

比較液は医薬品各条に規定する量の鉄標準液をとり、鉄試験用 pH 4.5 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 30 mL を加えて比較液とする。

(2) 第 2 法

医薬品各条に規定する量の試料を量り、希塩酸 10 mL を加え、必要ならば加温して溶かす。次に L-酒石酸 0.5 g を加えて溶かした後、フェノールフタレン試液 1 滴を加え、アンモニア試液を液が微赤色となるまで滴加し、更に鉄試験用 pH 4.5 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 20 mL を加えて検液とする。

比較液は医薬品各条に規定する量の鉄標準液をとり、希塩酸 10 mL を加えた後、検液の調製法と同様に操作し、比較液とする。

(3) 第 3 法

医薬品各条に規定する量の試料をるつぼに量り、硫酸少量を加えて試料を潤し、初めは注意して弱く加熱し、次に強熱して灰化する。冷後、薄めた塩酸 (2 → 3) 1 mL 及び薄めた硝酸 (1 → 3) 0.5 mL を加え、水浴上で蒸発乾固した後、残留物に薄めた塩酸 (2 → 3) 0.5 mL 及び水 10 mL を加え、加温して溶かした後、鉄試験用 pH 4.5 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 30 mL を加えて、検液とする。

比較液は医薬品各条に規定する量の鉄標準液をるつぼに量り、薄めた塩酸 (2 → 3) 1 mL 及び薄めた硝酸 (1 → 3) 0.5 mL を加え、水浴上で蒸発乾固した後、検液の調製法と同様に操作し、比較液とする。

ただし、るつぼは石英製又は磁製のるつぼを沸騰させた希塩酸中に 1 時間浸した後、じゅうぶん水洗し、乾燥したものを用いる。

操作法

別に規定するもののほか、次の方法によって操作する。

(1) A 法

検液及び比較液をネスラー管にとり、L-アスコルビン酸溶液 (1 → 100) 2 mL を加えて混和し、30 分間放置した後、2,2'-ビピリジルのエタノール (95) 溶液 (1 → 200) 1 mL 及び水を加えて 50 mL とし、30 分間放置後、白色の背景を用いて液の色を比較するとき、検液の呈する色は、比較液の呈する色より濃くない。

(2) B 法

検液及び比較液に L-アスコルビン酸 0.2 g を加えて溶かし、30 分間放置した後、2,2'-ビピリジルのエタノール (95) 溶液 (1 → 200) 1 mL を加えて 30 分間放置する。次に 2,4,6-トリニトロフェノール溶液 (3 → 1000) 2 mL 及び 1,2-ジクロロエタン 20 mL を加え、激しく振り混ぜた後、1,2-ジクロロエタン層を分取し、必要ならば脱脂綿上に無水硫酸ナトリウム 5 g を層積した漏斗でろ過した後、白色の背景を用いて液の色を比較するとき、検液の呈する色は、比較液の呈する色より濃くない。

43. 点眼剤の不溶性微粒子試験法

点眼剤の不溶性微粒子試験法は、点眼剤中の不溶性微粒子の大きさ及び数を試験する方法である。

装 帽

測定装置には、顕微鏡、不溶性微粒子捕集用ろ過装置及び測定用メンブランフィルターを用いる。

顕微鏡：顕微鏡には対物測微計で検定した接眼測微計、可動ステージ及び照明装置を備え、倍率は 100 倍に調整する。

不溶性微粒子捕集用ろ過器：不溶性微粒子捕集用ろ過器は、ガラス又は試験に支障をきたさない材質で製したフィルターホールダーとクリップからなり、直径 25 mm 又は 13 mm の測定用メンブランフィルターを取り付けて、減圧で使用できるろ過器である。

測定用メンブランフィルター：測定用メンブランフィルターは、白色、直径 25 mm 又は 13 mm、孔径 10 μm 以下、一辺約 3 mm の格子付きで、あらかじめ試験するとき、フィルター上に 25 μm 以上の微粒子を認めないものを用いる。必要ならば微粒子試験用精製水を用いて洗浄する。

試 薬

微粒子試験用精製水：100 mL につき 10 μm 以上の不溶性微粒子が 10 個以下の精製水で、用時、孔径 0.5 μm 以下のメンブランフィルターを用い、ろ過して製する。

操作法

水性点眼剤

操作は、塵埃の少ない清浄な設備又は装置内で注意して行う。フィルターホールダーに測定用メンブランフィルターを取り付け、クリップで固定し、フィルターホールダーの内側を微粒子試験用精製水で洗浄した後、微粒子試験用精製水 200 mL を 1 分間 20~30 mL の速度で吸引ろ過する。メンブランフィルター上から水がなくなるまで吸引し、メンブランフィルターを取り出し、平底ペトリ皿に入れ、ふたをずらして 50 °C 以下でじゅうぶん乾燥する。乾燥後、ペトリ皿を顕微鏡のステージに置き、照明装置を用いて落射し、メンブランフィルターの格子を可動ステージの座標軸に合わせ、不溶性微粒子を最も見やすいように調節した後、可動ステージを移動させながら、有効ろ過面上の 150 μm 以上の微粒子数を測定し、その個数が 1 個以下であることを確かめる。微粒子の大きさは最長径とする。

次に別のメンブランフィルターをフィルターホールダーに取り付け、クリップで固定し、フィルター内部を微粒子試験用精製水数 mL で潤す。試料は容器の外部を清浄にし、数回倒立するようにして穏やかに振り混ぜた後、キャップを開け、ノズル部分の外部を清浄にした後、あらかじめ微粒子試験用精製水でよく洗浄したメスシリンドーに入れる。この操作を繰り返し、試験用溶液 25 mL を調製する。これをフィルター内壁に沿うようにして徐々に注ぎ、常にフィルター上に試料を保つよう穏やかに吸引する。粘稠な試料は、あらかじめ微粒子試験用精製水又は適当な希釈用溶液で適当に薄めて同様にろ過する。メンブランフィルター上の試料が少量になったとき、微粒子試験用精製水又は適当な希釈用溶液 30 mL でフィルターホールダーの内壁を洗うように加える。更に微粒子試験用精製水 30 mL ずつで 3 回繰り返す。引き続きメンブランフィルター上から水がなくなるまで穏やかに吸引した後、メンブランフィルターを取り、ペトリ皿に入れ、ふたをずらして 50 °C 以下で乾燥する。乾燥後、ペトリ皿を顕微鏡のステージに置き、前記と同様に顕微鏡を操作し、有効ろ過面上の 300 μm 以上の不溶性微粒子数を測定する。不溶性微粒子の大きさは最長径とする。

用時溶解して用いる点眼剤

操作は水性点眼剤に準じて行う。ただし、添付の溶剤に溶解した後、試料量は 25 mL とする。

懸濁性点眼剤

操作は水性点眼剤に準じて行う。ただし、あらかじめ微粒子試験用精製水で洗浄した容器に試料 25 mL を量り、懸濁溶解用液若しくは適当な溶解用溶媒を適当な量加えて、振り混ぜて懸濁粒子を溶解し、試料溶液として試験を行う。

なお、溶媒を用いる場合には、使用する溶媒に耐えるメンブランフィルターを使用する。

1回量包装点眼剤

操作は水性点眼剤に準じて行う。ただし、試料は 10 本を用いる。また、メンブランフィルターは直径 13 mm、微粒子捕集口径 4 mm のフィルターホルダーを用いる。

44. 热分析法

热分析法は、物質の温度を一定の温度プログラムに従って変化させながら、その物理的性質を温度又は時間の関数として測定する分析法の総称である。

種々の物理的性質のうち、結晶などの固相/液相転移（融解、凝固）又は多形転移などの相変化、熱分解又は化学反応などに伴う、発熱又は吸熱の熱的挙動を観測する方法を示差熱分析法（DTA : Differential Thermal Analysis）又は示差走査熱量測定法（DSC : Differential Scanning Calorimetry）という。

DTA は、試料の熱的挙動を温度変化として検出する方法であり、DSC は、熱量（エンタルピー）変化として検出する方法である。一方、試料の温度変化に伴う、脱水、吸着又は脱離、酸化等による質量変化を観測する方法を熱質量測定法（TG : Thermogravimetry）という。

なお、本法における 3 種の異なる測定法のうち、TG は、乾燥減量試験法又は水分測定法の別法として用いることができる。ただし、水分測定法の別法として用いる場合、水以外に揮発性成分がないことを確認しておく必要がある。

第1法 示差熱分析法（DTA）又は示差走査熱量測定法（DSC）

装 置

DTA 又は DSC 装置は、通例、加熱炉部、温度制御部、検出部、雰囲気調節部及び表示記録部から構成される。

示差熱分析法（DTA）では、加熱炉中に置かれた試料と基準物質を一定速度で加熱又は冷却し、試料と基準物質との間に生じる温度差を熱電対などを用いて、時間又は温度に対して連続的に測定し、記録できるように装置が設計されている。基準物質としては、通例、熱分析用 α -アルミナが用いられる。

示差走査熱量測定法（DSC）では、測定原理の異なる次の二つの方法がある。

1. 入力補償示差走査熱量測定（入力補償 DSC）

加熱炉中に置かれた試料と基準物質を一定速度で加熱又は冷却し、試料と基準物質との間に生じる温度差を白金抵抗温度計などで検出し、その温度差をゼロに保つよう補償回路を作動させる。両者に加えられた単位時間あたりの熱エネルギーの入力差を時間又は温度に対して連続的に測定し、記録できるように装置が設計されている。

2. 热流束示差走査熱量測定（热流束 DSC）

加熱炉中に置かれた試料と基準物質を一定速度で加熱し、試料と基準物質との間に生じる温度差を熱流束の差としてモニターリし、DSC 信号として記録する。热流束 DSC では、試料と熱源の間の熱流束が試料と熱源の温度差に比例するように熱伝導体が用いられている。また、基準物質と熱源の間についても同様である。

入力補償 DSC 及び热流束 DSC のいずれの測定法においても、基準物質としては、通例、熱分析用 α -アルミナが用いられるが、単に空容器を基準とすることもある。

操作法

試料及び基準物質を試料容器に充てんした後、一定の温度制御プログラムにしたがって、加熱炉部を加熱又は冷却し、この温度変化の過程で試料と基準物質間に発生する温度差（DTA）又は熱量変化（DSC）を連続的に測定し、記録する。なお、データ処理を含む装置の取扱いは、各装置で指示された方法及び手順どおりに行うものとする。

あらかじめ、融解又は多形転移など、予想される物理的变化がどのような温度範囲にあるかを知り、かつ予想外の熱的変化が起こっていないことを確認するために、広い温度範囲（室温～分解開始温度）を速い加熱速度（10 ～ 20 °C/分）で走査して予備的実験を行い、測定温度範囲を定める。定められた温度範囲につき、緩やかな加熱速度、通例、約 2 °C/分で試験を行う。ただし、ガラス転移など微少な熱変化しか観測されないような場合、加熱速度を上げるなど、観察しようとする物理的変化に対応した加熱速度の設定が必要となることがある。得られた DTA 曲線又は DSC 曲線の発熱又は吸熱ピークを解析し、融解又は多形転移など、観察しようとする物理的変化に伴う熱量の変化量及び温度（開始温度、ピーク温度及び終了温度など）を求める。

装置の校正

1. 温度校正
DTA 又は DSC における装置の温度校正は、高純度な金属又は有機物質の融点、あるいは無機塩類又は酸化物の結晶転移点などを用いて行う。通例、熱分析用インジウム、熱分析用スズの融点などが用いられる。

2. 热量校正

試料の温度変化に伴う熱量の出入り（エンタルピー変化）を正しく評価するため、熱量標準物質を用いて装置を校正しておく必要がある。熱量標準物質としては、温度校正の場合と同様に、高純度の金属又は有機物の融解熱、あるいは無機塩類の結晶転移熱などを用いて、装置の熱量校正が行われる。通例、熱分析用インジウム、熱分析用スズの融解熱などが用いられる。
操作条件の記載事項

DTA 又は DSC 測定を行った場合、その測定条件に関し、次のことを記録しておく必要がある：試料量、試料容器の開放・密閉の区別、加熱又は冷却速度、測定温度範囲及び雰囲気ガスの種類と流量など。

第2法 热質量測定法（TG）

装 置

TG 装置の構成は、基本的に DTA 又は DSC 装置と同様である。ただし、検出部は天秤であり、熱天秤と通称され、吊り下げ型、上皿型、水平型がある。熱天秤の所定の位置にセットされた試料を一定の温度制御プログラムに従って加熱しなが