10.7~11.5. Within this pH range, and with a reaction time of 2 hrs., the present method gave reproducible results regardless of starch source, and solution behavior of DAS samples. Standard deviations were less than 0.7%.

(Received Sept. 7, 1965)

ガスクロマトグラフィーによる 製剤中のクロロホルムの定量

長谷川 主計, 妹尾 節哉, 守内 真澄*

1 緒 言

クロロホルムは麻酔作用のほかに、鎮静、鎮けい、鎮がいあるいはきょう味作用を有しており、医薬品製剤面では、単独で、あるいは抗ヒスタミン剤などと配合して酒精剤、水剤、シロップ剤などとしてそれぞれの目的に使用されている¹⁾。これらの製剤中のクロロホルムの定量法としては蒸留後留液の量を直接読みとる方法²⁾、蒸留後留液を強アルカリ性にしてクロロホルムを塩化水素に分解して銀滴定する方法³⁾、比色法⁴⁾⁵⁾、赤外スペクトル法⁶⁾などが考えられる。しかし、これらの方法は特別な装置や操作を必要とし、また定量に長時間を要したり、共存物による影響が大きいなどの欠点がある。クロロホルムの GC については数多くの報告がなされているが、製剤への適用例は少ない。わずかに Brealey ら⁷⁾が数種のクロロホルム製剤の定量を行なっているにすぎないが、この方法は共存する不揮発性物質が注入口やカラムにつまるのを防ぐために特殊な注入ブロックを用いる必要があった。今回、著者らはシロップ剤中のクロロホルムを溶媒抽出し、抽出液について GC を行ない定量する方法を検討したので簡単に報告する。本法によれば操作は非常に簡単で、数検体を短時間のうちに好精度で定量でき、特別な注入装置を必要としない。

2 装置、試薬および標準液

2.1 装 置

a) ガスクロマトグラフ : C. E. C. 26-201 型 (熱伝導度検出器, ブリッジ電流 200 mA)。

b) カラム : Chromosorb P (60~80 mesh) にシリコングリースを 25% の割合につけたものを長さ 2m,

内径 1/4 in の銅パイプにつめて使用した。

c) キャリヤーガス : ヘリウム。

2.2 試 薬

すべて試薬特級品 (東京化成) を使用した。

a) *n*-ヘプタン (内部標準物質)。

b) トルエン (抽出溶媒)。

2.3 標準液

a) クロロホルム標準液 : エタノール不含クロロホルム 0.35~4.5 g を精密に 100 ml メスフラスコ中に量とり、これに *n*-ヘプタン約 2 g を精密に量って加え、トルエンで正確に 100 ml とし、さらにこの液をトルエンで 10 倍に希釈する。

b) *n*-ヘプタン内部標準液 : *n*-ヘプタン約 2 g を精密に量とり、トルエンで正確に 1000 ml とする。

3 定量条件の検討

3.1 最適カラムとカラム温度

いろいろなカラムについて検討したが、シリコングリースが最もテーリングが少なく、分離性もよかったので、以後の実験ではシリコングリースカラムを用いた。カラム温度は後述の抽出溶媒と内部標準との分離性を考慮して 85~95°C を用いることにした。

3.2 抽出溶媒と内部標準物質

クロロホルム、抽出溶媒および内部標準のピークが完全に分離する必要があるが、抽出溶媒としてトルエン、内部標準として *n*-ヘプタンが最も適していた。トルエンには主ピークのほかに、不純物による数個のピークが認められるが、定量にはほとんど影響がなかった。

なお、クロロホルムは検討した濃度範囲ではトルエン 50 ml と振り混ぜることにより、完全にトルエンに抽出されることがわかった。得られたガスクロマトグラムを Fig. 1 に示す。

3.3 検量線

クロロホルム標準液 15~20 μ l をとり、温度 90°C、キャリヤーガス流量 60 ml/min でガスクロマトグラフに注入して得られた結果を Fig. 2 に示す。

3 定 量 法

クロロホルム 0.02~0.2 に相当する量を分液ロート中にとり、ピペットは水 20 ml で洗いこみ、さらに水 80 ml を加えて振り混ぜたのち、*n*-ヘプタン 内部標準液 50 ml を正確に加えて激しく振り混ぜる。静置後、トル

* 三共株式会社生産技術研究所 : 東京都品川区広町 1 丁目

Fig. 1 Gas chromatogram

Column: 2 m $\times$ 1/4 in., Silicone grease (25%) on Chromosorb P(60~80 mesh); Column temp.: 90°C; Carrier gas: He 60 ml/min; Conc. of chloroform: 0.2 per cent
 ① Air ② Chloroform ③ Impurity from toluene
 ④ *n*-Heptane (internal standard)
 ⑤ Toluene (solvent for extraction)
 ⑥ Impurity from toluene

Fig. 2 Calibration curve of chloroform

エン層をとり、必要あれば遠心分離し、上澄液 15~20 μ l について GC を行ない、検量線よりクロロホルム含量を求める。

シロップ剤について GC と滴定法によりクロロホルム

Table I Determination of chloroform in the syrup

No.	Chloroform declared (mg/ml)	Chloroform found			
		Gas chromatography (mg/ml)	(%)	Titration method† (mg/ml)	(%)
1	6.65	6.650	100.0	6.550	98.5
2	"	6.690	100.6	6.803	102.3
3	"	6.710	100.9	6.357	95.6
4	"	7.069	106.3	7.029	105.7
5	"	6.677	100.4	6.790	102.1
6	"	6.683	100.5	6.743	101.4
7	"	6.936	104.3	6.876	103.4

† Seventy-five ml of alcohol and 10 ml of the sample containing 20~100 mg of chloroform are added into a Kjeldahl distilling flask, and distilled into a previously cooled pressure bottle containing 25 ml of 35% alcoholic potassium hydroxide solution which is immersed in a mixture of crushed ice and water. When 75 ml of the mixture is distilled, the pressure bottle is stoppered using tin foil between the lip and the cap. After allowing to stand overnight at room temperature, the bottle is heated in a steam bath for one hour. The contents of the bottle is transferred to an iodine flask, and after making acidic with nitric acid, 50 ml of 0.1 *N* silver nitrate solution is added. Excess of silver nitrate is titrated with 0.1 *N* ammonium thiocyanate using ferric ammonium sulfate as an indicator.

ムを定量したが、Table I に示すように両結果の間には差はほとんど認められない。

文 献

- 1) イギリス薬局方, フランス薬局方, オーストリア薬局方.
- 2) The National Formulary, **XII**, 439 (1965).
- 3) E. A. Robinson: *Anal. Chim. Acta*, **23**, 305 (1960).
- 4) T. E. Burke, *et al.*: *Analyst*, **83**, 316 (1958).
- 5) N. Bellen, *et al.*: *Przem. Chem.*, **11**, 526 (1955); *Anal. Abstr.*, **4**, 541 (1957).
- 6) J. C. Souder, *et al.*: *J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Ed.*, **49**, 255 (1960).
- 7) L. Brealey, *et al.*: *Analyst*, **84**, 221 (1959).

☆

Gas chromatographic determination of chloroform in pharmaceutical preparations. Kazue HASEGAWA, Setsuya SENO and Masumi MORIUCHI (Product Development Laboratories, Sankyo Co., Ltd., Shinagawa-ku, Tokyo)

Chloroform in pharmaceutical preparations was determined by the extraction method, and gas chromatography.

The sample solution containing 0.02~0.2 g of chloroform is extracted with 50 ml of toluene containing 0.2 % of *n*-heptane (internal standard). The chloroform solution obtained is centrifuged, and 10~20 μ l is injected, at a column temperature of 80~90°C, into a gas chromatograph with a Silicone vacuum grease (25%)/Chromosorb P(60~80 mesh) column.

The proposed method is more simple, and more rapid, and may be applied to the determination of a micro-quantity of chloroform when a small volume of solvent is used for extraction.

(Received Oct. 4, 1965)