

动态蒸气吸附法在药物分析中的应用



王慧洁[#], 李 瑶[#], 王 欢, 赵媛媛, 闫庆芳, 周 浩, 张士博

正大天晴药业集团股份有限公司 (南京 211100)

【摘要】 水分是影响药物理化性质的重要因素, 吸水会导致药物稳定性、晶型、溶出等性质改变, 进而影响药物疗效和安全性。在药物研发、处方工艺筛选、质量研究、制定质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。动态蒸气吸附法是研究物质与蒸气相互作用的一种方法, 可有效研究水与药物的相互作用。本文介绍了动态蒸气吸附法的工作原理, 并结合药物研发经验, 概述了动态蒸气吸附法在药物分析中的应用实例, 旨在为药品研发和质量控制提供参考。

【关键词】 动态蒸气吸附法; 水与药物相互作用; 药物稳定性; 质量控制

【中图分类号】 R917

【文献标识码】 A

Application of dynamic vapor sorption in pharmaceutical analysis

WANG Huijie[#], LI Yao[#], WANG Huan, ZHAO Yuanyuan, YAN Qingfang, ZHOU Hao, ZHANG Shibo

Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Co. Ltd, Nanjing 211100, China

[#]Co-first authors: WANG Huijie and LI Yao

Corresponding author: ZHANG Shibo, Email: shibo.zhang@cttq.com

【Abstract】 Moisture is a crucial factor influencing the physicochemical properties of drugs, as water absorption can affect the drug's stability, crystal form, dissolution, and other properties, thereby impacting their efficacy and safety. In the processes of drug research and development, formulation technology screening, quality research, as well as the formulation of quality control strategies and standards, the interaction between water and drugs and its impact on drug performance should be thoroughly considered. Dynamic vapor sorption is a method used to study the interaction between substances and vapor, effectively exploring the interaction between water and drugs. This article introduces the working principle of dynamic vapor sorption, combines the principle with drug research, and outlines the application examples and research progress of dynamic vapor sorption in pharmaceutical analysis, aiming to provide a reference for drug development and quality control.

【Keywords】 Dynamic vapor sorption; Water-drug interaction; Drug stability; Quality control

原料药、辅料及制剂成品在生产、贮存与使用过程中可能接触多种来源的水分, 包括环境中的湿气、生产工艺引入的水分或其他组分所含水分。对于固体药物而言, 吸附水蒸气可能导致其稳定性、晶型、溶解或溶出行为、分散性、润湿性、流动性、润滑性、可压性、硬度以及微生物

污染等性质发生变化。此外, 某些药物为维持其特定性质, 既需避免吸附水蒸气, 又需防止水分过度流失, 因此必须对水分进行适当控制^[1]。动态蒸气吸附 (dynamic vapor sorption, DVS) 技术能够帮助研究人员深入理解水分对固体药物的影响, 分析水分与固体药物之间动态发展及各类相互作用

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202410068

[#] 共同第一作者

通信作者: 张士博, 硕士, 工程师, Email: shibo.zhang@cttq.com

用过程,例如相对湿度(relative humidity, RH)对固体性质(如稳定性、不同晶型间的转化等)的影响、吸湿行为的变化、是否形成水合物、总水含量(区分结晶水与吸附水)等^[2]。本文基于药品研发过程中DVS的实际应用经验,系统总结了该技术在药物引湿性评价、多晶型稳定性研究、水合物相变分析、无定型含量定量、无定型固体分散体稳定性快速评估、吸湿诱导冻干产品塌陷现象研究以及固体制剂稳定性评估等方面的应用策略,以期为水分与药物相互作用的研究提供技术支持和参考依据。

1 DVS技术原理

DVS技术是一种基于质量测量的分析手段,通过精确控制样品周围蒸汽浓度的变化,可在恒温条件下实时监测样品质量随湿度与时间的变化,进而研究其水分吸附平衡、吸附与解吸行为、扩散系数、渗透系数等物理化学性质。例如,吸附-解吸等温线即是在恒定温度与压力条件下,

以单位质量或单位固体表面积所吸附或解吸的蒸汽平衡量为纵坐标,以蒸汽浓度为横坐标所绘制的函数曲线。

动态蒸汽吸附仪的基本结构如图1所示,主要包括天平模块、流量控制模块、温度控制模块、湿度控制模块、温湿度传感器及控制系统等部分。干燥气体经蒸汽加湿器形成饱和水蒸气后,通过流量控制模块与干燥气体按设定比例精确混合,在湿度控制器中生成目标RH。温度控制模块可采用电加热、空气压缩制冷、半导体控温或其他方式,以维持恒温箱内温度恒定。温湿度传感器实时监测样品区与参比区的温湿度数据,并反馈至控制系统。控制系统负责试验参数设置、数据自动采集与实时显示。样品盘与参比盘均位于恒温恒湿测试舱内。将待测样品置于样品盘后密闭测试舱,仪器根据设定参数自动调节舱内温湿度环境。在整个试验过程中,高精度天平持续记录样品的质量变化,从而实现对水分吸附行为的动态监测。

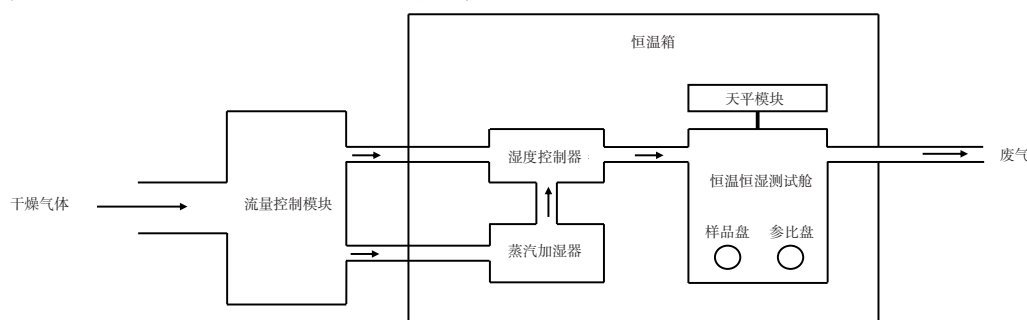


图1 DVS仪示意图

Figure 1. Schematic diagram of DVS instrument

2 DVS在药物分析中的应用

2.1 引湿性

药物的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^[1]。传统的引湿性研究方法(如使用盛有饱和盐溶液的干燥器或人工气候箱)操作繁琐、测试周期长。而DVS技术能够高效研究物质的吸湿与解吸动力学,其基本原理是在设定的RH环境、程序升温或恒温条件下,监测被测物质质量随时间的变化,实时记录水分吸附数据,直观反映化合物在不同湿度条件下与水分相互作用的程度,从而准确判断其引湿性^[3]。

DVS技术自动化程度高,操作简便,测试时

间短,结果准确稳定,相较于传统方法具有明显优势,目前已广泛应用于药物及国家标准物质的引湿性研究^[4-5]。根据《中国药典(2025年版)》四部通则9103“药物引湿性试验指导原则”^[1],引湿性特征按引湿增重(温度 $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, $80\% \text{RH} \pm 2\% \text{RH}$)划分为以下类别:潮解:吸收足量水分形成液体;极具引湿性:引湿增重不小于15%;有引湿性:引湿增重小于15%但不小于2%;略有引湿性:引湿增重小于2%但不小于0.2%;无或几乎无引湿性:引湿增重小于0.2%。

图2为正天晴药业集团股份有限公司(以下简称“我司”)化合物A的DVS吸附-解吸附动力学曲线。如图所示,随着湿度升高,水分吸附量逐渐增加;当湿度达到40% RH时,吸湿增

重显著上升；RH 增至 80% 时，35 h 内重量增加约 11%，据此判定化合物 A 具有引湿性。刘毅等^[6]采用 DVS 分析了维生素 B₁₂ 对照品的引湿性，并基于分析结果从多个环节探讨了具有引湿性的国家药品标准物质的管理策略，为药品质量标准的实施和用药安全提供了技术保障。

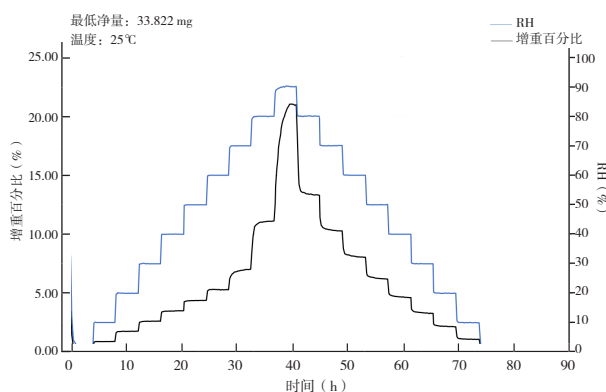


图2 化合物A在25 °C下的动态水分吸附-解吸动力学曲线
Figure 2. Adsorption-desorption kinetic profile of compound A at 25 °C

2.2 多晶型稳定性

药物晶型是影响药物稳定性、质量可控性、临床疗效与安全性的关键因素。多晶型转变受多种因素影响，包括温度、水分、有机溶剂、机械力以及药用辅料等。在原料药、辅料、制剂中间体及成品制剂的生产与储存过程中，需密切关注这些因素，以防止因晶型转变而产生不利影响^[7-8]。温度变化会影响分子的热力学稳定性与动力学行为，而水分（湿度）则可通过吸附或渗透作用改变分子间作用力，破坏晶格稳定性。同时，不同晶型因其分子构象和堆积方式的差异，往往表现出不同的吸湿性，而吸湿过程本身也可能进一步诱导晶型转变^[9]。针对温度与湿度协同作用这一复杂问题，DVS 技术提供了高效的解决方案。

DVS 技术的核心优势在于能够精确控制环境的温度与湿度，并实时监测样品的质量变化。结合差示扫描量热仪、X 射线粉末衍射仪或拉曼光谱仪等表征手段，DVS 不仅可定量评估不同温湿度条件下各晶型的吸湿行为及物理稳定性，还能揭示潜在的晶型转变动力学与转化路径，甚至基于吸湿曲线的差异推断晶癖特征。Naderi 等^[10]联合使用 DVS 与拉曼光谱技术，研究了蒸汽诱导的 D-甘露醇多晶型（ α 、 β 和 δ 型）转化行为。在 45 °C、95% 乙醇条件下，不稳定的 δ 晶型转变速度最快。Zhang 等^[11]则通过 DVS 与 X 射线粉末

衍射证实了妥曲珠利多晶型 I 和 II 的吸湿物理稳定性，并根据 DVS 测试结果推断两种晶型在晶癖上存在差异，最终借助透射电子显微镜确认晶型 I 呈多边形棱柱状，晶型 II 为层状结构。

DVS 可在单一试验中同步、原位地考察温度与湿度两个因素的协同影响，将温湿度诱导晶型转变过程的实时动力学数据与关键节点的结构确证信息相结合，从而为药物多晶型的温湿度稳定性评估、风险预测及处方工艺开发提供强有力的综合解决方案。

2.3 水合物相变

水合物是有机小分子药物中常见的溶剂合物形式，至少有三分之一的药物化合物能够形成水合物。水合物在脱水过程中可能发生晶体结构改变，从而显著影响药物的溶解度、溶出速率乃至生物利用度^[12]。因此，精确表征水合物在吸附/脱附过程中的相变行为、确定其组成（化学计量比）及结合强度、并解析转变动力学，是水合物稳定性研究的核心内容。

DVS 技术为该研究提供了直接而有效的解决方案。该技术通过精确控制环境湿度并实时监测样品质量变化，绘制吸附-解吸等温线，从而清晰识别不同水合物状态及其相互转变的临界湿度条件与动力学过程。

如图 3 所示，我司化合物 B（半水合物晶型）的吸附-解吸动力学曲线显示：在干燥阶段质量损失约 0.6%，该部分质量对应于半水合物中结晶水的质量，表明其失水转变为无水物；在 30% RH 条件下，样品吸湿增重约 0.6%，由无水物重新转变为半水合物；当湿度升至 60% RH 时，吸湿增重开始迅速上升，至 90% RH 时结束，总增重约 1.8%，表明样品由半水合物进一步转变为 1.5 水合物。在解吸过程中，湿度降至 10% RH 时质量变化较小，样品仍保持 1.5 水合物晶型；继续解吸至 0% RH 期间，质量损失约 1.2%，最终在 0% RH 平衡时质量恢复至约 0.6% 的水平，表明样品由 1.5 水合物重新转变为半水合物。

通过 DVS 技术，成功证实了化合物 B 在其无水物、半水合物和 1.5 水合物 3 种晶型之间可逆的脱水与吸水相变过程。DVS 不仅能够定量、原位地追踪完整的水合/脱水循环，精确计算结合水量（化学计量比），还可基于等温线形状和滞后环分析水分子与晶格的结合强度及转变可逆性，

从而为水合物的目标晶型制备、稳定性评价及储存条件优化提供关键试验依据，具体见图 4。

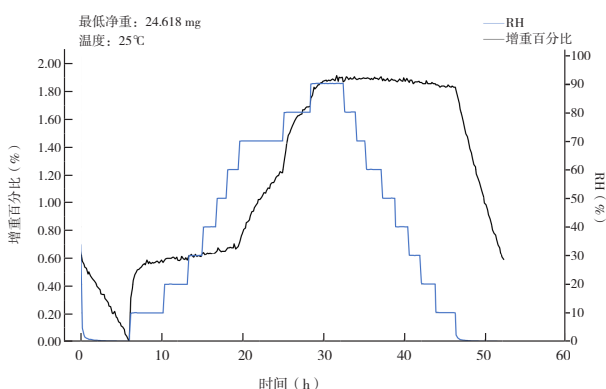


图3 化合物B在25 °C下的吸附-解吸附动力学曲线
Figure 3. Adsorption-desorption kinetic profile of compound B at 25 °C

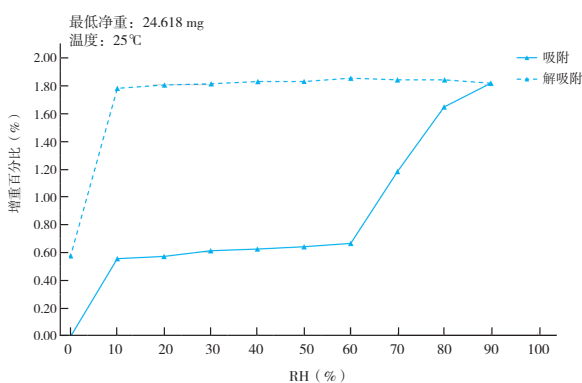


图4 化合物B在25 °C下的吸附-解吸附等温线
Figure 4. Adsorption-desorption isotherm for compound B at 25 °C

水合物可分为隔离型水合物、通道型水合物和离子相关水合物。其中，通道型水合物面临特殊的稳定性挑战：其结构中的水分子通道使其对温湿度变化极为敏感，常在较窄的环境条件下发生快速的水合/脱水转变，从而导致药物理化性质发生变化。其原理在于，通道结构允许水分子相对自由地进出，但进出速率和程度受通道尺寸与分子间相互作用的制约，且其水合比例（化学计量或非化学计量）往往具有高度可变性。此外，由于水分子仅存在于晶体结构的通道中，对晶胞整体结构影响较小，通道水合物的结合比例可以是化学计量、非化学计量或二者兼具。DVS 技术能够有效评估此类水合物的结合比例，并快速界定其相变临界点。图 5~ 图 7 均为通道型水合物的吸附-解吸等温线，但其曲线特征存在明显差异，这主要取决于化合物的晶体结构。在通道型水合物中，水

分子的填充速率和脱水行为受通道尺寸的显著影响。

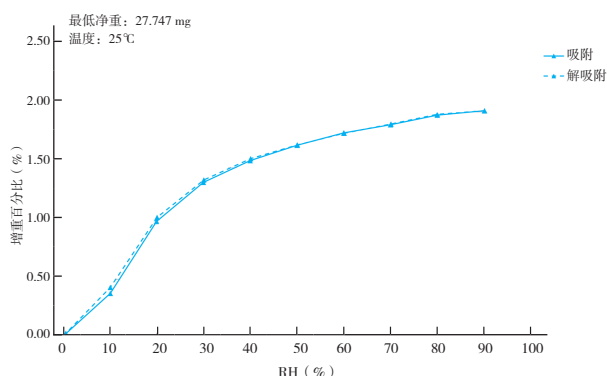


图5 化合物C在25 °C下的吸附-解吸附等温线
Figure 5. Adsorption-desorption isotherm for compound C at 25 °C

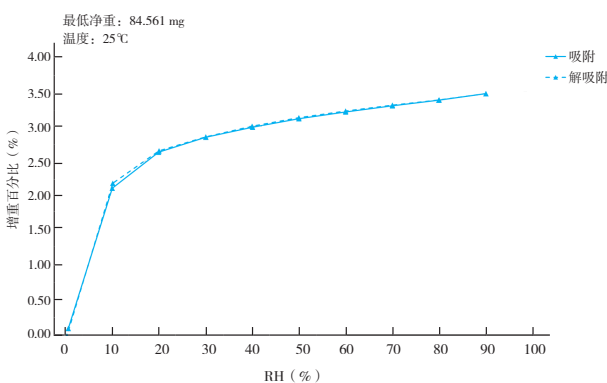


图6 化合物D在25 °C下的吸附-解吸附等温线
Figure 6. Adsorption-desorption isotherm for compound C at 25 °C

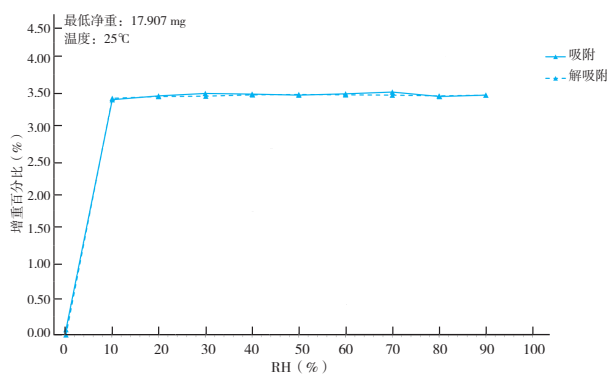


图7 化合物E在25 °C下的吸附-解吸附等温线
Figure 7. Adsorption-desorption isotherm for compound E at 25 °C

我司化合物 C 在 0%~90% RH 范围内的吸附-解吸等温线较为平缓，无明显突跃，属于非化学计量类水合物。其晶体结构中的水分子通道较小，脱水过程中不会引起晶格的显著变化。化合物 D 在 10% RH 以下吸湿增重较大，水分快速填充晶格通道，等温线出现明显转折点；在

10% RH~90% RH 之间吸湿缓慢,表现出兼具化学计量与非化学计量的特征。化合物 E 在 10% RH 以下同样显示较大吸湿增重和快速的水通道填充行为,等温线存在明显转折;在 10% RH 至 90% RH 区间内未发生进一步吸湿增重,属于典型的化学计量类水合物。

Guidetti 等^[13]采用 X 射线粉末衍射、DVS、光谱及热分析技术对泊沙康唑的多晶型、水合物和溶剂合物进行了系统研究,不仅确认了各类水合物的类型及其化学计量/非化学计量结合比例,还证明 S 型晶型(市售口服混悬剂中所含晶型)并非水中最稳定的形态,在水中储存两周后,该晶型易转化为更稳定的水合物形式。

2.4 无定型定量

在药物的生产及加工过程中(如粉碎、研磨、喷雾干燥、片剂压制、湿法制粒和冻干),结晶型化合物可能转变为无定型态。即便是较低水平的无定型物质(<10%),也可能对制剂的稳定性、生产可行性及溶出行为产生显著不利影响。其根本原因在于无定型结构具有分子无序性和堆积松散的特点:一方面,无定型态通常比结晶态更易吸附水分,且吸湿量随无定型含量的增加而增大;另一方面,水分作为一种强效增塑剂,可显著降低无定型态的玻璃化转变温度,从而诱发其重结晶并进一步加剧物料性质的改变^[14]。因此,精准定量并严格控制非预期无定型含量,对于保障最终药物产品的质量至关重要。

DVS 用于无定型定量的方法主要包括水分吸收法、水分平衡吸收法和剩余质量法^[15]。水分平衡吸收法需测定结晶型、无定型及其物理混合物在特定温湿度下的平衡水分吸附量,并建立水蒸气吸附量与已知无定型含量之间的线性标准曲线。水分吸收法则基于在特定湿度下,无定型部分发生吸湿诱导转晶,通过转晶前后的质量差异与无定型含量之间的线性关系进行定量;该方法首先需确定诱导转晶的湿度条件,其次选择转晶前吸湿增重较明显且稳定的湿度点作为参考,最后通过测试结晶型、无定型及已知比例的混合物样品绘制标准曲线。剩余质量法则利用水蒸气诱导重结晶事件来评估无定型含量,其依据是经过多次吸附-解吸循环后残余质量的改变反映无定型与水合物/溶剂化物等结晶形态之间的转化;该方法要求无定型在转晶过程中必须形成化学计量

比明确的水合物或溶剂化物,且解吸过程中进入晶格的水或溶剂分子不能脱除,因此其应用具有一定局限性。Patel 等^[16]系统综述了药物中少量无定型的定量研究方法,其中包括上述 3 种 DVS 测定策略。

在使用 DVS 进行无定型定量分析之前,首先需评估纯结晶型与无定型样品的吸湿性,并确认无定型在吸湿转晶过程中是否出现质量损失、是否形成化学计量比明确的水合物或溶剂化物。如图 8 所示,化合物 F 的结晶型样品在吸附-解吸等温线中引湿增重小于 0.2%,表明该晶型无或几乎无引湿性;而图 9 显示,其无定型样品的引湿增重介于 2%~15% 之间,属于有引湿性。在 70% RH 条件下,化合物 F 的无定型发生转晶并形成晶体,吸附曲线出现明显转折并伴随质量损失,且在转晶发生前已表现出较大的吸湿增重。因此,针对化合物 F 的无定型定量可采用水分吸收法或水分平衡吸收法。

DVS 无定型定量技术的核心优势在于其直接性、高灵敏度(可检测低含量无定型)以及原

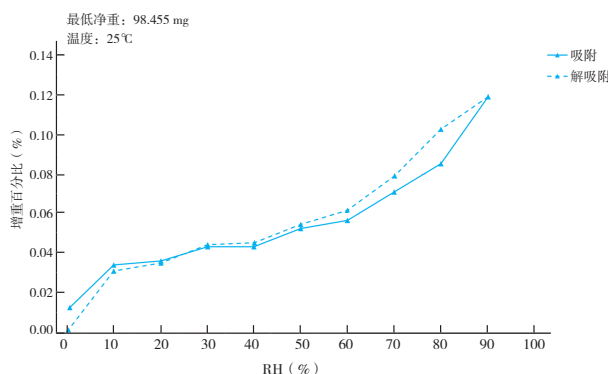


图8 化合物F结晶型在25 °C下的吸附-解吸附等温线
Figure 8. Adsorption-desorption isotherm for crystalline compound F at 25 °C

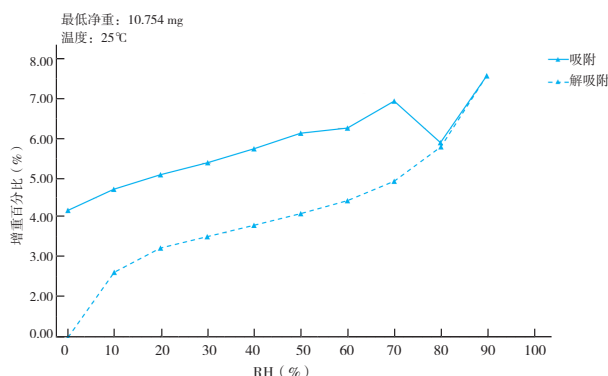


图9 化合物F无定型在25 °C下的吸附-解吸附等温线
Figure 9. Adsorption-desorption isotherm for amorphous compound F at 25 °C

位定量能力。该方法无需复杂样品前处理,即可实时、定量地追踪吸湿过程及潜在的转晶事件,为深入理解无定型物的物理稳定性、精确监控生产工艺中无定型杂质含量提供了关键数据支持,从而有效指导工艺优化与质量风险控制策略的制定。

2.5 无定型固体分散体的稳定性快速评估

无定型固体分散体(amorphous solid dispersion, ASD)属于热力学不稳定体系,易转变为稳定的晶态,从而导致其溶解度和溶出优势丧失。ASD在制备和储存过程中的结晶行为受RH、储存温度及聚合物类型等多种因素影响。在水分介导下,ASD体系中的药物与聚合物易发生相分离,显著增加结晶风险,因此环境湿度是影响ASD重结晶的关键因素之一^[17-18]。

DVS技术利用水作为增塑剂,在设定的温湿度条件下处理样品,可快速评估ASD的物理稳定性,为处方筛选、工艺优化、放大生产及稳定性研究提供重要参考。但该方法不适用于转晶过程中无质量变化的ASD体系。此外,DVS还可用于确定ASD发生转晶的临界温湿度条件。例如,Zhao等^[19]采用DVS研究了湿度对尼群地平ASD重结晶和溶解行为的影响,确定其临界RH为50%RH。当环境湿度高于50%RH时,由于水分子竞争氢键形成,ASD出现明显的相分离和重结晶现象;当湿度进一步升高至75%RH以上时,ASD的溶解度显著降低。

该方法的显著优势在于能够快速完成处方筛选、工艺优化、稳定性考察,并准确识别转晶临界点,从而为ASD的研发(如处方与工艺设计)及后续稳定性评估(如生产放大与储存条件确定)提供关键数据支持。需要注意的是,该方法对转晶过程中无质量变化的体系适用性有限。

2.6 吸湿诱导冻干产品塌陷

表面塌陷(可见塌陷)是冻干产品中常见的物理外观缺陷,水分含量升高可能导致产品发生塌陷、降解或丧失生物活性^[20]。湿度诱导的塌陷是一种理化过程:当冻干产品暴露于一定湿度环境中,随着水分吸附增加,其黏度(流动阻力)和模量(抵抗形变能力)逐渐下降,导致块状物开始收缩,并最终恢复为液态,完全丧失原有的物理结构。DVS技术能够测定不同温湿度条件下

冻干产品的起始湿度塌陷点、起始结晶点及玻璃化转变点,从而为冻干工艺的优化和储存条件的确定提供关键数据支持。

Duralliu等^[21]将实时视频成像系统与DVS联用,在一系列温湿度条件下直接观察冻干块状物的关键转变过程,包括高湿环境下发生的塌陷行为。通过实时视频与逐帧图像分析,该研究首次提供了详尽的视觉证据,系统分析了常见冻干辅料和生物制剂的塌陷特性。利用DVS研究吸湿诱导的冻干产品塌陷行为,可为精确设定关键工艺参数(如残留水分控制)及制定安全储存条件(如包装形式选择、湿度限值界定)提供坚实的科学依据。

2.7 固体制剂的稳定性研究

口服固体制剂中的药物化合物易受制剂中其他组分润湿性的影响,进而可能引发药物降解、机械性能下降及释放行为改变等理化性质变化^[22-23]。水分敏感性固体制剂的稳定性取决于辅料与水分的相互作用、工艺过程中引入的水分以及环境RH。若已确认水分对原料药的理化性质存在影响,则可利用DVS技术进行辅料筛选,以避免在制剂生产与储存过程中因吸湿而影响产品质量和体内药效。

Veronica等^[24]采用DVS研究了不同配方的乙酰水杨酸片剂及单一辅料的吸附-解吸等温线,结果表明不同辅料与水分之间的相互作用存在显著差异,从而导致各处方中药物的降解程度不同。在使用低含水量水溶性辅料(如乳糖和甘露醇)的片剂中,乙酰水杨酸的降解程度最低。研究辅料与水分间的相互作用及其对药物稳定性的影响,对优化制剂配方、提升药物质量和延长保质期具有重要意义。

此外,针对吸湿性较强的药物制剂,需合理选择包装材料。Jeong等^[25]利用DVS技术评估了聚丙烯、聚乙二醇和分子筛等包装材料的适用性,重点分析了其吸湿性能,并开发出聚丙烯/聚乙二醇/分子筛复合材料。该复合材料可有效降低系统含水量与水活度,从而防止固体制剂吸湿。

DVS技术为优化处方设计(如辅料筛选)、保障生产工艺(如水分控制)及确定合理的储存条件(如包装选择)提供了科学依据,有助于显著提高药物稳定性、延长保质期,并确保临床疗效的可靠性。

3 DVS与其他分析技术的联用及在药物分析中应用的局限性

DVS 技术在药物分析中具有显著优势：其基于动态实时监测与高精度微量天平系统，可连续追踪样品在吸附-解吸过程中的质量变化，定量分析误差小于 1%。现代 DVS 仪器自动化程度高，能够按预设程序自动完成复杂试验流程并切换参数，大幅减少人工干预，提高试验效率。在方法创新方面，DVS 可与红外光谱、拉曼光谱等光谱技术联用，在监测蒸气吸附量变化的同时实时获取分子结构信息，通过光谱变化区分化学吸附与物理吸附，为理解吸附机制提供更全面的视角。此外，DVS 还可与扫描电镜、透射电镜等显微镜技术结合，直观观察蒸气吸附前后样品微观形貌的变化。在仪器性能方面，新一代 DVS 设备的传感器灵敏度显著提升，温湿度控制精度也大幅提高，能够在更精确的条件下检测极微小质量变化，从而确保测量结果更加准确可靠。

DVS 与近红外光谱联用是药物分析中较为成熟的技术组合。Shah 等^[26]将近红外光谱探针置于 DVS 样品盘下方，实现了样品质量变化与近红外光谱的同步采集，并以此监测无定型乳糖的结晶过程，通过近红外光谱特征峰的变化追踪结晶动力学。此外，该联用技术还广泛应用于药物在湿度变化下的物理形态转变研究，例如监测水合/脱水过程中的晶型转变，并借助近红外特征峰的演变验证 DVS 质量变化数据的可靠性^[27]。

DVS 与拉曼光谱联用为药物晶型转变和无定型含量分析提供了更丰富的结构信息。Feth 等^[28]开发的联用系统可同时对最多 23 个样品进行质量监测和拉曼光谱采集，其核心是采用低能量密度的 6 mm 激光光斑探针，以避免激光对样品状态造成干扰。该系统被用于研究结晶水合物与无定型形式之间的转变：在结晶水合物的脱水/水合循环中，通过拉曼光谱峰位变化识别中间晶型，并结合 DVS 的质量变化数据构建了吸附/解吸循环过程中的形态分布图；同时，借助拉曼光谱监测无定型化合物的重结晶过程，可在高湿度（> 90% RH）条件下检测重结晶点，鉴别所生成的晶相（如晶型 1），并确定转变为结晶态所需的时间^[28]。此外，拉曼光谱技术还用于分析药物在蒸气吸附过程中的分子间相互作用，通过拉曼特

征峰的强度与位移变化，解析无定型区域分子流动性变化与质量变化之间的关联^[27]。

DVS 与反相气相色谱的联用技术主要用于关联药物的表面性质与其蒸气吸附行为。该联用系统通过 DVS 获取样品的水吸附质量变化数据，同时利用反相气相色谱测量表面自由能，从而间接量化表面无定型含量。Sheokand 等^[27]采用 DVS 与反相气相色谱联用研究了无定型乳糖的水吸附转变过程，发现无定型区域的表面自由能随水分吸附量的增加而降低，且这一变化与 DVS 监测的质量变化具有良好相关性，证实了表面无定型含量对水分吸附行为的显著影响。该联用技术的优势在于能够区分表面与体相无定型含量，为理解药物粉末的界面行为（如流动性、可压性）提供了关键信息。

DVS 在药物分析中的应用仍存在一定局限性。对于复杂的多组分体系，不同组分之间可能发生相互干扰，在测量某一成分的吸附量时，其他组分可能竞争吸附位点，从而影响目标成分蒸气吸附量测定的准确性。此外，对于强腐蚀性、易挥发或黏性较大的特殊样品，不仅可能对仪器造成损害，也难以保证试验的准确性和可重复性。DVS 试验的时间成本通常较高，尤其对于难以快速达到吸附平衡的样品，这在一定程度上限制了其在高通量筛选场景中的应用。在对研究周期有严格要求、需快速获取结果以支持后续决策的项目中，DVS 较长的试验周期可能难以满足实际需求。

4 结语

DVS 技术不仅可有效评估水分对原料药、辅料及制剂理化性质的影响，还能为原料药晶型筛选、辅料选择、制剂工艺优化、产品稳定性预测、储存条件确定及包装材料设计等关键环节提供重要依据。此外，DVS 还可与拉曼光谱、X 射线粉末衍射、质谱、光学显微镜及高效液相色谱等多种分析技术联用，实现数据互补与结果验证。在药物分析领域，DVS 展现出广泛的应用前景和重要的实用价值。随着该技术的持续发展与完善，DVS 将在药物研发、生产控制与质量保证中发挥日益重要的作用。

参考文献

- 1 中国药典 2025 年版. 四部 [S]. 2025: 211–213, 685.
- 2 龚利香, 张宝喜, 陶月, 等. DVS 技术在药物晶型和共晶研

- 究中的应用进展[J]. 中国医药工业杂志, 2023, 54(12): 1687–1693. [Gong LX, Zhang BX, Tao Y, et al. Application progress of DVS in the studies of drug polymorphism and cocrystals[J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals, 2023, 54(12): 1687–1693.] DOI: [10.16522/j.cnki.cjph.2023.12.001](https://doi.org/10.16522/j.cnki.cjph.2023.12.001).
- 3 张娜, 黄海伟, 熊婧, 等. 甲钴胺的引湿性探讨[J]. 中国药事, 2017, 31(10): 1181–1185. [Zhang N, Huang HW, Xiong J, et al. Discussion on hygroscopicity of mecobalamin[J]. Chinese Pharmaceutical Affairs, 2017, 31(10): 1181–1185.] DOI: [10.16153/j.1002-7777.2017.10.015](https://doi.org/10.16153/j.1002-7777.2017.10.015).
- 4 刘毅, 耿颖, 覃玲, 等. 化学对照品引湿性研究路线的探讨[J]. 中国药物警戒, 2024, 21(3): 280–282, 289. [Liu Y, Geng Y, Qin L, et al. Research routes of hygroscopicity of chemical reference substances[J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance, 2024, 21(3): 280–282, 289.] DOI: [10.19803/j.1672-8629.20230331](https://doi.org/10.19803/j.1672-8629.20230331).
- 5 刘毅, 郭贤辉, 覃玲, 等. 国家药品标准物质阿卡波糖的引湿性研究[J]. 药物分析杂志, 2023, 43(8): 1429–1434. [Liu Y, Guo XH, Qin L, et al. Study on the hygroscopicity of national reference substance of acarbose[J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, 2023, 43(8): 1429–1434.] DOI: [10.16155/j.0254-1793.2023.08.20](https://doi.org/10.16155/j.0254-1793.2023.08.20).
- 6 刘毅, 吴静芳, 丁怡, 等. 基于维生素 B12 的引湿性研究谈国家药品标准物质的管理方法[J]. 中国药事, 2024, 38(8): 922–926. [Liu Y, Wu JF, Ding Y, et al. Discussion on management methods for national drug reference standards based on the hygroscopicity study of vitamin B12[J]. Chinese Pharmaceutical Affairs, 2024, 38(8): 922–926.] DOI: [10.16153/j.1002-7777.20240330](https://doi.org/10.16153/j.1002-7777.20240330).
- 7 师军凤, 王丹, 田阳, 等. 药物晶型的影响因素及其筛选控制策略[J]. 中国药理学杂志, 2022, 57(22): 1873–1880. [Shi JF, Wang D, Tian Y, et al. Influencing factors of drug crystal and its screening control strategy[J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2022, 57(22): 1873–1880.] DOI: [10.11669/cpj.2022.22.002](https://doi.org/10.11669/cpj.2022.22.002).
- 8 刘慧娜, 张珂, 缪妍, 等. 甘露醇的药物晶体学研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2025, 56(2): 264–270. [Liu HN, Zhang K, Miao Y, et al. Progress in pharmaceutical crystallographic study of mannitol[J]. Journal of China Pharmaceutical University, 2025, 56(2): 264–270.] DOI: [10.11665/j.issn.1000-5048.2024110401](https://doi.org/10.11665/j.issn.1000-5048.2024110401).
- 9 翁兴业, 庞遵霆, 钱帅, 等. 晶体工程技术改善药物理化性质以提高成药性[J]. 药学学报, 2020, 55(12): 2883–2891. [Weng XY, Pang ZT, Qian S, et al. Druggability enhancement by modification of physicochemical properties of drugs via crystal engineering[J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2020, 55(12): 2883–2891.] DOI: [10.16438/j.0513-4870.2020-0813](https://doi.org/10.16438/j.0513-4870.2020-0813).
- 10 Naderi M, Khoo J, Manaswini A, et al. In-situ monitoring of a moisture-induced polymorphic transition using raman spectroscopy and gravimetric vapor sorption[EB/OL]. (2019–02–22) [2024–07–15] https://www.metrohm.com/zh_cn/applications/bw-tek-applikationen/410000037-a-.html.
- 11 Zhang DJ, Chen QX, Lin HW, et al. Toltrazuril polymorphs and the effect on hygroscopicity and dissolution rate[J]. Cryst Growth Des, 2024, 24(3): 1328–1338. DOI: [10.1021/acs.cgd.3c01301](https://doi.org/10.1021/acs.cgd.3c01301).
- 12 Tian F, Qu H, Zimmermann A, et al. Factors affecting crystallization of hydrates[J]. J Pharm Pharmacol, 2010, 62(11): 1534–1546. DOI: [10.1111/j.2042-7158.2010.01186.x](https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2010.01186.x).
- 13 Guidetti M, Hilfiker R, Kuentz M, et al. Water-mediated phase transformations of posaconazole: an intricate jungle of crystal forms[J]. Eur J Pharm Sci, 2024, 195: 106722. DOI: [10.1016/j.ejps.2024.106722](https://doi.org/10.1016/j.ejps.2024.106722).
- 14 齐创宇. 吸入制剂用原料药中无定型含量的定量方法研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2024, 55(4): 488–493. [Qi CY. Research progress on quantification methods of amorphous content of bulk drugs for inhaled preparation[J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals, 2024, 55(4): 488–493.] DOI: [10.16522/j.cnki.cjph.2024.04.006](https://doi.org/10.16522/j.cnki.cjph.2024.04.006).
- 15 Sheokand S, Modi SR, Bansal AK. Quantification of low levels of amorphous content in crystalline celecoxib using dynamic vapor sorption (DVS)[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2016, 102: 77–86. DOI: [10.1016/j.ejpb.2016.03.006](https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.03.006).
- 16 Patel V, Mehrete J, Kumar V, et al. Qualitative and quantitative approach for amorphous content determination in active pharmaceuticals[J]. Asian Journal of Pharmaceutical Analysis, 2025, 15(2): 123–130. DOI: [10.52711/2231-5675.2025.00020](https://doi.org/10.52711/2231-5675.2025.00020).
- 17 Grönniger B, Kimpe K, Singh A, et al. Simultaneous water sorption and crystallization in ASDs 1: stability studies lasting for two years[J]. Mol Pharm, 2024, 21(2): 957–969. DOI: [10.1021/acs.molpharmaceut.3c01056](https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.3c01056).
- 18 Gao D, Zhu D, Zhou X, et al. Inhomogeneous phase significantly reduces oral bioavailability of felodipine/PVPVA amorphous solid dispersion[J]. Mol Pharm, 2022, 20(1): 409–418. DOI: [10.1021/acs.molpharmaceut.2c00695](https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.2c00695).
- 19 Zhao P, Wang H, Jia J, et al. Moisture-induced limited recrystallization may not reduce the dissolution of amorphous solid dispersions: a case of nitrendipine[J]. J Ind Eng Chem, 2024. DOI: [10.1016/j.jiec.2024.03.009](https://doi.org/10.1016/j.jiec.2024.03.009).
- 20 王威, 严君喜, 苟鹏, 等. 水分扩散阻滞对西林瓶装疫苗冻干表面塌陷形成的影响[J]. 中国生物制品学杂志, 2020, 33(8): 864–866, 873. [Wang W, Yan JX, Gou P, et al. Effect of moisture diffusion block on appearance collapse of freeze-dried vaccine in vials[J]. Chinese Journal of Biologicals, 2020, 33(8): 864–866, 873.] DOI: [10.13200/j.cnki.cjb.003115](https://doi.org/10.13200/j.cnki.cjb.003115).
- 21 Duralliu, Arnold, Paul Matejtschuk, et al. Humidity induced collapse in freeze dried cakes: a direct visualization study using DVS[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2018, 127: 29–36. DOI: [10.1016/j.ejpb.2018.02.003](https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.02.003).
- 22 Shi C, Fang Y, Liu Z, et al. Effect of moisture sorption and lactose type on tablet quality: a hygroscopicity study between lactose powder and tablets[J]. Mol Pharm, 2024, 22(1): 544–557. DOI: [10.1021/acs.molpharmaceut.4c01164](https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.4c01164).
- 23 Yang Q, Yuan F, Xu L, et al. An update of moisture barrier coating for drug delivery[J]. Pharmaceutics, 2019, 11(9): 436. DOI: [10.3390/pharmaceutics11090436](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11090436).
- 24 Veronica N, Heng PWS, Liew CV, et al. Relative humidity cycling: implications on the stability of moisture-sensitive drugs in solid

- pharmaceutical products[J]. *Mol Pharm*, 2022, 20(2): 1072–1085. DOI: [10.1021/acs.molpharmaceut.2c00812](https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.2c00812).
- 25 Jeong Y, Ansari JR, Sadeghi K, et al. Applicability of polypropylene/polyethylene glycol/molecular sieve composites as desiccant pharmaceutical packaging materials[J]. *Food Packaging Shelf*, 2024, 42: 101266. DOI: [10.1016/j.fpsl.2024.101266](https://doi.org/10.1016/j.fpsl.2024.101266).
- 26 Shah B, Kakumanu VK, Bansal AK. Analytical techniques for quantification of amorphous/crystalline phases in pharmaceutical solids[J]. *J Pharm Sci*, 2006, 95(8): 1641–1665. DOI: [10.1002/jps.20644](https://doi.org/10.1002/jps.20644).
- 27 Sheokand S, Modi SR, Bansal AK. Dynamic vapor sorption as a tool for characterization and quantification of amorphous content in predominantly crystalline materials[J]. *J Pharm Sci*, 2014, 103(11): 3364–3376. DOI: [10.1002/jps.24160](https://doi.org/10.1002/jps.24160).
- 28 Feth MP, Jurascheck J, Spitzenberg M, et al. New technology for the investigation of water vapor sorption–induced crystallographic form transformations of chemical compounds: a water vapor sorption gravimetry–dispersive raman spectroscopy coupling[J]. *J Pharm Sci*, 2011, 100(3): 1080–1092. DOI: [10.1002/jps.22317](https://doi.org/10.1002/jps.22317).

收稿日期: 2024 年 10 月 28 日 修回日期: 2025 年 08 月 03 日
本文编辑: 钟巧妮 李 阳