

我国与国外药典中苯扎氯铵的质量控制标准及相关方法比较

栾爽*, 韩春晖, 窦佳, 官珊珊(大连市药品检验所, 辽宁大连 116021)

中图分类号 R921.2;R921.3/7;R927

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2017)06-0831-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.06.30

摘要 目的:为修订和提高2015年版《中国药典》(二部)中苯扎氯铵的质量控制标准及相关方法提供思路。方法:全面比较2015年版《中国药典》(二部)、2013年版《英国药典》、《欧洲药典》(7.0版)和《美国药典》(36版)中苯扎氯铵的质量控制标准及相关方法。结果:与2015年版《中国药典》(二部)相比,国外药典规定了苯扎氯铵各取代同系物组成及比例,氯化物检查采用的方法灵敏度更高,并且增加了苯甲醇、苯甲醛和苄基氯杂质检查,同系物组成比例检查以及平均相对分子量计算。结论:2015年版《中国药典》(二部)中苯扎氯铵的质量控制标准及相关方法仍有提高和完善的必要。

关键词 中国药典;英国药典;欧洲药典;美国药典;苯扎氯铵;质量控制标准;方法

Comparison of Standards and Related Methods of the Quality Control of Benzalkonium Chloride in Pharmacopoeias of China and Foreign

LUAN Shuang, HAN Chunhui, DOU Jia, GONG Shanshan (Dalian Institute for Drug Control, Liaoning Dalian 116021, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide ideas for revise and improve the standard and related method of the quality control of benzalkonium chloride in *Chinese Pharmacopoeia* (2015 edition, II). METHODS: The standards and related methods of the quality control of benzalkonium chloride in *Chinese Pharmacopoeia* (2015 edition, II), *British Pharmacopoeia* (2013 edition), *European Pharmacopoeia* (7.0 edition) and *United States Pharmacopoeia* (36 edition) were comprehensively compared. RESULTS: Compared with *Chinese Pharmacopoeia* (2015 edition, II), the standards abroad provided the component and the ratio of the benzalkonium chloride substituted homolog, the method for ammonia compound test had higher sensibility, it also added the test for benzyl alcohol, benzaldehyde and benzyl chloride impurity, as well as the component ratio test and average relative molecular mass calculation. CONCLUSIONS: The standard and related method of the quality control of benzalkonium chloride in *Chinese Pharmacopoeia* (2015 edition, II) still need to be further improved.

KEYWORDS Chinese Pharmacopoeia; British Pharmacopoeia; European Pharmacopoeia; United States Pharmacopoeia; Benzalkonium chloride; Standard of the quality control; Method

苯扎氯铵又名洁尔灭,是具有杀菌作用的季铵盐类阳离子表面活性剂,是氯化二甲基苄基烃铵的混合物,杀菌特性源于其季铵离子头基和烷烃链,季铵离子在水中带正电荷,可以吸附于带负电荷的微生物表面形成微团,并逐步渗入细胞浆的类脂层,从而改变细胞膜通透性,使细胞内容物外渗,阻碍其代谢,进而起到杀灭微生物的作用^[1]。目前,苯扎氯铵作为防腐剂被广泛应用于滴眼液类制剂中,因此控制其原料药的质量对保证相关制剂的质量和安全性具有重要作用。苯扎氯铵质量控制标准及相关方法收载于2015年版《中国药典》(二部)^[2]、2013年版《英国药典》^[3]、《欧洲药典》(7.0版)^[4]和《美国药典》(36版)^[5],其中2013年版《英国药典》和《欧洲药典》(7.0版)收载的内容完全一致。本文对我国与国外药典中收载的该方面内容进行全面比较,旨在为修订和提高2015年版《中国药典》(二部)中苯扎氯铵的质量控制标准及相关方法提供思路。

1 我国与其他国家(地区)药典中苯扎氯铵的质量

*副主任药师,硕士。研究方向:药物分析及药品质量标准。电话:0411-84255311。E-mail:luanshuangdl@163.com

控制标准及相关方法比较

我国与其他国家(地区)药典中苯扎氯铵的质量控制标准及相关方法比较见表1。

2 细化分析

2.1 定义和含量限度

2015年版《中国药典》(二部)仅规定本品为氯化二甲基苄基烃铵的混合物,对苯扎氯铵各取代同系物组成及比例未作规定。2013年版《英国药典》、《欧洲药典》(7.0版)规定本品主要由 $n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}$ 、 $n\text{-C}_{14}\text{H}_{29}$ 和 $n\text{-C}_{16}\text{H}_{33}$ 取代同系物组成,《美国药典》(36版)规定本品由 $n\text{-C}_8\text{H}_{17}$ 以及更长链的同系物组成,主要为 $n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}$ 、 $n\text{-C}_{14}\text{H}_{29}$ 和 $n\text{-C}_{16}\text{H}_{33}$;且2013年版《英国药典》、《欧洲药典》(7.0版)和《美国药典》(36版)对苯扎氯铵各取代同系物组成及比例要求一致。

苯扎氯铵的含量限度方面,各国家(地区)药典均以无水物计算,2015年版《中国药典》(二部)限度要求为95.0%~105.0%,2013年版《英国药典》、《欧洲药典》(7.0版)限度要求为95.0%~104.0%,《美国药典》(36版)限度范围要求更窄。

表1 我国与其他国家(地区)药典中苯扎氯铵的质量控制标准及相关方法比较

Tab 1 Comparison of standards and methods of the quality control of benzalkonium chloride in pharmacopoeias of China and other countries (regions)

项目	2015年版《中国药典》(二部)	2013年版《英国药典》、《欧洲药典》(7.0版)	《美国药典》(36版)
定义	氯化二甲基苄基羟铵的混合物。	氯化二甲基苄基羟铵的混合物,分子式 $[C_{12}H_{25}N(CH_2)_2R]Cl$,R主要为 $n-C_{12}H_{25}$ 、 $n-C_{11}H_{23}$ 和 $n-C_{10}H_{21}$ 取代同系物。	氯化二甲基苄基羟铵的混合物,分子式 $[C_{12}H_{25}N(CH_2)_2R]Cl$,R为 $n-C_{12}H_{25}$ 以及更长链的同系物,主要为 $n-C_{12}H_{25}$ 、 $n-C_{11}H_{23}$ 和 $n-C_{10}H_{21}$ 。
含量限度	按无水物计算,含羟铵盐 $C_{12}H_{26}ClN$ 应为95.0%~105.0%。	按无水物计算,含苯扎氯铵应为95.0%~104.0%。其中, $n-C_{12}H_{25}$ 不少于40%, $n-C_{11}H_{23}$ 不少于20%, $n-C_{12}H_{25}$ 和 $n-C_{11}H_{23}$ 的和不小于70%。	按无水物计算,含苯扎氯铵应为97.0%~103.0%。其中, $n-C_{12}H_{25}$ 不少于40%, $n-C_{11}H_{23}$ 不少于20%, $n-C_{12}H_{25}$ 和 $n-C_{11}H_{23}$ 的和不小于70%。
性状	为白色蜡状固体或黄色胶状体;水溶液显中性或弱碱性反应,振荡时产生多量泡沫。在水或乙醇中极易溶解,在乙醚中微溶。	白色或微黄白色的粉末或胶状体,或者微黄白色的碎片,具有吸湿性。加热时熔融为澄明的物质。在水或96%乙醇中极易溶解。水溶液振荡时产生多量泡沫。	白色沉淀,沉淀能在96%乙醇中溶解。加稀硝酸、锌粉、5%亚硝酸钠溶液,再加碱性β-萘酚试液,显猩红色。C.在50%乙醇溶液中显氯化物的鉴别反应。D.HPLC法:供试品溶液中主峰的保留时间与对照品溶液中主峰保留时间一致。
鉴别	A.加硝酸钠、锌粉、5%亚硝酸钠溶液,再加碱性β-萘酚试液,显猩红色。B.紫外-可见分光光度法(UV)。在257、262和269 nm波长处有最大吸收。C.加稀硝酸产生白色沉淀,沉淀能在乙醇中溶解,滤液显氯化物的鉴别反应。	A.UV法。在257、263、269 nm波长处有最大吸收,在约250 nm处有肩峰。B.高效液相色谱法(HPLC)。供试品溶液中主峰的保留时间与对照品溶液中主峰保留时间一致。C.晶体的熔点为127~133℃。D.加入溴酚蓝溶液和二氯甲烷,二氯甲烷层显蓝色。E.加稀硝酸产生白色沉淀,沉淀能在乙醇中溶解,滤液显氯化物的鉴别反应。	A.加稀硝酸产生白色沉淀,沉淀能在96%乙醇中溶解。B.加硝酸钠、锌粉、5%亚硝酸钠溶液,再加碱性β-萘酚试液,显猩红色。C.在50%乙醇溶液中显氯化物的鉴别反应。D.HPLC法:供试品溶液中主峰的保留时间与对照品溶液中主峰保留时间一致。
酸碱度	制备质量浓度为10 mg/mL的水溶液50 mL,加溴甲酚紫溶液0.1 mL,若溶液显黄色,用0.1 mol/L氢氧化钠滴定;若溶液显蓝紫色,用0.1 mol/L盐酸滴定液滴定,消耗的滴定液均不得过0.1 mL。	制备质量浓度为10 mg/mL的水溶液50 mL,加溴甲酚紫溶液0.1 mL,加0.1 mol/L盐酸溶液或0.1 mol/L氢氧化钠溶液直至指示剂颜色改变,加入量应小于0.1 mL。	制备质量浓度为10 mg/mL的水溶液50 mL,加溴甲酚紫溶液0.1 mL,加0.1 mL的0.1 mol/L盐酸溶液或0.1 mL的0.1 mol/L氢氧化钠溶液应使指示剂颜色改变。
溶液的澄清度与颜色	制备质量浓度为10 mg/mL的水溶液100 mL,与1号浊度标准液比较,不得更深;与黄色2号标准比色液比较,不得更深。	制备质量浓度为10 mg/mL的水溶液100 mL,溶液应澄清,颜色与Y6标准比色液比较,不得更深。	质量浓度为0.1 g/mL的水溶液不得显浑浊,不得有不溶物。
水不溶物	质量浓度为0.1 g/mL的水溶液不得显浑浊,不得有不溶物。		质量浓度为0.1 g/mL的水溶液不得显浑浊,不得有不溶物。
氯化物	制备质量浓度为20 mg/mL水溶液5 mL,加氢氧化钠试液3 mL,加热煮沸,不得发生臭氮。	取本品5.0 g,溶解于20 mL加热的3% 1 mol/L盐酸溶液-97%甲醇溶液,加入异丙醇100 mL,将氮气缓缓通入溶液,用0.1 mol/L的氢氧化四丁铵12.0 mL滴定,记录电位滴定曲线,如果曲线出现2个拐点,则2个拐点间消耗的滴定液体积差不得过5.0 mL。如果曲线没有拐点,则被测物不适用于此项检查。如果曲线出现1个拐点,重复此项检查,并在滴定前在异丙醇中加入25.0 g/L的二甲基苯胺溶液3.0 mL,再次加入12.0 mL滴定液,如果滴定曲线仍只出现1个拐点,则被测物不适用于此项检查。	取本品5.0 g,溶解于20 mL加热的3% 1 mol/L盐酸溶液-97%甲醇溶液,加入异丙醇100 mL,将氮气缓缓通入溶液,用0.1 mol/L的氢氧化四丁铵12.0 mL滴定,记录电位滴定曲线,如果曲线出现2个拐点,则2个拐点间消耗的滴定液体积差不得过5.0 mL。如果曲线没有拐点,则被测物不适用于此项检查。如果曲线出现1个拐点,重复此项检查,并在滴定前在异丙醇中加入25.0 g/L的二甲基苯胺溶液3.0 mL,再次加入12.0 mL滴定液,如果滴定曲线仍只出现1个拐点,则被测物不适用于此项检查。
水分	不得过10.0%。	不得过10%。	不得过15.0%。
炽灼残渣	不得过0.1%。	不得过0.1%。	不得过2.0%。
同系物组成比例		方法——色谱柱:氰基柱(250 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:乙腈-pH 5.0醋酸盐缓冲液(45:55,V/V);流速:2.0 mL/min;检测波长:254 nm;进样量:10 μL。供试品溶液质量浓度为4 mg/mL;1瓶苯扎氯铵对照品溶于5.0 mL水中,作为对照品溶液。适用性—— C_{10} 的保留时间约为6 min, C_{11} 和 C_{12} 的相对保留时间分别为1.3和1.7 min。对照品溶液色谱图中 C_{10} 和 C_{11} 分离度不得小于1.5。计算公式—— $100(C/D)$,其中C为某同系物的相对分子量×某同系物的峰面积;D为所有同系物C之和。	方法——色谱柱:氰基柱(30 cm×3.9 mm或25 cm×4.6 mm,10 μm);流动相:乙腈-pH5.0醋酸盐缓冲液(9:11,V/V);流速:2 mL/min;检测波长:254 nm;进样量:20 μL。对照品溶液质量浓度为4 mg/mL;供试品溶液质量浓度为4 mg/mL。适用性—— C_{10} 、 C_{11} 、 C_{12} 和 C_{16} 的相对保留时间分别为0.9、1.0、1.3和1.7 min。对照品溶液色谱图中 C_{10} 和 C_{11} 分离度不得小于1.5。 C_{10} 的相对标准偏差不得大于2.0%。计算公式—— $Mr \times \sum(r_u \times Mr) / \sum(r_u \times Mr) \times 100$,其中 r_u 为某同系物的相对分子量;Mr为某同系物的峰面积; C_{10} 、 C_{11} 、 C_{12} 和 C_{16} 的相对分子量分别为312、340、368和396。
平均相对分子量		方法——与“同系物组成比例”项下相同。计算公式—— $\sum W(A/B)$,其中W为某同系物的相对分子量;A为某同系物的峰面积;B为所有同系物的峰面积之和。	方法——与“同系物组成比例”项下相同。计算公式—— $x = \sum [(r_u / \sum r_u) \times Mr]$,其中 r_u 为某同系物的峰面积;rt为所有同系物的峰面积;Mr为某取代同系物的相对分子量。
苯甲醇、苯甲醛和苄基杂质		方法——色谱柱: C_{18} (150 mm×4.6 mm,5 μm);柱温:30℃;流动相A:己烷磺酸钠-一磷酸二氢钠(己烷磺酸钠1.09 g和6.9 g-一磷酸二氢钠溶于1000 mL水中)(用浓磷酸调pH至3.5)。流动相B:甲醇,梯度洗脱;流速:1.0 mL/min;检测波长:苯甲醇和苄基氯210 nm,苯甲醛257 nm;进样量:20 μL。供试品溶液:质量浓度为50 mg/mL的苯扎氯铵甲醇溶液;对照品溶液(a):质量浓度为0.25 mg/mL的苯甲醇甲醇溶液;对照品溶液(b):质量浓度为0.075 mg/mL的苯甲醇甲醇溶液;对照品溶液(c):用对照品溶液(a)制备的质量浓度为0.025 mg/mL的苯甲醇甲醇溶液。适用性——苯甲醇保留时间约为10 min,苯甲醛和苄基氯的相对保留时间分别为1.3和2.4 min。对照品溶液(c)色谱图中主峰的信噪比不得小于10:1;对照品溶液(a)色谱图中苯甲醇峰的对称因子不得小于0.6。限度——计算苄基氯含量时,将苄基氯的峰面积乘以1.3。苯甲醇:不大于对照品溶液(a)中的主峰面积(0.5%);苯甲醛:不大于对照品溶液(b)中的主峰面积(0.15%);苄基氯:不大于对照品溶液(a)中的主峰面积的0.1倍(0.05%)。	方法——色谱柱: C_{18} (250 mm×4.6 mm,5 μm);柱温:30℃;流动相A:己烷磺酸钠-一磷酸二氢钠(己烷磺酸钠1.09 g和6.9 g-一磷酸二氢钠溶于1000 mL水中)(用浓磷酸调pH至3.5)。流动相B:甲醇,梯度洗脱;流速:1.0 mL/min;检测波长:苯甲醇和苄基氯210 nm,苯甲醛257 nm;进样量:20 μL。供试品溶液:质量浓度为50 mg/mL的苯扎氯铵甲醇溶液;对照品溶液A:质量浓度为0.25 mg/mL的苯甲醇甲醇溶液;对照品溶液B:质量浓度为0.075 mg/mL的苯甲醇甲醇溶液;对照品溶液C:用对照品溶液A制备质量浓度为0.025 mg/mL的苯甲醇甲醇溶液。适用性——苯甲醇、苯甲醛和苄基氯的相对保留时间分别为1.0、1.3和2.4 min。对照品溶液C色谱图中主峰的信噪比不得小于10:1;对照品溶液A色谱图中苯甲醇峰的相对标准偏差不得大于5.0%。限度——计算苄基氯含量时,将苄基氯的峰面积乘以1.3。苯甲醇:不大于对照品溶液A中的主峰面积(0.5%);苯甲醛:不大于对照品溶液B中的主峰面积(0.15%);苄基氯:不大于对照品溶液A中的主峰面积的0.1倍(0.05%)。

续表 1

Continued tab 1

项目	2015年版《中国药典》(二部)	2013年版《英国药典》、《欧洲药典》(7.0版)	《美国药典》(36版)
含量测定	取本品约0.5 g,精密称定,置烧杯中,用水35 mL分次洗入250 mL分液漏斗中,加0.1 mol/L氢氧化钠溶液10 mL与三氯甲烷25 mL,精密加入新制的5%碘酸钾溶液10 mL,振荡,静置使分层;水层用三氯甲烷提取3次,每次10 mL,弃去三氯甲烷层,水层移入250 mL具塞锥形瓶中,用水约15 mL分3次淋洗分液漏斗,合并洗液与水液,加盐酸40 mL,放冷;用碘酸钾滴定液(0.05 mol/L)滴定至淡棕色,加三氯甲烷5 mL,继续滴定并剧烈振荡至三氯甲烷层无色,并将滴定的结果用空白试验校正。每1 mL碘酸钾滴定液(0.05 mol/L)相当于35.40 mg的C ₂₂ H ₄₀ ClN。	取本品2.00 g,加水溶解并稀释至100.0 mL,取25.0 mL置分液漏斗中,加入二氯甲烷25 mL,0.1 mol/L氢氧化钠10 mL和新制的50 g/L碘化钾溶液10.0 mL,充分振荡,静置使分层,弃去二氯甲烷层,再加入二氯甲烷同法提取3次,每次10 mL。在水层加入40 mL盐酸,放冷,用0.05 mol/L碘酸钾滴定液滴定至深棕色,加入二氯甲烷5 mL继续滴定,剧烈振荡直至二氯甲烷层颜色不再变化,并将滴定结果用空白(新制的50 g/L碘化钾溶液10 mL、水20 mL和盐酸40 mL的混合溶液)试验校正。每1 mL 0.05 mol/L的碘酸钾滴定液相当于 $x \cdot 10^{-1}$ mg的苯扎氯铵(x为苯扎氯铵的平均相对分子量)。	取本品0.5 g,用水35 mL分次转移至250 mL分液漏斗中,加0.1 mol/L氢氧化钠溶液10 mL与二氯甲烷25 mL,精密加入新制的5%碘化钾溶液10 mL,振荡,静置使分层;水层用二氯甲烷提取3次,每次10 mL,弃去二氯甲烷层,水层移入250 mL具塞锥形瓶中,用水5 mL分3次淋洗分液漏斗,合并洗液与水液,加盐酸40 mL,放冷;用碘酸钾滴定液(0.05 mol/L)滴定至淡棕色,加二氯甲烷5 mL,继续滴定并剧烈振荡至二氯甲烷层无色并且水层显澄清的黄色,并将滴定的结果用空白(以水20 mL替代本品)试验校正。每1 mL 0.05 mol/L的碘酸钾滴定液相当于 $x \cdot 10^{-1}$ mg的苯扎氯铵(x为苯扎氯铵的平均相对分子量)。

2.2 性状

2015年版《中国药典》(二部)规定,本品为白色蜡状固体或黄色胶状体,振摇时产生多量泡沫,在水或乙醇中极易溶解;这与2013年版《英国药典》、《欧洲药典》(7.0版)的规定基本一致。2015年版《中国药典》(二部)还规定,本品水溶液显中性或弱碱性反应;2013年版《英国药典》、《欧洲药典》(7.0版)则规定本品具有吸湿性,加热时熔融为澄明的物质;而《美国药典》(36版)对本品性状未作规定。

2.3 鉴别

2015年版《中国药典》(二部)规定了3种鉴别方法,包括UV法鉴别和2种化学鉴别方法。2013年版《英国药典》、《欧洲药典》(7.0版)规定的鉴别方法最多,共5种,包括UV法鉴别、HPLC法鉴别、物理鉴别和2种化学鉴别方法。《美国药典》(36版)规定了4种鉴别方法,包括HPLC鉴别和3种化学鉴别方法。

2.4 检查

2.4.1 酸碱度 2015年版《中国药典》(二部)、2013年版《英国药典》、《欧洲药典》(7.0版)和《美国药典》(36版)规定的检查方法一致,均以溴甲酚紫溶液作为指示剂,以盐酸溶液或氢氧化钠溶液滴定至指示剂变色,加入量应不超过0.1 mL。

2.4.2 溶液的澄清度与颜色 2015年版《中国药典》(二部)既规定了溶液澄清度又规定了溶液颜色,2013年版《英国药典》、《欧洲药典》(7.0版)仅规定了溶液颜色,《美国药典》36版未作规定。另外,2015年版《中国药典》(二部)与2013年版《英国药典》、《欧洲药典》(7.0版)对于标准比色液的配制方法和色号名称的规定也不同。

2.4.3 水不溶物 2015年版《中国药典》(二部)、《美国药典》(36版)均规定质量浓度为0.1 g/mL的水溶液不得显浑浊,不得有不溶物。2013年版《英国药典》、《欧洲药典》(7.0版)未作规定。

2.4.4 氮化合物 2015年版《中国药典》(二部)规定采用化学反应检查法,以嗅觉感官判断结果。2013年版《英国药典》、《欧洲药典》(7.0版)和《美国药典》(36版)规定的检查方法一致,为电位滴定法,以电位滴定曲线2

个拐点间消耗的滴定液体积差作为判断指标。

2.4.5 水分 2015年版《中国药典》(二部)、2013年版《英国药典》、《欧洲药典》(7.0版)规定相同,均为不得过10%,而《美国药典》(36版)规定不得过15%。

2.4.6 炽灼残渣 2015年版《中国药典》(二部)、2013年版《英国药典》、《欧洲药典》(7.0版)规定相同,均为不得过0.1%,而《美国药典》(36版)规定不得过2.0%。

2.4.7 同系物组成比例以及平均相对分子量 2015年版《中国药典》(二部)两项均未作规定。2013年版《英国药典》、《欧洲药典》7.0版和《美国药典》36版规定基本一致,均采用HPLC法,色谱柱为氨基键合硅胶柱,以乙腈-pH5.0醋酸盐缓冲液为流动相,检测波长为254 nm;同系物组成比例以及平均相对分子量的计算公式3种药典一致,只是表达形式略有不同。

2.4.8 苯甲醇、苯甲醛和苄基氯杂质 2015年版《中国药典》(二部)未作规定。2013年版《英国药典》、《欧洲药典》(7.0版)和《美国药典》(36版)规定基本一致,均采用HPLC法,色谱柱为十八烷基硅烷键合硅胶柱,以pH 3.5己烷磺酸钠-一水磷酸二氢钠和甲醇为流动相(梯度洗脱),苯甲醇和苄基氯检测波长为210 nm,苯甲醛检测波长为257 nm;杂质含量计算方法及限度规定均相同。

2.5 含量测定

2015年版《中国药典》(二部)、2013年版《英国药典》、《欧洲药典》(7.0版)和《美国药典》(36版)均规定采用滴定法,先精密加入碘化钾溶液与本品反应,再用碘酸钾滴定液滴定剩余的碘化钾溶液,结果用空白试验校正;主成分含量计算上,其他国家(地区)药典均规定1 mL碘酸钾滴定液(0.05 mol/L)相当于(平均相对分子量 $\times 10^{-1}$)mg的苯扎氯铵,2015年版《中国药典》(二部)规定1 mL碘酸钾滴定液(0.05 mol/L)相当于35.40 mg的C₂₂H₄₀ClN,二者表述不同。2015年版《中国药典》(二部)未收载平均相对分子量检查项,直接将平均分子式默认为C₂₂H₄₀ClN(平均相对分子量默认为354),以此来计算苯扎氯铵的含量。而2013年版《英国药典》、《欧洲药典》(7.0版)和《美国药典》(36版)均在平均相对分子量检查项下规定,采用HPLC法测定苯扎氯铵各取代同系

物的峰面积,将各取代同系物峰面积占有所有同系物总峰面积的比乘以各取代同系物分子量,再将各取代同系物计算的结果加和作为平均相对分子量;在含量测定项下,将由此得到的平均相对分子量结果用于苯扎氯铵含量结果计算。

3 讨论

3.1 苯扎氯铵各取代同系物组成及比例规定

2015年版《中国药典》(二部)未对同系物组成及比例作出规定,而2013年版《英国药典》、《欧洲药典》(7.0版)和《美国药典》(36版)均对同系物组成及比例作出了明确规定。相比之下,国外药典对于苯扎氯铵原料药的质量控制更严格。有文献报道,苯扎氯铵不同取代同系物的抑菌谱有一定的差异,其中 $n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}$ 是最有效的酵母菌和真菌抑制剂, $n\text{-C}_{14}\text{H}_{29}$ 和 $n\text{-C}_{16}\text{H}_{33}$ 分别能够作用于革兰氏阳性菌和阴性菌^[6]。由此可见,苯扎氯铵不同取代同系物组成及比例对其抑菌效用有一定影响。因此,国外药典规定同系物组成及比例的做法对提高苯扎氯铵的质量以及保证其抑菌效用有实际意义,可供我国药典相关标准提高和完善时参考。

3.2 氮化合物检查

2015年版《中国药典》(二部)规定,采用化学反应法检查氮化合物(以嗅觉感官判断结果)。相比之下,2013年版《英国药典》、《欧洲药典》(7.0版)和《美国药典》(36版)规定采用的电位滴定法具有灵敏度更高、结果判断指标更可靠的优点,可以作为我国药典相关标准提高和完善的参考方向。

3.3 同系物组成比例检查以及平均相对分子量计算

2015年版《中国药典》(二部)未收载同系物组成比例检查以及平均相对分子量计算两项。2013年版《英国药典》、《欧洲药典》(7.0版)和《美国药典》(36版)均收载了上述两个检查项,均规定采用HPLC法测定各同系物的峰面积,以测定得到的各同系物峰面积以及各同系物相对分子量分别按同系物组成比例项下计算公式以及平均相对分子量项下计算公式计算同系物组成比例和平均相对分子量。

平均相对分子量用以计算苯扎氯铵的总含量。2015年版《中国药典》(二部)在含量测定项下计算时规定,每1 mL碘酸钾滴定液(0.05 mol/L)相当于35.40 mg的 $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{ClN}$,其中 $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{ClN}$ 是默认的苯扎氯铵平均分子式,是 $n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}$ 和 $n\text{-C}_{14}\text{H}_{29}$ 取代同系物分子式的均值 $n\text{-C}_{13}\text{H}_{27}$,按照这个平均分子式得到平均相对分子量为354。但通过查询国家食品药品监督管理局数据库发现,国内苯扎氯铵原料药仅有一家生产企业,该企业产品主要为 $n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}$ 取代同系物,同时含有少量的 $n\text{-C}_{14}\text{H}_{29}$ 取代同系物^[7]。有文献报道,国产苯扎氯铵 $n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}$ 和 $n\text{-C}_{14}\text{H}_{29}$ 取代同系物的含量分别为95.8%和2.5%^[8],即我国生产的苯扎氯铵原料药中 $n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}$ 和

$n\text{-C}_{14}\text{H}_{29}$ 取代同系物组成比例约为38:1。因此,简单地将 $n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}$ 和 $n\text{-C}_{14}\text{H}_{29}$ 取代同系物分子式进行平均,以 $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{ClN}$ 作为平均分子式、以354作为平均相对分子量进行含量计算会带来结果误差。而2013年版《英国药典》、《欧洲药典》(7.0版)和《美国药典》(36版)规定,根据HPLC法测定得到的各取代同系物峰面积占有所有同系物总峰面积的比例计算平均相对分子量更接近实际情况,更加合理,据此计算得到的苯扎氯铵总含量也更加准确。这也可以作为我国药典相关标准提高和完善的参考方向。

3.4 苯甲醇、苯甲醛和苄基氯杂质检查

苯扎氯铵的合成工艺为:由十二烷醇合成十二烷基溴,再与二甲胺反应得到二甲基十二烷基胺氢溴酸盐,最后与苄基氯反应得到苯扎氯铵。故在其制备过程中可能引入苯甲醇、苯甲醛和苄基氯杂质。2015年版《中国药典》(二部)对上述3种杂质检查未作规定。2013年版《英国药典》、《欧洲药典》(7.0版)和《美国药典》(36版)均采用HPLC法控制上述各杂质的量,由此实现了对其质量更加严格的控制,而这对于提高和完善我国药典的相关标准同样给出了可行的参考方向。

3.5 其他检查项

与国外药典相比,2015年版《中国药典》(二部)对溶液的澄清度与颜色、水不溶物、水分和炽灼残渣几项检查的规定相仿或更为严格,而对含量限度范围的规定略宽。

综上所述,2015年版《中国药典》(二部)中苯扎氯铵的质量控制标准及相关方法仍有提高和完善的必要。

参考文献

- [1] 叶秒华.苯扎氯铵两种HPLC方法的比较与选择[J].亚太传统医药,2010,6(6):23-25.
- [2] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:604-604.
- [3] British Pharmacopoeia Commission. *British Pharmacopoeia*:2013[S].2012:239-241.
- [4] European Pharmacopoeia Commission. *European Pharmacopoeia*:7.0[S].2010:1461-1463.
- [5] United States Pharmacopoeia Commission. *United States Pharmacopoeia*:36[S].2012:1898-1900.
- [6] 丁晓静,车宜平,赵海燕,等.反相高效液相色谱法测定复方化学消毒剂中苯扎氯铵[J].分析测试学报,2006,25(6):63-66.
- [7] 吴建敏,熊婧,黄海伟,等.浅谈HPLC法测定苯扎氯铵含量的计算方法[J].中国药品标准,2013,14(2):88-89.
- [8] 易大为,王静,刘亚威,等.HPLC测定复方妥布霉素滴眼液中苯扎氯铵含量[J].食品与药品,2012,14(9):340-342.

(收稿日期:2016-03-23 修回日期:2017-01-11)

(编辑:周 箐)