

2.58 粉末X線回折測定法

2 次のように改める。

3 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。

4 なお、三薬局方で調和されていない部分のうち、調和合意において、
5 調和の対象とされた項中非調和となっている項の該当箇所は「◆◆」
6 で、調和の対象とされた項以外に日本薬局方が独自に規定することとし
7 た項は「◇◇」で囲むことにより示す。

8 ◇粉末X線回折測定法は、粉末試料にX線を照射し、その物
9 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
10 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◇

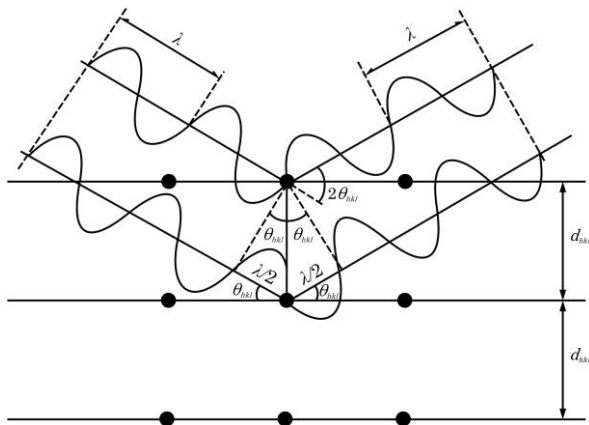
11 化合物の全ての結晶相は特徴的なX線回折パターンを示す。
12 X線回折パターンは、微結晶又はある程度の大きさの結晶片か
13 らなる無配向化した結晶性粉末から得られる。単位格子の種類
14 と大きさに依存した回折線の角度、主として原子の種類と配列
15 並びに試料中の粒子配向に依存した回折線の強度、及び測定装
16 置の解像力と微結晶の大きさ、歪み及び試料の厚さに依存した
17 回折線の形状の3種類の情報が、通例、X線回折パターンから
18 得られる。

19 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
20 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
21 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
22 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、
23 試料の無配向を保証するための粉碎に限られる)。粉末X線回
24 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
25 いても可能である。

26 1. 原理

27 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
28 る。原子配列に依存して、弾性散乱X線に干渉が生じる。干渉
29 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
30 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
31 ッグの式(次式)により表される(図2.58-1)。

$$32 \quad 2d_{hkl} \sin \theta_{hkl} = n\lambda$$

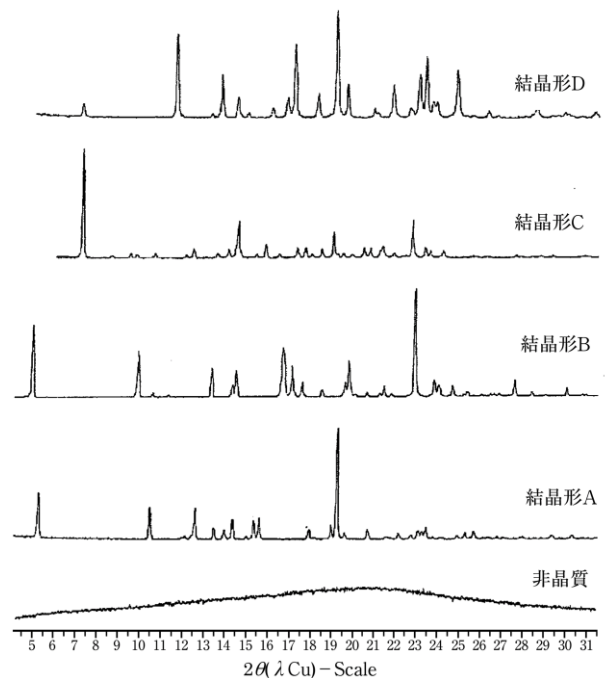


34 図2.58-1 ブラッグの法則に基づいた結晶によるX線回折

35 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
36 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
37 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
38 は面間隔 d_{hkl} と反比例の関係となる。

39 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
40 (hkl)により規定される。これらの指数は、結晶面が単位格子
41 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
42 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
43 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
44 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
45 面間隔を持ち、 nh , nk , nl 面による高次の回折を示す。結晶
46 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
47 θ_{hkl} を有する。

48 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
49 ッグの法則で示される回折が可能となる方向を向いている微結
50 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
51 線、反射又はブラッグ反射とも呼ばれる)の位置は結晶格子(d
52 ー間隔)の特性を示し、それらの理論的強度は結晶学的な単位
53 格子の内容(原子の種類と位置)に依存し、回折線形状は結晶格
54 子の完全性や結晶の大きさに依存する。これらの条件の下で、
55 回折ピーク強度は、原子配列、原子の種類、熱運動及び構造の
56 不完全性や測定装置特性などにより決められる。回折強度は構
57 造因子、温度因子、結晶化度、偏光因子、多重度因子、ローレ
58 ンツ因子、及び微小吸収などの多くの因子に依存する。回折パ
59 ターンの主要な特徴は、 2θ の位置、ピーク高さ、ピーク面積
60 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
61 析関数や経験的な表現法などにより示される)である。ある物
62 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
63 図2.58-2に示す。



64

65 図2.58-2 ある物質の異なる五つの固体相で認められた粉
66 末X線パターン(強度は規格化してある)

67 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
68 グラウンドが発生し、ピークに重なって観察される。試料調製
69 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、
70 検出器のノイズ、X線管から発生する連続X線など、装置側の
71 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
72 小限にし、照射時間を延長することによってピーク対バック

73 ラウンド比を増加させることができる。

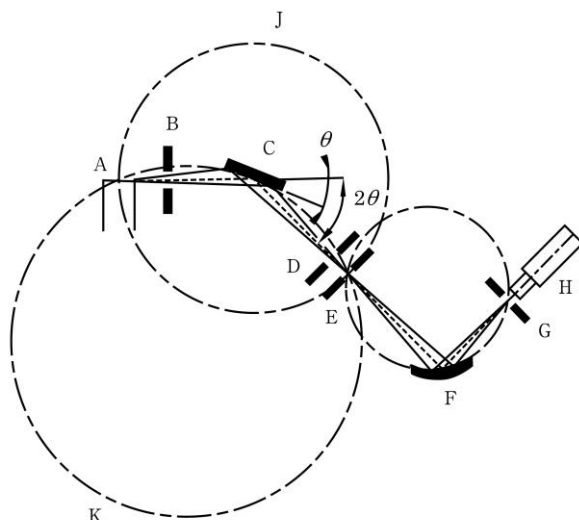
74 2. 装置

75 2.1. 装置の構成

76 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
77 る。粉末回折計は、一般的に五つの主要な部分から構成されて
78 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
79 の入射光に関わる光学系、ゴニオメーター、ビームの平行化や
80 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。
81 別にX線回折測定装置には、通例、データの収集及びデータ処
82 理システムが必要であり、これらは装備されている。

83 相の同定、定量分析、格子パラメーターの測定など、分析目
84 的に応じて、装置の異なる配置や性能レベルが必要となる。粉
85 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
86 である。通例、写真フィルムにより検出するが、光子検出器が
87 組み込まれたブラッグブレントリーノ集中法光学系が開発され
88 ている。ブラッグブレントリーノ集中法光学系は現在広く使用
89 されているので、以下に簡潔に記載する。

90 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
91 な θ/θ の配置とすることができる。いずれの配置においても、
92 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
93 試料面とは θ の角度をなすが、入射X線ビームの方向とは 2θ の
94 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
95 れた発散ビーム(一次ビーム)は平行板コリメーターと発散スリ
96 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
97 している微結晶により、 2θ の角度に回折された全てのX線は、
98 受光スリットの本線の線に集束する。二組目の平行板コリメ
99 ターと散乱スリットは、受光スリットの前か後のいずれかに設
100 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
101 ー軸から等距離に設定される。X線強度は、通例、シンチレー
102 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ート、
103 若しくはCCD検出器のような二次元半導体検出器により求め
104 られる。受光スリットと検出器は組み合わせられており、焦点円
105 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
106 検出器を同軸方向に回転させるが、試料は検出器の半分の回転
107 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
108 行板コリメーターはビームの軸方向発散を制限し、回折線の形
109 状に部分的に影響を与える。



111 A: X線管
112 B: 発散スリット
113 C: 試料
114 D: 反拡散スリット
115 E: 受光スリット
116 F: モノクロメーター
117 G: 検出器側受光スリット
118 H: 検出器
119 J: 回折計円
120 K: 焦点円

121 図2.58-3 ブラッグブレントリーノ集中法光学系の配置図

122 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
123 向の影響を抑えられることである。約0.5 ~ 2 mm径のキャピ
124 ラリーが微量試料の測定に使用される。

125 2.2. X線放射

126 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
127 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によ
128 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
129 め、X線管の機能を保持させるためには、陽極の十分な冷却が
130 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、
131 20 ~ 30倍の輝度が得られる。もう一つの方法として、X線フ
132 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
133 る。

134 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
135 は、多色放射(制動放射X線又は白色X線)の連続的なスペクト
136 ル(バックグラウンド)と陽極の種類によって決まる特性X線か
137 らなり、X線回折測定には、特性X線だけが用いられる。X線
138 回折に用いられる主な放射線源には、銅、モリブデン、鉄、コ
139 バルト、クロムを陽極とする真空管が用いられる。有機物のX
140 線回折測定においては、通例、銅、モリブデン、コバルトのX
141 線が用いられる(コバルト陽極は、X線ピークの明確な分離に
142 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
143 中に存在する原子由来の蛍光発光の可能性も考慮して行う。粉
144 末X線回折に使用するX線は、通例、陰極から発生する $K\alpha$ 線
145 ある。したがって、発生したX線から $K\alpha$ 線以外の全ての成分
146 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、
147 通例、X線管より放出される $K\alpha$ 線及び $K\beta$ 線の波長の間に吸収
148 端を有する金属フィルターを $K\beta$ フィルターとして用いて行わ
149 れる。フィルターは、通例、単色X線管と試料の間に置かれる。
150 単色X線ビームを得るより一般的な方法としては、大きなモノ
151 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
152 いることである。この結晶は試料の前又は後に設置され、 $K\alpha$
153 線及び $K\beta$ 線による特性X線ピークを異なる角度に回折させる
154 ことにより、一つの回折ピークのみを検出器に入射させる。特
155 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
156 ることも可能である。ただし、フィルターやモノクロメーター
157 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。
158 $K\alpha$ 線及び $K\beta$ 線を分離するもう一つの方法は、湾曲X線ミラー
159 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
160 行化を同時に行うことができる。

161 2.3. 放射線防護

162 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
163 たがって、X線を使用する際には、当該作業者及びその周辺に
164 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必要で
165 ある。放射線防護についての必要な訓練やX線暴露水準の許容
166 限度は、労働安全衛生法で定められている。

167 3. 試料の調製と取付け

168 粉末試料の調製と試料ホルダーへの適切な充填は、得られる
169 データの質に重大な影響を与えるので、特に粉末X線回折測定
170 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
171 学系の装置を用いた場合における試料調製及び充填に起因する
172 主なエラーの要因を以下に示す。

173 3.1. 試料の調製

174 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
175 に選択配向性を与える傾向がある。粉碎により微細な針状晶又
176 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
177 料中の選択配向は種々の反射強度に影響を与え、その結果、完
178 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、
179 ある場合には弱く観察される。幾つかの手法が微結晶の配向の
180 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
181 れるが、最良で最も簡便な方法は、粒子径を小さくすること
182 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
183 試料によるX線ビームの減衰の程度に依存する。相の同定であ
184 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
185 る。しかしながら、過度の粉碎(結晶径が約0.5 μm 以下となる
186 場合)は、線幅の広がりや下記のような、試料の性質の重大な
187 変化の原因となることがある。

- 188 (i) 乳鉢、乳棒、ボールなどの粉碎装置から発生する粒子
- 189 による試料の汚染
- 190 (ii) 結晶化度の低下
- 191 (iii) 他の多形への固相転移
- 192 (iv) 化学的分解
- 193 (v) 内部応力の発現
- 194 (vi) 固体反応

195 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
196 小さい試料の回折パターンを比較することが望ましい。得られ
197 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、
198 粉碎操作は不要である。試料中に複数の相が存在し、特定の
199 大きさの粒子を得るためふりを用いた場合には、組成が初期状
200 態から変化している可能性があることに注意すべきである。

201 4. 装置性能の管理

202 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
203 整を必要とする多くの部分がある。調整の程度や誤調整は、粉
204 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
205 誤差を最小限にするために、検出器で最適なX線強度が得られ
206 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
207 を注意深く調整しなければならない。回折装置の調整に際して、
208 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
209 て、手順どおりに調整を行い最適条件を求める必要がある。回
210 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
211 法を必要とする。

212 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
213 検査をしなければならない。この場合、認証された標準物質の
214 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
215 を使用することもできる。

216 5. 定性分析(相の同定)

217 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
218 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回折パ
219 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
220 ューターによる比較に基づいて行われる。標準パターンは、理

221 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
222 いて測定されたものでなければならない。多くの場合、この方
223 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
224 物を同定することができる。コンピューターを用いた未知試料
225 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
226 範囲の回折パターン全体か、あるいは回折パターンの主要部分
227 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
228 れの回折パターンから得られた面間隔 d 及び標準化した強度
229 I_{norm} の表、いわゆる (d, I_{norm}) 表は、その結晶性物質の指紋に
230 相当するものであり、データベースに記載されている単一相試
231 料の (d, I_{norm}) 表と比較対照することができる。

232 $\text{CuK}\alpha$ 線を用いた多くの有機結晶の測定では、できるだけ 0°
233 付近から少なくとも 30° までの 2θ の範囲で回折パターンを記録
234 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
235 物質との間の 2θ 回折角は、 0.2° 以内で一致する。しかしながら、
236 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
237 なり変動することがある。転移しやすい水和物や溶媒和物は、
238 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
239 折パターン上、ピーク位置のシフトが生じる。これらの物質で
240 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°
241 以内というピーク位置の許容幅は適用しない。その他の無機塩
242 類等の試料については、 2θ 測定範囲を 30° 以上に拡大する必要
243 がある。一般的には、単一相試料の粉末X線回折データベース
244 に記載されている、10本以上の強度の大きな反射を測定すれ
245 ば十分である。

246 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、
247 あるいは不可能な場合がある。

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

257 6. 定量分析

258 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なっ
259 ている場合、各結晶相の割合又は非晶相の割合(容積比又は質
260 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
261 強度、複数の個々の回折線のピーク高さ又は全体のパターンに
262 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
263 パターンは対応する基準となる物質の値と比較される。ここで
264 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
265 料中では全ての相が均一に分散していることと各相の粒子径が
266 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
267 リックスの効果が定量分析における問題点である。通常、固体
268 試料中の10%程度の結晶相を定量することが可能であり、最
269 適の条件が整えば、10%より少量の結晶相を定量することも
270 可能である。

271 6.1. 多形試料

272 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
273 次式で示される。

$$274 \quad F_a = \frac{1}{1 + K(I_b/I_a)}$$

275 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
276 求められる。 K は二つの純粋な多形相の絶対強度比 I_{oa}/I_{ob} で
277 あり、標準試料の測定から求められる。

278 6.2. 標準試料を用いる方法

279 定量分析に用いられる方法には、外部標準法、内部標準法、
280 スパイキング法(標準添加法)がある。

281 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
282 合物のX線回折パターンや各ピーク強度を、標準試料の混合物
283 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
284 造モデルの理論強度と比較して求めることもできる。

285 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
286 ならず粒子径やX線吸収係数が同等な内部標準となる物質が、
287 マトリックスの効果による誤差を少なくするために使用される。
288 既知量の内部標準となる物質を試料及び各標準試料の混合物に
289 添加する。これらの条件の下では、ピーク強度と濃度との間に
290 直線関係が成り立つ。内部標準法では回折強度を正確に測定す
291 る必要がある。

292 スパイキング法(標準添加法)では、未知濃度の相aを含む混
293 合物に純粋な相aを一定量加える。添加量の異なる幾つかの試
294 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
295 ナスの切片が元の試料中の相aの濃度となる。

296 7. 非晶質と結晶の割合の評価

297 結晶と非晶質の混合物では、結晶相と非晶相の割合を幾つか
298 の方法で求めることができる。試料の性質によって使用する方
299 法を選択する。

300 (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なる
301 場合は、各結晶相の量は適切な標準試料を用いることにより
302 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。

303 (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
304 分からなる場合、1相性あるいは2相性の混合物であっても、
305 結晶相の量(結晶化度)は回折パターンの三つの面積を測定する
306 ことで評価できる。

307 A = 試料中の結晶領域からの回折による全ピーク面積

308 B = 領域 A の下部の全面積

309 C = バックグラウンドの面積(空気による散乱, 蛍光, 装置な
310 どによる)

311 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
312 式により求められる。

$$313 \quad \text{結晶化度}(\%) = 100A / (A + B - C)$$

314 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、
315 比較の目的にのみ利用可能である点に注意すべきである。ルー
316 ランド法のような、より精巧な方法を用いることもある。

317 8. 単結晶構造解析

318 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
319 から決定される。しかしながら、有機結晶では格子パラメータ
320 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
321 いため、その構造解析を行うことは容易ではない。ある物質の
322 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
323 の計算が可能であり、相の同定に利用可能な選択配向性のない
324 標準粉末X線回折パターンが得られる。

325 ¹⁾ 結晶構造の決定・精密化、結晶相の結晶学的純度の測定、
326 結晶組織の評価など、結晶性医薬品に適用可能な粉末X線回
327 折法の応用例はほかにも多く存在するが、ここでは詳述しな
328 い。

329 ²⁾ X線回折測定のための「理想的な」粉末は、無配向化した
330 多数の小球状微結晶(干渉回折する結晶性領域)である。微結
331 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
332 る回折パターンが得られる。

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

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

339
340