加速稳定性评估程序在奥美沙坦酯片工艺优化中的应用

田慈惠，章晓骅*，徐　丹
（南京正大天晴制药有限公司研究院，江苏南京 210046）

摘要：使用加速稳定性评估程序（ASAP）预测奥美沙坦酯（**1**）片残留水分对稳定性的影响，从而优化生产工艺。利用ASAPprime® 软件设计温度 - 湿度 - 放置时间矩阵试验，通过设置极端条件加速 **1** 的降解。再使用高效液相色谱法检测片剂中奥美沙坦酸（杂质 A）的含量，建立 **1** 的降解动力学模型，预测片剂的残留水分对稳定性的影响。结果表明，拟合的降解动力学模型中湿度因子数值较高（B>0.04），提示 **1** 片对水分敏感。根据拟合结果，调整包衣干燥时间不低于 20 min，使成品水分不超过 1.65%。稳定性试验结果显示，优化工艺后的 **1** 片在长期贮存条件［(30±2)℃、相对湿度 (65±5)%］下杂质 A 含量的实测值与模型预测值接近。该研究提示，采用 ASAP 可大幅缩短药品稳定性研究周期，为制剂的生产工艺及质量控制提供依据。

关键词：奥美沙坦酯片；加速稳定性评估程序；稳定性；残留水分；等转化时间
中图分类号：R944.1；R972^{+}.4　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2026)02-0204-07
引用：田慈惠, 章晓骅, 徐　丹. 加速稳定性评估程序在奥美沙坦酯片工艺优化中的应用[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(2): 204-210. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.02.010

Application of Accelerated Stability Assessment Program to Process Optimization of Olmesartan Medoxomil Tablets

TIAN Cihui, ZHANG Xiaohua*, XU Dan
(*Institute of Research, Nanjing Chia-Tai Tianqing Pharmaceutical Co., Ltd., Nanjing 210046*)

ABSTRACT: By using the accelerated stability assessment program (ASAP), the impact of residual moisture of olmesartan medoxomil (**1**) tablets on stability was predicted to optimize the manufacturing process. A temperature-humidity-time matrix experiment was designed using the ASAPprime® software, and the degradation rate of **1** was accelerated via short-term extreme condition experiments. The content of olmesartan acid (impurity A) was detected by HPLC, and a degradation kinetic model of **1** was established to predict the effects of different residual moisture levels on stability. The results showed that the fitted degradation kinetic model had a high humidity factor (B>0.04), indicating that **1** tablets were moisture-sensitive. Based on the modeling results, the coating drying time was adjusted to no less than 20 min to ensure that the final product moisture content did not exceed 1.65%. The measured values of impurity A in the optimal tablets stored under long-term storage conditions [(30±2)℃ and relative humidity (65±5)%] were close to the model predictions. This study suggests that the application of ASAP can significantly shorten the drug stability study period and provide a basis for process optimization and quality control in pharmaceutical formulation development.

Key Words: olmesartan medoxomil tablet; accelerated stability assessment program; stability; residual moisture; isoconversion time

在药品研发和商业化生产阶段，全周期的药品稳定性考察在时间、成本和资源上都会对企业造成重大负担。加速稳定性评估程序（accelerated stability assessment program，ASAP）通常通过约 1 个月的短期考察，研究原料药或制剂的稳定性特性，并建立 API 的降解模型，以此预测药品在贮存条件下的长期稳定性，是一种更环保的可持续稳定性研究方案[1]。ASAP 已被广泛用于含量和有关物质预测、包材筛选与设计、制剂颜色预测、溶出稳定性预测、处方工艺筛选等领域[2-3]。ASAP 还可用于支持药品注册和上市后的稳定性管理。有研究[4]报道采用 ASAP 预测低剂量片剂的货架期，并结合长期稳定性数据，确定其有效期为 3 年，该结果已通过美国、法国、英国等多个药品监管机构的审批。

ASAP 在传统的阿伦尼乌斯方程上进行了 3 处重要改进，大幅提高了产品稳定性预测的精度和速度。

首先，引入等转化原理[5]。传统的阿伦尼乌斯方程仅假设反应速率随温度升高而线性增加。但药物所处环境复杂，反应速率与温度之间可能并非简单的线性关系，需要用更复杂的模型来描述。因此，ASAP 通过等转化动力学原理重新定义了降解速率常数 k（以达到等转化点的时间的倒数表示），即在不同条件下，药物降解至相同转化程度（如杂质达到规定限度）所需的时间或速率。引入等转化原理能更好地预测非线性降解动力学的情况。

其次，建立温度修正的动力学模型，引入湿度因子 B 来增加模型预测的准确性[6]。温湿度是影响固体制剂稳定性的重要因素，而传统的阿伦尼乌斯方程［如式①所示］不反映湿度对药物的影响。ASAP 对其进行了扩展，修正后的降解动力学模型如式②所示，同时考虑到温度和湿度的独立效应，从而能更准确地预测药物在实际贮存条件下的稳定性。

$$\ln k=\ln A-\frac{E_a}{RT} \quad ①$$

$$\ln k=\ln A-\frac{E_a}{RT}+B\times RH \quad ②$$

式中：A 为碰撞频率；E_a 为反应所需的活化能；R 为气体常数，T 为温度；RH 表示相对湿度（relative humidity）。

最后，ASAPprime® 软件通过量化包材透水率、辅料引湿性等参数，预测真实贮存环境中药品在包装内的相对湿度。产品包装材料内的相对湿度会随着贮存时间延长而不断变化，并与产品达成新的动态平衡。ASAPprime® 软件内置包材透水率、辅料引湿性等特性数据库，可计算不同包材与不同产品的含水量，评估不同辅料对包材内相对湿度随时间变化的影响，进而预测各相关因素对终产品货架期的作用（https://freethinktech.com/more-asapprime-software/）。

奥美沙坦酯（olmesartan medoxomil，**1**）是日本第一三共制药株式会社于 1991 年研发的血管紧张素Ⅱ受体拮抗药，能改善心脏功能，减少心血管疾病等并发症的发生[7]。2002 年 5 月，**1** 片剂经美国 FDA 批准首次上市，同年 8 月在欧盟获准上市。

稳定性研究表明，**1** 片在贮存期间会降解产生奥美沙坦酸［杂质 A，化学名为：5-(2- 羟基丙 -2- 基)-2- 丙基 -3-[[4-[2-(2*H*- 四唑 -5- 基）苯基］苯基］甲基］咪唑 -4- 羧酸］，降解机制如图 1 所示。本文使用 ASAPprime® 软件（美国 FreeThink 公司，Version 6.0.1 版本）建立 **1** 片的降解动力学模型，预测片剂中残留水分对药品长期稳定性的影响，从而优化生产工艺并提高内控标准。

1 仪器与试药

1260 型高效液相色谱仪（美国 Agilent 公司）；IS412C 型高温恒温培养箱（重庆雅马拓科技有限公司）；HB43-S 型快速水分测定仪（瑞士 Mettler Toledo 公司）；RHTemp1000 型无线温湿度传感器（美国 MadgeTech 公司）。

1 片（南京正大天晴制药有限公司，批号 220304，规格 20 mg）；乙腈为色谱纯，其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 ASAP 设计

对 **1** 片的稳定性数据进行分析后观察到，杂质 A 在影响因素试验条件下增长较为明显（0 d，0.09%；

收稿日期：2025-04-19

作者简介：田慈惠，硕士，工程师，从事药品研发和稳定性相关研究。

通信作者：章晓骅，硕士，高级工程师，从事药物新剂型及递药系统产业化研究。

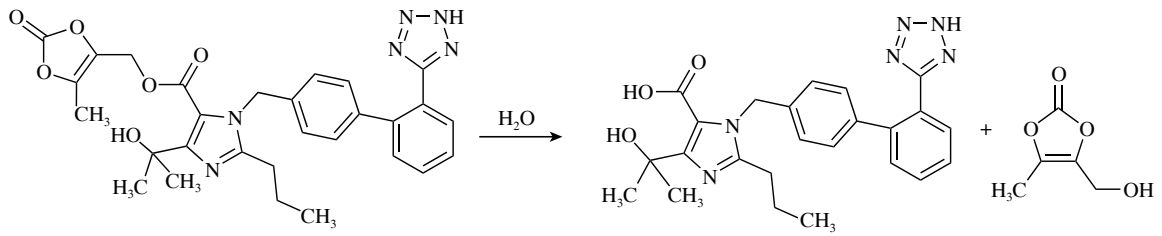


图 1　1 的水解反应

Fig.1　The Hydrolysis Reaction of **1**

高温 10 d，0.25%；高湿 10 d，0.37%）。因此，杂质 A 的生成速度可反映 **1** 片的稳定性。结合原研药品的稳定性数据，将 **1** 片中杂质 A 的限度定为 0.6%，即 ASAP 设计中的等转化限度值。

本研究使用 ASAPprime® 软件设计加速试验中温度 - 湿度 - 放置时间的组合条件，检测各条件下 **1** 片中杂质 A 的含量，从而建立 **1** 的降解动力学模型，评估制剂中残留水分对杂质 A 生成的影响。

2.2　样品放置及取样

将装有 **1** 片的西林瓶（未加盖）、无线温湿度传感器，以及盛有饱和盐水［本试验中 RH 采用氯化镁饱和溶液、碳酸钾饱和溶液、溴化钠饱和溶液、氯化钾饱和溶液（RH 分别为 29%、41%、50%、81%），以及干燥剂（0）控制］且瓶口覆盖透气布的密封瓶，共同放入广口梅森瓶内，旋紧瓶盖以确保内部处于密封状态。随后将梅森瓶置高温恒温培养箱中，按指定时间取出样品进行检测。放样全过程的温湿度变化由无线温湿度传感器实时记录，若传感器监测到实际温湿度偏离理论值（±2 ℃或 ±2% 以上），需将实际温湿度数值录入指定软件。

2.3　样品检测

按 ChP 2025 年版四部通则 0512“高效液相色谱法”测定。色谱条件：色谱柱 Waters Symmetry C_8 柱（4.6 mm×100 mm，3.5 μm）；流动相 0.015 mol/L 磷酸二氢钾溶液（pH 3.5）和乙腈（体积比 65 ∶ 35），等度洗脱；柱温 40 ℃；流速 1.4 mL/min；检测波长 250 nm；进样量 10 μL。

2.4　降解动力学模型建立

ASAPprime® 软件界面如图 2 所示。在软件的数据输入模块分别输入不同加速条件下杂质 A 的检测结果（表 1）、包装信息（药用铝箔泡罩包装）、片剂初始水分值（2.13%，快速水分仪测得值），软件会自动生成设定温湿度条件下杂质 A 的增长曲线。

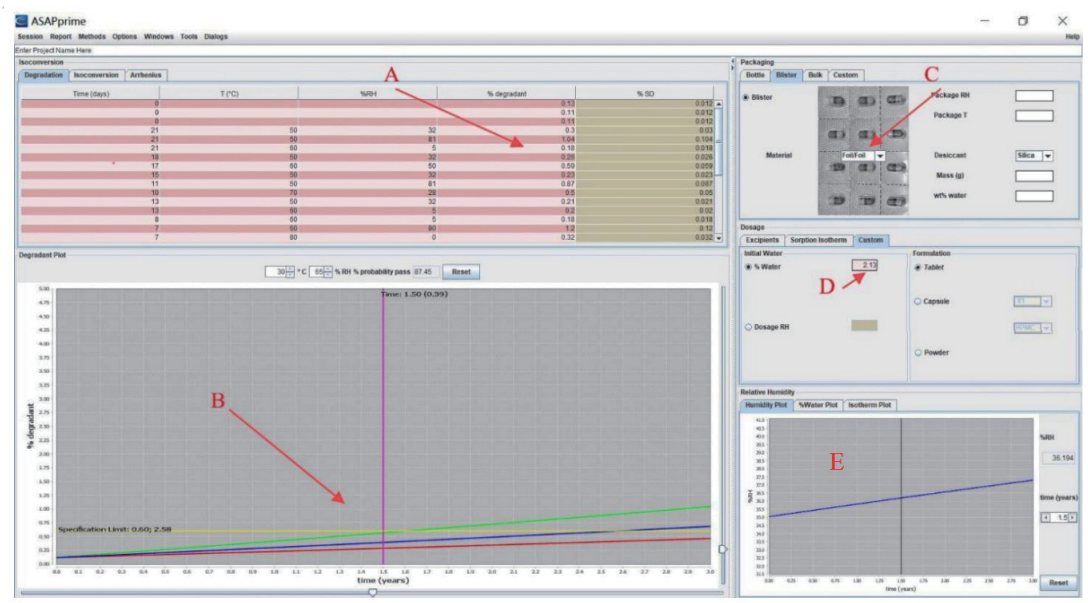
不同温湿度条件下杂质 A 的增长曲线如图 3 所示，检测数据均分布在趋势线附近，表明本模型中的等转化时间误差小，模型预测精度高 [8]。拟合模型的参数如表 2 所示。R^2 和 Q^2 分别表示模型拟合度和模型预测性能，文献 [9] 报道 $R^2 \geqslant 0.9$ 且 $Q^2 \geqslant 0.7$ 时模型的预测性能较好。本次试验中的 R^2 和 Q^2 均大于 0.9，说明建立的杂质 A 含量预测模型拟合度较好，预测可信度高。文献 [9] 报道，E_a 大于 29 kcal/mol 表示对温度较敏感，B 大于 0.04 表示对水分较敏感。本研究结果显示，杂质 A 对温度不敏感，对水分较敏感。

2.5　水分对杂质 A 的影响及片剂的长期稳定性预测

可利用 ASAPprime® 软件筛选可接受的片剂残留水分值，进而降低杂质 A 的增长速度。图 4 显示了在长期贮存条件下 **1** 片初始不同水分值对杂质 A 的影响：水分值 1.18%时，存放约 3.2 年（即模型预测的最快增长趋势曲线与杂质 A 限度的交点）杂质 A 超过限度（即 0.6%）；水分值 1.65%时，存放 2.1 年杂质 A 超过限度；水分值 2.13%时，存放 1.7 年杂质 A 超过限度。

2.6　工艺控制及稳定性预测值与实测值对比

分别检测 **1** 片制备过程中配制、总混、压片和



A—杂质 A 检测结果；B—杂质 A 增长曲线；C—包装信息；D—片剂初始含水量；E—包装内相对湿度。

图 2 ASAPprime® 软件界面图

Fig.2 Interface Diagram of ASAPprime® Software

表 1 不同加速条件下杂质 A 测定结果（*n*=3）

Tab. 1 Detection Results of Impurity A under Different Accelerated Conditions (*n*=3)

加速条件		*t*/d	杂质 A 含量/%	加速条件		*t*/d	杂质 A 含量/%	加速条件		*t*/d	杂质 A 含量/%
温度/℃	RH/%			温度/℃	RH/%			温度/℃	RH/%		
50	32	13	0.21	60	5	13	0.20	70	28	3	0.39
50	32	15	0.23	60	5	21	0.23	70	28	10	0.50
50	32	18	0.26	60	50	2	0.31	70	75	1	0.71
50	32	21	0.30	60	50	6	0.39	70	75	2	1.13
50	81	3	0.49	60	50	17	0.59	80	0	1	0.13
50	81	5	0.61	60	80	1	0.43	80	0	3	0.25
50	81	11	0.87	60	80	3	0.74	80	0	7	0.32
50	81	21	1.04	60	80	7	1.20	80	41	1	0.51
60	5	8	0.18	70	28	1	0.21	80	41	2	0.64

注：0 d 测试时杂质 A 含量为 0.12%（*n*=3）。

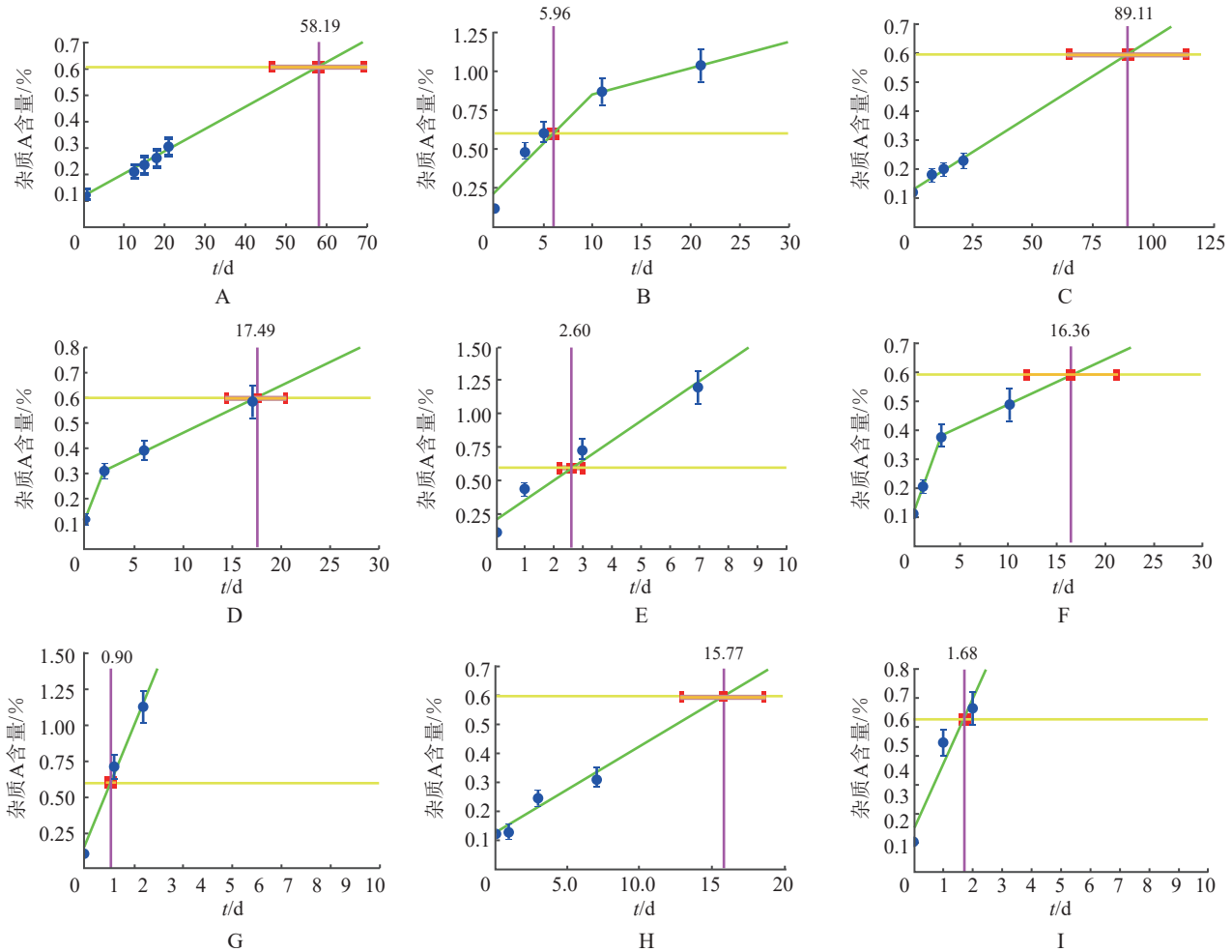
表 2 拟合模型的参数

Tab.2 Parameters of the Fitting Model

参数	拟合结果
E_a/(kcal·mol^{-1})	23.48
B	0.05
R^2	0.968
Q^2	0.942

包衣环节的物料水分值，结果如图 5A 所示。在配制、总混和压片过程中，物料水分值无明显增加且维持在较低水平。包衣时，中间体的水分明显增加，而通过延长包衣过程的干燥时间，能使 **1** 片的含水量明显下降（图 5B）。结合“**2.5**”项下结果，优化后的包衣工艺为：喷液结束后进行包衣，进风温度 50～70 ℃，片床温度 45 ℃，干燥时间不少于 20 min。并且，将成品的水分合格标准定为“不超过 1.65%”。

使用 ASAPprime® 软件预测 **1** 片［经工艺优化并增加内控标准后生产得到（水分实测值为 1.62%）］在（30±2）℃、RH（65±5）%贮存条件下的长期稳定性。结果（图 6）显示了杂质 A 含量的模型预测值（3 条虚线）与实测值（黑色标记）的对比情况，可见实测值均落在模型预测的范围内，提示在既定贮存

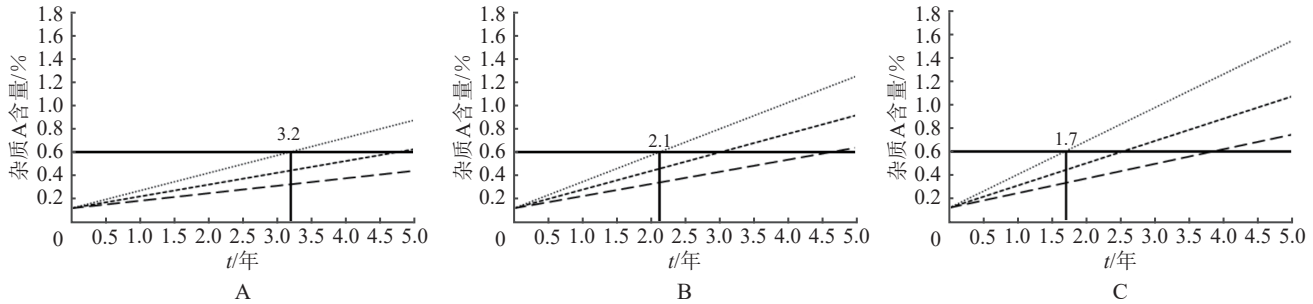


A—50 ℃ /RH 32%；B—50 ℃ /RH 81%；C—60 ℃ /RH 5%；D—60 ℃ /RH 50%；E—60 ℃ /RH 80%；F—70 ℃ /RH 28%；G—70 ℃ /RH 75%；H—80 ℃ /RH 0；I—80 ℃ /RH 41%。

斜线为杂质 A 增长的趋势线；圆点为杂质 A 实测含量值；竖线为等转化时间；横线为杂质 A 限度。

图 3　不同温度和湿度条件下杂质 A 的增长曲线

Fig. 3　Growth Curves of Impurity A under Different Temperature and Humidity Conditions

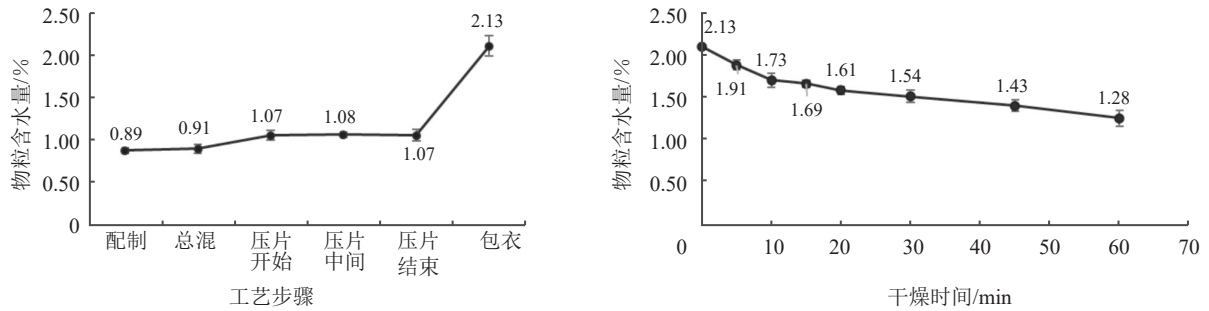


A—初始水分值 1.18%；B—初始水分值 1.65%；C—初始水分值 2.13%。

┅┅—模型预测的最快增长趋势；╍╍╍—模型预测的平均增长趋势；━ ━—模型预测的最慢增长趋势。

图 4　片剂残留水分对杂质 A 增长速度的影响

Fig. 4　Impact of Residual Moisture in Tablets on the Growth Rate of Impurity A

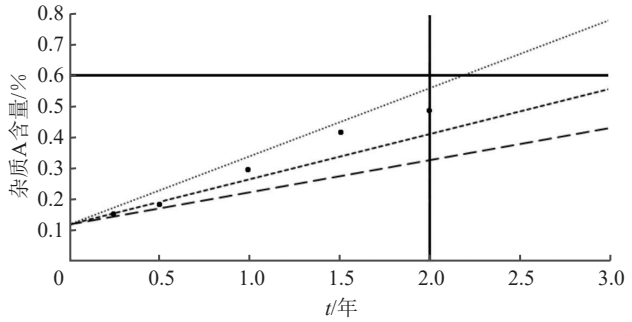


A—生产阶段；B—包衣干燥阶段。

图 5　制剂工艺中物料的水分（*n*=3）

Fig.5　Moisture Content of Materials in the Formulation Process (*n*=3)

条件下存放 2 年，杂质 A 含量未超限，进一步验证了 ASAPprime® 软件建立的 **1** 降解动力学模型的可靠性和预测的精准性。



┅┅一模型预测最快增长趋势；▬▬一模型预测的平均增长趋势；▬▬一模型预测的最慢增长趋势；●—实测值。

图 6　杂质 A 预测值与实测值的对比

Fig.6　Comparison of Predicted and Actual Values of Impurity A

3　讨论

前期在原辅料相容性研究中，未观察到 **1** 片辅料的性状发生变化，且有关物质未明显增加（杂质 A 未检出），可认为辅料与药物相容性良好。因此，本文着重研究 **1** 的降解稳定性及制剂工艺的控制。

ASAP 的核心理念是通过检测并计算药品在剧烈的温湿度条件下 API 的降解速率，从而在较短时间内获得药物的降解动力学数据。这些数据可用于建立降解动力学模型，并预测药物在实际贮存条件下的稳定性。基于此，本研究对 **1** 片进行了为期约 1 个月的加速稳定性试验，使用 ASAPprime® 软件建立了杂质 A 含量增长模型。所得的模型参数 *B* 数值较高，提示药物对水分敏感。**1** 分子中含有酯键，易水解产生杂质 A 及其他相关杂质，且湿度和温度升高会显著加快反应速率[10]。本研究结果与文献[10]报道结论一致，表明用 ASAPprime® 软件建立的模型预测准确度高。因此，有必要严格控制 **1** 片的水分，降低杂质 A 的生成速率。

控制制剂水分主要有 2 种方式。一是改善包装，阻隔外界水分的渗入；二是增强生产过程中对 **1** 片水分的控制，从而降低杂质 A 在目标贮存条件下的生成速度。**1** 片已采用阻隔外界水分能力较强的药用铝箔泡罩包装，因此考察了第 2 种方式。包衣前物料中的水分主要来源于原辅料和空气中的水分。如图 5A 所示，在 **1** 片的配制工序中，原辅料混合物引湿增重小于 0.2%，几乎无引湿性，提示此过程中物料不会吸收环境中的水分。包衣时物料的水分主要来源于包衣液。对于需要控制水分的片剂产品，通常在生产中增加包衣后干燥工序。ASAPprime® 软件的拟合结果为本次研究的水分控制提供了依据。优化生产工艺后得到的 **1** 片，在 (30±2) ℃、RH (65±5) % 的长期贮存条件下显示出良好的稳定性，杂质 A 的实测值均在模型预测的范围内。后续还可继续采用该法考察其他杂质的增长情况，为片剂生产工艺的持续改进提供数据支撑。本研究也可为同类易水解药物的稳定性研究提供可借鉴的技术思路。

参考文献：

[1] CHATTERJEE B, STEINER R, KAUL G. Industry perspective – what does industry need to accelerate drug product and process development?[J]. *Pharm Res*, 2024, **41**(1): 7-11.

[2] LEON A S, WATERMAN K C, WANG G, *et al*. Accelerated stability modeling of recrystallization from amorphous solid dispersions: a griseofulvin/HPMC-AS case study [J]. *Int J Pharm*, 2024, **657**: 124189.

[3] LEGRAND P, GAHOUAL R, HOUZÉ P, *et al*. Accelerated stability assessment program to predict long-term stability of drugs: application to ascorbic acid and to a cyclic hexapeptide [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2021, **22**(7): 234.

[4] McMAHON M, WILLIAMS H, DEBIE E, *et al*. Utilization of risk-based predictive stability within regulatory submissions; industry's experience [J]. *AAPS Open*, 2020, **6**(1): 1-11.

[5] KAIRER A, FENG S, STELLA V J, *et al*. Non-isothermal stability by linear heating: a fast method for preformulation stability screening of drugs at the discovery and development interface [J]. *AAPS Open*, 2017, **3**(1): 2-15.

[6] WILLIAMS H. Predictive stability testing utilizing accelerated stability assessment program (ASAP) studies [M]// BAJAJ S, SINGH S. Methods for stability testing of pharmaceuticals. Methods in pharmacology and toxicology. New Jersey: Humana Press, 2018.

[7] 裴剑楠, 张晓红. 奥美沙坦酯联合拉贝洛尔治疗原发性高血压的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2025, **40**(2): 369-374.

[8] 徐扬洋, 章晓骅, 徐　丹. 加速稳定性评估程序在达比加群酯胶囊稳定性研究中的应用[J]. 中国处方药, 2024, **22**(3): 46-50.

[9] 张亚茹, 章晓骅, 徐　丹. 基于降解动力学模型的奥贝胆酸片稳定性评估[J]. 今日药学, 2022, **32**(7): 520-524.

[10] 鲁科明, 郜秋果, 王丹津. 一种提高奥美沙坦酯片稳定性的控制方法: 中国, 114632066 A [P]. 2022-06-17.

广告索引

封二：《中国医药工业杂志》征订信息

封底：中国医药工业信息中心

封三：鲁南厚普制药有限公司

160、214 页：公益广告