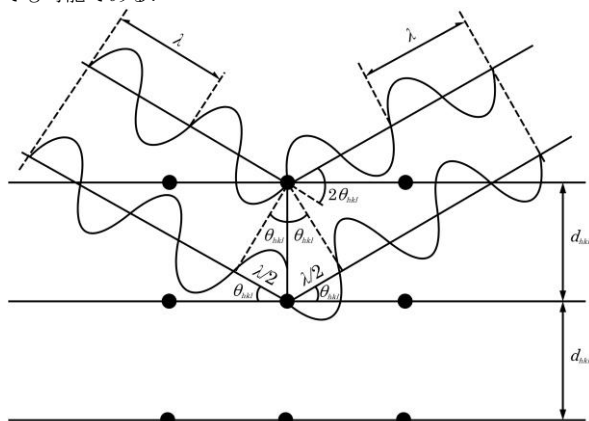


1 2.58 粉末X線回折測定法

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「 \blacklozenge 」
 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「 \circ 」で囲むことにより示す。
 8 三薬局方の調和合意に関する情報については、独立行政法人医薬品医
 9 療機器総合機構のウェブサイトに掲載している。

10
 11 \circ 粉末X線回折測定法は、粉末試料にX線を照射し、その物
 12 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
 13 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。 \circ
 14 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。
 15 X線回折パターンは、微結晶(粒子内の結晶性領域)又はある程
 16 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
 17 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
 18 して原子の種類と配列並びに試料中の選択配向に依存した回折
 19 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
 20 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、
 21 X線回折パターンから得られる。
 22 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
 23 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
 24 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
 25 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、
 26 試料の無配向を保证するための粉碎に限られる)。粉末X線回
 27 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
 28 いても可能である。



29 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

31 1. 原理

32 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
 33 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
 34 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
 35 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
 36 ッグの式(次式)により表される(図2.58-1)。

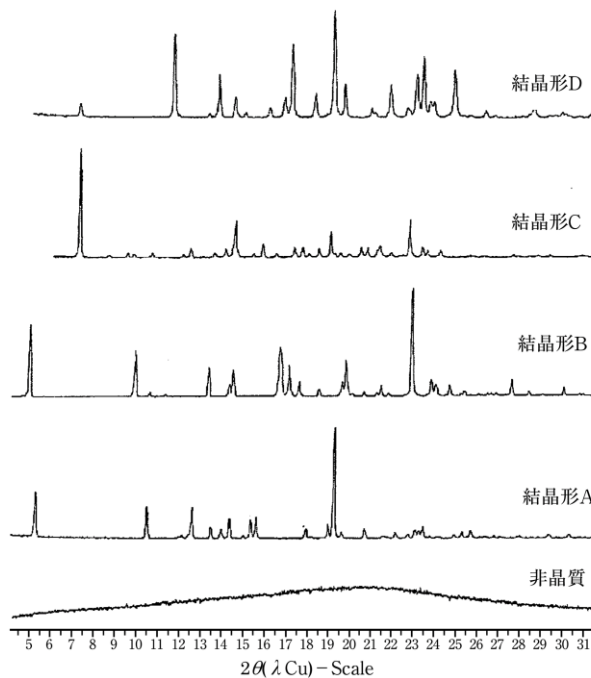
37 $2d_{hkl} \sin\theta_{hkl} = n\lambda$

38 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

39 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
 40 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
 41 は面間隔 d_{hkl} と反比例の関係となる。

42 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
 43 (hkl)により規定される。これらの指数は、結晶面が単位格子
 44 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
 45 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
 46 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
 47 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
 48 面間隔を持ち、 nh 、 nk 、 nl 面による高次の回折を示す。結晶
 49 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
 50 θ_{hkl} を有する。

51 粉末試料が多結晶の場合、いずれの角度 θ_{hkl} においてもブラ
 52 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
 53 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
 54 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
 55 一隔)の特性を示し、それらの理論的強度は結晶学的な単位
 56 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
 57 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、
 58 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
 59 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
 60 造因子、温度因子、偏光因子、多重度因子、ローレンツ因子、
 61 及び微小吸収因子などの多くの因子にも依存する。回折パター
 62 ンの主要な特徴は、 2θ の位置、ピーク高さ、ピーク面積及び
 63 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
 64 数や経験的な表現法などにより示される)である。ある物質の
 65 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
 66 2.58-2に示す。



67 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
 68 末X線パターン(結晶形A-Dの強度は規格化してある)
 69

70 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
 71 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
 72 方法に加え、試料ホルダー、空気、試料及び装置による散漫散

73 乱や、検出器のノイズ、X線管から発生する連続X線など、装
 74 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
 75 ドを最小限にし、照射時間を延長することによってピーク対バ
 76 ックグラウンド比を増加させることができる。

77 2. 装置

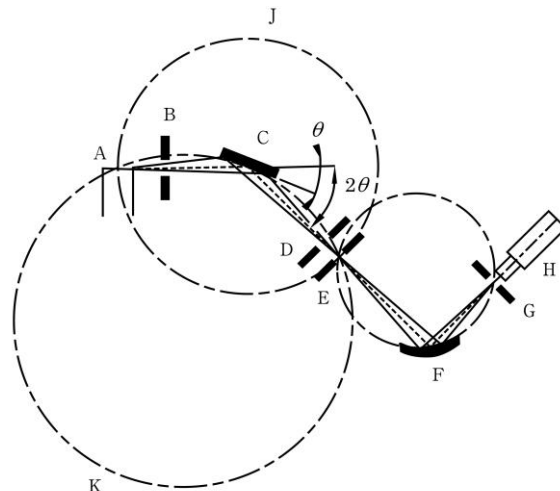
78 2.1. 装置の構成

79 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
 80 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
 81 いる。それらはX線源、入射光の単色化、平行化や集束のため
 82 の光学系、ゴニオメーター、回折光の単色化、平行化や集束の
 83 ための光学系及び検出器から構成される。別にX線回折測定装
 84 置には、通例、データの収集及びデータ処理システムが必要で
 85 あり、これらは装備されている。

86 相の同定、定量分析、格子パラメーターの測定など、分析目
 87 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
 88 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
 89 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
 90 組み込まれたブラッグプレントリーノ集中法光学系が開発され
 91 ている。ブラッグプレントリーノ集中法光学系は現在広く使用
 92 されているので、以下に簡潔に記載する。

93 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
 94 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、
 95 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
 96 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
 97 の角度をなす。基本配置の一例を図2.58-3に示す。X線管から
 98 放射された発散ビーム(一次ビーム)はソーラーズリットと発散
 99 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
 100 配向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
 101 は、受光スリットの一本の線に集束する。二組目のソーラーズ
 102 リットと散乱スリットは、受光スリットの前か後のいずれかに
 103 設置される。受光スリットは、通例、0次元検出器が用いられ
 104 るときにのみ利用される。X線管の線焦点軸と受光スリット軸
 105 はゴニオメーター軸から等距離に設定される。X線は、通例、
 106 シンチレーション計数管や密閉ガス比例計数管のような検出器
 107 により求められるが、現在では位置敏感型半導体検出器やハイ
 108 ブリッド型光子計数検出器がより広く利用されている。受光ス
 109 リットと検出器は組み合わせられており、焦点円の接線方向に動
 110 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
 111 向に回転させるが、試料は検出器の半分の回転速度で回転する。
 112 試料面は焦点円の接線方向と同一となる。ソーラーズリットは
 113 ビームの軸方向発散を制限し、回折線の形状に部分的に影響を
 114 与える。

115 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
 116 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
 117 ラリーが微量試料の測定に使用される。



118 A: X線管
 119 B: 発散スリット
 120 C: 試料
 121 D: 反拡散スリット
 122 E: 受光スリット
 123 F: モノクロメーター
 124 G: 検出器側受光スリット
 125 H: 検出器
 126 J: 回折計円
 127 K: 焦点円

128 図2.58-3 ブラッグプレントリーノ集中法光学系の配置図

130 2.2. X線放射

131 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
 132 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
 133 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
 134 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
 135 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、
 136 20 ~ 30倍の輝度が得られる。もう一つの方法として、X線フ
 137 オトンはシンクロトロンのような大規模施設においても発生さ
 138 れる。

139 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
 140 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ル
 141 (バックグラウンド)と陽極の種類によって決まる特性X線から
 142 なり、X線回折測定には、通例、特性X線のみが用いられる。
 143 X線回折に用いられる主な放射線源には、銅、モリブデン、鉄、
 144 コバルト、銀、クロムを陽極とする真空管が用いられる。有機
 145 物のX線回折測定においては、通例、銅やモリブデンのX線が
 146 用いられる。使用するX線の選定は、試料の吸収特性と試料中
 147 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。粉末
 148 X線回折に使用するX線は、通例、陰極から発生する $K\alpha$ 線であ
 149 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を
 150 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、
 151 通例、X線管より放出される $K\alpha$ 線及び $K\beta$ 線の波長の間吸収
 152 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
 153 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。
 154 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
 155 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
 156 いることである。この結晶は試料の前又は後に設置され、 $K\alpha$
 157 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
 158 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
 159 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

160 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
161 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。
162 $K\alpha$ 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
163 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
164 行化を同時に行うことができる。

165 2.3. 放射線防護

166 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
167 たがって、X線を使用する際には、当該作業及びその周辺に
168 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
169 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
170 限度は、労働安全衛生法で定められている。

171 3. 試料の調製と取付け

172 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
173 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
174 法では重要な操作となる³⁾。ブラッグブレントリーノ集中法光
175 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
176 主なエラーの要因を以下に示す。

177 3.1. 試料の調製

178 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
179 に選択配向性を与える傾向がある。粉砕により微細な針状晶又
180 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
181 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
182 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、
183 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
184 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
185 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
186 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
187 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
188 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
189 る。しかしながら、過度の粉砕(粒子径が約0.5 μm 以下となる
190 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
191 変化の原因となることがある。

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

199 したがって、未粉砕試料の回折パターンと粉砕した粒子径の
200 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
201 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、
202 粉砕操作は不要である。試料中に複数の相が存在し、特定の
203 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
204 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。

205 4. 装置性能の管理

206 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
207 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
208 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
209 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
210 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
211 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、
212 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
213 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

214 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
215 法を必要とする。

216 回折装置全体の性能は、標準物質、例えばシリコンや α -ア
217 ルミナの粉末を用いて定期的に試験及び検査をしなければなら
218 ない。この場合、認証された標準物質の使用が望ましいが、分
219 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
220 る。

221 5. 定性分析(相の同定)

222 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
223 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
224 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
225 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
226 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
227 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
228 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
229 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
230 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
231 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
232 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
233 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
234 I_{norm} の表、いわゆる (d, I_{norm}) 表は、その結晶性物質の指紋に
235 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
236 料の (d, I_{norm}) 表と比較対照することができる。

237 $\text{CuK}\alpha$ 線を用いた多くの有機結晶の測定では、できるだけ 0°
238 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
239 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
240 物質との間の 2θ 回折角は、 0.2° 以内で一致すると期待される。
241 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
242 向効果のためかなり変動することがある。転移しやすい水和物
243 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
244 り、その場合回折パターン上、ピーク位置のシフトが生じる。
245 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
246 ことから、 0.2° 以内というピーク位置の許容幅は適用しない。
247 その他の無機塩類等の試料については、 2θ 測定範囲を 30° 以上
248 に拡大する必要がある。一般的には、単一相試料の粉末X線回
249 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
250 反射を測定すれば十分である。

251 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、
252 あるいは不可能な場合がある。

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

262 6. 定量分析

263 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
264 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
265 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
266 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
267 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

268 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
269 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
270 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
271 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
272 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
273 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
274 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
275 可能である。

276 6.1. 多形試料

277 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
278 次式で示される。

$$279 F_a = \frac{1}{1 + K(I_b/I_a)}$$

280 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
281 求められる。 K は二つの純粋な多形相の絶対強度比 I_{a0}/I_{b0} で
282 あり、標準試料の測定から求められる。

283 6.2. 標準試料を用いる方法

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

286 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
287 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
288 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
289 造モデルの理論強度と比較して求めることもできる。

290 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
291 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、
292 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。
293 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
294 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
295 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
296 る必要がある。

297 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
298 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
299 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
300 ナスの切片が元の試料中の相aの濃度となる。

301 7. 非晶質と結晶の割合の評価

302 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
303 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
304 法を選択する。

305 (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
306 なる場合は、各結晶相の量は適切な標準試料を用いることに
307 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
308 る。

309 (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
310 成分からなる場合、1相性あるいは2相性の混合物であって
311 も、結晶相の量(結晶化度)は回折パターンの三つの面積を測
312 定することで評価できる。

313 A = 試料中の結晶成分からの回折による全ピーク面積

314 B = 領域 A を除く、回折パターン下部の全面積

315 C = バックグラウンドノイズの面積(空気による散乱、蛍光、
316 装置などによる)

317 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
318 式により求められる。

$$319 \text{結晶化度}(\%) = 100A / (A + B - C)$$

320 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、
321 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
322 ランド法のような、より精巧な方法を用いることもある。

323 8. 単結晶構造解析

324 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
325 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
326 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
327 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
328 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
329 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
330 標準粉末X線回折パターンが得られる。

331 ¹⁾ 結晶構造の決定・精密化、結晶相の結晶学的純度の測定、
332 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
333 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
334 い。

335 ²⁾ X線回折測定のための「理想的な」粉末は、無配向化した
336 多数の小球状粒子(干渉回折する結晶性領域)である。微結晶
337 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
338 回折パターンが得られる。

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

341 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
342 (Rietveld)法により高精度の定量分析が可能である。成分構
343 造が既知ではない場合、ポーリー(Pawley)法又は最小二乗
344 法を用いることができる。

345

346

347