

1 固体－水間の相互作用：吸・脱着等温線と水分活性の測定

2 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。

3 なお、三薬局方で調和されていない部分は「◆ ◆」で囲むことにより示す。

4 ◆原薬又は製剤としての医薬品粉体は、製造工程や保存中にしばしば水と接触することがある。固体－水間の相互
5 作用を評価するためには、吸・脱着等温線と水分活性の測定が用いられる。水は2つの方法で固体と物理的に相互作
6 用をすることができる。すなわち、表面においてのみ相互作用する吸着か、又は固体中へ浸透する吸収かである。吸
7 着と吸収の両方が起こるときは、吸着という用語がよく用いられる。^{注)}◆

1. 吸脱着等温線の測定

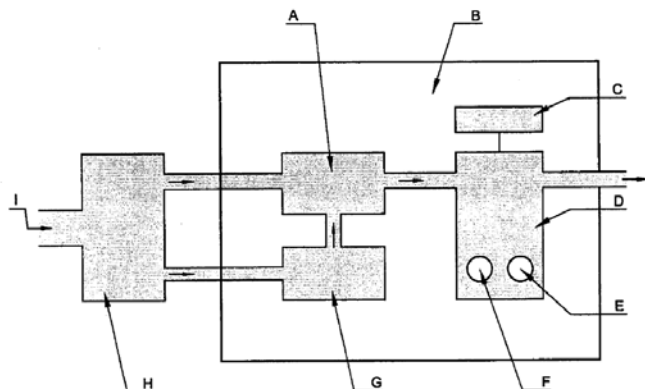
8 1.1 原理 固体への水蒸気の取込み傾向は、吸着(sorption)又は脱着が本質的には時間に依存せずに起こる条件(平
9 衡条件下)で、一定の温度における相対湿度の関数として吸着(sorption)又は脱着を測定することが最良の方法である。
10 相対湿度 RH は次式で定義される。

$$11 RH = (P_c / P_0) \times 100$$

12 ここで、 P_c ：系内の水蒸気圧

13 P_0 ：系と同一条件における飽和水蒸気圧

14 P_c/P_0 は相対圧と呼ばれる。吸着(sorption)又は水の取込みは、乾燥した試料から開始し、これらを既知の相対湿度
15 下におくことにより測定することが望ましい方法と考えられる。脱着は既に水を吸着した試料から開始し、相対湿度
16 を低下させることによって測定される。その名称が示すように、吸・脱着等温線はある指定された温度に対してのみ
17 適用できるものであり、温度ごとに固有の等温線が存在することになる。通例、平衡状態であれば、ある相対湿度に
18 対する含水率は、吸着法あるいは脱着法のいずれの方法で測定しても、変わらないはずである。しかしながら、一般
19 に吸・脱着等温線にはヒステリシスがみられる。



- 20
21
22
23
- | | | |
|---------------|----------------|--------------|
| 24 A. 湿度調節器 | D. 湿度が制御された試料室 | G. 水蒸気加湿器 |
| 25 B. 恒温槽 | E. リファレンス | H. 流量調節モジュール |
| 26 C. 天秤モジュール | F. 試料 | I. 乾燥気体 |

27 図1 水吸着測定用装置の一例(他の設計の装置でもよい)

28 1.2 方法 試料を種々の相対湿度に調整した装置内におき、各試料について質量の増減を測定する。本法の主な利
29 点は、その簡便性にあるが、主な欠点は、高湿度下では恒量に達するまでの速度が遅いこと、及び秤量のために装置
30 を開閉する際に誤差が生じることである。動的質量測定法による水分吸着(sorption)測定システムでは、温湿度を制
31 御した装置内に試料をおき、相対湿度をプログラム制御しながら試料質量を連続的に測定することにより、種々の相
32 対湿度における、試料/水間の相互作用を評価することができる。湿度制御装置を利用することの主な利点は、容易
33 に温度を一定に保てること、及び湿度条件を変えた際の試料の動的な応答をモニターできることである。十分に一定
34 の測定信号が得られ、試料が所定の湿度水準で平衡に達したことが示された後に測定データを取り込みそのデータ
35 を用いて吸着等温線(例えば、0～約95%RH、凝縮しないこと)を作成する。試料が潮解する場合には、質量は平衡に達
36 しないが、測定時間に上限を設けることができる。相対湿度を正確に制御し、十分に安定なベースラインを確保する
37 ために、適切な温度制御が必要とされる。例えば、乾燥気体と水蒸気を飽和させた気体を流量調節器により正確に混

40 合することにより、必要とされる相対湿度を調整することができる。質量の測定値に及ぼす試料粉体の静電気の影響
 41 についても考慮しておかねばならない。温度と相対湿度の適格性評価(例えば、検証済みの湿度計又は塩溶液、若しく
 42 は適切な湿度範囲での保証されている塩の潮解点を用いて校正する)の結果は、それぞれの装置の仕様と一致する必要
 43 がある。天秤は十分な質量感度を有し、かつ長期間にわたって安定していなければならない。

44 吸着量の測定感度を向上するためには、微粒子化により試料の比表面積を増加、又はより多量の試料を用いること
 45 で総面積を増大させる方法が有効である。しかしながら、粉碎による試料表面の構造変化や、非晶質化による結晶性
 46 の低下は、避けなければならない。また水の取込みが比表面積に依存しない吸着量の測定の場合には、試料量を増加
 47 させるだけで感度の向上が期待できるが、試料量を増加させることは、ある種の平衡状態到達までの時間を増加させ
 48 ることになる。正確な測定のためには、試料の脱溶媒をできる限り完全に行っておくことが重要である。高温や低圧
 49 (真空)での前処理は有効であるが、この処理が、試料に対して脱水(dehydration)や化学的分解又は昇華のような望ま
 50 しくない影響を及ぼす可能性があることに注意する必要がある。熱質量測定法において行われるように、脱着を強制す
 51 るために試料を高温にする際も、同様に望ましくない影響を及ぼす危険性があるので、注意深く行わねばならない。
 52 なお、質量法により検出できない水の取込み量は、容量法を用いて測定することもできる。

53 **1.3 データの記録と解析** 吸着(sorption)データは、通例、相対湿度又は時間の関数として、乾燥試料の質量百分率
 54 で表したみかけの質量変化のグラフとして記録される。吸着等温線は表及びグラフとして得られる。この場合の測定
 55 データは、追跡可能なものでなければならない。

56 吸・脱着ヒステリシスについては、例えば、試料の空隙率や凝集状態(毛管凝縮)、水和物の生成、多形転移、ある
 57 いは試料の液化の観点から解釈することができる。ある種の系、特に微細な多孔性構造を持つ固体や非晶質固体は、
 58 多量の水蒸気を吸着できる場合がある。この場合、相対湿度を低下させながら測定した試料の水分量は、相対湿度を
 59 上昇させながら測定した元の水分量よりも多くなる。多孔性の固体については、水蒸気の吸・脱着ヒステリシスは毛
 60 管凝縮過程と関連した平衡現象である。これはマイクロポアの曲路が極めて不規則であることと、種々の平衡条件下で
 61 ミクロポアが“充満”する(吸着)、“空”になる(脱着)という現象のために起こる。水を吸収することができる非多孔
 62 性の固体については、ヒステリシスは例えば高分子鎖のコンフォメーションなどの固体の平衡状態が変化すること
 63 によって、水蒸気と固体間の相互作用の程度が変化することや、又は構造上の平衡状態に達する時間スケールが水の脱
 64 着の時間スケールより長いために起こる。したがって、吸・脱着等温線を測定する際には、平衡状態に近い状態が達
 65 成されていることを確認しておくことは重要である。特に高湿度における親水性の高分子に関しては、通例、固体の
 66 大きな変化が持続的に起きるような“液体”状態にまで流動化された高分子を取り扱っているため、時間に依存しな
 67 い水の吸着又は脱着値を確認することは極めて困難である。

68 水和物結晶が生成する場合には、水蒸気圧又は相対湿度に対する水の取込み量のプロットは特定の水蒸気圧で急激
 69 に増加し、取り込まれた水分量は、通例、固体に対する水の化学量論比(モル/モル)を示すことになる。しかし、水
 70 和物結晶が相変化を起こさない場合や、無水物が非晶質であるような場合がある。それ故に、水の吸着または脱着は、
 71 吸着過程の結果と同じように観測されると考えられる。X線回折などの結晶学的分析や熱分析は、このような場合に
 72 特に有用である。

73 水蒸気吸着が支配的に起こるような場合には、固体の比表面積を他の方法で測定し、吸着を固体表面の単位面積当
 74 たり吸着された水の質量として表すことは極めて有用である。この方法により、水の吸着現象が固体物性に及ぼす
 75 影響を評価する際には極めて役に立つ。例えば、取込み率が $0.5\text{m}^3/\text{m}^3$ の水分では $100\text{m}^2/\text{g}$ の露出表面を覆うことは
 76 難しいが、 $1.0\text{m}^3/\text{g}$ の比表面積であればこの取り込み率の水分は 100 倍もの表面被覆ができる。医薬品粉体は $0.01\sim$
 77 $10\text{m}^2/\text{g}$ の比表面積を持ち、含水率が低いと思われるものでも、有効表面積当たりの水分量はかなりの量になる場合
 78 がある。“乾燥時の表面積”は吸収に関係する因子ではないので、結晶領域が非晶質領域と比較してほとんど水を吸着
 79 しないときには、非晶質又は部分的に非晶質である固体への水の吸着量は、質量換算された結晶化度を表す。

80 2. 水分活性の測定

81 **2.1 原理** 水分活性 A_w は、試料と同じ温度における飽和水蒸気圧(P_0)に対する試料の水蒸気圧(P)の比である。水分
 82 活性 A_w は、数値的には、試料を含む密閉系の相対湿度(RH)の $1/100$ に等しい。 RH は水蒸気分圧又は露点の直接的
 83 な測定、又は物理的若しくは電気的特性が RH 依存性のセンサーによる間接的な測定によって計算することができる。
 84 活量係数を無視すれば、 A_w と平衡相対湿度(ERH)の関係は次式によって表される。

$$85 A_w = P/P_0$$

$$86 ERH(\%) = A_w \times 100$$

87 **2.2 方法** 水分活性は、固体試料に含まれる水分と周囲の空間との間の平衡状態を保つことができる小さい密封容
 88 器に入れて測定する。試験中に試料の吸着状態を変化させないために、空間容積は試料体積に対して小さくなければ
 89 ならない。熱力学的な平衡に達するには時間を要するが、容器内を強制循環させることによって加速することができ
 90 る。得られた水分活性値は温度を同時測定した場合においてのみ有効である。このため、精密な温度測定装置を装置

91 に付設する必要がある。更に、試験中の温度を一定に維持するため、水分活性測定用プローブは断熱されていなければ
 92 ならない。試料の上部空間で湿度を測定するセンサーは、装置の特に重要な構成要素である。理論上はあらゆるタ
 93 イプの湿度計を用いることができるが、分析を目的とする場合には、小型で堅牢であることが前提条件となる。 A_w
 94 の測定は露点/冷却鏡法¹⁾を用いて行うことができる。磨き上げて冷却した鏡を凝結面として用いる。冷却系は凝結
 95 鏡から反射された光が入る光電子セルと電子回路的に繋がっている。試験試料と平衡にある空気流束を鏡にあてなが
 96 ら、凝結が起こるまで鏡を冷却する。凝結が始まるときの温度が露点であり、これから ERH が決定される。露点/冷
 97 却鏡法又は他の方法を用いた市販装置は、これらを水分活性測定に用いるときは適合性を評価し、バリデーションと
 98 校正を行わなければならない。

99 水分活性測定装置は、通例、例えば 25°Cにおいて、表 1 に掲げたようないくつかの飽和塩溶液を用いて、適切な
 100 範囲にわたって校正される。
 101

102 表 1 校正の基準として使用される飽和塩溶液の 25°Cにおける平衡相対湿度と水分活性

25°Cにおける飽和塩溶液	$ERH(\%)$	A_w
硫酸カリウム(K_2SO_4)	97.3	0.973
塩化バリウム($BaCl_2$)	90.2	0.902
塩化ナトリウム($NaCl$)	75.3	0.753
硝酸マグネシウム($Mg(NO_3)_2$)	52.9	0.529
塩化マグネシウム($MgCl_2$)	32.8	0.328
塩化リチウム($LiCl$)	11.2	0.112

103

104 1) AOAC International Official Method 978.18.

105 注) 英文において adsorption, absorption, sorption と表記される語句は、本収載案においては、吸着、吸収、収着
 106 と表記する。ただし、慣例的に使用されている語句においては、対応する英文を()で示す。
 107
 108