抑制电导离子色谱法测定醋酸钙颗粒中钙离子

葛薇薇，吴珺，朱静*
泰州市药品检验院，江苏 泰州　235500

摘　要：目的　建立采用抑制电导离子色谱法测定醋酸钙颗粒中钙离子的方法。**方法**　采用 Dionex IonPac™ CS12A 色谱柱（250 mm×4 mm），Dionex IonPac™ CG12A 保护柱（50 mm×4 mm），以 0.02 mol/L 甲烷磺酸溶液为洗脱液，体积流量 1.0 mL/min，柱温 30 ℃，检测池温度 35 ℃，电导检测器，抑制器为 Dionex CDRS 600 4 mm，电流值 59 mA，进样体积为 25 μL。**结果**　钙在 0.002～6.000 μg/mL 线性关系良好（r＝0.999 7），平均回收率为 104.6%，RSD 值为 1.8%。**结论**　方法简单、专属性高、准确可靠，能够有效地控制醋酸钙颗粒中钙离子。

关键词：醋酸钙颗粒；钙；抑制电导离子色谱法
中图分类号：R927.1　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674 - 5515(2024)02 - 0353 - 04
DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.02.012

Determination of calcium ion in Calcium Acetate Granules by ion chromatography-suppressed conductivity method

GE Weiwei, WU Jun, ZHU Jing
Taizhou Institute for Drug Control, Taizhou 225300, China

Abstract: Objective　To establish a method of ion chromatography-suppressed conductivity to determine calcium ion in Calcium Acetate Granules. **Methods**　The assay was performed on Dionex IonPac™ CS12A column (250 mm ×4 mm) with Dionex IonPac™ CG12A column (50 mm ×4 mm) as guard column. Mobile phase was used as 0.02 mol/L methanesulfonic acid solution. Flow rate was 1.0 mL/min, column temperature was 30 ℃, and detecting pool temperature was 35 ℃. Conductivity detector was used with CDRS 600 4 mm as suppressor, current value was 59 mA, and injection volume was 25 μL. **Results**　Calcium showed good linear relationships of 0.002 —6.000 μg/mL (r＝0.999 7), whose average recovery was 104.6% with RSD values of 1.8%. **Conclusion**　The method is simple, highly specific, accurate and reliable, and can effectively control calcium ion in Calcium Acetate Granules.
Key words: Calcium Acetate Granules; calcium; ion chromatography-suppressed conductivity

醋酸钙属于有机酸钙，溶解性优于无机酸钙，pH 值接近中性，对胃肠的刺激较小。醋酸钙颗粒在临床上用于治疗高磷血症，作为钙补充剂用于预防和治疗钙缺乏症，如骨质疏松症、佝偻病以及儿童、妊娠妇女和哺乳期妇女、绝经期妇女、老年人钙的补充[1-3]。离子色谱法是采用高压输液泵将洗脱液泵入色谱柱中，对可解离物质进行分析测定的色谱方法，灵敏度高，洗脱液简单环保，广泛用于测定无机阴离子、无机阳离子、有机酸、糖类等成分[4-6]。离子色谱法中常使用抑制型电导检测器，在抑制器置于检测器之前，利用离子交换的原理，将具有较高电导率的洗脱液中和成具有极低电导率的水或其他较低电导率的溶液，从而降低洗脱液的背景电导，显著提高电导检测的灵敏度[7]。目前测定钙离子的方法主要有原子吸收光谱法、电感耦合等离子体质谱法、电感耦合等离子体原子发射光谱法、离子色谱法和络合滴定法[8-10]，其中前 3 种方法可用于痕量元素分析，操作繁琐，化学试剂消耗较多，对试验环境要求高，离子色谱法操作简单，能减少化学试剂的使用，有利于环保。国家药品标准采用 EDTA 络合滴定法测定醋酸钙颗粒中的醋酸钙[11]，所用滴定液需要经过准确标定后方可使用，滴定液标定、供试品滴定过程中影响测定结果的因素较多，如溶液 pH 值、指示剂用量、溶液中二氧化碳

收稿日期：2023-12-28
作者简介：葛薇薇，女，副主任药师，从事药物分析工作。E-mail: 171484225@qq.com
***通信作者：**朱静，女，副主任药师，硕士，从事药物分析工作。E-mail: jingzhz@126.com

含量、金属离子和实验人员对终点颜色变化的判断等。本实验建立了抑制电导离子色谱法测定醋酸钙颗粒中钙离子，方法简单、专属性高、准确可靠，能够有效地控制醋酸钙颗粒中钙离子。

1 仪器与材料

Thermo ICS-6000 离子色谱仪，Dionex CDRS 600 4 mm 抑制器（赛默飞）；XP205DR 型电子天平（梅特勒）；Reference 型超纯水仪（Milli-Q）。钙元素标准溶液（国家有色金属及电子材料分析测试中心，批号 228018-8，质量浓度为 1 000 μg/mL）；醋酸钙颗粒（昆明邦宇制药有限公司，批号 20230801、20221003、20230105；濮阳市仲亿药业有限公司，批号 221114），规格均含醋酸钙 200 mg/袋，相当于钙 50.7 mg。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

采用 Dionex IonPac™ CS12A 色谱柱（250 mm×4 mm），Dionex IonPac™ CG12A 保护柱（50 mm×4 mm）；以 0.02 mol/L 甲烷磺酸溶液为洗脱液，体积流量 1.0 mL/min，柱温 30 ℃，检测池温度 35 ℃，电导检测器，抑制器为 Dionex CDRS 600 4 mm，电流值 59 mA，进样体积为 25 μL。

2.2 专属性试验

取钙元素标准溶液适量，用水稀释制成 5 μg/mL 的溶液，作为对照品溶液；取醋酸钙颗粒（批号 20230801）适量，用水溶解并稀释制成含钙离子 5 μg/mL 的溶液，作为供试品溶液。分别精密量取空白溶剂（水）、对照品溶液和供试品溶液各 25 μL，注入离子色谱仪，记录色谱图，见图 1。结果表明空白溶剂在钙离子出峰处无干扰，对照品溶液和供试品溶液中钙离子与其他色谱峰分离度良好，无其他离子干扰。

2.3 线性关系与范围

取钙标准溶液适量，用水稀释制成 50 μg/mL 的溶液，作为贮备液。分别精密量取贮备液适量，用水稀释制成含钙分别为 0.002、0.10、1.00、2.00、4.00、5.00、6.00 μg/mL 的线性溶液，精密量取上述溶液各 25 μL，注入离子色谱仪，记录色谱图。以质量浓度为横坐标、峰面积为纵坐标进行线性回归，计算得回归方程 $Y=18.02X+1.211$，$r=0.999\,7$，结果表明钙在 0.002～6.000 μg/mL 线性关系良好。

2.4 定量限和检测限

取钙标准溶液逐级稀释，按信噪比 S/N≥10∶1 作为定量限溶液，信噪比 S/N≥3∶1 作为检测限溶液，结果定量限质量浓度为 0.002 μg/mL，检测限质量浓度为 0.001 μg/mL。

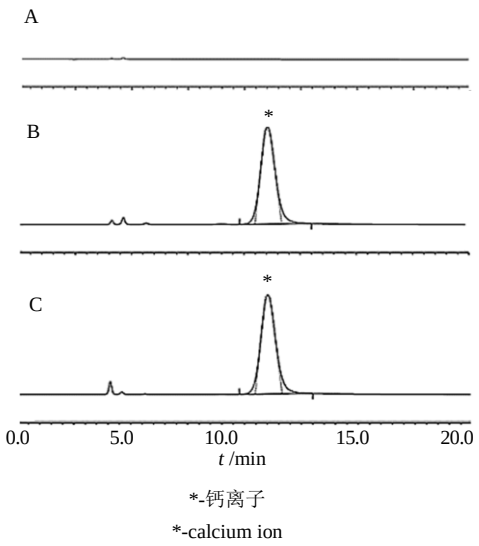

图 1 空白溶剂（A）、钙元素标准溶液（B）和醋酸钙颗粒（C）的离子色谱图

Fig. 1 IC chromatograms of blank solution (A), calcium standard solution (B), and Calcium Acetate Granules (C)

2.5 精密度试验

取 2.2 项下对照品溶液连续进样 6 针，记录峰面积、保留时间，结果钙离子保留时间的 RSD 值为 0.05%，峰面积的 RSD 值为 0.2%。

2.6 重复性试验

按 2.2 项下平行制备对照品溶液 2 份，作为对照品溶液；精密称取醋酸钙颗粒（批号 20230801）适量，用水溶解并稀释制成含钙离子 5 μg/mL 的溶液，作为供试品溶液，平行制备 6 份。精密量取供试品溶液和对照品溶液各 25 μL，注入离子色谱仪，记录色谱图。醋酸钙颗粒样品中钙离子的平均质量分数为 255.0 mg/g，RSD 值为 1.3%。

2.7 中间精密度试验

精密称取醋酸钙颗粒（批号 20230801）适量，按 2.6 项下对照品溶液、供试品溶液制备方法，由不同的分析人员隔天制备，测定，计算钙离子的质量分数，将结果与 2.6 项下结果共同统计，12 份醋酸钙颗粒样品中钙离子的平均质量分数为 254.5 mg/g，RSD 值为 1.6%。

2.8 准确度试验

取钙元素标准溶液适量，用水稀释制成 50 μg/mL 的溶液，作为对照品贮备液，用水稀释制成 5.0 μg/mL 的溶液，作为对照品溶液。精密称取醋酸

钙颗粒（批号 20230801）适量，用水溶解并稀释制成含钙离子 50 μg/mL 的溶液，作为供试品贮备液。分别精密量取 2 mL 供试品贮备液、对照品贮备液，置 50 mL 量瓶中，用水稀释至刻度，摇匀，制备 3 份，作为 80%准确度溶液；精密量取 5 mL 供试品贮备液、对照品贮备液置 100 mL 量瓶中，用水稀释至刻度，摇匀，制备 3 份，作为 100%准确度溶液；精密量取 3 mL 供试品贮备液、对照品贮备液，置 50 mL 量瓶中，用水稀释至刻度，摇匀，制备 3 份，作为 120%准确度溶液。精密量取上述溶液各 25 μL，注入离子色谱仪，记录色谱图，结果钙的平均回收率为 104.6%，RSD 值为 1.8%。

2.9　耐用性试验

为考察方法本身对于可变试验因素的干扰能力，需要考察方法的耐用性，考察的因素主要包括体积流量（±0.1 mL/min）、柱温（±5 ℃）、洗脱液浓度（±2 mmol/L）。按 2.2 项下方法制备对照品溶液和醋酸钙颗粒供试品溶液（批号 20230801），注入离子色谱仪，记录色谱图，标准条件钙离子的质量分数为 255.0 mg/g，其他各条件与标准条件比值为 98.6%～101.1%，可见该法耐用性良好，更改上述参数，对钙的测定无影响。

2.10　样品测定

按 2.2 项下方法配制对照品溶液和不同批次醋酸钙颗粒供试品溶液，分别平行配制 2 份，精密量取上述溶液各 25 μL，注入离子色谱仪，记录色谱图，按外标法以峰面积计算钙离子的质量分数，结果见表 1。取装量差异项下醋酸钙颗粒内容物，混合均匀，精密称取适量（约相当于醋酸钙 0.15 g），加水 100 mL 溶解后，加氢氧化钠试液 15 mL、钙紫红素指示剂约 0.1 g，用 0.05 mol/L 乙二胺四乙酸二钠滴定液滴定，至溶液自粉红色变为蓝紫色。EDTA 络合滴定法测定醋酸钙颗粒中醋酸钙应为标示量的 90%～110%，折算含钙离子 228.2～278.8 mg/g[11]。两种方法测定结果均符合限度要求，滴定法测得的结果偏高于离子色谱法。

3　讨论

本实验比较水、盐酸溶液、氢氧化钠溶液对醋酸钙颗粒中钙离子的提取效果，结果以水、盐酸溶液作为溶剂时能将钙离子完全提取，而醋酸钙颗粒说明书中用法为温开水冲服，基于临床应用的基础上，本实验选择水作为溶剂。为了避免实验过程中引入微量阳离子影响测定结果，实验中所用到的水均为超纯水，烧杯、量瓶、量筒等器具均为聚四氟乙烯材质，并用超纯水清洗干净，将干扰降至最低，保证实验结果准确性。

表 1　醋酸钙颗粒中钙离子的测定结果比较（n＝2）

Table 1　Comparison on calcium ion in Calcium Acetate Granules（n＝2）

批号	钙离子/(mg g^{-1})	
	离子色谱法	滴定法
20230801	255.0	266.1
20221003	255.5	262.8
20230105	252.7	261.6
221114	254.0	259.4

用淋洗液自动发生装置产生的高纯度甲磺酸为洗脱液，采用阳离子交换－抑制电导进行检测，可以得到低背景电导，提高测定灵敏度。根据色谱条件，离子色谱仪软件计算出抑制电流为 59～81 mA，经实验考察，59 mA 电流能够有效抑制背景电导，得到信号值较低，且平稳的基线，故设定抑制电流为 59 mA。

采用 EDTA 络合滴定法测定醋酸钙颗粒中醋酸钙，加入氢氧化钠试液、钙紫红素指示剂后，溶液颜色较深，滴定终点溶液颜色变化显色不明显，终点读数时人为误差较大，影响滴定结果的准确度，建议适当减少指示剂的加入量。由于在加入的试剂中可能混杂有金属离子而消耗滴定液，导致滴定结果偏高，建议滴定时用空白试验校正。采用离子色谱法测定醋酸钙颗粒中钙离子时，离子色谱柱的分离作用、电导检测器的选择性能有效消除其他成分的干扰，供试品溶液仅需用水溶解并滤过即可进样分析，样品前处理简便快速，避免其他金属离子的干扰，专属性强。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Liu Z, Sun X, Liang T. Preparation and characterization of the biological compound Effervescent Granule of Calcium Acetate [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2019, 20(11): 934-944.

[2] 马孑力, 李凯颖. 醋酸钙颗粒联合维生素 D 滴剂治疗营养性佝偻病的临床效果 [J]. 临床合理用药, 2023, 16(34): 102-105.

[3] 韩伟, 冯伟勋, 杨明方, 等. 碳酸司维拉姆联合醋酸钙治疗维持性血液透析后高磷血症疗效观察 [J]. 中国药业, 2022, 31(4): 102-105.

[4] 邵方娴, 储婧, 陈民辉, 等. 离子色谱法测定聚苯乙烯磺酸钙散剂中的钠、钙含量及钾交换量 [J]. 药物分析杂志, 2022, 42(9): 1570-1576.
[5] 朱静, 戴冬艳, 吴珺. 离子色谱-抑制电导法测定硫酸镁钠钾口服用浓溶液中镁、钠、钾离子 [J]. 现代药物与临床, 2023, 38(7): 1644-1647.
[6] 戴冬艳, 朱静, 吴珺, 等. 离子色谱法测定口服补液盐散（III）中总氯和枸橼酸钠 [J]. 现代药物与临床, 2023, 38(6): 1374-1377.
[7] 中国药典 [S]. 四部. 2020: 65.
[8] 伍伟聪, 郭雅娟, 王淼, 等. 药用辅料氧化镁中氧化钙测定方法的改进 [J]. 中国药品标准, 2022, 23(5): 486-489.
[9] 周学忠, 刘宏伟. 采用 ICP-MS/MS 准确测定食品中钙和氯 [J]. 光谱学与光谱分析, 2018, 38(11): 3567-3571.
[10] 李珏, 王佩强. ICP-OES 法同时测定葡萄糖酸钙锌口服溶液中钙离子和锌离子的含量 [J]. 中国药品标准, 2021, 22(4): 356-359.
[11] 国家食品药品监督管理局国家药品标准 [S]. WS-10001-(HD-0095)-2002.

[责任编辑 解学星]