

附件：碳酸钙药用辅料标准草案公示稿

碳酸钙

Tansuangai

Calcium Carbonate

CaCO₃ 100.09

[471-34-1]

本品按干燥品计算，含CaCO₃不得少于98.5%。

【性状】 本品为白色或类白色极细微的结晶性粉末。

本品在水中几乎不溶，在乙醇中不溶；遇稀醋酸、稀盐酸或稀硝酸即发生泡沸并溶解。

【鉴别】 (1) 本品显钙盐鉴别(1)的反应(通则0301)。

(2) 取本品约0.6g，加稀盐酸15ml，振摇，滤过，滤液显钙盐鉴别(2)的反应(通则0301)。

(3) 本品显碳酸盐鉴别(1)的反应(通则0301)。

【检查】 氟化物 操作时使用塑料器皿。精密称取经105℃干燥4小时的氟化钠221mg，置100ml塑料量瓶中，加水适量使溶解，加缓冲液(取枸橼酸钠73.5g，加水250ml使溶解，即得)50ml，加水稀释至刻度，摇匀，即得氟标准贮备液(每1ml相当于1mg的氟)。

分别精密量取氟标准贮备液60μl、200μl、300μl、400μl、600μl，置100ml量瓶中，加入缓冲液50ml，用水稀释制成每1ml中含氟0.6、2.0、3.0、4.0、6.0μg的标准溶液。

以氟离子选择电极为指示电极，银-氯化银电极(以3mol/L氯化钾溶液为盐桥溶液)为参比电极，分别测量上述标准溶液的电位响应值(mV)。以氟离子浓度(μg/ml)的对数值(lgC)为x轴，以电位响应值为y轴，绘制标准曲线，计算斜率S。

取本品4.05.0g，置200250ml量瓶中，加水4050ml与盐酸810ml，超声使溶解，加缓冲液100125ml，用水稀释至刻度，作为供试品溶液(临用新制)，同法制备空白溶液。

精密量取供试品溶液 100ml，置塑料量杯中，将指示电极和参比电极插入液面，搅拌，测定电位响应值 E_T 。再加入至少 3 次氟标准贮备液（约每隔 1 分钟），每次 200 μ l，分别读取每次的电位响应值 E_S ，计算 $\Delta E = E_S - E_T$ 。

以 $10^{\frac{\Delta E}{S}}$ 为 Y 轴， V_S （氟标准贮备液的加入量，ml）为 X 轴，绘制标准曲线并计算回归方程，计算标准曲线在 X 轴上的截距 V_x ，再根据以下公式计算 C_T 。

$$C_T = -\frac{C_S V_x}{V_T}$$

式中：

V_T 为待测溶液的体积，100ml；

C_T 为待测溶液的氟离子浓度， μ g/ml；

C_S 为贮备液的氟离子浓度， μ g/ml。

精密量取空白溶液 100ml，自“置塑料量杯中”起同法测定。根据以下公式计算供试品中氟元素含量。

$$\text{氟元素含量}\% = \frac{200250}{W} \times (C_{T1} - C_{T0}) \times 10^{-6} \times 100\%$$

式中：

W：为供试品的称量，g；

C_{T1} ：为供试品溶液的氟离子浓度， μ g/ml；

C_{T0} ：为空白溶液的氟离子浓度， μ g/ml。

本品含氟化物不得过 0.005%。

氯化物 取本品 0.10g，加稀硝酸 10ml，加热煮沸 2 分钟，放冷，必要时滤过，依法检查（通则 0801），与标准氯化钠溶液 3.0ml 制成的对照液比较，不得更浓（0.03%）。

硫酸盐 取本品 0.10g，加稀盐酸 2ml，加热煮沸 2 分钟，放冷，必要时滤过，依法检查（通则 0802），与标准硫酸钾溶液 2.0ml 制成的对照液比较，不得更浓（0.2%）。

酸中不溶物 取本品 2.0g，加水 10ml，混合后，滴加稀盐酸，随滴随振摇，待泡沸停止，加水 90ml，滤过，滤渣用水洗涤，至洗液不再显氯化物的反应，干燥后于 800 $^{\circ}$ C 炽灼至恒重，遗留残渣不得过 0.2%。

干燥失重 取本品，在 200 $^{\circ}$ C 干燥 4 小时，减失重量不得过 2.0%（通则 0831）。

钡盐 取本品 5.0g，加醋酸 30ml 使溶解，煮沸 2 分钟，放冷，滤过，用稀醋

酸洗涤滤渣，滤液合并洗液，用水稀释至100ml，作为供试品贮备溶液。

精密量取供试品贮备溶液10ml，置比色管中，加硫酸钙溶液（取硫酸钙5g，加入水100ml，振摇，静置1小时，离心后滤过，用0.45 μm滤膜滤过，即得）10ml，混匀，静置15分钟，作为供试品溶液。

另取供试品贮备溶液10ml与水10ml，置比色管中，混匀，作为空白溶液。

取供试品溶液与空白溶液同置黑色背景上，从比色管上方向下方观察、比较，供试品溶液浊度不得深于空白溶液。

镁盐与碱金属盐 取本品1.0g，加水20ml与稀盐酸10ml溶解后，加甲基红指示液1滴，煮沸，滴加氨试液中和后，加过量的草酸铵试液使钙完全沉淀，置水浴上加热1小时，放冷，加水稀释成100ml，搅匀，滤过，分取滤液50ml，加硫酸0.5ml，蒸干后，于600-800℃~~600~~800℃炽灼至恒重，遗留残渣不得过5mg（不得过1.0%）。

铁盐 取本品0.12g，加稀盐酸2ml与水适量使溶解成25ml，依法检查（通则0807），如显色，与标准铁溶液5.0ml制成的对照液比较，不得更深（0.04%）。

镉 取本品0.5g两份，精密称定，分别置50ml量瓶中，一份加硝酸溶液（8→100）溶解并稀释至刻度，摇匀，作为供试品溶液。

另一份加标准镉溶液[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（Cd）1μg的溶液]1.0ml，加硝酸溶液（8→100）溶解并稀释至刻度，摇匀，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波长处分别测定吸光度，应符合规定（0.0002%）。

汞 取本品1.0g两份，精密称定，分别置50ml量瓶中，分别加盐酸溶液（8→100）30ml使溶解后，一份加5%高锰酸钾溶液0.5ml，摇匀，滴加5%盐酸羟胺溶液至紫色恰消失，用水稀释至刻度，摇匀，作为供试品溶液。

另一份加汞标准溶液[精密量取汞单元素标准溶液适量，用水定量稀释制成每1ml中含汞（Hg）0.5μg的溶液]1.0ml后，自上述“加5%高锰酸钾溶液0.5ml”起，同法制备，作为对照品溶液。

照原子吸收分光光度法（通则0406第二法），采用冷蒸气发生原子化器，在253.6nm的波长处分别测定吸光度，应符合规定（0.00005%）。

铅 取本品0.5g两份，精密称定，分别置50ml量瓶中，一份加硝酸溶液（8→100）溶解并稀释至刻度，摇匀，作为供试品溶液。

另一份加标准铅溶液[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（Pb）1.5 μ g的溶液]1.0ml，加硝酸溶液（8 \rightarrow 100）溶解并稀释至刻度，摇匀，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283.3nm波长处分别测定吸光度，应符合规定（0.0003%）。

砷盐 取本品0.67g，加盐酸7ml与水21ml溶解后，依法检查（通则0822第一法），应符合规定（0.0003%）。

【含量测定】 取本品约1g，精密称定，置250ml量瓶中，用少量水湿润，加稀盐酸溶解后，用水稀释至刻度，摇匀，精密量取25ml，置锥形瓶中，加水25ml与氢氧化钾溶液（1 \rightarrow 10）5ml使pH值大于12，加钙紫红素指示剂少许，用乙二胺四醋酸二钠滴定液（0.05mol/L）滴定至溶液由紫红色变为纯蓝色。每1ml乙二胺四醋酸二钠滴定液（0.05mol/L）相当于5.005mg的CaCO₃。

【类别】 药用辅料，稀释剂，pH调节剂，包衣剂等。

【贮藏】 密闭保存。

【标示】 应标明本品的类型（重质或轻质）、粒度和粒度分布、堆密度和振实密度的标示值。

注：根据来源和工艺，碳酸钙可分为重质和轻质两大类型，其中重质碳酸钙是以矿物为原料，经物理研磨工艺制得；轻质碳酸钙是以化学合成工艺制得。

在含铵盐或二氧化碳的水中，可提高本品的溶解度。

起草单位：广东省药品检验所

联系电话：020-81853846

复核单位：天津市药品检验研究院

碳酸钙药用辅料标准草案修订说明

- 1.性状：**参考 ChP2020 二部碳酸钙标准，并结合收集样品的实际情况拟定。
- 2.鉴别：**鉴别（1）（2）为钙盐的鉴别反应，鉴别（3）为碳酸盐的鉴别反应。
- 3.氟化物：**由于部分碳酸钙的生产工艺原料为矿石，矿石中可能存在氟化钙，因此，碳酸钙产品中存在氟化物的可能。USP-NF2021 的碳酸钙标准收载了氟的检查项，采用电位滴定法测定，限度为 50ppm。标准草案中氟化物采用电位滴定法

测定，测定与计算方法参考了 EP10.0 中 2.2.36 第二法多点标准加入法。

第一次公示后根据企业反馈意见，由于 200ml 的塑料容量瓶不容易采购，方法改为采用 250ml 的塑料量瓶，同时稀释过程也同步修改。

4.氯化物：以氯化钙和碳酸钠为原料反应获得碳酸钙的工艺引入了氯化物，需考察氯化物残留情况。标准草案参考了 ChP2020 二部碳酸钙质量标准的方法与限度。

5.硫酸盐：各国药典均对硫酸盐进行了控制，标准草案参考了 ChP2020 二部碳酸钙质量标准的方法与限度。

6.酸中不溶物：各国药典标准均控制了该项目，限度均为不得过 0.2%，但滤器有所不同。其中 BP2020 和 EP10.0 规定用垂熔坩埚滤过，并在 100~105℃干燥 1 小时，但没有明确使用的垂熔坩埚型号；ChP2020、USP-NF2021 和 JP17 用滤纸滤过，并炽灼，但未规定炽灼温度，根据 Chp2020 四部通则 0841 炽灼残渣检查法，炽灼温度一般为 700~800℃。本项目主要控制在酸中不溶解的成分，二氧化硅为主要控制成分，它高温煅烧并不会使其挥发。参考 ChP2020、USP-NF2021 和 JP17 用滤纸滤过，采用定量滤纸作为过滤介质，实验操作相对较简便。

7.干燥失重：各国药典均控制了干燥失重，但干燥失重的温度和限度均不一致。其中 ChP2020 二部规定干燥温度为 105℃，限度为不得过 1.0%；USP-NF2021、EP10.0、BP2020 规定干燥温度为 200℃，限度为不得过 2.0%；JP17 干燥温度为 180℃，限度为不得过 1.0%。经热分析考察，建议参考 USP-NF2021 的实验条件与限度，更能反映样品的真实干燥失重的结果。

8.钡盐：碳酸钙的原料方解石中常含钡盐。各国药典均控制了钡盐，检查方法有所不同，其中 ChP2020 二部、USP-NF2021、JP17 采用焰色反应；EP10.0 和 BP2020 采用硫酸钡沉淀法；GB1886.214-2016 采用铬酸钡沉淀法，其限度为不得过 300ppm。经试验方法对比，EP10.0 的硫酸钡沉淀法方法更灵敏，且更具有可操作性。标准草案参考 EP10.0 的方法与限度拟定。

第一次公示后根据企业反馈意见，为了使不同实验人员来实验比色过程中统一操作，在钡盐检查相中明确过滤方式以及观察方式。

9.镁盐和碱金属：以矿物为原料的工艺中，方解石常含镁盐杂质，而以氯化钙与碳酸钠反应的工艺中引入了碱金属钠。各国药典均控制了镁盐和碱金属盐，检查方法一致，但限度有所不同。其中，ChP2020 二部、USP-NF2021 和 JP17 均规

定不得过 1.0%，而 EP9.0 和 BP2020 则规定不得过 1.5%。标准草案参考 ChP2020 二部的方法与限度拟定。

第一次公示后根据企业反馈意见，根据企业反馈意见，为了减少限度的表示中的歧义，以及提高限度设定的科学性，修订了限度设置的相关内容。

10.铁盐：除 JP17 外，其余各国药典均有控制铁盐，但方法与限度有所不同，其中 USP-NF2021 均采用紫外分光光度计测定吸光度，限度为不得过 0.1%；ChP2020 二部、EP10.0 和 BP2020 均采用比色法检查，ChP2020 二部限度为不得过 0.04%，EP10.0 和 BP2020 限度为不得过 0.02%。标准草案参考 ChP2020 二部的方法与限度拟定。

11.镉、汞、铅：部分碳酸钙产品为矿物来源，存在重金属引入的风险，标准草案参考 ChP2020 与 USP-NF2021，采用原子吸收法的标准加入法测定。

第一次公示后根据企业反馈意见，为了使明确原子化器类型，增加了镉采用石墨炉原子化器的描述，增加了汞采用冷蒸气发生原子化器的描述，增加了铅采用石墨炉原子化器的描述。

12.砷盐：各国药典均有收载此项，但限度有差异，其中，USP-NF2021 限度为 3ppm，ChP2020 二部、BP2020 和 EP10.0 限度为 4ppm，JP17 限度为 5ppm。根据样品的实际考察情况，标准草案砷盐的限度参考 USP-NF2021 拟定。

13.含量测定：各国药典均采用络合滴定法，滴定液均采用乙二胺四醋酸二钠滴定液，仅滴定液浓度和指示剂有所不同。在限度方面，除 USP-NF2021 规定本品最低限度为 98.0%外，其它药典均规定本品最低限度为 98.5%。标准草案参考 ChP2020 二部碳酸钙含量测定的方法与限度拟定。

14.类别：参考 USP-NF2021 与《辅料手册》，拟定本品类别。

15.贮藏：USP-NF2021 规定本品应密闭保存，而 JP17 和 ChP2020 二部则规定本品应密封保存。根据《辅料手册》规定，碳酸钙较稳定，密闭保存于阴凉、干燥处。由于本品稳定性良好，建议参考 USP-NF2021，拟定本品贮藏条件为密闭保存。

16.标示：EP10.0 碳酸钙质量标准的功能性项目收载了粒度和粒度分布、粉体流动性等项目。碳酸钙用作稀释剂，粒度和粒度分布、流动性能是重要的性能指标。因此，建议在本品的标示中标明粒度和粒度分布、堆密度和振实密度。

文献资料和企业调研，了解到碳酸钙分类主要根据其生产工艺进行划分，以矿物

为原料，经物理研磨所得的产品为重质碳酸钙，经化学合成工艺所得的产品为轻质碳酸钙。重质碳酸钙和轻质碳酸钙在微观形态上存在差异，导致粉体的颗粒性能存在不同，在制剂功能应用上有不同的选择，同时氟化物、镁盐和碱金属等项目结果均可能存在差异。

第一次公示后根据企业反馈意见，由于在“注”中已提示根据来源和工艺本品的类型分为重质和轻质，因此，在标示中的类型不再强调“重质或轻质”，建议修订为“【标示】 应标明本品的类型、粒度和粒度分布、堆密度和振实密度的标示值”。