

附件：磷酸钙药用辅料标准草案公示稿

磷酸钙

Linsuagai

Tribasic Calcium Phosphate

$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ —310.18

[7758-87-4]

本品为磷酸钙盐的混合物，近似组分为 $10\text{CaO} \cdot 3\text{P}_2\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 。按炽灼品计算，含Ca应为34.0%~40.0%。

【性状】本品为白色或类白色粉末或颗粒。

本品在水中几乎不溶，在稀盐酸或稀硝酸中溶解。

【鉴别】（1）取本品约0.1g，加稀硝酸5ml使溶解，加钼酸铵试液2ml，微微加热，生成黄色沉淀。

（2）本品应显钙盐鉴别（1）的反应（通则 0301）。

【检查】氯化物 取本品0.25g，加稀硝酸50ml使溶解，必要时用不含氯离子的滤纸滤过，取续滤液10ml，加水使成约40ml，摇匀，依法检查（通则0801），与标准氯化钠溶液7.0ml同法制成的对照溶液比较，不得更浓（0.14%）。

硫酸盐 取本品0.40g，加稀盐酸4ml使溶解，加水使成100ml，必要时滤过，取续滤液25ml，置50ml纳氏比色管中，依法检查（通则0802），与标准硫酸钾溶液5.0ml同法制成的对照溶液比较，不得更浓（0.5%）。

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，即得标准氟贮备液（每1ml相当于1mg的氟）。或采用市售的氟离子标准溶液制备标准氟贮备液（1 mg/ml）。

分别精密量取标准氟贮备液60μl、200μl、300μl、400μl、600μl，置100ml量瓶中，加缓冲液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 5.0g，置 250ml 量瓶中，加水 50ml 与盐酸 8ml，超声使溶解，加缓冲液 125ml，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 次标准氟贮备液（约每隔 1 分钟），每次 200μl，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 （标准氟贮备液的加入量，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， $\mu\text{g/ml}$ ；

C_S 为贮备液的氟离子浓度， $\mu\text{g/ml}$ 。

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。

$$\text{氟元素含量}\% = 250 \times (C_{T1} - C_{T0}) \times 10^{-6} / W \times 100\%$$

式中：

W 为供试品的取样量，g；

C_{T1} 为供试品溶液的氟离子浓度， $\mu\text{g/ml}$ ；

C_{T0} 为空白溶液的氟离子浓度， $\mu\text{g/ml}$ 。

本品含氟化物不得过 0.0075%。

还原性物质—取本品 10.0g，加稀硫酸 100.0ml 搅匀后，滤过，取续滤液 50.0ml，加高锰酸钾滴定液（0.02mol/L）0.10ml，水浴加热 5 分钟，溶液的紫红色不得消失。

氧化性物质—避光操作。取本品 1.0g，加稀硫酸 100.0ml 搅匀后，滤过，取续滤液 50.0ml，置纳氏比色管中，加碘化钾 0.2g，加 1% 淀粉溶液 2ml，摇匀，立即与新制的间氯过氧苯甲酸乙醇溶液（每 1ml 中含间氯过氧苯甲酸 10 μg ）1.0ml，置纳氏比色管中，加稀硫酸至 50ml，自“加碘化钾 0.2g”起，与同法制成的对照溶液比较，颜色不得更深。

酸中不溶物 取本品约 2.0g，精密称定，加稀盐酸 25ml，必要时加热使溶解，用干燥至恒重的 4 号垂熔坩埚滤过，残渣用热水洗涤至滤液不含氯化物后，在 105 $^{\circ}\text{C}$ 干燥至恒重，遗留残渣不得过 4mg（0.2%）。

水中溶解物 取本品约 2.0g，精密称定，加水 100.0ml，置水浴上加热 30 分钟，放冷，加水适量补充至原体积，搅拌并滤过，精密量取续滤液 50ml，置干燥至恒重的蒸发皿中，置水浴上蒸干，于 120 $^{\circ}\text{C}$ 干燥至恒重，遗留残渣不得过 5mg（0.5%）。

钡盐—取本品 0.50g，加水 10ml，加热，滴加盐酸使溶解，再加盐酸 2 滴使过量，滤过，取滤液加硫酸钾试液 1ml，15 分钟内不得产生浑浊。

炽灼失重 取本品 1.0g，精密称定，在 800 $^{\circ}\text{C}$ 炽灼 30 分钟，减失重量不得过 8.0%。

铅 取本品约 0.2g，精密称定，置 50ml 量瓶中，用硝酸溶液（1 \rightarrow 100）溶解并稀释至刻度，摇匀，作为供试品溶液。

另取标准铅溶液（每 1ml 中相当于 10 μg 的 Pb）适量，分别用硝酸溶液（1 \rightarrow 100）稀释制成每 1ml 中含 0ng、10ng、20ng、30ng、40ng、50ng 的对照品溶液。

取供试品溶液和对照品溶液，以石墨炉为原子化器，照原子吸收分光光度法（通则 0406 第一法），在 283.3nm 的波长处分别测定，计算。含铅不得过 0.0005%。

砷盐 取本品 0.67g，加盐酸 5ml 与水 23ml 使溶解，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 0.6g，精密称定，加稀盐酸 10ml，必要时加热使溶解，放冷，定量转移至 100ml 量瓶中，用水稀释至刻度，摇匀；精密量取 10ml，加水 50ml，滴加氨试液至恰出现沉淀后，再滴加稀盐酸至沉淀恰溶解，精密加入乙二胺四醋酸二钠滴定液（0.05mol/L）25ml，加热煮沸 3 分钟，放冷，加氨-氯化铵缓冲液（pH10.0）10ml 与铬黑 T 指示剂少许，用锌滴定液（0.05mol/L）滴定至溶液显紫红色，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，填充剂。

【贮藏】 密封保存。

【标示】 应标明粒度或粒度分布、堆密度、振实密度的标示值。

注：①本品在水中几乎不溶，在稀盐酸或稀硝酸中溶解。②为满足制剂稳定性和安全性要求，必要时，可对碳酸盐、还原性物质、氧化性物质以及镉元素进行控制。（碳酸盐、还原性物质、氧化性物质可按下述方法测定）。

碳酸盐 取本品 2.0g，加新沸放冷的水 20ml，混合，滴加稀盐酸至溶解，应无泡沸。

还原性物质 取本品 10.0g，加稀硫酸 100.0ml 搅匀后，滤过，取续滤液 50.0ml，加高锰酸钾滴定液（0.02mol/L）0.10ml，水浴加热 5 分钟，溶液的紫红色不得消失。

氧化性物质 避光操作。取本品 1.0g，加稀硫酸 100.0ml 搅匀后，滤过，取续滤液 50.0ml，置纳氏比色管中，加碘化钾 0.2g，加 1%淀粉溶液 2ml，摇匀，立即与新制的间氯过氧苯甲酸乙醇溶液（每 1ml 中含间氯过氧苯甲酸 10 μ g）1.0ml，置纳氏比色管中，加稀硫酸至 50ml，自“加碘化钾 0.2g”起，与同法制成的对照溶液比较，颜色不得更深。

起草单位：广东省药品检验所

联系电话：020-81853846

复核单位：四川省药品检验研究院

磷酸钙药用辅料标准草案起草说明

一、中英文名称、分子式、分子量、CAS、定义

根据文献调研及厂家调研，修订本品的来源和定义，明确本品的中英文名称分别为磷酸钙、Tribasic Calcium Phosphate。删去分子式、分子量和 CAS。

二、性状

根据样品实测结果，性状修订为“本品为白色或类白色粉末或颗粒”。

三、氟化物

因原标准中的计算涉及迭代运算，参考 EP 进行修订，完善了测定方法。

四、钡盐

按照 ICH Q3D 指导原则进行元素杂质评估，本品钡盐残留风险低，故删除。

五、标示

参考 EP，并结合本品的应用情况和制剂厂家的调研情况，增加了标示项，提示制剂厂家和生产厂家关注本品的功能性指标。

六、鉴别、氯化物、硫酸盐、酸中不溶物、水中溶解物、砷盐、含量测定

上述项目仅作文字修订。

七、注

按照 ICH Q3D 指导原则进行元素杂质评估,有部分样品镉元素残留风险略高,放在“注”项下,建议企业必要时对本品中的镉元素进行关注。

碳酸盐放在“注”项下,并附测定方法。建议企业必要时对碳酸盐进行关注和控制。

还原性物质、氧化性物质为原标准正文中的项目,现将项目和测定方法移至“注”项下,建议企业必要时进行关注和控制。