〔薬 学 雑 誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
97 (10) 1142-1146 (1977)

UDC 615.451.011.3.073 : 543.544.45.062

ヘッドスペースガスのガスクロマトグラフィーによる薬剤中のエタノールの
簡易定量法 (第 2 報¹⁾) チンキ剤以外の液剤

小島 操

福岡大学薬学部²⁾

A Simple Quantitative Determination of Ethanol in Drugs by Gas Chromatography
using the Head-space Analytical Technique. II.¹⁾
Liquid Drugs except Tinctures

MISAO KOJIMA

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Fukuoka University²⁾

(Received April 27, 1977)

A simple quantitative determination of ethanol in 14 samples of liquid drugs, excluding tinctures, was attempted by head-space gas chromatography. The apparatus used was chiefly a gas chromatograph equipped with a hydrogen flame ionization detector. Column packings were 5% PEG 20 M/Chamelite or 5% Reoplex 400/Chromosorb.

Gas chromatograms derived from untreated liquid drugs did not present any peak which disturbed the calculation of ethanol content. When propanol was used as an internal standard, ethanol content calculated by the head-space technique resembled the values determined by the conventional three methods of JP 9, alcohol-meter, and dichromate oxidation in the case of higher concentration of ethanol. However, ethanol content resembles the values determined by the method of dichromate oxidation in the case of samples with concentrations lower than about 10% (v/v). Therefore, the head-space technique, as well as the method of dichromate oxidation, is applicable to the simple quantitative determination of lower concentration of ethanol.

Keywords—ethanol; FID; gas chromatography; head-space technique; liquid drugs

前報¹⁾では、高濃度のエタノールを含有するチンキ剤中のエタノールの簡易定量法について報告したが、液剤中には、高濃度より低濃度にいたるエタノールを含有するものが多数ある。日局 9 のアルコール数測定法では、塩析後のエタノール層の容量により表わされるので、低濃度の場合、誤差を生じやすい。低濃度エタノールの定量法には酸化法^{3b)}が適用されている。

そこで、前報¹⁾につづき、ヘッドスペースガスのガスクロマトグラフィー (ヘッドスペース法) を、高濃度より低濃度にいたるエタノール含有の各種液剤 14 種についてこころみ、従来の定量法による値に比較し、満足すべき結果を得た。

実 験 の 部

材料 標準エタノールおよび内部標準物質 (*n*-プロパノール) は前報¹⁾と同じ。供試液剤 14 種は Table I に示した。

ヘッドスペース法による分析条件 前報¹⁾に準じたが、おもに、再現性にまさる GC-A (検出器 FID, 固定相 PEG 20 M) および GC-B (FID, Reoplex 400) を実施した。

エタノール定量法 前報¹⁾と同様、第 1 法 (ヘッドスペース法)、第 2 法 (JP 9 法)、第 3 法 (浮ひょう法^{3a)}) および第 4 法 (酸化法^{3b)}) により定量し、これらの定量値を比較した。

1) 第 1 報: 小嶋 操, 薬誌, 96, 1365 (1976). 本研究は日本薬学会大会 (東京大学, 1977 年 4 月) で発表。

2) Location: Nanakuma, 11, Nishiku, Fukuoka.

3) a) 注解編集委員会, “第 3 回改正国税庁所定分析法注解,” 日本醸造協会, 1974, p. 14; b) *Idem, ibid.*, p. 15.

TABLE I. Ethanol-Containing Drugs Used

Sample No.	Name	JP	Alcohol number	Presumed ethanol content	Manufacturer
1	Spiritus ammoniae foeniculatus	9	>7.8	>73.4	Hoei Yakko Co. Ltd.
2	Extractum ergotae liquidum	8	3.9—4.5	36.7—42.3	Hoei Yakko Co. Ltd.
3	Extractum condurango liquidum	9	—	—	Maruishi Seiyaku Co. Ltd.
4	Extractum uvae ursi liquidum	9	—	—	Maruishi Seiyaku Co. Ltd.
5	Syrupus aurantii	9	—	—	Maruishi Seiyaku Co. Ltd.
6	Syrupus senegae	9	—	—	Hoei Yakko Co. Ltd.
7	Medicon syrup	—	—	2.5	Shionogi Seiyaku Co. Ltd.
8	Elixir butibel	—	—	7	McNELL Laboratories Inc.
9	Elixir phenobal	—	—	6.5	Morinaga Seiyaku Co. Ltd.
10	Oradol	—	—	68	CIBA Seihin Co. Ltd.
11	Aqua armeniacae	9	—	—	Maruishi Seiyaku Co. Ltd.
12	Brocin solution	—	—	—	Sankyo Co. Ltd.
13	Hustagin solution	—	—	—	Sankyo Co. Ltd.
14	Neo-kaflose	—	—	2.5	Shionogi Seiyaku Co. Ltd.

Alcohol numbers are indicated in JP 8 and 9, and multiplications of these values by 9.406 make presumed ethanol contents, % (v/v).

結 果

1. 液剤中のエタノール含量

分析結果を Table II に示した。第 1 法 (GC-A, GC-B および GC-C) では、内部標準物質 (*n*-プロパノール) 濃度を 1.0 (材料 No. 8 および 9 では 0.1) % (v/v) とし、3 濃度段階に希釈した試験液について実施したところ、 A'_E/A'_{std} (試験液中のエタノールのピーク面積/同液中の *n*-プロパノールのピーク面積) と液剤中のエタノール濃度との間に、いずれも、原点を通る直線関係が得られたことより、前報¹⁾と同様、各濃度段階の試験液より求めたエタノール含量は、ほとんど変わらないことがわかった。したがって、Table II 中には、 A'_E/A'_{std} が 1 付近を示す適正濃度⁴⁾において求めた定量値の 1 例を示した。定量値は A_E/A_{std} (標準液中のエタノールのピーク面積/同液中の *n*-プロパノールのピーク面積) が適正值であれば、再現性があり、数回の定量値は±5% 以内の誤差であった。なお、TABLE II 中の材料 No. は TABLE I 中のそれに対応する。定量値は JP 9 にアルコール数が規定されているもので、No. 2 は適合したが、No. 1 はわずかに小の値を示した。また、JP 以外の液剤で、成分表に掲載されていたエタノール含量とは、必ずしも適合しなかった。エタノール含量が比較的多い液剤 (20% 以上) では、各定量値は 1% 以下の差であったが、少ない液剤 (数%) では、かなりばらついた。この場合、第 2 および 3 法による定量値 (平均値) は、第 1 および 4 法 (平均値) による値より、1% 以上小のものが多かった。また、第 1 法と 4 法の定量値の差は、供試液剤中、No. 1 が最大で、1.0% (v/v)、他はそれ以下であった。したがって、第 1 法は、低濃度エタノールの簡易定量法としても、第 4 法とともに適用できることを知った。No. 7—10 の 4 種は液量が少なく (約 25 ml)、第 3 および 4 法は実施できなかった。No. 6 の留液は、エタノール含量小で、比重測定妨害物質含有のためか、浮ひょうに示されなかった。

No. 1, 6 および 12 の未処理原液のガスクロマトグラム例を Fig. 1 に示した。他の液剤も同様、いずれもエタノールのピーク面積算定を妨害する揮発性成分はほとんど含有されなかった。なお、*n*-プロパノール添加の試験液中にも、*n*-プロパノールのピーク面積算定を妨害する成分は見当らなかった。

また、エタノールを含む製剤中に含有が考えられる夾雑物、アセトン (A)、メタノール (B)、iso-プロパノール (C) および *tert*-ブタノール (D) を用いて、同一分析条件でヘッドスペース法を行ない、保持時間を Table III に示した。GC-A では、保持時間は、 $A < D < B < C$ の順、GC-B では、 $A < B < D < C$ の順となり、C は両者とも、エタノールの保持時間とほとんど一致した。したがって、Fig. 1 よりわかるように、供試液剤中に、これらは、

4) Keulemans (佐藤訳), “ガスクロマトグラフィー,” 丸善, 東京 1962, p. 38.

TABLE II. Ethanol Contents in Drugs

Sample No.	Concn. of <i>n</i> -propanol % (v/v)	Dilution ratio of sample	Ethanol content, % (v/v)						
			GC-A	GC-B (<i>A</i> ' _E / <i>A</i> ' _{std} / <i>A</i> _E / <i>A</i> _{std})	GC-C	Method 2 (Alcohol number)	Method 3	Method 4	
1	1.0	50/1	72.8 (0.744, 0.508)	71.7 (0.731, 0.507)	73.0 (1.211, 0.825)	72.7 (7.72)	71.9	72.0	
2	1.0	20/1	38.6 (0.997, 0.514)	37.9 (0.978, 0.514)	—	38.7 (4.11)	37.9	38.4	
3	1.0	10/1	21.7 (1.123, 0.514)	21.5 (1.113, 0.514)	—	21.8 (2.30)	21.4	21.4	
4	1.0	5/1	8.1 (0.833, 0.514)	8.3 (0.855, 0.514)	—	6.9 (0.73)	7.6	8.1	
5	1.0	20/3	7.3 (0.540, 0.494)	7.2 (0.561, 0.519)	7.5 (0.804, 0.714)	5.8 (0.62)	6.4	7.2	
6	1.0	5/3	2.0 (0.624, 0.509)	2.1 (0.624, 0.503)	2.0 (0.858, 0.704)	1.9 (0.20)	—	1.5	
7	1.0	5/2	4.7 (0.962, 0.509)	4.6 (0.932, 0.507)	4.7 (1.348, 0.737)	3.8 (0.40)	—	—	
8	0.1	100/3	7.5 (1.157, 0.507)	7.6 (1.157, 0.507)	—	6.9 (0.73)	—	—	
9	0.1	100/3	4.6 (0.704, 0.502)	4.6 (0.710, 0.507)	—	4.5 (0.50)	—	—	
10	1.0	50/1	65.7 (0.669, 0.506)	66.4 (0.686, 0.506)	—	65.8 (7.00)	—	—	
11	1.0	20/1	19.8 (0.511, 0.514)	20.6 (0.531, 0.514)	—	20.7 (2.20)	20.5	20.3	
12	1.0	10/3	5.4 (0.817, 0.502)	5.4 (0.805, 0.492)	5.2 (1.277, 0.815)	5.7 (0.60)	4.6	5.9	
13	1.0	10/3	5.2 (0.798, 0.506)	5.2 (0.798, 0.507)	5.3 (1.122, 0.704)	3.3 (0.35)	4.4	5.1	
14	1.0	5/2	4.6 (0.947, 0.509)	4.7 (0.953, 0.507)	4.7 (1.387, 0.737)	3.3 (0.35)	3.8	4.8	

Abbreviations of GC-A, GC-B and GC-C, and operating conditions of gas chromatography are the same as in Table II in the previous paper.¹⁾ A'_E/A'_{std} is peak area ratio of ethanol/*n*-propanol (internal standard) in sample solution. A_E/A_{std} is peak area ratio of standard ethanol/*n*-propanol. Method 2, Method 3 and Method 4 are also the same as in the previous paper.¹⁾

ごく少量含有の可能性はあるが、定量には無視できるものと思われる。

2. 低濃度エタノールの定量

前実験で、No. 8 および 9 のごとく、供試液剤が少量で、しかも、エタノール含量小のとき、 A'_E/A'_{std} を適正值にするためには、試験液中の内部標準物質濃度を小にしなければならない。GC-B では、低濃度になると、*n*-プロパノール含有エタノール標準液でも、*n*-プロパノールの次に出現する未知成分のため、*n*-プロパノールのピーク面積にばらつきを生じる傾向があった。したがって、低濃度エタノールの定量には、GC-A の使用が望ましい。

GC-A により、0.5, 0.05 および 0.005% (v/v) の標準 *n*-プロパノールを含有する各種濃度の標準エタノール液を用いて、検量線を求めたところ、 $RR_E\{(A_E/A_{std}) \times (C_{std}/C_E)\}$ とエタノール濃度との間には、0.5 および 0.05% では、原点を通る直線関係が認められた。しかし、0.005% の場合、ノイズが出現し、しかも、原点よりはずれる傾向を示した (Fig. 2)。 RR_E はエタノールのレスポンス比、 C_{std} および C_E は標準液中の *n*-プロパノールおよびエタノール濃度である。1.0, 0.5, 0.05 および 0.005% (v/v) の *n*-プロパノールを含有する 1.0, 0.5, 0.05 および 0.005% (v/v) エタノール液を標準液とし、供試液剤中、エタノール含量最小の No. 6 の未処理原液および単式蒸留による留液を各種濃度に希釈した試験液について実施し、適正希釈濃度と思われる場合のエタノール含量を Table IV に示した。0.005% *n*-プロパノールで実施した場合、エタノール含量は、わずかに大に算出される傾向を示したが、希釈により生ずる誤差もともなうので、本結果は $10^{-3}\%$ (v/v) オーダーにおいても、

Fig. 1. Gas Chromatograms of Drugs Obtained under the Conditions of GC-A

GC-A: detector: FID, column packing: 5% PEG 20M/Chamelite CS, samples: No. 1, No. 6 and No. 12, sensitivity: 10^{-2} (No. 1) and 10^{-1} (No. 6 and 12), attenuator: 1/8 (high) and 1/1024 (low) (No. 1), 1/4 and 1/256 (No. 6), and 1/2 and 1/256 (No. 12). Other notations are the same as in the previous paper.¹⁾

TABLE III. Retention Times of Acetone, Methanol, iso-Propanol, and *tert*-Butanol Obtained from Head-space Technique

Operating condition	Retention time, min					
	Acetone	Methanol	iso-Propanol	<i>tert</i> -Butanol	(Ethanol)	(<i>n</i> -Propanol)
GC-A	0.97	1.26	1.38	1.26	1.42	2.33
GC-B	1.18	1.40	1.64	1.51	1.63	2.75

Notations are the same as in Table II.

TABLE IV. Ethanol Contents in Sample No. 6 Obtained Various Dilutions by Use of GC-A

Sample	Concentration of <i>n</i> -propanol, % (v/v)	Dilution ratio of sample	A'_E/A'_{std}	A_E/A_{std}	Ethanol content % (v/v)	Method 2
Untreated	1.0	2/1	0.660	0.508	2.6	—
	0.5	4/1	0.662	0.509	2.6	
	0.05	40/1	0.660	0.508	2.6	
	0.005	400/1	0.824	0.610	2.7	
Distillated	1.0	2/1	0.641	0.513	2.5	2.5
	0.5	4/1	0.646	0.517	2.5	
	0.05	40/1	0.672	0.514	2.6	
	0.005	400/1	0.822	0.609	2.7	

Notations are the same as in Table II.

Fig. 2. Relations between RR_E and Concentrations of Ethanol

$RR_E: (A_E/A_{std}) \times (C_{std}/C_E)$, C_{std} = concentration of *n*-propanol, C_E = concentration of ethanol, A: *n*-propanol concentration, 0.5% (v/v), and ethanol concentration, $\times 10^{-1}$ % (v/v), B: 0.05% and $\times 10^{-2}$ %, C: 0.005% and $\times 10^{-3}$ %. Other notations are the same as in Fig. 1 and Table II.

定量可能であることを示唆したものと思われる。なお、Table II に示された値と約 0.6% の差を生じたが、ロット番号が異なるためであろう。また、No. 6 の場合、原液と留液使用によるエタノール含量には顕著な差異はなかったので、原液の使用のみで、適正なエタノールの定量が可能と思われる。

考 察

JP 9 法 (第 2 法) は、液剤 10 ml をはかりとり、蒸留し、留液塩析後のアルコール層の ml 数を読みとる方法であるから、アルコール数は小数 1 位までしか信頼性はなく、とくに、低濃度エタノール定量法としては不適である。浮ひょう法^{3a)} (第 3 法) およびピクノメーターによる測定法⁵⁾ も、前処理と蒸留操作が必要で、操作中にエタノール逸散のおそれがあり、とくに、比重測定妨害物質混在の場合、精度は悪く、低濃度エタノールの定量法としては不適である。したがって、低濃度エタノールの定量には、通常、留液の重クロム酸カリウムによる酸化法^{3b)} (第 4 法) が用いられている。ヘッドスペース法 (第 1 法) は、前処理、蒸留操作を必要とせず、材料 No. 1 のように、アンモニアを含有する液剤も中和することなく、定量可能であった。ガスクロマトグラフィーは U.S.P⁵⁾ にも採用さ

れているが、透明液を適量、直接注入する方法で、不透明液、錠剤などには適用され難い。この点、ヘッドスペース法は、ガスのみを使用するので、カラム充填剤の損傷がなく、試験液の化学反応もないので、実験終了後の液剤は、他成分の分析にも使用可能である、などの利点を有する。また、試料の使用量は、ごく少量で足りる。供試液剤中のエタノール含量が小の場合でも、第 1 法と第 4 法の定量値は近似したのは信頼性のある値と思われる。内部標準物質 (*n*-プロパノール) 濃度を小にすれば、低濃度エタノールの定量は可能になるから、本法はとくに、低濃度エタノール (1% 以下) の定量法として有利な方法と思われる。

謝辞 本研究にあたり、ご助言をいただいた本学 中島 修助教授、本学病院薬剤部長、黒田 健教授、実験を援助された中野芳明および宮北省二の諸氏に深謝する。

5) U.S.P., XVIII, p. 919 (1970).