

附件：动态蒸气吸附法草案公示稿（第一次）

1 动态蒸气吸附法

2 动态蒸气吸附法（dynamic vapor sorption, DVS）是研究物质与蒸气相互作用的一种方法，是在一定蒸气气氛中，以一定温度和经程序控制相对湿度的条件
3 下，根据测试物质的质量变化、相对湿度或时间之间的关系绘制吸附—解吸附等
4 温线或吸附—解吸附动力学曲线，评价物质吸附或吸收蒸气的趋势和程度。
5

6 可以使用水或者有机溶剂产生蒸气气氛，制药领域常使用水蒸气，用于考察
7 药物的引湿性、晶型、无定型含量、物相转化、稳定性以及水分活度等，确定药
8 物的分包装、储存条件和筛选制剂的处方；也可与光谱技术联用以获得药物的光
9 谱信息。

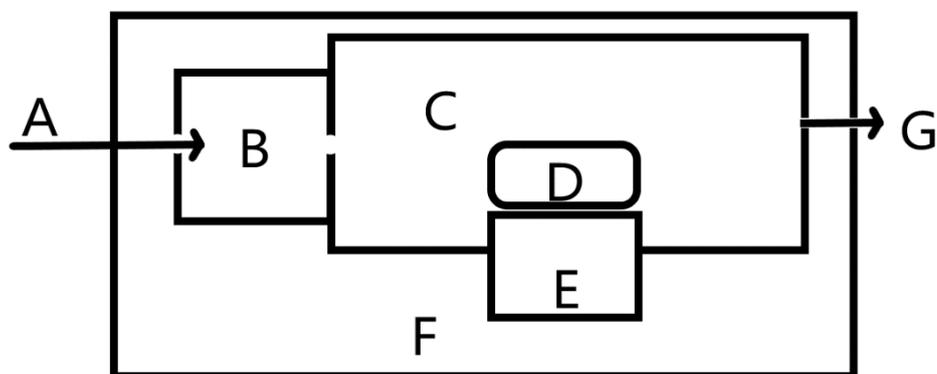
10 原辅料药物和制剂在结晶、冻干、制粒或喷雾干燥等工艺和贮藏过程中可能
11 接触各种来源的水，包括环境中、制剂其它组分中的水或工艺用水。对于固体药
12 物，吸附水蒸气后可能引起其稳定性、晶型、溶解或溶出、分散性、润湿性、流
13 动性、润滑性、可压性、硬度和微生物污染等性质的改变。还有一些药物为了保
14 持其特性，既要避免药物吸附水蒸气，又要防止过量的水分损失，这种情况下需
15 要对水分进行适当控制。因此，在药物研发、处方工艺筛选、质量研究、制订质
16 量控制策略和质量标准时，应充分考虑水与药物相互作用及其对药物性能的影响。

17 除温度和相对湿度外，影响水与药物相互作用的因素还有水分总量、吸附和
18 吸收水的程度、固体的比表面积和结晶度等。

19 一、仪器装置

20 仪器主要由天平、温度控制、湿度调节、温湿度传感器和控制系统等五个模
21 块构成。仪器装置如图1所示，天平模块(E)记录实验过程中供试品的重量变化，
22 有上载式和下载式两种，分别在供试品区和参比区(D)的下方或上方，置于恒
23 温箱(F)中。供试品区和参比区位于恒温恒湿测试舱(C)中，可以在同一或分
24 开的区域内，供试品区可以有一个或多个样品盘。温度控制模块可采用电加热控
25 制、空气压缩制冷控制、半导体温度控制或其他方式。湿度调节模块(B)主要
26 由湿度发生模块和流量控制模块构成，一般由干燥气体(A)通过仪器自带的水

27 槽产生饱和水蒸气，通过流量控制器精确混合干燥气体和饱和水蒸气，产生所需
28 的相对湿度。温湿度传感器的作用是实时监测供试品区和参比区的温度和湿度，
29 反馈给仪器的控制系统。控制系统用于参数设置、数据自动采集与显示等。



30
31 图 1 仪器的主要组成

32 A.干燥气体 B.湿度调节模块 C.恒温恒湿测试舱 D.供试品区和参比区 E.天平模块 F.恒温箱
33 G.废气

34 二、仪器确证

35 为保障测定数据的可靠性和可重复性，应对仪器装置的天平、温度、湿度等
36 进行适当的确证。除另有规定外，使用者应参考仪器供应商提供的确证方法制定
37 相应的标准操作程序（SOP），并严格按照 SOP 对上述参数进行确证。

38 可采用下列或其他适宜的方法对相对湿度进行确证：（1）使用经计量部门校
39 准过的标准温湿度计，至少考察低、中、高三种湿度水平。仪器显示值与标准温
40 湿度计的显示值偏差应不大于 $\pm 3\%$ 。（2）使用标准饱和盐溶液，从下表中选择
41 3~6 种无机盐制备标准饱和盐溶液，将仪器测量值与饱和盐溶液的标准值作对比。

42 （3）使用微晶纤维素等参考样品对整个湿度范围进行确证，样品应满足稳定且
43 重复性好的要求。

44 表 25℃时饱和盐溶液的平衡相对湿度值

25℃时饱和盐溶液	平衡相对湿度（%）
硫酸钾（K ₂ SO ₄ ）	97.3
硝酸钾（KNO ₃ ）	93.6
氯化钾（KCl）	84.3
氯化钠（NaCl）	75.3
溴化钠（NaBr）	57.6

硝酸镁 (Mg(NO ₃) ₂)	52.9
碳酸钾 (K ₂ CO ₃)	43.2
氯化镁 (MgCl ₂)	32.8
乙酸钾 (KCH ₃ CO ₂)	22.5
氯化锂 (LiCl)	11.3

45 天平的可读性应不低于 0.01mg，具备足够的质量分辨率和长期稳定性，推
46 荐使用标准砝码进行校准。应定期进行天平稳定性测试，可设置一个湿度循环程
47 序测量不锈钢等金属片的质量漂移，以此判定稳定性是否在正常范围内。

48 三、测定法

49 设置合适的载气流速、温度和湿度等参数，取供试品适量平铺于样品盘上，
50 通常不少于 10mg，可根据样品盘直径、供试品堆密度和仪器的要求等调整取样
51 量，试验完成后通过图谱处理分析，可得到以下有用的信息。

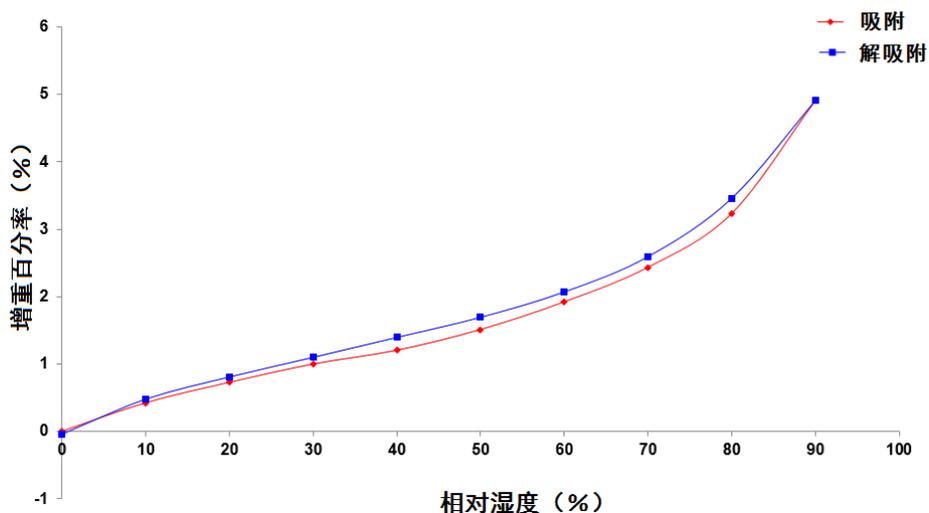
52 1. 吸附—解吸附等温线

53 吸附—解吸附等温线描述恒温条件下，吸附或解吸附的平衡量随相对湿度变
54 化的函数关系，用于评价供试品吸收水蒸气的趋势。该等温线是根据平衡后的测
55 量值绘制，与测量时间无关。

56 相对湿度 (RH) 指一定压力及温度下，湿空气中水蒸气分压 (P_c) 占饱和空
57 气中水蒸气分压 (P_0) 的百分比。

$$58 \quad RH = (P_c/P_0) \times 100$$

59 吸附或吸收增重实验最好采用干燥样品，并在已知的相对湿度下进行，解吸
60 附实验则采用已经含有一定水分的样品降低相对湿度进行。以干燥样品的增重百
61 分率对相对湿度作图，得到吸附—解吸附等温线，如图 2 所示。每个温度都有一
62 条特定的等温线。一般情况下，无论是通过吸附或者解吸附测量，在特定相对湿
63 度条件下得到的平衡水分量是相同的，但吸附—解吸附滞后现象也很常见。



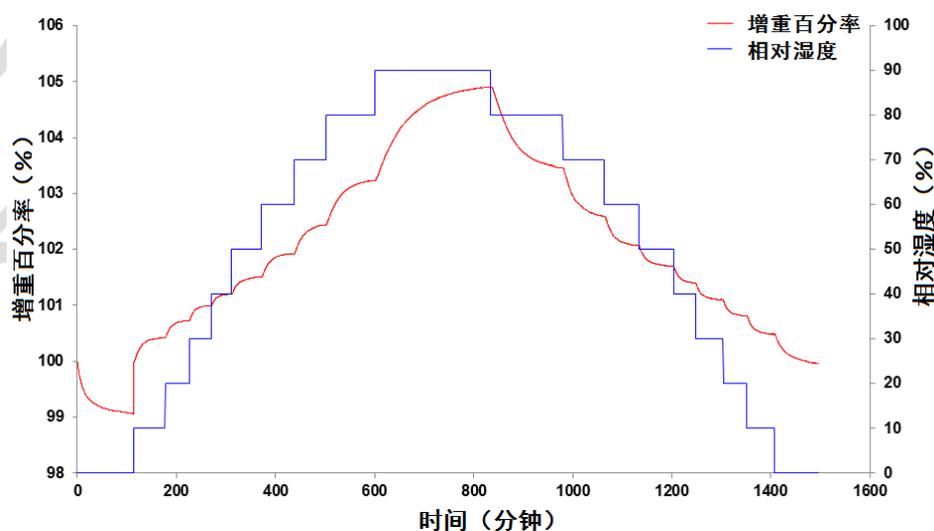
64

65

图 2 吸附—解吸附等温线

66 2. 吸附—解吸附动力学曲线

67 恒温条件下，以供试品增重百分率和相对湿度对时间作图，得到吸附—解吸
68 附动力学曲线，如图 3 所示。



69

70

图 3 吸附—解吸附动力学曲线

71 3. 引湿速率曲线

72 引湿速率是指在某一相对湿度下，由供试品增重百分率随时间变化的关系，
73 求得单位时间增重百分率。以增重百分率对时间作图，得到引湿速率曲线，如图
74 4。

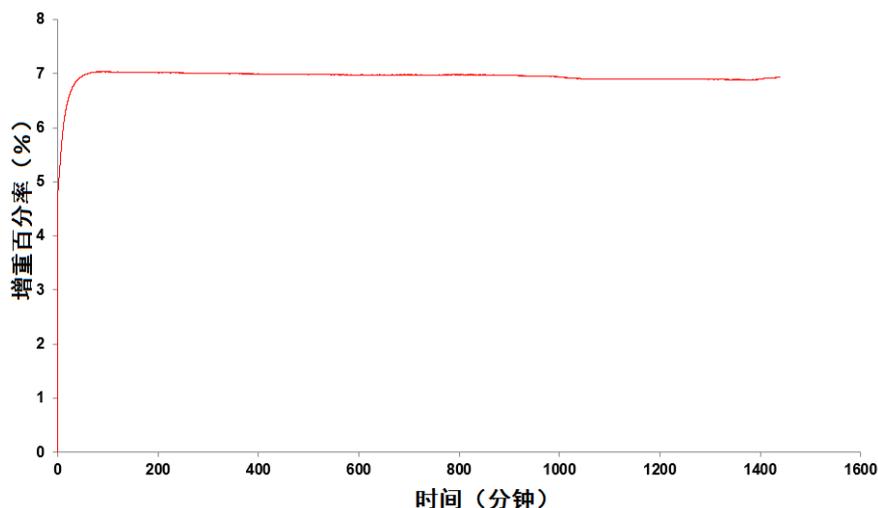


图 4 引湿速率曲线

4. 引湿性

照药物引湿性试验指导原则（通则 9103）第二法试验。

四、结果分析

实验结果常以吸附—解吸附等温线、吸附动力学曲线、引湿速率曲线等图的形式报告，也可以用表格的形式报告。所有的图表和数据应具有溯源性。

微孔和无定型等固体物质，可吸附大量水蒸气，当相对湿度降低时，物质解吸附的量大于吸附的量，即发生了吸附—解吸附滞后现象。这种现象可以从样品的孔隙率、团聚状态（毛细管冷凝）、水合物的形成、多晶型变化或样品的液化等方面进行解释。对于有滞后现象的固体药物，应在达到或接近平衡状态下测量其吸附—解吸附等温线。特别是对于亲水性聚合物，在高相对湿度下很难真正达到平衡，因为聚合物通常塑化成“液态”，在这种状态下固体正在发生重大变化。

对于形成结晶水合物的吸附—解吸附等温线，供试品的增重百分率在某一相对湿度会急剧增加，且通常形成一定摩尔化学计量比的水。但某些情况下结晶水合物不发生相变。X 射线衍射法和热分析法通常可用于这类研究。

在主要发生水蒸气吸附的情况下，可通过测量固体的比表面积，用单位面积固体吸附水的质量来表示吸附量，以评估吸附的水蒸气对固体药物性质的影响。

【附注】

水与药物的不同作用方式—吸附和吸收

水可以不同方式与固体药物发生相互作用，在其表面发生相互作用称为吸附，渗入其结构称为吸收，二者可同时发生。粒径小、颗粒内孔隙率高的固体药物，

97 往往比表面积较大，吸附在影响其固体性质方面起到重要的作用。吸收的特征是
98 每克固体中结合水的量远大于在其有效表面形成单分子层的量，且吸收量通常与
99 比表面积无关。

100 晶态物质的晶格紧密堆积、高度有序，因此大部分晶态物质不吸收水进入内
101 部结构，部分晶态、部分非晶态结构的物质，吸收程度往往与结晶度成反比。但
102 一些晶态物质可能形成结晶水合物，表现出确定的化学计量比或是非化学计量关
103 系。脱水后，结晶水合物可能保持其原有的晶体结构，也可能失去结晶性成为非
104 晶态，或形成新的无水或低水合的晶型。

105 无定型或部分无定型固体能够吸收大量的水，因为它们分子排列足够无序，
106 使水分子能够渗入，发生溶胀或溶解。对于大多数无定型聚合物和小分子固体经
107 冷冻干燥或研磨等制备过程后形成无定型，可观察到这种行为。高结晶固体中引
108 入缺陷也会产生类似行为，水对固体的化学亲和力越大，被吸收的水的总量就越
109 多。无定型固体吸收水后，其固体性质会发生显著改变。

110 水被吸收进药物内部结构，通过对固体自由体积的影响，水作为有效的增塑
111 剂可降低 T_g 值。由于“液态”和“玻璃态”的流变性质有很大不同，当温度超
112 过 T_g 时，液态表现出的粘度要小得多，所以流变性相关的许多性质受水分影响。
113 由于无定型态相对于晶态是亚稳态，小分子药物吸收水分有可能从无定型态转变
114 为晶态，尤其当固体引湿转变为“液态”时，这是在冷冻干燥过程中经常观察到
115 的塌陷的原因。另一个现象是水溶性药物固体易潮解，即在相对湿度超过该固体
116 临界相对湿度时溶解于吸附水中。潮解是由于固体的高水溶性及其对水依数性的
117 影响而产生的，是一个会持续发生的动态过程。

起草单位：中国食品药品检定研究院

复核单位：安徽省食品药品检验研究院、广东省药品检验所、上海市食品药品检验研究院、
天津大学、新疆维吾尔自治区药品检验研究院、中国医学科学院药物研究所

主要起草人及联系电话：宁保明，010—53851532

动态蒸气吸附法增订说明

一、概述

动态蒸气吸附法（dynamic vapor sorption, DVS）是研究物质与蒸气相互作用的一种方法，利用相对湿度、质量和（或）时间关系来准确测量物质吸附溶剂蒸气的量，评价物质吸附或吸收溶剂蒸气的趋势和程度，最常用的溶剂蒸气是水蒸气。目前《中国药典》尚未收载水—固相互作用指导原则。

本草案研究过程中，对国内外相关文献、制药企业、研发机构和仪器供应商等进行了调研，比对了市售仪器的规格参数以及各国药典的相关内容，在各类型制品中选择了多个品种开展实验研究，根据研究结果起草了《中国药典》“动态蒸气吸附法”。

二、对方法的编制说明

1. 仪器装置

绘制了简洁通用的仪器组成示意图，分别描述了仪器的 5 个模块和方法原理。

2. 仪器确证

描述了 3 种相对湿度的确证方法，用户可根据仪器的使用说明自行制定确证周期。

3. 吸附—解吸附等温线

介绍了吸附—解吸附等温线的测定、作用和注意事项，给出了相对湿度的定义。

4. 引湿性

引湿性是指在一定温度及湿度条件下物质吸收水分能力或程度的特性，动态蒸气吸附法可用于测定引湿性。样品盘尺寸可能影响吸附速率和引湿性，目前不同供应商的仪器样品盘尺寸有差异，各供应商的仪器均可参考药物引湿性试验指导原则（通则 9103）第二法开展引湿性试验。

5. 结果分析

介绍了实验结果的报告形式，分析了吸附—解吸附滞后现象发生的原因，形成结晶水时吸附—解吸附等温线的特征，以及发生水蒸气吸附时吸附量的表示方

法。

6. 附注

介绍了水与药物的2种不同作用方式。

公示稿