

6. 定性分析と定量分析

Qualitative Analysis & Quantitative Analysis

6.1 同定と定性分析, 多形

Identification, Qualitative Analysis & Polymorphs

粉末X線回折法は、主に結晶性物質の主成分が既知のどの物質あるいはどの**多形** (polymorph) と一致するかを確定すること (**同定 identification**) , どのような不純物が含まれるか調べること (**定性分析 qualitative analysis**) のために利用される。 ([補足 6.1.A](#))

粉末X線回折法は、格子定数の精密評価、定量分析、結晶構造解析、結晶粒径・微小歪み評価、配向性評価、残留応力評価などの目的で利用される場合もあるが、それらを主な目的として利用されるわけではない。

材料分野や分析化学分野、製薬分野などでは、同定・定性分析を主な用途とする粉末X線回折法が単にX線回折あるいはXRD (X-ray diffraction) と呼ばれる場合も多い。

6.1.1 同定と定性分析の考え方

粉末XRD データの特徴は、回折ピークの位置 2θ と回折強度 I の組として表される。結晶性の純物質の粉末試料にX線を照射すれば、物質ごとに固有の回折パターンが出現する。[Figure 6.1.1.1](#) にコランダム ($\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$) 粉末 (NIST SRM676a) のXRD測定結果にデータ前処理 (逆畳込的处理) を施した例を示す。

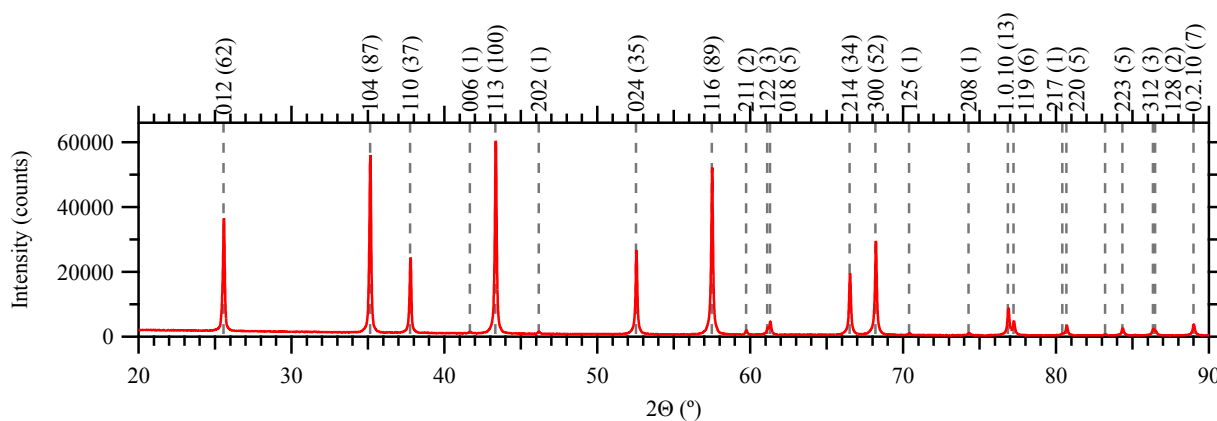


Figure 6.1.1.1 コランダム ($\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$) 粉末 (NIST SRM676a) の回折強度データに逆畳込的処理を施した図形。反射指数 hkl と最強ピークの強度を 100 としたときの各ピークの積分強度（括弧内の数値）をグラフ上部に示す。

Figure 6.1.1.1 に示すように、十分に結晶性の高い粉末試料であれば、鋭い回折ピークが特定の回折角 2θ に出現する回折強度パターンが現れる。

回折ピークの位置と強度を結晶構造（結晶学的な情報）から計算することは困難ではない。コランダムの既知の結晶構造（推定された平均原子位置と原子変位因子）(Maslen et al., 1993) と $\text{Al}_2^{3+}\text{O}_3^{2-}$ の電子配置を仮定して計算した粉末回折強度を棒グラフとして

Figure 6.1.1.2 に示す。

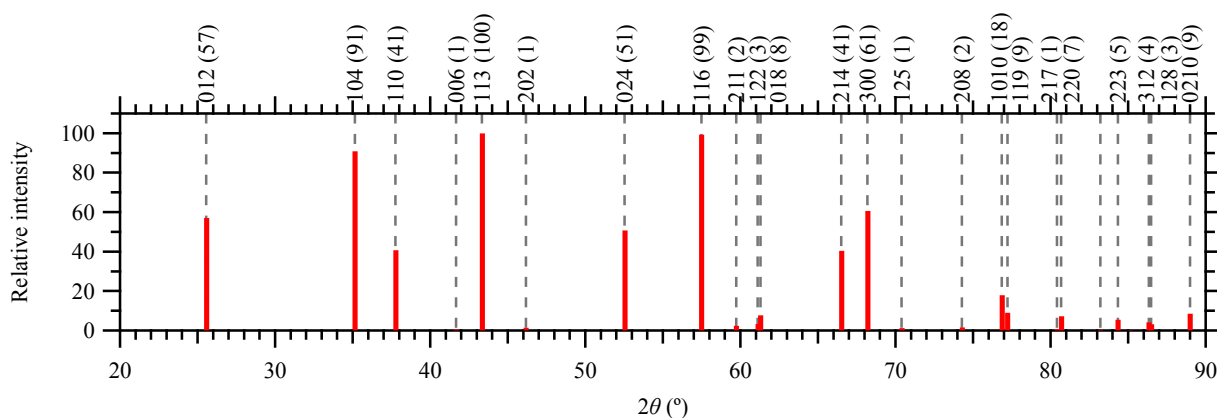


Figure 6.1.1.2 コランダム ($\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$) の結晶構造と $\text{Al}_2^{3+}\text{O}_3^{2-}$ の電子配置から計算された粉末回折強度。反射指数と相対回折強度（括弧内の数値）をグラフ上部に示す。

回折ピークの位置 2θ は単位胞の寸法（格子定数） $a, b, c, \alpha, \beta, \gamma$ と回折面の指数 (hkl) に対応づけられ、回折ピークの強度は単位胞の中での原子の相対的な位置（原子配列）に対応づけられる。

すべての相が結晶性とみなせるような多相混合物試料の場合、観測される粉末回折強度パターンは、各成分に由来する粉末回折強度パターンを重ね合わせ（足し合わせ）たものになる。

6.1.2 多形スクリーニング

同一の化学組成を持つ化合物あるいは同一の構造を持つ分子からなる分子性結晶であっても、晶析（結晶成長）の条件の違いによって、構造の異なる結晶の析出する場合があります、このことは一般的に多形 (polymorph) と呼ばれる。

医薬品の薬効成分 (active pharmaceutical ingredient) の多くは比較的低分子量の有機化合物である。医薬品製造の最終的な工程で晶析操作の行われる場合は多い。また医薬品薬効成分の約 80% に結晶多形が存在するとも言われる (e.g. Grunenberg et al., [1996](#))。

多形が異なれば溶解度・溶出速度・化学的安定性などが異なるものになる。経口投与される医薬品固形製剤が効果を発揮するには、消化管内で薬効成分が溶出し、消化管粘膜を通じて吸収される必要がある。固形製剤中の薬効成分の多形を確定することは必須とされる。

ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染症 (AIDS) 治療薬のリトナビル (ritonavir) ($C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$) はプロテアーゼ阻害薬の一種であり、Abbot 社からはじめ I 型の多形が発売されたが、製造開始 2 年後のロットに溶解性の低い II 型の多形が見つかり、数週間後には II 型の多形しか製造できなくなり、I 型の多形として販売した製品を回収し処方変更せざるを得ない事態になったとされる (米持, [2004](#))。

製薬分野では、医薬品開発の初期の段階ですべてのとりうる多形を網羅的に調査して、製造プロセスにとって最適な多形を選択する方法をとるようになった。このことは多形スクリーニング (polymorph screening) と呼ばれる (山野, [2007](#))。

6.1.3 データベースの利用

粉末 X 線回折測定による多形も含めた同定・定性分析のためには、ブラッグの式

$$\lambda = 2d \sin \theta \quad (6.1.3.1)$$

を用いて回折ピーク位置 2θ を物質固有の値である回折面間隔 d に換算し、回折ピークの相対強度 I と組にした $d-I$ リストと呼ばれる表を作成し、データベースに記載された物質・多形ごとの $d-I$ リストと照合するのが基本的な考え方であった。現在のデータベースのユーザーインターフェースでは、X 線源の種類を選択あるいは X 線の波長を入力すれば回折角と強度の組である $2\theta-I$ リストを生成する機能が提供されるので、実際にはそのようにして作成された $2\theta-I$ リストとグラフ表示された粉末 X 線回折データとを直接比較すれば良い。

米国に本拠地を持つ国際回折データセンター (International Centre for Diffraction Data; ICDD®) は、1941 年から物質・多形ごとの $d-I$ リストを中核的な情報として含む結晶構造・回折データを蓄積・編集・公開している。2023 年度版のデータベースでは、無機化合物を主に収録する PDF-4+ パッケージに約 48 万件、有機化合物を主に収録する PDF-4/ Organics パッケージに約 61 万件のデータが収録される。データはすべて電子情報化され、検索・照合 (search & match) の作業にはパソコン上で動作するソフトウェアを用いることが事実上必須となった。このデータベースは発足当初から Powder Diffraction File (PDF®) という名称であり、米国で商標登録もされているが、日本国内では ASTM (American Society for Testing and Materials) カードあるいは JCPDS (Joint Committee on Powder Diffraction Standards) カードと呼ばれることが多かった。

[6.1.2 節](#) で述べたエイズ治療薬リトナビルについて、ICDD PDF/Organics 2023 データベースには Phase I (PDF 00-061-0892) から Phase V (PDF 00-061-0896) まで 5 種類の多形の粉末 X 線回折データが収録される。

ICDD は独自に結晶構造・回折データも収集するが、他のデータベース管理機関と提携し、ライセンス契約によっても情報入手する。ICDD-PDF 以外にも結晶構造・回折データのデータベースを管理する機関は少なくない。代表的なものにドイツ FIZ Karlsruhe (Fachinformationszentrum Karlsruhe) の管理する ICSD (Inorganic Crystal Structure Database)、英国ケンブリッジ結晶学データセンター (Cambridge Crystallographic Data Centre; CCDC) の管理する CSD (Cambridge Structure Database)、日本の金属材料技術研究所 (現物質・材料研究機構) の支援を受けて発足したスイス MPDS (Materials Phase Data System) 社の管理する LPF (Linus Pauling File) がある。

ICDD は FIZ Karlsruhe と CCDC, MPDS から提供されたデータを審査し、適格と認めたデータに品質記号 (S または *: star; I: indexed, B: blank など) を付加して PDF データベースに収録する。品質記号に S の記号の付いているデータは最高品質とみなされるもので、実験データに出現しているすべての回折ピークに指数 hkl が付けられ、格子定数から予測されるピーク位置と矛盾せず対応づけられていることなどを基準として選定される。

ICDD と FIZ Karlsruhe, CCDC, MPDS のうちで、国際標準化機構 (ISO) から品質管理システム (Quality Management System; QMS) 認証に相当する ISO 9001:2015 認証を受けているのは ICDD のみであり、ICDD PDF は比較的信頼性の高いデータベースであると考えられている。

ただし ICDD PDF に記載されたすべての情報の信頼性が高いというわけではない。特に粉末 X 線回折測定で観測される回折ピーク強度は粒子統計効果と選択配向効果により変動する値であり、同一の物質の異なるデータセットで相対強度の順位が逆転している場合も稀ではない (Ida, [2023](#))。

(補足 6.1.A) 多型 (↔)

多形 (polymorph) と紛らわしい言葉に多型 (polytype) がある。多型は多形の一種であるが、共通の 2 次元構造を持ち、その積み重なり方の異なる 3 次元構造に用いられる。例えば 170 種類以上とも言われる炭化珪素 SiC の結晶構造のバリエーション (2H, 4H, 6H, 15R, 3C など) は多型として区別される。 (↔)

参考文献 6.1

Grunenberg, A., Henck, J.-O. & Siesler, H. W. (1996). “Theoretical derivation and practical application of energy/temperature diagrams as an instrument in preformulation studies of polymorphic drug substances” *International Journal of Pharmaceutics*, **129** (1–2), 147–158. [doi: [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(95\)04283-0](https://doi.org/10.1016/0378-5173(95)04283-0)] (↔)

Maslen, E. N., Streltsov, V. A., Streltsova, N. R., Ishizawa, N. & Satow, Y. (1993). “Synchrotron X-ray study of the electron density in α -Al₂O₃”, *Acta Crystallographica Section B*, **49**, 973–980. [doi: <https://doi.org/10.1107/S0108768193006901>] (↔)

Ida, T. (2023). “Powder X-ray diffraction intensities of corundum calculated by conventional and density functional theory methods and extracted by deconvolutional treatment on experimental data”, *Powder Diffraction*, **38** (2), 81–89. [doi: <https://doi.org/10.1017/S0885715623000131>] (↔)

山野光久 (2007) 「医薬品のプロセス研究における結晶多形現象への取り組み」 *有機合成化学協会誌*, **65** 巻 (第 9 号), 907–913. [doi: <https://doi.org/10.5059/yukigoseikyokashi.65.907>] (↔)

米持悦生 (2004) 「医薬品結晶多形と溶解性の話」 *薬剤学*, **64** 巻 (第 1 号), 50–52. [doi: <https://doi.org/10.14843/jpstj.64.50>] (↔)