

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2020.03.06

氧瓶燃烧 - 电位滴定法测定盐酸头孢噻吩的氯含量

陆连寿, 张秀英, 温芳, 李翠, 蒋卉

(中国兽医药品监察所, 北京 100081)

[收稿日期] 2019-11-25 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280(2020)03-0032-04 [中图分类号] S859.796

[摘要] 建立了氧瓶燃烧 - 电位滴定法测定盐酸头孢噻吩中氯含量的方法。通过氧瓶燃烧法将盐酸头孢噻吩中氯转化成无机形态的氯, 再通过电位滴定法定量分析吸收液中的氯含量。该方法的回收率在 99.0% ~ 105.0% 之间, 回收率符合要求。元素分析法测定的氯含量与氧瓶燃烧 - 电位滴定法测定的氯含量相一致。该方法适用于水溶性差的药物中氯含量的测定。

[关键词] 氧瓶燃烧; 电位滴定; 银量法; 水溶性; 氯含量

Determination of Chlorine Content in Ceftiofur Hydrochloride by Oxygen Flask Combustion - Potentiometric Titration

LU Lian-shou, ZHANG Xiu-ying, WEN Fang, LI Cui, JIANG Hui

(China Institute of Veterinary Drug Control, Beijing 100081, China)

Abstract: To establish a method for the determination of chlorine content in ceftiofur hydrochloride by oxygen flask combustion - potentiometric titration, the chlorine in ceftiofur hydrochloride was converted into inorganic chlorine by oxygen flask combustion method, and then the chlorine content in the absorption solution was quantitatively analyzed by potentiometric titration. The recovery rate of the method is between 99.0% and 105.0%. The recovery rate meets the requirements. The chlorine content measured by elemental analysis was consistent with that measured by oxygen flask combustion - potentiometric titration. This method is suitable for the determination of chlorine content in poorly water-soluble drugs.

Key words: oxygen flask combustion; potentiometric titration; argentometry; water solubility; chlorine content

头孢噻吩是第三代动物专用头孢类抗生素, 对革兰氏阳性菌和阴性菌均有显著效果。目前我国注册的国外生产商有美国辉瑞公司和韩国 LG 公司。从 2004 年起国内多家企业纷纷仿制生产该药并已获准上市。头孢噻吩无国际溯源对照品, 2008

年由张秀英等^[1]以稳定性更为理想的盐酸头孢噻吩为原料建立头孢噻吩对照品。2014 年对头孢噻吩质量标准进行修订, 采用质量平衡原理对盐酸头孢噻吩进行赋值, 需要准确测定对照品中盐酸盐的含量, 盐酸头孢噻吩中的氯是以盐酸盐的形式存在

的。氯含量的测定法主要有元素分析法^[2]和滴定法、离子色谱法、分光光度法、原子吸收法等^[3]。其中以滴定法最为常见,基于盐酸头孢噻呋水溶性不是很理想^[4-5],若用水作为溶剂直接滴定,盐酸头孢噻呋中的氯不能完全离子化,会导致盐酸盐含量的测定结果偏低,需要采用有机卤素分析经典方法,利用氧瓶燃烧分解样品后电位滴定法测定氯含量^[6-11]。本文通过氧瓶燃烧-电位滴定法测定盐酸头孢噻呋中的氯含量,为准确测定水溶性差的药物中的氯含量和修订质量标准提供了参考。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂 实验的主要仪器有:809 型电位滴定仪,瑞士万通公司;XP105 型电子天平,瑞士 Mettler 公司;PHSJ-4F 型雷磁 pH 计,上海仪电科学股份有限公司;DZF-6050 型真空干燥箱,上海精宏实验设备有限公司;1000 mL 磨口锥型燃烧瓶,北京君睿科技有限公司。

主要试剂有:AgNO₃ (AR);氯化钠(基准试剂);浓硝酸(AR);氢氧化钠(AR);糊精(AR);碳酸钙(AR);荧光黄(AR);高纯水。

1.2 实验方法

1.2.1 滴定液、标准溶液配制及标定 称取 AgNO₃ 1.75 g,加水 1000 mL 使溶解制成 0.1 mol/L AgNO₃ 滴定液。取 110 °C 干燥至恒重的基准氯化钠约 0.2 g,精密称定,加水 50 mL 使溶解,进行标定。

配制 0.01 mol/L AgNO₃ 滴定液:取标定好的 0.1 mol/L AgNO₃ 滴定液在临用前加水稀释制成。

配制氯化钠标准溶液:精密称取在 110 °C 干燥至恒重的基准氯化钠约 104.46 mg,置于 50 mL 量瓶中,用水稀释至刻度,摇匀,即得。1 mL 氯化钠标准溶液中氯离子的含量与测定的 20 mg 样品中氯离子的含量相当。

1.2.2 测定过程

1.2.2.1 氯含量测定回收率实验 取适量的氯化钠标准溶液加入吸收液中,用空白无灰滤纸,照氧瓶燃烧法(附录 61 页)进行有机破坏,以 1% 氢氧化钠溶液 20 mL 作为吸收液,俟燃烧完全后,用水

洗涤 3 次,每次 60 mL,合并洗液,用稀硝酸调节 pH 至 6.5 ± 0.1,按《中国兽药典》2015 年版一部附录 111 页,电位滴定法^[12],采用银复合电极,用硝酸银滴定液(0.01 mol/L)滴定,并将滴定的结果用空白试验校正。每 1 mL 硝酸银滴定液(0.01 mol/L)相当于 0.3545 mg 氯。

精密量取 1 mL 氯化钠标准溶液加入用无灰滤纸直接进行有机破坏的空白样品中,重复 6 次。计算氧瓶燃烧-电位滴定法的回收率。

1.2.2.2 盐酸头孢噻呋中氯含量的测定 取头孢噻呋样品约 20 mg,精密称定,用无灰滤纸包好,固定于铂丝下端的网内或螺旋处,以 1% 氢氧化钠溶液 20 mL 为吸收液,点燃滤纸尾部,迅速将有样品的瓶塞插入充满氧气的燃烧瓶中并塞紧,用水少量封闭瓶口,俟燃烧完全后,使生产的烟雾完全吸入吸收液中,放置 15 min,用水洗涤 3 次,每次 60 mL,合并洗液,用稀硝酸调节 pH 值至 6.5 ± 0.1,按《中国兽药典》2015 年版一部附录 111 页,电位滴定法^[12],采用银复合电极,用硝酸银滴定液(0.01 mol/L)滴定,并将滴定的结果用空白试验校正。每 1 mL 硝酸银滴定液(0.01 mol/L)相当于 0.3545 mg 氯。计算出盐酸头孢噻呋中的氯含量。

2 结果与分析

2.1 吸收液的选择 样品经氧瓶燃烧分解水溶液吸收可直接将样品中的氯转化为 Cl⁻。为了有利于分解产物的充分吸收,实验选择 1% 的氢氧化钠溶液 20 mL 作吸收液,最后用高纯水洗涤 3 次,每次 60 mL,合并洗液,为避免吸收液的影响和干扰,保证测试条件接近,最后需用稀硝酸将洗液调节 pH 至 6.5 ± 0.1。

2.2 氯含量测定回收率实验 精密量取氯化钠标准溶液进行回收率实验。6 次实验的回收率分别为 103.15%、104.20%、99.04%、102.67%、101.69%、102.57%,因此,在相同浓度下的回收率均在 99.0% ~ 105.0% 之间,回收率满足要求。

2.3 盐酸头孢噻呋样品中氯含量的测定 将盐酸头孢噻呋样品经氧瓶燃烧分解,用 1% 的氢氧化钠溶液 20 mL 吸收并用水洗涤 3 次,每次 60 mL,合并

洗液,用稀硝酸调节 pH 值至 6.5 ± 0.1 , 电位滴定法测定氯含量,分析结果见表 1, 滴定图谱见图 1、图 2。样品测定结果重复性良好,8 次平行称样测定相对标准偏差为 2.4%, 能达到定量分析要求。实验结果表明本方法能快速、简便、准确测定盐酸头孢噻呋中的氯含量。

表 1 样品氯含量测定结果 (n=8)

样品名称	称样量/mg	Cl 测定值/%	平均值/%	RSD/%
盐酸 头孢噻呋	21.03	5.57	5.66	2.4
	19.97	5.95		
	19.50	5.53		
	19.89	5.66		
	19.14	5.64		
	19.30	5.81		
	19.52	5.53		
	20.54	5.59		

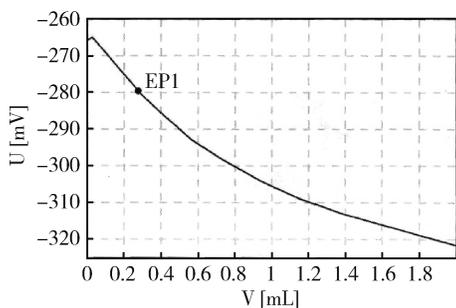


图 1 滴定空白图谱

Fig 1 Ditratation blank diagram

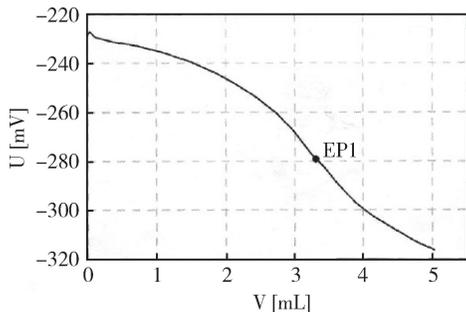


图 2 样品滴定图谱

Fig 2 Sample ditration diagram

3 讨论与结论

采用氧瓶燃烧法 - 电位滴定法测定样品中氯含量的原理是将样品放在充满氧气的燃烧瓶中燃烧分解,使有机物上的氯转化成无机氯,用氢氧化钠溶液吸收后,再用硝酸银标准溶液进行滴定,以消耗硝酸银溶液的毫升数,计算氯含量。

在盐酸头孢噻呋标准物质准确赋值过程中,需要准确测定盐酸盐的含量。但盐酸头孢噻呋在水中微溶,水溶性较差,若用水作为溶剂直接滴定,盐酸头孢噻呋中的氯不能完全离子化,会导致盐酸盐含量的测定结果偏低。通过查阅相关文献资料发现,《中国兽药典》中没有明确规定盐酸盐含量测定的准确方法,仅在兽药典附录氯化物检查项下规定了纳氏比色法作为氯化物的限量检查法^[12];氟检查法项下规定了氧瓶燃烧法作为氟的限量检查法^[12];而《中国药典》中盐酸洛哌丁胺检查项下规定了银量法作为氯含量的测定方法。参考文献资料以及实验研究的基础上,采用氧瓶燃烧法结合电位滴定法,通过银量法测定盐酸头孢噻呋中盐酸盐的含量。

采用元素分析法^[2]测定盐酸头孢噻呋标准物质中的氯含量,测定的氯含量为 5.71%, 与氧瓶燃烧法 - 电位滴定法测定结果相一致,验证了该方法的准确性。而按分子量计算理论氯含量(6.05%)明显偏高。其计算公式如下:

$$\text{氯含量} = \text{盐酸头孢噻呋的含量} \times \frac{\text{氯分子量}}{\text{盐酸头孢噻呋分子量}}$$

元素分析法测定准确,最为简单、方便,不用考虑样品的水溶性问题,但元素分析仪价格比较昂贵,常规实验室配备及推广均有一定难度;离子色谱法简单和通用,灵敏度高,测量快速而准确,能快速、简便、高效、安全地应用与实际分析,适合于大批量连续测定,但价格昂贵,而且基于盐酸头孢噻呋的水溶性问题,仍需要利用氧瓶燃烧法将氯进行离子化;电位滴定法可连续滴定和自动滴定,操作方便,效率较高,氯离子化后能快速测定,价格低廉,常规实验室内即可完成实验,适用于大面积推广和纳入兽药典方法。而分光光度法和原子吸收

光度法,这两种方法目前应用在测定氯含量的相关报道和文献也比较少,暂不做讨论。

需要注意的是,氧瓶燃烧法 - 电位滴定法测定过程中,样品燃烧时需要用到氧气、滤纸、铂丝、试剂等物品。这些物品中是否含有氯,对样品的测量结果有直接影响。为了消除试剂和材料的影响,必须进行空白试验。在氧瓶燃烧过程中,样品是否燃烧充分非常关键,所以样品重量的选择非常重要。参考刘敏^[7]等测定有机氯化物氯含量的文献资料以及前期多次实验的基础上,选择 20 mg 盐酸头孢噻呋作为最佳的燃烧重量。实验中,需要注意铂丝因多次操作,容易折断,操作者需要小心,尽量保证一次性完成实验,避免反复。需要进一步改进滤纸的折叠方式和固定方式,以便更好被铂丝固定,保证样品以及滤纸能够充分燃烧,避免未充分燃烧导致实验失败。

本文在实际测定过程,验证了采用氧瓶燃烧法 - 电位滴定法测定水溶性较差的药物中的氯含量,并通过回收率实验验证方法的可行性,为修订完善盐酸头孢噻呋的质量标准提供依据,并为将氧瓶燃烧法 - 电位滴定法作为水溶性较差药物的氯含量测定方法提供了参考。

参考文献:

- [1] 张秀英,王小慈,陆连寿,等. 头孢噻呋对照品的研制[J]. 中国兽药杂志,2009,43(6):22-25.
Zhang X Y, Wang X C, Lu L S, *et al.* Reproduction of ceftiofur reference standards [J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2009, 43(6):22-25.
- [2] 邢江博,樊燕,刘炎霞,等. EA4000 型元素分析仪测定煤中氯含量[J]. 分析仪器,2017,2:39-42.
Xing J B, Fang Y, Liu Y X, *et al.* Determination of chlorine in coal by EA4000 element analyzer [J]. Analytical Instrumentation, 2017, 2:39-42.
- [3] 安泰莹,文庆珍,朱金华. 氯离子测定方法研究进展[J]. 河南化工,2013,30(3/4):8-11.
An T Y, Wen Q Z, Zhu J H. Advances in the determination of chlorine ions [J]. Henan Chemical Industry, 2013, 30(3/4):8-11.
- [4] Mahendra I, Campbell J A. Crystalline cephalosporin hydrohalide salts [P]. US:4902683, 1990-02-20.
- [5] 姜静,郑国钧. β -环糊精对头孢噻呋盐酸盐的增溶作用[J]. 中国兽医杂志,2007,43(12):87-88.
Jiang J, Zheng G J. The solubilization of ceftiofur hydrochloride by β -cyclodextrin [J]. Chinese Journal of Veterinary Medicine, 2007, 43(12):87-88.
- [6] 郭鑫,张及亮,陈魏,等. 离子色谱法测定氨基酸盐酸盐中氯化物的研究[J]. 检验检疫学刊,2019,3:58-60.
Guo X, Zhang J L, Chen D, *et al.* Determination of chloride in amino acid hydrochloride by Ion Chromatography [J]. Journal of Inspection and Quarantine, 2019, 3:58-60.
- [7] 刘敏,唐四叶,欧玉静,等. 氧瓶燃烧 - 电位滴定法测定有机氯化物的氯含量[J]. 上海涂料,2005,43(9):35-37.
Liu M, Tang S Y, Ou Y J, *et al.* Determination of chlorine content in organic chlorides by Oxygen Flask Combustion - Potentiometric titration [J]. Shanghai Coatings, 2005, 43(9):35-37.
- [8] 谢惜媚,陈芬,冯顺卿,等. 氧瓶燃烧 - 离子色谱法测定氯化聚乙烯中氯含量[J]. 分析测试学报,2006,25:153-155.
Xie X M, Chen F, Feng S Q, *et al.* Determination of chlorine in chloroethylene by Oxygen Flask - ion Chromatography [J]. Journal of Instrumental Analysis, 2006, 25:153-155.
- [9] 高振,丁利,刘大壮,等. 改良氧瓶燃烧 - 离子色谱法测定氯化聚丙烯中的氯含量[J]. 化工时刊,2007,21(8):42-45.
Gao Z, Ding L, Liu D Z, *et al.* Determination of chloride content in chlorinated polypropylene by Improved Oxygen Flask - ion Chromatography [J]. Chemical Industry Times, 2007, 21(8):42-45.
- [10] 田甜,陈晓颀,楚文军,等. 氧瓶燃烧 - 离子色谱法测定卤化丁基橡胶和胶塞中氯和溴的含量[J]. 理化检验(化学分册),2018,3:331-336.
Tian T, Chen X Y, Chu W J, *et al.* Determination of chlorine and bromine in halogenated butyl rubber and stoppers by Oxygen Flask Combustion - Ion Chromatography [J]. Physical Testing and Chemical Analysis (Part B: Chemical Analysis), 2018, 3:331-336.
- [11] 石华,刘炆,陶丽萍. 容量法测定卤水中氯元素干扰扣除方法[J]. 化学工程师,2019,10:38-40.
Shi H, Liu D, Tao L P. Precautions of silver nitrate titration in chlorine analysis of brine [J]. Chemical Engineer, 2019, 10:38-40.
- [12] 中国兽药典委员会. 中华人民共和国兽药典二〇一五年版[S].
Chinese veterinary pharmacopoeia committee. Veterinary Pharmacopoeia Of The People's Republic Of China (2015) [S].