

附件：硬脂酸钙药用辅料标准草案公示稿

硬脂酸钙

Yingzhisuangai

Calcium Stearate

[1592-23-0]

本品主要为硬脂酸钙（ $C_{36}H_{70}O_4Ca$ ）与棕榈酸钙（ $C_{32}H_{62}O_4Ca$ ）的混合物。
按干燥品计算，含钙 Ca 应为 6.4%~7.4%。

【性状】本品为白色粉末。

本品在水、乙醇或乙醚中不溶。

【鉴别】~~（1）取本品约 25g，加稀硫酸 60ml 与热水 200ml，加热并时时搅拌，使脂肪酸成油层分出，取油层用沸水洗涤至洗液不显硫酸盐的反应，收集油层于小烧杯中，在蒸汽浴上温热至油层与水层完全分离，并呈透明状，放冷，弃去水层，加热使油层熔化，趁热滤过，置干燥烧杯中，在 105℃干燥 20 分钟。依法测定（通则 0613），凝点不低于 54℃。~~

~~（3）（1）取本品 1.0g，加水 25ml 与盐酸 5ml，摇匀，加热，使脂肪酸成油层分出，放冷，取水层，水层显钙盐的鉴别反应（通则 0301）。~~

（2）在脂肪酸组成检查项下记录的色谱图中，供试品溶液两主峰的保留时间应分别与对照品溶液两主峰的保留时间一致。

【检查】酸碱度 取本品 1.0g，加水 20ml，加热煮沸 1 分钟，并不断搅拌，放冷，滤过，取滤液 10ml，加入溴麝香草酚蓝指示液 1 滴，用盐酸滴定液（0.01mol/L）或氢氧化钠滴定液（0.01mol/L）滴定至溶液变色，消耗滴定液的体积不得过 0.5ml。

脂肪酸的酸值 取本品 5.0g，加无过氧化物的乙醚 50ml、稀硝酸 20ml 与水 20ml，加热回流使溶解，放冷，置分液漏斗中静置分层，分取水层，乙醚层用水提取两次，每次 5ml，合并上述水层，然后用无过氧化物的乙醚 15ml 洗涤水层，将水层置 50ml 量瓶中，用水稀释至刻度，摇匀，作为氯化物和硫酸盐的检查用供试溶液。合并上述乙醚层，挥干溶剂，于 105℃干燥后，依法测定（通则 0713），

酸值应为 195~210。

氯化物 取脂肪酸的酸值项下制备的检查用供试溶液 1.0ml，依法检查（通则 0801），与标准氯化钠溶液 10.0ml 制成的对照液比较，不得更浓（0.1%）。

硫酸盐 取脂肪酸的酸值项下制备的检查用供试溶液 1.0ml，依法检查（通则 0802），与标准硫酸钾溶液 3.0ml 制成的对照液比较，不得更浓（0.3%）。

干燥失重 取本品，在 105℃干燥至恒重，减失重量不得过 4.0%（通则 0831）。

镍 取本品 0.05g 两份，分别置高压消解罐中，一份中加硝酸 2ml 消化后，定量转移至 10ml 量瓶中，用水稀释至刻度，摇匀，作为供试品溶液；另一份中精密加标准镍溶液（精密量取镍单元素标准溶液适量，用水定量稀释制成每 1ml 中含镍 0.5 μg 的溶液）0.5ml，同法操作，作为对照品溶液。照原子吸收分光光度法（通则 0406 第二法），采用石墨炉原子化器，在 232.0nm 的波长处分别测定，应符合规定（0.0005%）。

镉 取本品 0.05g 两份，分别置高压消解罐中，一份中加硝酸 2ml 消化后，定量转移至 100ml 量瓶中，用水稀释至刻度，摇匀，作为供试品溶液；另一份中精密加标准镉溶液（精密量取镉单元素标准溶液适量，用水定量稀释制成每 1ml 中含镉 0.3 μg 的溶液）0.5ml，同法操作，作为对照品溶液。照原子吸收分光光度法（通则 0406 第二法），采用石墨炉原子化器，在 228.8nm 的波长处分别测定，应符合规定（0.0003%）。

重金属 ~~取本品 2.5g，置蒸发皿中，作为供试品管；另取本品 0.5g，置另一蒸发皿中，作为对照品管。分别加 25%硝酸镁乙醇溶液 5ml，用短颈漏斗盖于蒸发皿上，颈部朝上，在电热板上低温加热 30 分钟，再中温加热 30 分钟，放冷，移开漏斗，对照品管中精密加标准铅溶液 2ml，分别将蒸发皿炽灼至样品灰化，放冷，加硝酸 10ml，使残渣溶解，将溶液分别移入两个 250ml 烧杯中，各加高氯酸溶液（7→10）5ml，蒸发至干，残渣中加盐酸 2ml，用水淋洗烧杯内壁，再蒸发至干，快干时旋动烧杯；再加盐酸 2ml，重复上述操作，放冷后加水约 10ml 使残渣溶解；各加酚酞指示液 1 滴，用氢氧化钠试液中和至出现粉红色，再加稀盐酸至无色；各加稀醋酸 1ml 与少量活性炭，混匀，滤过，滤液置 50ml 纳氏比~~

色管中，用水冲洗滤渣后稀释至 40ml，各加硫代乙酰胺试液 1.2ml 与醋酸盐缓冲液（pH3.5）2ml，摇匀，放置 5 分钟后，同置白纸上，自上向下透视，供试品管中显示的颜色与对照品管比较，不得更深。含重金属不得过百万分之十。

铅 取本品 0.05g 两份，分别置高压消解罐中，一份中加硝酸 2ml 消化后，定量转移至 50ml 量瓶中，用水稀释至刻度，摇匀，作为供试品溶液；另一份中精密加标准铅溶液（精密量取铅单元素标准溶液适量，用水定量稀释制成每 1ml 中含铅 1 μ g 的溶液）0.5ml，同法操作，作为对照品溶液。取供试品溶液和对照品溶液，以磷酸二氢铵-硝酸钡溶液（称取 0.02g 硝酸钡，置 100ml 量瓶中，加少量 10%硝酸溶液溶解后，再加入 2g 磷酸二氢铵，溶解后用 5%硝酸溶液稀释至刻度，摇匀，即得）作为基体改进剂，照原子吸收分光光度法（通则 0406 第二法），采用石墨炉原子化器，在 283.3nm 的波长处分别测定，应符合规定（0.001%）。

砷盐 取本品 1.0g，加入稀盐酸（1→2）5ml 与三氯甲烷 20ml，剧烈振摇 3 分钟，静置，分离，取水层，加甲基橙指示液 1 滴，用氨试液调至中性，加盐酸 5ml 与水 18ml，依法检查（通则 0822 第二法），应符合规定（0.0002%）。

脂肪酸组成 取本品约 0.1g，精密称定，置锥形瓶中，加 14%三氟化硼甲醇溶液 5ml，摇匀，加热回流 10 分钟，沿冷凝管加正庚烷 4ml，加热回流 10 分钟，放冷，加饱和氯化钠溶液 20ml，振摇，静置分层，取上层液，经无水硫酸钠干燥，精密量取 1ml，置 10ml 量瓶中，用正庚烷稀释至刻度，摇匀，作为供试品溶液。

取棕榈酸甲酯与硬脂酸甲酯对照品适量，加正庚烷溶解并稀释制成每 1ml 中分别约含 15mg 与 10mg 的溶液，作为对照品溶液。

照气相色谱法（通则 0521）试验，以聚乙二醇-20M（或极性相近）为固定液的毛细管柱为色谱柱，起始温度为 70℃，维持 2 分钟，以每分钟 5℃的速率升温至 240℃，维持 5 分钟；进样口温度为 220℃；检测器温度为 260℃。棕榈酸甲酯峰与硬脂酸甲酯峰的分离度应大于 5.0。

精密量取供试品溶液与对照品溶液各 1 μ l，分别注入气相色谱仪，记录色谱

图，按面积归一化法计算，含硬脂酸不得少于 40.0%，硬脂酸与棕榈酸的总和不得少于 90.0%。

~~微生物限度~~ 取本品，依法检查（通则 1105 与通则 1106），~~每 1g 供试品中需氧菌总数不得过 10^3 cfu，霉菌和酵母菌总数不得过 10^2 cfu，不得检出大肠埃希菌。~~

【含量测定】取本品约 0.2g，精密称定，加正丁醇-无水乙醇（1：1）50ml，加浓氨溶液 5ml 与氨-氯化铵缓冲液（pH10.0）3ml，再精密加入乙二胺四醋酸二钠滴定液（0.05mol/L）25ml 与铬黑 T 指示剂少许，混匀，于 40～50℃ 水浴上加热至溶液澄清，用锌滴定液（0.05mol/L）滴定至溶液自蓝色转变为紫色，并将滴定的结果用空白试验校正。每 1ml 乙二胺四醋酸二钠滴定液（0.05mol/L）相当于 2.004mg 的 Ca。

【类别】药用辅料，润滑剂和乳化剂等。

【贮藏】密闭，在阴凉干燥处保存。

起草单位：天津市药品检验研究院

联系电话：022-23513760

复核单位：湖南省药品检验研究院

积极参与单位：湖州展望药业有限公司，湖州市菱湖新望化学有限公司，湖南九典宏阳制药有限公司，默克化工技术（上海）有限公司

硬脂酸钙药用辅料标准草案起草说明

一、删除鉴别项下凝点、检查项下重金属和微生物限度

本品拟定标准中有专属性好的气相方法鉴别硬脂酸和棕榈酸，有钙盐反应，而原鉴别（1）操作繁琐，凝点测定为目视判断结果，易引入人为误差，故建议删除凝点鉴别项。

鉴于拟定标准增订了原子吸收分光光度法测定铅，故建议删除重金属检查项。

考虑硬脂酸钙合成时经过了水解、纯化等步骤，不易有微生物残留，故拟定标准建议删除微生物限度检查项，企业可根据通则 0251 和 1107 等规定拟定内控标准。

二、新增检查项下酸碱度和铅

拟定标准参照欧洲药典 10.0 硬脂酸钙各论，增订酸碱度检查项，限度与欧洲药典 10.0 一致。

拟定标准参照欧洲药典 10.0 硬脂酸钙各论，并结合《中国药典》2020 年版四部通则 0406 第二法要求，增订铅检查项，限度与欧洲药典 10.0 一致。检测波长 283.3nm，参考国标 GB5009.12-2017，加入基体改进剂（磷酸二氢铵-硝酸钼溶液）。经验证，方法可行。

三、修订含量测定和脂肪酸组成限度

原硬脂酸钙公示稿（国家药典委员会官网于 2019 年 7 月 2 日发布）公示期间，企业对含量测定项的反馈意见较为集中。本次拟定标准参照欧洲药典 10.0 和《中国药典》2020 年版四部硬脂酸镁含量测定项下方法修订，限度与 EP10.0 一致。经验证，方法可行。

拟定标准中脂肪酸组成限度修订为与 EP10.0、USP43 一致。