

- (1) 乾式法 スライドグラスの上から試料を少しづつふりかけ、鏡検試料とする。
- (2) 湿式法 試料を溶かさない適当な液体に粒子を分散させ、その1滴をスライドグラスにとり、そのまま、又は乾燥させて鏡検試料とする。

操作法

粒子径を測定する場合は、接眼ミクロメーターを接眼レンズの絞りの位置に入れた後、対物ミクロメーターをステージの中央に置き、固定する。接眼レンズを鏡筒に装着し、対物ミクロメーターの目盛りに焦点を合わせる。次にこれら二つのミクロメーターの目盛りの間隔を比較し、このレンズの組み合わせにおける接眼レンズの1目盛りに相当する試料の大きさを次の式により算出する。

$$\text{接眼レンズ 1 目盛りに相当する試料の大きさ } (\mu\text{m}) = \frac{\text{対物ミクロメーターの長さ } (\mu\text{m})}{\text{接眼ミクロメーターの目盛り数}}$$

対物ミクロメーターを取り除き、試料をステージにのせ、焦点を合わせた後、読み取った接眼レンズの目盛り数から、粒子径を測定する。

第2法 ふるい分け法

ふるい分け法は、ふるいを用いて粉末状の医薬品の粒度分布を測定する方法であり、通例、粒子のほとんどが 75 μm より大きい粉体を測定する場合に適し、本質的には二次元の大きさを評価する測定方法である。本法により測定された粒子の大きさは、粒子が通過する最小のふるいの目開き寸法で表される。

装置及び器具

(1) ふるい

計量器・用器の項に規定するふるいを用いる。別に規定するもののほか、原則として内径 200 mm、ステンレス製を用いる。ふるいの枠をゆがめた場合、試料を損失したり、ふるいの目開きが変化してくるため、丁寧に扱う必要がある。目詰まりした粒子を除くとき、ふるいの枠面を硬いものでたたいたり、網目を硬いブラシなどで強くこすってはならない。

ふるいの金属線に損傷を与えないようじゅうぶんに注意して、目詰まり除去ブラシ、圧縮空気、洗浄剤又は有機溶媒などで付着した粒子を除去する。

洗浄後の乾燥は適当な乾燥機を用いて 100 °C 以下の温度で行う。

目詰まりした粒子を除去したふるいは、目詰まり、金属線のゆるみ及び破損のないことを確認してから用いる。

(2) はかり

0.1 g まで量ることのできるはかりを用いる。

(3) 装置

ロータップ式振とう機又は電磁式ふるい振とう機のいずれかを用いる。

試料の採取

- (1) 試料の採取は、測定対象を代表するように採取する。採取した試料の量が多い場合は、適当な方法により縮分する。
- (2) 試料の採取量は、通例、25 ~ 100 g であり、その粉末のかさ密度による。
- (3) 採取量を決める方法として、例えば、25, 50, 75 及

び 100 g といった異なった量をとり、試験的にふるい分けでみる。その際、25, 50 及び 75 g で同様な結果が得られ、100 g における最も細かいふるいを通過した量が 25, 50 及び 75 g に比べて少ないなら、100 g は多すぎる。

- (4) 試料の量が 25 g 未満の場合には内径 75 mm のふるいを用いることができる。ただし、試料の採取量は 10 g 以上とする。

試料の前処理

試料の性状に応じて、次の処理を行うことができる。

- (1) 吸湿により凝集している試料については、試料の本質を損なわない条件で乾燥すること。
- (2) 凝集体をほぐす目的であらかじめ試料を粗いふるいに通すこと。
- (3) 帯電性のために付着・凝集性の強い試料には、試験結果に影響を及ぼさない範囲で帯電除去を目的とした適当な添加剤を用いること。

操作法

本試験は、試料の吸湿性、帯電性などの物理的化学的性質を考慮し、通例、温度及び湿度の調節された環境下で行う。

ふるいは別に規定するもののほか、測定する粒子径の全範囲をカバーするように選択し、この範囲内のすべてのふるいを用いる。ふるいの目開きが小から大の順となるように各ふるいを受け皿の上に積み重ねる。次に最上部のふるい上に採取した試料をのせ、ふたをしてふるい分け装置に取り付ける。あらかじめ終点の設定により得た振とう時間ふるい分けを行った後、それぞれのふるいを分離する。ふるいの網の下面に微粉が付着している場合には、軟らかいブラシを用いて静かにふるいの下面から除去して、直下の段のふるい上の試料に合わせ、各ふるい及び受け皿の質量を量る。次の式によりふるい上残分を算出し、粒子径分布を求める。なお、初めに入れた試料の質量と操作後の各ふるい上及び受け皿上に残った試料の質量の合計との差(試料損失量)は、2 % 以下でなければならない。

$$\text{ふるい上残分 } (\%) = \frac{W_i}{W_t} \times 100$$

W_i ：試験後の各ふるい上の試料の質量 (g)

W_t ：各ふるい上及び受け皿上に残った試料の質量の合計 (g)

粒子径分布：使用したふるいの目開きの小さい順に求めたふるい上残分を積算し、使用したふるいの目開き (μm) に対応する積算ふるい下百分率 (%) を求める。

終 点

連続して 5 分間ずつふるい分け操作を繰り返し行ったとき、いずれのふるい上の試料の質量変化も別に規定するもののほか、5 % 又は 0.1 g 以下となったときをふるい分けの終点とする。

57. 粉末 X 線回折測定法

粉末 X 線回折測定法は、原則として無配向化した粉末試料に 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。結晶性物質の X 線回折パターンは各化合物の各結晶形に固有かつ特徴的である。したがって、本測定法は結晶、結晶多形及び溶媒和結晶の同定、判定又は定量、

結晶性の定性的評価、結晶化度の測定などに用いることができる。一方、非晶質は明確な構造の規則性を持たず、ランダムな分子配列のため、干渉性 X 線散乱強度が小さく、その X 線回折パターンは散漫性の極大を持つハローパターンを示す。このため非晶質、結晶性の著しく低下した試料に対する本測定法の適用は限られる。

結晶性物質では、構成分子や原子が一定の周期性をもって規則正しく三次元配列して立体的な格子を形成しており、この格子の最小単位が単位格子である。単位格子中の任意の三格子点で規定される平面は、多くの平行な面の群を形成し、その面に特有な一定の面間隔が存在する。これらの面の群を結晶面と呼び、通例、ミラー指数 hkl で表す。この指数は、各単位格子の三主軸の長さを各主軸上のある結晶面の切片の長さで割った各値を一組の最も小さい整数に変換したものである。ある一組の平行な面 (hkl) の面間隔は d_{hkl} で表す。

ある結晶面により X 線回折が生じる可能性及び干渉性散乱 X 線の回折方向は、ブラッグの法則で規定される。入射 X 線の波長を λ 、結晶面に対する X 線の入射角及び反射角を θ 、反射次数を n とすると、

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

を満たす角度でのみ X 線回折が生じる。したがって、面 (hkl) の回折角 2θ は面間隔を規定する結晶系、格子定数及び入射 X 線の波長によって決定される。

一方、干渉性散乱 X 線の回折強度は、構造因子、温度因子、結晶化度、入射 X 線強度、粉末試料の体積と密度、偏光因子、多重度因子、ローレンツ因子、吸収因子などの影響を受ける。この中で、偏光因子は入射 X 線の単色化方法に、ローレンツ因子は測定装置の幾何学的条件に、多重度因子は結晶系に、吸収因子は構成原子に、温度因子及び結晶化度は実験温度及び測定試料の結晶性に、また、構造因子は構成原子の種類及び単位格子中の位置にそれぞれ依存する。

装 置

通例、計数管を検出器としたディフラクトメーターを粉末 X 線回折装置として用いる。ディフラクトメーターは X 線発生装置、ゴニオメーター、計数装置、制御演算装置等からなる。

X 線発生装置は、X 線管球内で加熱された陰極から出た熱電子を電場により加速し、対陰極に照射することで X 線を発生させる。粉末 X 線回折装置では波長に分布のある連続 X 線部分を除き、単色化した特性 X 線のみを用いる。特性 X 線の波長は対陰極に使用する金属の種類で決定されるので、測定試料に適した波長の X 線が得られるように対陰極の種類を選択する。

ゴニオメーターは X 線の入射する方向と試料面及び試料面と計数装置との角度を走査する装置である。通例、両角度が等しくなるように走査する対称反射法で測定する。ゴニオメーターには特性 X 線を取り出すためのフィルター又はモノクロメーターを取り付ける。更に、付属装置として試料の加熱、冷却装置を取り付けることができる。

計数装置は粉末試料により回折した X 線を電気的な信号に交換する検出器と、得られた電気的信号を回折強度に換算する部分よりなる装置である。通例、検出器としては比例計数管又はシンチレーション計数管を用いる。

制御演算装置はゴニオメーターの角度の制御及び得られた回折強度の記録、データ処理を行う装置である。

操作法

測定前の対陰極の種類、X 線管球の管電流と管電圧、走査速度、走査範囲、時定数等を測定の目的に合致するように調整する。通例、有機化合物、高分子化合物の測定には銅を対陰極として用いる。

通例、測定試料はアルミニウム又はガラス製の平板試料ホルダーの充てん部に粉末試料を充てん成形することにより調製する。このとき、粉末試料粒子は原則として無配向化されたものを用いる。通例、試料粉末を無配向化する方法として試料をめのう製乳鉢等で粉碎し、微細結晶とする方法を用いる。しかし、試料の物性あるいは測定目的によりこの方法が不適当な場合があるので注意する。また、試料面は試料ホルダーと一致した平面を形成し、試料ホルダーを対称反射の位置に正しく設置する必要がある。試料結晶を試料ホルダー充てん部に押し付けて成形することにより結晶面が配向することがあるので注意する。

同定及び判定

同定は測定した試料の粉末 X 線回折パターンを標準試料のそれと比較することにより行う。結晶多形、溶媒和結晶の判定はそれぞれの結晶形が示す固有の特徴的な X 線回折パターンを測定した試料間で相互に比較するか、又は標準試料のそれと比較することにより行う。

回折 X 線の相対強度（ある回折角でのピーク強度と基準ピークの強度、通例、X 線回折パターン中最も強いピーク強度との比）と面間隔 d を比較に用いる。ただし、同一の X 線波長を用いて測定された試料間の同定には、面間隔の代わりに回折角を比較に用いることができる。医薬品各条で別に規定するもののほか通例、有機化合物の結晶では、回折角の走査範囲は 5° から 40° である。同定又は判定しようとする X 線回折パターンを比較するとき、両者の X 線回折パターンが同一の面間隔のところに同様の相対強度の回折ピークを与えるならば、両者の同一性が確認される。同一結晶形では通例、回折角は $\pm 0.2^\circ$ の範囲内で一致する。

定 量

粉末 X 線回折測定法による定量は精度が高くない。そのため通例、本測定法で定量を行うのは結晶多形、溶媒和結晶の量的評価及び結晶化度の測定に限られる。

結晶多形、溶媒和結晶の示す特徴的回折ピークから適当なピークを選択してそれら結晶形の定量を行う。通例、一定質量の分析する試料について、特徴的なピークの強度を測定し、あらかじめ標準試料を種々の割合で含む試料から作成した検量線を用いて分析する。又は、分析する試料に一定割合の内標準物質を加え、試料の特徴的な回折ピークと内標準物質のそれとの回折強度比を測定し、あらかじめ標準試料と内標準物質の種々の割合の混合物から作成した検量線を用いて分析する。このとき、結晶面方向の異なる 2 つ以上の回折ピークを用いて定量を行うことで配向の影響がないことを確認できる。内標準物質は試料と同程度の密度を持ち、X 線に対する吸収の性質が類似し、試料の特徴的な回折ピークと重ならない回折ピークを持つものを選択する。

X 線照射の際、不適切な使用が健康を害する可能性があるので注意が必要である。