

– *скорость потока*: 1,0 мл/мин;

– *детектор*: спектрофотометрический, длина волны 210 нм для примесей A и C и 257 нм для примеси B;

– *объём вводимой пробы*: 20 мкл.

Относительное удерживание по примеси A (время удерживания – около 10 мин): примесь B – около 1,3; примесь C – около 2,4.

Пригодность хроматографической системы (длина волны 210 нм):

– *отношение сигнал/шум*: не менее 10 для основного пика на хроматограмме раствора сравнения (в);

– *фактор симметрии*: не менее 0,6 для пика примеси A на хроматограмме раствора сравнения (а).

Пределы содержания примесей:

– *поправочный коэффициент*: для расчёта содержания умножают площадь пика примеси C на 1,3;

– *примесь A*: не более чем площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,5 %);

– *примесь B*: не более чем площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (0,15 %);

– *примесь C*: не более чем 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,05 %).

Амины и соли аминов. 10,0 г испытуемого образца смешивают при нагревании с 20 мл смеси 3 объёмов *1 М раствора хлороводородной кислоты* и 97 объёмов *метанола Р* и прибавляют 100 мл *2-пропанола Р*. Через полученный раствор медленно пропускают поток *азота Р*. Титруют, прибавляя до 12,0 мл *0,1 М раствора тетрабутиламмония гидроксида*, и регистрируют кривую потенциометрического титрования (*ОФС «Потенциометрическое титрование»*). Если на кривой видны две точки перегиба, то объём титранта, прибавленного между двумя точками, не

ПРОЕКТ

должен превышать 5,0 мл. Если на кривой нет точки перегиба, то испытуемый образец не выдерживает испытания. Если на кривой видна одна точка перегиба, испытание повторяют, но перед титрованием прибавляют 3,0 мл раствора 25,0 г/л *диметилдециламина Р* в *2-пропаноле Р*. Если на кривой титрования после прибавления 12,0 мл титранта видна только одна точка перегиба, то испытуемый образец не выдерживает испытания.

Сульфатная зола (*ОФС «Сульфатная зола»*). Не более 0,1 %. Определение проводят, используя 1,0 г испытуемого образца.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определяют плотность испытуемого образца (*ОФС* «*Относительная плотность»*). 4,00 г испытуемого образца доводят *водой Р* до объёма 100,0 мл. 25,0 мл полученного раствора переносят в делительную воронку, прибавляют 25 мл *метиленхлорида Р*, 10 мл *0,1 М раствора натрия гидроксида* и 10,0 мл свежеприготовленного раствора 50 г/л *калия йодида Р*. Хорошо встряхивают, дают отстояться и удаляют слой метиленхлорида. Водный слой встряхивают с тремя порциями, каждой по 10 мл, *метиленхлорида Р* и удаляют слои метиленхлорида. К водному слою прибавляют 40 мл *хлороводородной кислоты Р*, охлаждают и титруют *0,05 М раствором калия йодата* до почти полного исчезновения тёмно-коричневой окраски. Прибавляют 5 мл *метиленхлорида Р* и продолжают титрование, энергично встряхивая, до прекращения изменения окраски слоя метиленхлорида. Проводят контрольный опыт, используя смесь 10,0 мл свежеприготовленного раствора 50 г/л *калия йодида Р*, 20 мл *воды Р* и 40 мл *хлороводородной кислоты Р*.

1 мл *0,05 М раствора калия йодата* соответствует $\frac{x}{10}$ мг бензалкония хлорида, где x – средняя относительная молекулярная масса испытуемого образца.

ИНФОРМАЦИЯ О МАРКИРОВКЕ

Указывают содержание этанола (96 %), если применимо.

ПРОЕКТ

ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: A, B, C.

A. бензиловый спирт,

B. бензальдегид,

C. (хлорметил)бензол.

ПРОЕКТ