

3.05 収着—脱着等温線測定法及び水分活性測定法

本試験法は、三業局方での調和合意に基づき規定した試験法である。なお、三業局方で調和されていない部分は「◆」で囲むことにより示す。

◆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—水間の相互作用を評価するためには、収着—脱着等温線と水分活性の測定が用いられる。水は二つの様式で固体と物理的に相互作用をする。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。吸着と吸収の両方が起こるときは、収着という用語が用いられる。◆

1. 収着—脱着等温線の測定

1.1. 原理

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

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

P_c : 系内の水蒸気圧

P_0 : 同一条件における飽和水蒸気圧

P_c/P_0 は相対圧と呼ばれる。収着又は水の取込みは、乾燥した試料から開始し、これらを既知の相対湿度下に置くことにより測定することが、望ましい方法である。脱着は既に水を含んだ試料から開始し、相対湿度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、収着—脱着等温線はある指定された温度に対してのみ有効であり、温度ごとに固有の等温線が存在する。通例、平衡状態であれば、ある相対湿度における含水率は、収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、一般に収着—脱着等温線にはヒステリシスが観察される。

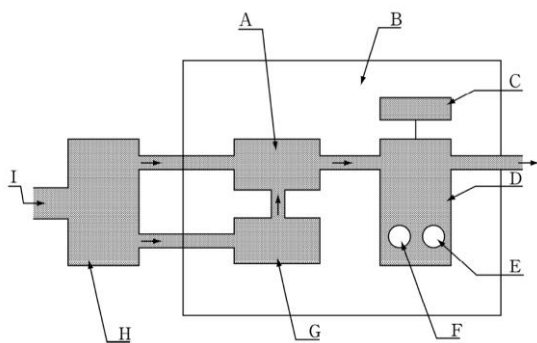


図3.05-1 水収着測定用装置の一例(他の測定形式も可)

1.2. 方法

試料を種々の相対湿度に調整した装置内に置き、各試料について質量の増減を測定する。本法の主な利点は、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収着測定システムは、制御した装置内で試料質量を自動的に測定することにより、一定温度で種々の相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。制御装置を利用することの主な利点は、容易に温度を一定に保てること、及び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。試料が所定の湿度水準で平衡に達したことを示す十分な結果が得られた後に測定データを取り込み、そのデータを用いて収着等温線(例えば、0~約95 %RH, 凝縮しない範囲)を作成する。試料が潮解する場合には、平衡には達しないため、測定時間に上限を設ける。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ために適切な温度制御が必要とされる。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合することなどにより、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についても考慮しなければならない。温度と相対湿度の適格性評価(例えば、検済済みの湿度計又は塩溶液、若しく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た校正)の結果は、それぞれの装置の仕様と一致する必要がある。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。

重量法で検出できない場合は、容量法で水の取込み量を測定することができる。吸着の際の測定感度の向上には、微粒化による試料の比表面積の増加、又はより多量の試料を用いることによる総面積の増大が有効である。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収の場合には、試料量を増加させることでのみ感度の向上が期待できるが、試料量の増加は、平衡状態到達までの時間を増加させることがある。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うことが重要である。高温や低圧(真空)での前処理は有効であるが、この処理が、試料に対して脱水や化学的分解又は昇華のような望ま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。熱重量測定法において行われるように、脱着を強制す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、注意深く行わなければならない。

1.3. データの記録と解析

収着データは、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で表したみかけの質量変化のグラフとして記録される。収着等温線は表及びグラフとして得られる。測定法とデータはトレーサブルでなければならない。

吸着—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、多量の水蒸気を収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、水蒸気の吸着—脱着ヒステリシスは毛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、異なる平衡条件下でマイクロポアが“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

96 きる非多孔性の固体については、ヒステリシスは固体の平衡状
97 態が変化することによる水蒸気と固体間の相互作用の程度の変
98 化に依存し、例えば高分子鎖のコンフォメーション変化や、構
99 造上の平衡状態に達する時間スケールが水の脱着の時間スケ
100 ルより長いために起こる。したがって、収着-脱着等温線を測
101 定する際には、平衡状態に近い状態が達成されていることを確
102 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
103 分子に関しては、平衡となる水の収着又は脱着値を確認するこ
104 とは極めて困難である。これは、試料が連続的に変化し、高分
105 子が“過冷却液体”状態にまで可塑化しているためである。

106 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
107 する水の取込み量のプロットは特定の水蒸気圧で急激に増加し、
108 取り込まれた水分量は、通例、固体に対する水の化学量論モル
109 比を示すことになる。しかし、水和物結晶が相変化を起さな
110 い場合や、無水物が非晶質であるような場合がある。それゆえ
111 に、水の収着又は脱着は、吸着過程の結果と同じように観測さ
112 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
113 合に特に有用である。

114 水蒸気吸着のみが主に起こるような場合には、固体の比表面
115 積を他の方法で測定し、吸着を固体表面の単位面積当たり
116 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
117 法は、水の吸着現象が固体物性に及ぼす影響を評価する際には
118 極めて役に立つ。例えば、取込み率が0.5%の水分では100
119 m^2/g の露出表面を覆うことは難しいが、1.0 m^2/g の比表面積で
120 あればこの量は100倍の表面被覆ができる。医薬品粉体は0.01
121 $\sim 10 \text{ m}^2/\text{g}$ の比表面積を持ち、含水率が低い際でも、有効表面
122 積当たりの水分量はかなりの量になる場合がある。結晶領域が
123 非晶質領域と比較してほとんど水を収着しないときには、非晶
124 質又は部分的に非晶質である固体への水の収着量から、試料中
125 の非晶質量が換算でき、結晶化度を評価することができる。こ
126 れは非晶質領域への水の吸収が、表面積に依存せず起こるため
127 である。

128 2. 水分活性の測定

129 2.1. 原理

130 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)
131 に対する試料の水蒸気圧(P)の比である。水分活性は、数値と
132 しては試料を含む密閉系の相対湿度の1/100に等しい。相対
133 湿度は水蒸気分圧又は露点の直接的な測定、又は物理的若しく
134 は電気的特性が相対湿度依存性のセンサーによる、間接的な測
135 定によって求めることができる。活量係数を無視すれば、 A_w
136 と平衡相対湿度(ERH)の関係は次式によって表される。

$$137 A_w = P/P_0$$

$$138 ERH(\%) = A_w \times 100$$

139 2.2. 方法

140 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
141 平衡状態を保つことができる小さい密封容器に入れて測定する。
142 試験中に試料の収着状態を変化させないために、空間容積は試
143 料体積に対して小さくしなければならない。熱力学的な平衡に達
144 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
145 て加速することができる。得られた水分活性値は同時に測定し
146 た温度においてのみ有効である。このため、精密な温度測定モ
147 ジュールを装置に取付ける必要がある。さらに、試験中の温度
148 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

149 いなければならない。試料の上部空間で湿度を測定するセンサ
150 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
151 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
152 には、小型で堅牢であることが前提条件となる。水分活性の測
153 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
154 冷却した鏡を凝結面として用いる。冷却系は凝結鏡から反射さ
155 れた光が入る光電子セルと電氣的に繋がっている。試験試料と
156 平衡にある空気流束を鏡にあてながら、凝結が起こるまで鏡を
157 冷却する。凝結が始まる時の温度が露点であり、これから平
158 衡相対湿度が決定される。露点/冷却鏡法又は他の方法を用い
159 た市販装置では、水分活性測定に用いるときは適合性を評価し、
160 バリデーションと校正を行わなければならない。

161 水分活性測定装置は、通例、例えば25℃において表3.05-1
162 に示したようないくつかの飽和塩溶液を用いて、適切な範囲に
163 わたって校正される。

164 表3.05-1 校正の基準として使用される飽和塩溶液の25℃
165 における平衡相対湿度と水分活性

25℃における飽和塩溶液	平衡相対湿度(%)	水分活性
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($\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$)	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

166

167 1) AOAC International Official Method 978.18.