

## 中国药物熔点测定法 2010 版



### 1 简述

熔点系指一种物质按照规定的方法测得由固相熔化成液相时的温度，是物质的一项物理常数。依法测定熔点，可以鉴别或检查药品的纯杂程度。

根据被测物质的不同性质，在《中国药典》2010 年版二部附录VI C “熔点测得法”项下有三种不同的测定方法，分别用于测得易粉碎的固体药品、不易粉碎的固体药品和凡士林及其类似物质，并在各该品种项下明确规定应选用的方法；遇有在品种项下未注明方法时，均系指采用第一法。在第一法中，又因熔融时是否同时伴有分解现象，而规定有不同的升温速度和观测方法。由于因测定方法、受热条件和判断标准的不同，常导致测得的结果有明显的差异，因此在测定时，必须根据药典各品种项下的规定选用方法，并严格遵照该方法中规定的操作条件和判定标准进行测定，才能获得准确的结果。

### 2 仪器与用具

2.1 加热用容器 硬质高型玻璃烧杯，或可放入内热式加热器的大内径圆底玻璃管，供盛装传温液用。

2.2 搅拌器 电磁搅拌器，或用垂直搅拌的环状玻璃搅拌棒，用于搅拌加热的传温液，使之温度均匀。

2.3 温度计 具有 0.5℃刻度的分浸型温度计，其分浸线的高度宜在 50mm 至 80mm 之间（分浸线低于 50mm 的，因汞球距离液面太近，易受外界气温的影响；分浸线高于 80mm 的，则毛细管容易漂浮；均不宜使用），温度计的汞球宜短，汞球的直径宜与温度计柱身的粗细接近（便于毛细管装有供试品的部位能紧贴在温度计汞球上）。温度计除应符合国家质量技术监督局的规定外，还应经常采用药品检验用“熔点标准品”进行校正。

2.4 毛细管 系用洁净的中性硬质玻璃管制成，内径为 0.9~1.1mm，壁厚为 0.10~0.15mm，分割成长 9cm 以上，一端熔封（用于第一法）或管端不熔封（用于第二法）；当所用温度计浸入传温液在 6cm 以上时，管长应适当增加，使露出液面 3cm 以上。也可将两端熔封，临用时再锯开其一端（用于第一法）或两端（用于第二法），以保证毛细管内洁净干燥。

3 传温液与熔点标准品

3.1 传温液

- 3.1.1 水 用于测定熔点在 80℃以下者。用前应先加热至沸使脱气，并放冷。
- 3.1.2 硅油 熔点介于 80~200℃之间者，用黏度不小于 50mm<sup>2</sup>/s 的硅油；熔点高于 200℃者，用黏度不小于 100 mm<sup>2</sup>/s 的硅油。

3.2 药品检验用熔点标准品 由中国药品生物制品检定所分发，专供测定熔点时校正温度计用。用前应在研钵中研细，并按所附说明书中规定的条件干燥（见下表）后，置五氧化二磷干燥器中避光保存备用。

表 熔点标准品

| 标准品 | 熔点（℃） | 干燥处理方法     |
|-----|-------|------------|
| 偶氮苯 | 69    | 五氧化二磷干燥器干燥 |

|        |       |            |
|--------|-------|------------|
| 香草醛    | 83    | 五氧化二磷干燥器干燥 |
| 乙酰苯胺   | 116   | 五氧化二磷干燥器干燥 |
| 非那西丁   | 136   | 105℃干燥     |
| 磺胺     | 166   | 105℃干燥     |
| 磺胺二甲嘧啶 | 200   | 105℃干燥     |
| 双氰胺    | 210.5 | 105℃干燥     |
| 糖精     | 229   | 105℃干燥     |
| 咖啡因    | 237   | 105℃干燥     |
| 酚酞     | 263   | 105℃干燥     |

注：上述熔点指全熔时的温度。

#### 4 第一法的操作及注意事项

4.1 供试品的预处理 取供试品，置研钵中研细，移置扁形称量瓶中，按各品种项下“干燥失重”的条件进行干燥。如该药品不检查干燥失重，则对熔点低限在135℃以上而受热不分解的品种，可采用105℃干燥；对熔点在135℃以下或受热分解的品种，可在五氧化二磷干燥器中干燥过夜。个别品种在品种项下另有规定的，则按规定处理。

4.2 将毛细管开口的一端插入上述预处理后的供试品中，再反转毛细管，并将熔封一端轻叩桌面，使供试品落入管底，再借助长短适宜（约60mm）的洁净玻璃管，垂直放在表面皿或其他适宜的硬质物体上，将上述装有供试品的毛细管放入玻璃管上口使其自由落下，反复数次，使供试品紧密集结于毛细管底部；装入供试品的高度应为3mm。

个别品种规定不能研磨、不能受热、并要减压熔封测定的，可将供试品少许置洁净的称量纸上，隔纸迅速用玻璃棒压碎成粉末，迅速装入毛细管使其高度达 3mm；再将毛细管开口一端插入一根管壁有一小孔的耐压橡皮管的小孔中，橡皮管末端用玻璃棒密塞，另一端接在抽气泵上，在抽气减压的情况下熔封毛细管。

4.3 将温度计垂直悬挂于加热用容器中，使温度计汞球的底端处于加热面（加热器）的上方 2.5cm 以上；加入适量的传温液，使传温液的液面约在温度计的分浸线处。加热传温液并不断搅拌，俟温度上升至较规定的熔点低限尚低 10℃时，调节升温速度使每分钟上升 1.0 ~ 1.5℃（对于熔融时同时分解的供试品，则其升温速度为每分钟上升 2.5 ~ 3.0℃），待到达预计全熔的温度后降温，如此反复 2 ~ 3 次以掌握升温速度，并便于调整温度计的高度使其在全熔时的分浸线恰处于液面处。

4.4 当传温液的温度上升至待测品种规定的熔点低限尚低 10℃时，将装有供试品的毛细管浸入传温液使贴附（或用毛细管夹或橡皮圈固定）在温度计上，要求毛细管的内容物部分适在汞球的中部；根据 4.3 掌握升温速度，继续加热并搅拌，注意观察毛细管内供试品的变化情况；记录供试品在毛细管内开始局部液化并出现明显液滴时的温度作为初熔温度，全部液化时的温度作为全熔温度。

凡在正文品种的熔点项下注明有“熔融时同时分解”的品种，除升温速度应调节为每分钟上升 2.5 ~ 3.0℃外，并应以供试品开始局部液化出现明显液滴或开始产生气泡时的温度作为初熔温度，以供试品的固相消失、全部液化时的温度作为全熔温度。遇有固相消失不明显时，应以供试品分解物开始膨胀上升时的温

度作为全熔温度；无法分辨初熔和全熔时，可记录其产生突变（例如颜色突然变深、供试品突然迅速膨胀上升）时的温度作为熔点。此时可只有一个温度数据。

4.5 传温液的升温速度，毛细管的内径和壁厚及其洁净与否，以及供试品装入毛细管内的高度及其紧密程度，均将影响测得结果，因此必须严格按照规定进行操作。

4.6 初熔之前，毛细管内的供试物可能出现“发毛”、“收缩”、“软化”、“出汗”等现象，在未出现局部液化的明显液滴和持续熔融过程时，均不作初熔判断。但如上述现象严重，过程较长或因之影响初熔点的观察时，应视为供试品纯度不高的标志而予以记录；并设法与正常的该品种作对照测定，以便于最终判断。

“发毛”系指毛细管内的柱状供试物因受热而在其表面呈现毛糙；

“收缩”系指柱状供试物向其中心聚集紧缩，或贴在某一边壁上；

“软化”系指柱状供试物在收缩后变软，而形成软质柱状物，并向下弯塌；

“出汗”系指柱状供试物收缩后在毛细管内壁出现细微液滴，但尚未出现局部液化的明显液滴和持续的熔融过程。

4.7 全熔时毛细管内的液体应完全澄清。个别药品在熔融成液体后会有小气泡停留在液体中，此时容易与未熔融的固体相混淆，应仔细辨别。

## 5 第二法的操作及其注意事项

### 5.1 对脂肪、脂肪酸、石蜡、羊毛脂等的操作方法

5.1.1 取供试品，注意用尽可能低的温度使之熔融，另取两端开口的毛细管，垂直插入上述熔融的供试品中，使供试品被吸入毛细管内的高度达  $10\text{mm} \pm 1\text{mm}$ ，取出后，擦去毛细管外壁的残留物，在  $10^{\circ}\text{C}$  以下的冷处放置 24h，或置冰上放冷不少于 2h，使之完全凝固。

5.1.2 将上述装有供试品的毛细管用橡皮圈固定在温度计上，使毛细管的内容物部分适在汞球的中部。将毛细管连同温度计垂直浸入传温液（只能用水，液面距加热面应在 6cm 以上）中，并使供试品的上端适在传温液液面下  $10\text{mm} \pm 1\text{mm}$  处（此时温度计的分浸线不可能恰在液面处，可不考虑）。

5.1.3 缓缓加热并不断搅拌传温液，俟温度上升至较规定的熔点低限尚低  $5.0^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$

时，调节加温速率使每分钟升温  $0.3 \sim 0.5^{\circ}\text{C}$ ，注意观察毛细管内供试品的变化，检读供试品在毛细管内开始上升时的温度，即得。

6 第三法 测定凡士林或其他类似物质的操作方法。

6.1 供试品的预处理 取供试品适量，缓缓搅拦并加热至温度达  $90 \sim 92^{\circ}\text{C}$ ，放入一平底耐热容器中使供试品的厚度为  $12\text{mm} \pm 1\text{mm}$ ，放冷至较规定的熔点上限高  $8 \sim 10^{\circ}\text{C}$ 。

6.2 用温度计黏附供试品 事先取温度计插入试管所附的软木塞，并放冷至  $5^{\circ}\text{C}$ ，擦干。待完成 5.2.1 的操作时，立即将放冷至  $5^{\circ}\text{C}$  的温度计汞球部垂直插入经预处理的供试品中，直至碰到容器底部（即浸没  $12\text{mm} \pm 1\text{mm}$ ），随即取出温度计并保持垂直悬置，俟黏附在温度计汞球部的供试品表面浑浊，将温度计浸入  $16^{\circ}\text{C}$  以下的水中 5min，取出，将温度计插入一外径约 25mm、长 150mm 试管中，塞紧固定软木塞于管口，使温度计悬于其中，并使温度计汞球部的底端距试管底部约 15mm。

6.3 近似熔点的测定 将上述插入有温度计与供试品的试管垂直固定于水浴中，并使试管底与烧杯底的距离为  $10 \sim 20\text{mm}$ ；然后在水浴内注入约  $16^{\circ}\text{C}$  的水，至水浴液面与温度计的分浸线相平；加热水浴并缓缓搅拌，使水浴温度以每分钟上升

2℃的速度升至 38℃,再继续以每分钟上升 1℃的速率升温至供试品的第一滴脱离温度计为止;立即检读温度计上显示的温度(估读至 0.1℃),即为该供试品的近似熔点。

6.4 测定结果 取供试品,按 6.1~6.3 反复测定数次,如连续 3 次测得近似熔点的极差(最大值与最小值之差)未超过 1.0℃时,即取 3 次的平均值(加上温度计的校正值)作为该供试品的熔点;如连续 3 次测得近似熔点的极差超过 1.0℃时,可再测定 2 次,并取 5 次的平均值(加上温度计的校正值)作为该供试品的熔点。

## 7 结果与判定

7.1 对第一法中的初熔、全熔或分解突变时的温度,以及第二法中熔点的温度,都要估读到 0.1℃,并记录突变时或不正常的现象。每一检品应至少重复测定 3 次,3 次读数的极差不大于 0.5℃且不在合格与不合格边缘时,可取 3 次的均值加上温度计的校正值后作为熔点测定的结果。如 3 次读数的极差为 0.5℃以上时,或在合格与不合格边缘时,可再重复测定 2 次,并取 5 次的均值加上温度计的校正值后作为熔点测定的结果。必要时可选用正常的同一药品再次进行测定,记录其结果并进行比较。

7.2 测定结果的数据应按修约间隔为 0.5 进行修约,即 0.1~0.2℃舍去,0.3~0.7℃修约为 0.5℃,0.8~0.9℃进为 1℃;并以修约后的数据报告。但当标准规定的熔点范围,其有效数字的定位为个位数时,则其测定结果的数据应按修约间隔为 1 进行修约,即一次修约到标准规定的个位数。

7.3 经修约后的初熔、全熔或分解突变时的温度均在各品种“熔点”项下规定的范围以内时,判为“符合规定”。但如有下列情况之一者,即判为“不符合规定”:

①初熔温度低于规定范围的低限；②全熔温度超过规定范围的高限；③分解点或熔点温度处于规定范围之外；④初熔前出现严重的“发毛”、“收缩”、“软化”、“出汗”现象，且其过程较长，并与正常的该药品作对照比较后有明显的差异者。

## 8 附注

8.1 温度计的校正 温度计除应符合国家质量技术监督局的规定外，还因其规定的允差较大，且在较长期的使用后，其标值因经受多次反复受热、冷却而产生误差，因此应经常采用中国药品生物制品检定所分发的熔点标准品进行校正。通常可在测定供试品时同时进行。

8.1.1 按 3.2 选择及干燥熔点标准品。必要时也可在临用前再干燥。

8.1.2 按 4.2 的方法将熔点标准品装入毛细管中。所用毛细管的内径应尽量接近 1.0mm，内容物的高度应比较准确为 3mm。

8.1.3 按 4.3 与 4.4，用待校正的温度计，以每分钟 1.5℃的升温速度，检读熔点标准品到达全熔（固相刚刚全部消失）时的温度，重复测定 2 次，并要求 2 次之差不得大于 0.3℃。以其均值与该标准品标示的温度相比较，得出该待校温度计该点（或其附近）时应加上或减去的校正值（200℃以下的校正值不得大于 0.5℃，200℃以上的校正值不得大于 0.8℃）。

8.1.4 通常采用与被测供试品熔点相近的上下二个熔点标准品进行测定，得出此二点的校正值，并按供试品熔点在二点之间的位置，计算出该点的校正值。

8.1.5 温度计的校正值应大体上呈现有规律的变化，如果发现多个部位的校正值忽高忽低不呈现有规律性的变化时，则该支温度计应当停用。

## 8.2 个别品种的特殊要求



8.2.1 药典规定一般供试品均应在干燥后测定熔点,但对个别品种规定不经干燥,而采用含结晶水的供试品直接测定熔点,应予注意。如环磷酰胺、重酒石酸去甲肾上腺素和氯化琥珀胆碱均含 1 分子结晶水,规定在测定前不要进行干燥。

8.2.2 硫酸阿托品含 1 分子结晶水,规定在 120℃干燥 3 小时后立即依法测定;操作中应严格控制温度与时间,且因干燥后的无水物极易吸潮,在干燥后要立即装入毛细管并熔封,测定前再锯开上端。

8.2.3 药典规定熔点在 80℃以下者的传温液用水,80℃以上者的传温液用硅油。通常的概念认为液体石蜡也可以适用于 80℃以下物质的测定,但已知有二个品种,即优奎宁和偶氮苯,用水作传温液和用液体石蜡作传温液测得的熔点不一致,如用液体石蜡作传温液,其全熔点较用水时约高 1℃。因此,应严格按中国药典的规定使用传温液。

8.2.4 某些药品受热后除失去结晶水外,还会有晶型改变、分子重排等现象产生,如鬼臼毒素在其熔点前 10℃放入,会立即熔融;而长时间缓缓升温到初熔点 180℃时,可以测出其熔点。