

## 合成樟脑中杂质的薄层检查

台州地区药品检验医药研究所

李德英 朱宝琬

樟脑为中枢兴奋药与较常用的局部刺激药。中国药典仅收载天然樟脑(d-Camphora), 由于其来源有限, 各地常有天然樟脑与合成樟脑(dl-Camphora, Camphora Synthetica)混用现象。为确保临床用药安全有效, 1981年我们参照国外药典为生产厂制订了合成樟脑质量标准, 见附表。各国药典的合成樟脑与天然樟脑除熔点与比旋度有所差别外, 其他指标基本相同。国内某些地方标准中, 合成樟脑的熔点较国外为低, 且不控制其他杂质限量, 显然是降低了本品的质量。目前海门制药厂生产的合成樟脑系采用松节油异构催化工艺, 产品杂质成分复杂, 除氯化物、重金属和砷盐等一般杂质外, 尚有龙脑、异龙脑、小茴香酮、茨烯等, 这些杂质的存在, 严重影响产品质量, 致使熔点偏低, 其中小茴香酮可使含量测定结果偏高。我们曾测定海门制药厂27个批号合成樟脑的熔点, 均低于天然樟脑。根据药厂当前生产水平, 暂时稍降低合成樟脑熔点, 增加检查中间体杂质作为内控指标, 有利于促进生产、逐步提高产品质量。作者采用薄层层析法检查合成樟脑杂质, 方法灵敏、简便, 现介绍如下。

### 一、试剂与试药

1. 层析用硅胶G, 青岛海洋化工厂生产。

2. 羧甲基纤维素钠, 实验试剂, 购自上海化学试剂采购供应站。

3. 合成樟脑、天然樟脑(批号771125)、龙脑及异龙脑对照品均由海门制药厂提供。

4. 苯、醋酸乙酯、无水乙醇均为分析

纯。

5. 10%磷钼酸乙醇液。

### 二、实验与结果

#### 1. 薄层板的制备

取硅胶G 10g, 加入0.4%羧甲基纤维素钠水溶液30ml, 调匀, 铺板, 晾干, 105℃活化1小时, 置干燥器内备用。

#### 2. 对照品与供试品溶液的配制

(1) 天然樟脑对照品溶液: 取天然樟脑加无水乙醇制成200 $\mu$ g/ $\mu$ l溶液。

(2) 龙脑对照品溶液: 取龙脑加无水乙醇制成1 $\mu$ g/ $\mu$ l溶液,

(3) 异龙脑对照品溶液: 取异龙脑加无水乙醇制成1 $\mu$ g/ $\mu$ l溶液。

(4) 供试品溶液: 取合成樟脑加无水乙醇制成200 $\mu$ g/ $\mu$ l溶液。

#### 3. 层析法

取对照品与供试品溶液各5 $\mu$ l, 分别点于薄层板上, 置层析缸中, 以苯—醋酸乙酯(9:1)为展开剂, 上行展开约15cm, 取出, 挥尽展开剂, 喷以显色剂磷钼酸乙醇液, 于120℃烘10分钟, 呈现不同颜色的斑点, 层析图谱见下图。合成樟脑与天然樟脑主斑均为黄色, 杂质斑均显蓝色。天然樟脑只有一个杂质斑点, 与对照品比较, 可断定为龙脑。而合成樟脑杂质斑点较多, 据检查17个批号样品结果, 杂质斑点一般为4~6个, 主要杂质斑点为异龙脑,  $R_f$ 值约为0.6, 其次为龙脑,  $R_f$ 值约为0.56, 另几种杂质由于缺少对照品, 未作进一步确证。

我们亦曾用双戊烯、蒎烯、醋酸异龙脑

合成樟脑与天然樟脑质量比较表

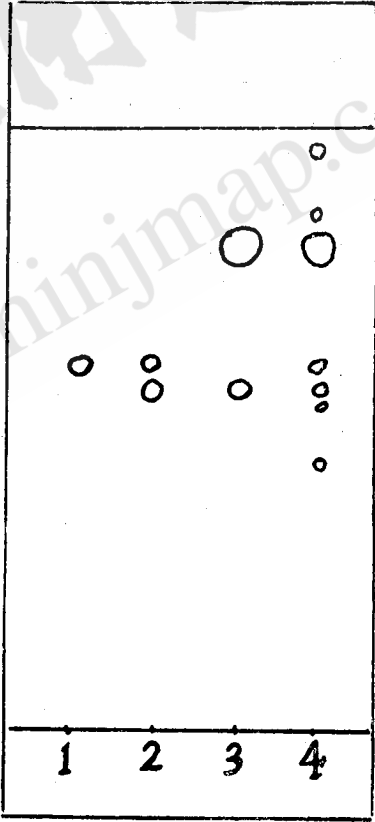
| 主要质量指标        | 中国药典<br>(1977)<br>(天然) | BP<br>(1980)<br>(1.天然,2.合成)  | USP<br>(XX)<br>(1.天然,2.合成) | JP<br>(1981)<br>(合成) | ΓΦ<br>(X)<br>(1.天然,2.合成)       | 上海市药品标准<br>(1980)<br>(合成) | 浙卫药标<br>(83)50号文<br>(合成)     | 内控指标<br>(合成)                 |
|---------------|------------------------|------------------------------|----------------------------|----------------------|--------------------------------|---------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 熔点            | 176~181°               | 174~181°                     | 174~179°                   | 175~180°             | 1. 174~180°<br>2. 171~178°(外用) | 170~175°                  | 173~180°(内用)<br>171~180°(外用) | 173~180°(内用)<br>171~178°(外用) |
| 比旋度           | +41~+44°               | 1. +40~+43°<br>2. -1.5~+1.5° | 1. +41~+43°<br>2. 无旋光      | -1.5~+1.5°           | 1. +41~+44°<br>2. -1~+1°       | —                         | -1.5~+1.5°                   | -1.5~+1.5°                   |
| 不挥发物          | <0.05%                 | <0.1%                        | <0.05%                     | 1mg以下/2g             | <0.05%                         | <0.05%                    | <0.05%                       | <0.05%                       |
| 水份<br>(应澄明溶解) | lg+10ml<br>石油醚         | lg+10ml<br>石油醚               | lg+10ml<br>己烷              | lg+10ml<br>二硫化碳      | lg+10ml<br>石油醚                 | lg+10ml<br>石油醚            | lg+10ml<br>二硫化碳              | lg+10ml<br>二硫化碳              |
| 氯化物           | —                      | —                            | <0.035%                    | <0.035%              | —                              | —                         | —                            | —                            |
| 含量            | >96.0%                 | —                            | —                          | >96.0%               | >96.0%                         | >96.0%                    | >96.0%                       | >96.0%                       |
| 其他杂质          | —                      | —                            | —                          | —                    | 有机物                            | —                         | —                            | 薄层层析法<br>检查杂质                |

酯等中间体按上法展开与显色，均能显出分离良好的兰斑，说明合成樟脑中间体杂质用磷钼酸乙醇液显色是灵敏的。

三、讨论与小结

1. 根据海门制药厂送检的 17 个批号合成樟脑样品〔均符合浙卫药标 (83)50 号文规定〕,其熔点与含量之间找不出依存关系,但层析检出杂质斑点的多少与含量之间似有一定关系,一般杂质斑点多、斑点大、颜色深,则含量偏低(醛酮类杂质除外)。

2. 合成樟脑中杂质斑点均显兰色,故作杂质限量检查时,可选用异龙脑或龙脑作对照品,按上述方法检查,按杂质斑点数目与



合成樟脑杂质检查层析图

- 1. 异龙脑 5μg
- 2. 龙脑 5μg
- 3. 天然樟脑 1mg
- 4. 合成樟脑 1mg

(下转第20页)

(上接第17页)

斑点大小及颜色深浅为比较依据。根据海门制药厂生产的合成樟脑质量,可规定杂质斑点不超过5个,斑点的大小与颜色不得过于对照品斑点,可控制总杂质在2.5%以下。

3. 合成樟脑的质量远不如天然樟脑,而现行的地方标准既降低了合成樟脑的熔点,又不增加其他检查,这不利于合成樟脑质量

的提高。我们认为用薄层层析法检查合成樟脑中的杂质斑点,方法简便、灵敏,对产品质量的控制与提高将起一定的促进作用。

4. 海门制药厂生产的合成樟脑中的一般杂质,经检验17个批号样品其氯化物少于200ppm,重金属与砷盐分别少于5ppm及1ppm,因此建议可不列为质控项目。