

2.58 粉末 X 線回折測定法

次のように改める。

本試験法は、三薬局方での調和合意に基づき規定した試験法である。

粉末 X 線回折測定法は、粉末試料に X 線を照射し、その物質中の電子を強制振動させることにより生じる干渉性散乱 X 線による回折強度を、各回折角について測定する方法である。

化合物のすべての結晶相は特徴的な X 線回折パターンを示す。X 線回折パターンは、微結晶又はある程度の大きさの結晶片からなる無配向化した結晶性粉末から得られる。単位格子の種類と大きさに依存した回折線の角度、主として原子の種類と配列並びに試料中の粒子配向に依存した回折線の強度、及び測定装置の解像力と微結晶の大きさ、歪み及び試料の厚さに依存した回折線の形状の 3 種類の情報が、通例、X 線回折パターンから得られる。

回折線の角度及び強度の測定は、結晶物質の結晶相の同定などの定性的及び定量的な相分析に用いられる。また、非晶質と結晶の割合の評価も可能である⁽¹⁾。粉末 X 線回折測定法は、他の分析試験方法と比べ、非破壊的な測定法である（試料調製は、試料の無配向を保證するための粉碎に限られる）。粉末 X 線回折測定は、低温・低湿又は高温・高湿のような特別な条件においても可能である。

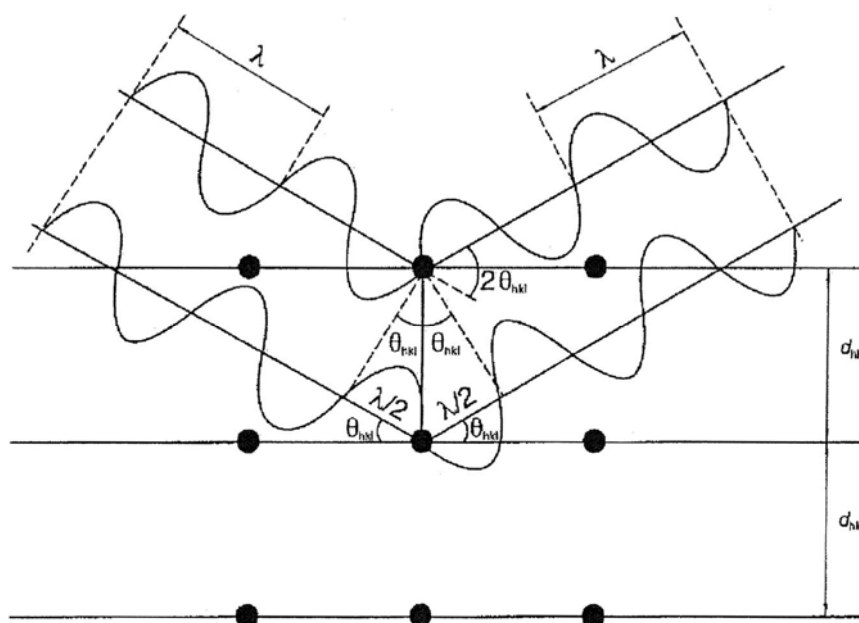


図 2.58-1 ブラッグの法則に基づいた結晶による X 線回折

1. 原理

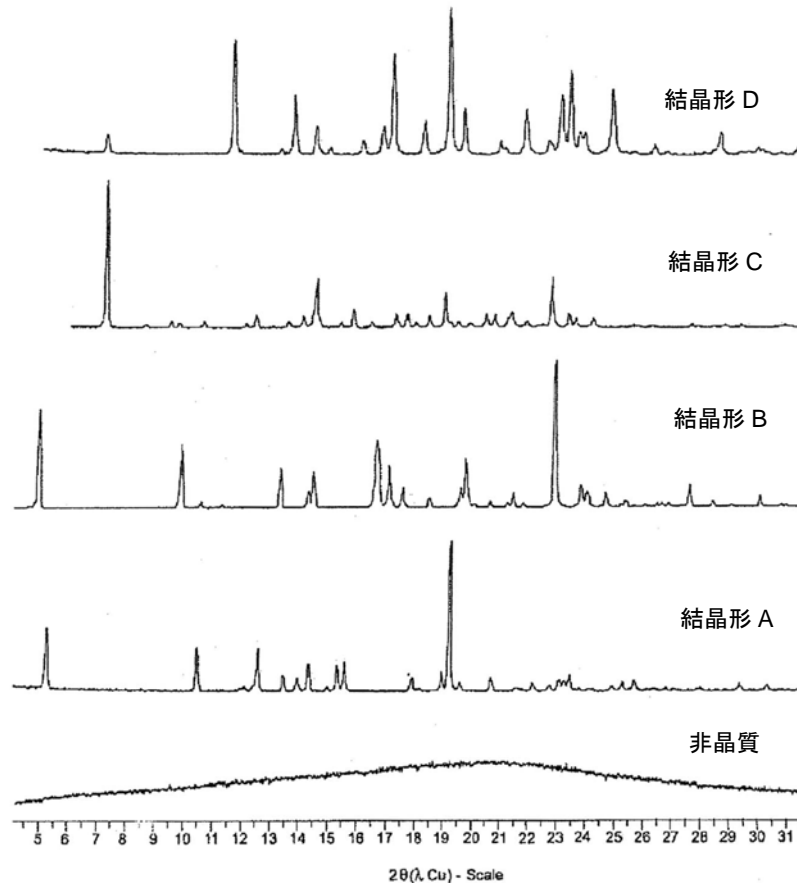
X 線回折は X 線と原子の電子雲との間の相互作用の結果生じる。原子配列に依存して、散乱 X 線に干渉が生じる。干渉は回折した二つの X 線波の行路差が波長の整数倍異なる場合に強められる。この選択的条件はブラッグの法則と呼ばれ、ブラッグの式（次式）により表される。（図 2.58-1）

$$2d_{hkl} \sin \theta_{hkl} = n\lambda$$

X 線の波長 λ は、通例、連続する結晶格子面間の距離又は面間隔 d_{hkl} と同程度の大きさである。 θ_{hkl} は入射 X 線と格子面群との間の角度であり、 $\sin \theta_{hkl}$ は連続する結晶格子面間の距離又は面間隔 d_{hkl} と反比例の関係となる。

単位格子軸に関連して、格子面の方向と間隔はミラー指数 $\{hkl\}$ により規定される。これらの指数は、結晶面が単位格子軸と作る切片の逆数の最も小さい整数である。単位格子の大きさは、軸長 a , b , c とそれぞれの軸間の角度 α , β , γ により与えられる。特定の平行な hkl 面の組の格子面間隔は d_{hkl} により表される。それぞれの格子面の同系列の面は $1/n$ (n は整数) の面間隔を持ち、 nh , nk , nl 面による高次の回折を示す。結晶のあらゆる組の格子面は、特定の λ に対応するブラッグ回折角 θ_{hkl} を有する。

31 粉末試料は多結晶であり、いずれの角度 θ_{hkl} においてもブラッグの法則で示される回折が可能となる方向を向いて
 32 いる微結晶が存在する⁽²⁾。一定の波長の X 線に対して、回折ピーク（回折線、反射又はブラッグ反射とも呼ばれる）
 33 の位置は結晶格子（ d -間隔）の特性を示し、それらの理論的強度は結晶学的な単位格子の内容（原子の種類と位置）
 34 に依存し、回折線形状は結晶格子の完全性や結晶の大きさに依存する。これらの条件のもとで、回折ピーク強度は、
 35 原子配列、原子の種類、熱運動及び構造の不完全性や測定装置特性等により決められる。回折強度は構造因子、温度
 36 因子、結晶化度、偏光因子、多重度因子、ローレンツ因子等の多くの因子に依存する。回折パターンの主要な特徴は、
 37 2θ の位置、ピーク高さ、ピーク面積及びピーク形状（例えば、ピークの幅や非対称性、あるいは解析関数や経験的な
 38 表現法等により示される）である。ある物質の異なる五つの固体相で認められた粉末 X 線パターンの例を図 2.58-2
 39 に示す。



40
41
42 **図 2.58-2 ある物質の五つの異なる固体相で認められた粉末 X 線パターン**
 43 **(強度は規格化してある。)**
44

45 粉末 X 線回折測定では回折ピークに加えてある程度のバックグラウンドが発生し、ピークに重なって観察される。
 46 試料調製方法に加え、試料ホルダーなど装置及び空気による散漫散乱や、検出器のノイズ、X 線管から発生する連続
 47 X 線など、装置側の要因もバックグラウンドの原因となる。バックグラウンドを最小限にし、照射時間を延長するこ
 48 とによってピーク対バックグラウンド比を増加させることができる。

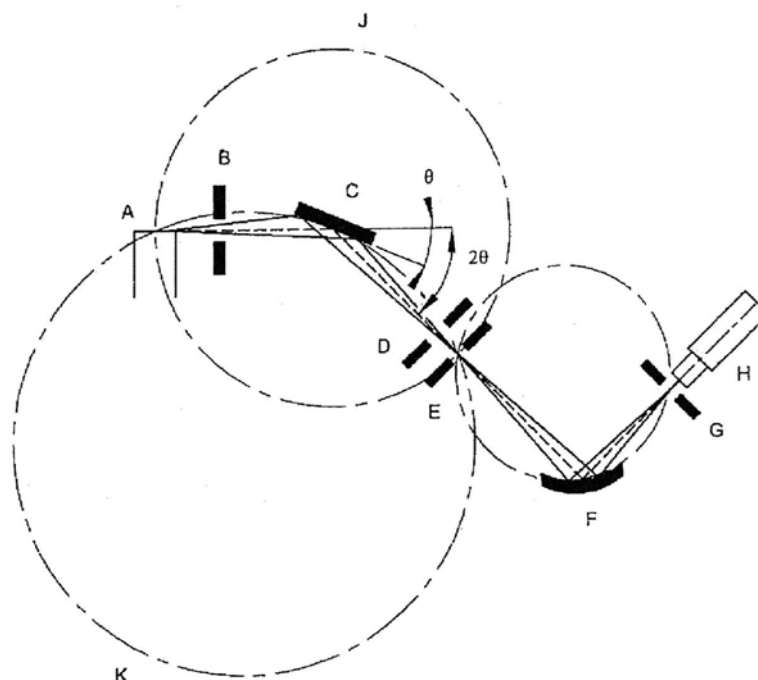
49 2. 装置

50 2.1 装置の構成

51 粉末 X 線回折測定は、通例、粉末回折計か粉末カメラを用いる。粉末回折計は、一般的に五つの主要な部分から構
 52 成されている。それらは X 線源、ビームの単色化、平行化や集束のための入射光に関わる光学系、ゴニオメーター、
 53 ビームの平行化や集束のための回折光に関わる光学系及び検出器から構成される。別に X 線回折測定装置には、通例、
 54 データの収集及びデータ処理システムが必要であり、これらは装備されている。

55 相の同定、定量分析、格子パラメーターの測定等、分析目的に応じて、装置の異なる配置や性能レベルが必要とな
 56 る。粉末回折パターンを測定するための最も簡単な装置は粉末カメラである。通例、写真フィルムにより検出するが、

57 光子検出器が組み込まれたブラッグブレンターノ擬似集中法光学系が開発されている。ブラッグブレンターノ集
 58 中法光学系は現在広く使用されているので、以下簡潔に記載する。
 59



60	A : X線管	F : モノクロメーター
61	B : 発散スリット	G : 検出器側受光スリット
62	C : 試料	H : 検出器
63	D : 反拡散スリット	J : 回折計円
64	E : 受光スリット	K : 焦点円
65		
66		
67		

68 図 2.58-3 ブラッグブレンターノ集中法光学系の配置図

68 装置の配置は、水平又は垂直な $\theta 2\theta$ の配置、若しくは垂直な $\theta\theta$ の配置とすることができる。いずれの配置におい
 69 ても、入射 X 線ビームは試料面と θ の角度をなし、回折 X 線ビームは試料面とは θ の角度をなすが、入射 X 線ビー
 70 ムの方向とは 2θ の角度をなす。基本配置を図 2.58-3 に示す。X 線管から放射された発散ビーム（1 次ビーム）は平
 71 行板コリメーターと発散スリットを通過し、平らな試料面に入射する。試料中の適切に配向している微結晶により、
 72 2θ の角度に回折されたすべての X 線は、受光スリットの本の線に集束する。2 組目の平行板コリメーターと散乱ス
 73 リットは、受光スリットの前か後のいずれかに設置される。X 線管の線焦点軸と受光スリット軸はゴニオメーター軸
 74 から等距離に設定される。X 線強度は、通例、シンチレーション計数管、密閉ガス比例計数管又はイメージングプレ
 75 ート、若しくは CCD 検出器のような 2 次元半導体検出器により求められる。受光スリットと検出器は組み合わせられ
 76 ており、焦点円の接線方向に動く。 $\theta 2\theta$ 走査では、ゴニオメーターは試料と検出器を同軸方向に回転させるが、試料
 77 は検出器の半分の回転速度で回転する。試料面は焦点円の接線方向と同一となる。平行板コリメーターはビームの軸
 78 方向発散を制限し、回折線の形状に部分的に影響を与える。

79 回折計は透過配置でも使用できる。この方法の利点は選択配向の影響を抑えられることである。約 0.5 ~ 2 mm 径
 80 のキャピラリーが微量試料の測定に使用される。

81 2.2 X線放射

82 実験室では、X 線は熱電子効果により放出された電子を高電圧による強い電場で加速し金属陽極に衝撃を与えること
 83 によって得られる。電子の多くの運動エネルギーは熱に変換されるため、X 線管の機能を保持させるためには、陽
 84 極の十分な冷却が必要となる。回転対陰極や最適化された X 線光学系を用いると、20 ~ 30 倍の輝度が得られる。
 85 もう一つの方法として、X 線フォトンシンクロトロンのような大規模施設においても発生される。

86 高電圧で作動している X 線管から発生する X 線のスペクトルは、多色放射の連続的なスペクトル（バックグラウ
 87 ンド）と陽極の種類によって決まる特性 X 線から成り、X 線回折測定には、特性 X 線だけが用いられる。X 線回折
 88 に用いられる主な放射線源には、銅、モリブデン、鉄、コバルト、クロムを陽極とする真空管が用いられる。有機物

89 の X 線回折測定においては、通例、銅、モリブデン、コバルトの X 線が用いられる（コバルト陽極は、X 線ピーク
90 の明確な分離に適している）。使用する X 線の選定は、試料の吸収特性と試料中に存在する原子由来の蛍光発光の可
91 能性も考慮して行う。粉末 X 線回折に使用する X 線は、通例、陰極から発生する K_{α} 線である。したがって、発生し
92 た X 線から K_{α} 線以外のすべての成分を除去し、X 線ビームを単色化しなければならない。単色化は、通例、X 線管
93 より放出される K_{α} 線及び K_{β} 線の波長の間吸収端を有する金属フィルターを K_{β} フィルターとして用いて、行われ
94 る。フィルターは、通例、単色 X 線管と試料の間に置かれる。単色 X 線ビームを得るより一般的な方法としては、
95 大きなモノクロメーター用結晶（通例、モノクロメーターと呼ばれる）を用いることである。この結晶は試料の前又
96 は後に設置され、 K_{α} 線及び K_{β} 線による特性 X 線ピークを異なる角度に回折させることにより、一つの回折ピーク
97 のみを検出器に入射させる。特殊なモノクロメーターの使用により、 $K_{\alpha 1}$ 線と $K_{\alpha 2}$ 線を分離することも可能である。た
98 だし、フィルターやモノクロメーターを用いて単色ビームを得る際、その強度及び効率は低下する。 K_{α} 線及び K_{β} 線
99 を分離するもう 1 つの方法は、湾曲 X 線ミラーを使用することであり、これによって単色化、焦点合わせ、平行化を
100 同時に行うことができる。

101 2.3 放射線防護

102 人体のいかなる部分への X 線の暴露も健康に有害である。したがって、X 線を使用する際には、当該業者及びそ
103 の周辺にいる人を保護するための適切な予防措置を講じることが基本である。放射線防護についての必要な訓練や X
104 線暴露水準の許容限度は、労働安全衛生法で定められている。

105 3. 試料の調製と取付け

106 粉末試料の調製と試料ホルダーへの適切な充てんは、得られるデータの質に重大な影響を与えるので、特に粉末 X
107 線回折測定法では重要な操作となる⁽³⁾。ブラッグブレンターノ集中法光学系の装置を用いた場合における試料調製
108 及び充填に起因する主なエラーの要因を以下に示す。

109 3.1 試料の調製

110 一般的には、多くの結晶粒子の形態は試料ホルダー中で試料に選択配向性を与える傾向がある。粉碎により微細な
111 針状晶又は板状晶が生成する場合には、この傾向は特に顕著となる。試料中の選択配向は種々の反射強度に影響を与
112 え、その結果、完全な無配向な試料で予測される反射に比べ、ある場合には強く、ある場合には弱く観察される。い
113 くつかの手法が微結晶の配向のランダム化（結果として選択配向が最小になる）のために用いられるが、最良で最も
114 簡便な方法は、粒子径を小さくすることである。微結晶の最適数は、回折装置の配置、必要な解像度及び試料による
115 X 線ビームの減衰の程度に依存する。相の同定であれば、通例、50 μm 程度の粒子径によって十分な結果が得られる。
116 しかしながら、過度の粉碎（結晶径が約 0.5 μm 以下となる場合）は、線幅の広がりや下記のような、試料の性質の
117 重大な変化の原因となることがある。

- 118 (i) 乳鉢、乳棒、ボール等の粉碎装置から発生する粒子による試料の汚染
- 119 (ii) 結晶化度の低下
- 120 (iii) 他の多形への固相転移
- 121 (iv) 化学的分解
- 122 (v) 内部応力の発現
- 123 (vi) 固体反応

124 したがって、未粉碎試料の回折パターンと粉碎した粒子径の小さい試料の回折パターンを比較することが望ましい。
125 得られた粉末 X 線回折パターンが利用目的に十分に適合するならば、粉碎操作は不要である。試料中に複数の相が存
126 在し、特定の大きさの粒子を得るためふるいを用いた場合には、組成が初期状態から変化している可能性があること
127 に注意すべきである。

128 4. 装置性能の管理

129 ゴニオメーターと入射及び回折 X 線ビーム光学装置には、調整を必要とする多くの部分がある。調整の程度や誤調
130 整は、粉末 X 線回折の測定結果の質に直接影響する。したがって、系統誤差を最小限にするために、検出器で最適な
131 X 線強度が得られるように光学系及び機械システムなど、回折装置の種々の部分を注意深く調整しなければならない。
132 回折装置の調整に際して、最大強度かつ最大解像度を探すことは容易ではない。したがって、手順通りに調整を行い
133 最適条件を求める必要がある。回折装置には多くの配置方法があり、個々の装置は特別な調整方法を必要とする。

134 回折装置全体の性能は、標準物質を用いて定期的に試験及び検査をしなければならない。この場合、認証された標
135 準物質の使用が望ましいが、分析の種類によっては他の特定の標準物質を使用することもできる。

136 5. 定性分析(相の同定)

137 粉末 X 線回折による未知試料中の各相の同定は、通例、基準となる物質について実験的に又は計算により求められる
138 回折パターンと、試料による回折パターンとの視覚的あるいはコンピューターによる比較に基づいて行われる。標
139 準パターンは、理想的には特性が明確な単一相であることが確認された試料について測定されたものでなければなら
140 ない。多くの場合、この方法によって回折角 2θ 又は面間隔 d 及び相対強度から結晶性化合物を同定することができ

141 る．コンピューターを用いた未知試料回折パターンと標準データとを比較する場合，ある程度の 2θ 範囲の回折パ
 142 ーン全体か，あるいは回折パターンの主要部分を用いるか，いずれかの方法により行われる．例えば，それぞれの回
 143 折パターンから得られた面間隔 d 及び標準化した強度 I_{norm} の表，いわゆる (d, I_{norm}) 表は，その結晶性物質の指紋に
 144 相当するものであり，データベースに収載されている単一相試料の (d, I_{norm}) 表と比較対照することができる．

145 $\text{CuK}\alpha$ 線を用いた多くの有機結晶の測定では，できるだけ 0° 付近から少なくとも 40° までの 2θ の範囲で回折パター
 146 ンを記録するのが，通例，適切である．同一結晶形の試料と基準となる物質との間の 2θ 回折角は， 0.2° 以内で一致す
 147 る．しかしながら，試料と基準となる物質間の相対的強度は選択配向効果のためかなり変動することがある．転移し
 148 やすい水和物や溶媒和物は，単位格子の大きさが変化することが知られており，その場合回折パターン上，ピーク位
 149 置のシフトが生じる．これらの物質では， 0.2° を超える 2θ 位置のシフトが予期されることから， 0.2° 以内というピー
 150 ク位置の許容幅は適用しない．その他の無機塩類等の試料については， 2θ 測定範囲を 40° 以上に拡大する必要がある．
 151 一般的には，単一相試料の粉末 X 線回折データベースに収載されている，10 本以上の強度の大きな反射を測定すれ
 152 ば十分である．

153 以下のように，相を同定することがしばしば困難であるか，あるいは不可能な場合がある．

- 154 (i) 結晶化していない物質，あるいは非晶質物質
- 155 (ii) 同定すべき成分が質量分率で少量（通例，10%未満）
- 156 (iii) 著しい選択配向性を示す
- 157 (iv) 当該相がデータベースに収載されていない
- 158 (v) 固溶体の生成
- 159 (vi) 単位格子を変化させる不規則構造の存在
- 160 (vii) 多数の相から成る
- 161 (viii) 単位格子の変形
- 162 (ix) 異なる相での構造類似性の存在

163 6. 定量分析

164 対象とする試料が最大一つの非晶質を含む複数の相から成っている場合，各結晶相の割合又は非晶相の割合（容積
 165 比又は質量比）を求めることは多くの場合可能である．定量分析は積分強度，複数の個々の回折線のピーク高さ又は
 166 全体のパターンに基づいて行われる⁽⁴⁾．これらの積分強度，ピーク高さ，全体のパターンは対応する基準となる物質
 167 の値と比較される．ここで基準となる物質は，単一の相又は混合物である．試料調製（試料中では全ての相が均一に
 168 分散していることと各相の粒子径が適切であることが測定結果の真度と精度に必須である）とマトリックス効果が定
 169 量分析における問題点である．最適の条件が整えば，固体試料中の 10%程度の結晶相を定量することは可能である．

170 6.1 多形試料

171 二つの多形相 a と b からなる試料で，相 a の割合 F_a は定量的に次式で示される．

$$172 F_a = \frac{1}{1 + K (I_b/I_a)}$$

173 この値は 2 相の強度比の測定と定数 K の値を得ることにより求められる． K は二つの純粋な多形相の絶対強度比
 174 I_{oa}/I_{ob} であり，標準試料の測定から求められる．

175 6.2 標準試料を用いる方法

176 定量分析に用いられる方法には，外部標準法，内部標準法，スパイクング法（標準添加法）がある．

177 外部標準法は最も一般的な方法であり，測定しようとする混合物の X 線回折パターンや各ピーク強度を，標準試料
 178 の混合物を用いて測定した場合と比較する．構造が明らかであれば，構造モデルの理論強度と比較して求めることも
 179 できる．

180 内部標準法では，測定しようとする試料と回折パターンが重ならず粒子径や X 線吸収係数が同等な内部標準となる
 181 物質が，マトリックス効果による誤差を少なくするために使用される．既知量の内部標準となる物質を試料及び各標
 182 準試料の混合物に添加する．これらの条件のもとでは，ピーク強度と濃度との間に直線関係が成り立つ．内部標準法
 183 では回折強度を正確に測定する必要がある．

184 スパイクング法（標準添加法）では，未知濃度の相 a を含む混合物に純粋な相 a を一定量加える．添加量の異なる
 185 いくつかの試料を調製し，強度対濃度プロットを作成するとき，X 軸のマイナスの切片が元の試料中の相 a の濃度と
 186 なる．

187 7. 非晶質と結晶の割合の評価

188 結晶と非晶質の混合物では，結晶相と非晶相の割合をいくつかの方法で求めることができる．試料の性質によって
 189 使用する方法を選択する．

190 (i) 試料が異なる複数の結晶成分と一つの非晶質成分から成る場合は、各結晶相の量は適切な標準試料を用い
191 ることにより求められ、非晶質の量はその差により間接的に推定される。

192 (ii) 試料が同じ元素組成の一つの結晶成分と一つの非晶質成分から成る場合、1 相性あるいは 2 相性の混合物
193 であっても、結晶相の量（結晶化度）は回折パターンの中の三つの面積を測定することで評価できる。

194 A = 試料中の結晶領域からの回折による全ピーク面積

195 B = 領域 A の下部の全面積

196 C = バックグラウンドの面積（空気による散乱，蛍光，装置等による）

197 これらの面積を測定することにより、およその結晶化度は次式により求められる。

198
$$\text{結晶化度 (\%)} = 100A / (A + B - C)$$

199 本法は結晶化度を得る絶対的な方法ではなく、一般的には、比較の目的にのみ利用可能である点に注意すべきであ
200 る。ルーランド法のような、より精巧な方法を用いることもある。

201 8. 単結晶構造解析

202 一般的に結晶構造は単結晶を用いて得られた X 線回折データから決定される。しかしながら、有機結晶では格子パ
203 ラメーターが比較的大きく、対称性が低く、通常は散乱特性が極めて低いため、その構造解析を行うことは容易では
204 ない。ある物質の結晶構造が既知である場合は、対応する粉末 X 線回折パターンの計算が可能であり、相の同定に利
205 用可能な選択配向性のない標準粉末 X 線回折パターンが得られる。

206 ⁽¹⁾ 結晶構造の決定・精密化、結晶相の結晶学的純度の測定、結晶組織の評価等、結晶性医薬品に適用可能な粉末 X
207 線回折法の応用例は他にも多く存在するが、ここでは詳述しない。

208 ⁽²⁾ X 線回折測定のための「理想的な」粉末は、無配向化した多数の小球状微結晶（干渉回折する結晶性領域）であ
209 る。微結晶数が十分多数であれば、いかなる回折方位でも再現性のある回折パターンが得られる。

210 ⁽³⁾ 同様に、温度、湿度などの影響で、測定中に試料の性質変化が認められることがある。

211 ⁽⁴⁾ もし、すべての成分の結晶構造が既知の場合、リートベルト (Rietveld) 法により高精度の定量分析が可能であ
212 る。成分構造が既知ではない場合、ポーリー (Pawley) 法又は最小二乗法を用いることができる。

213