

原料药及制剂强制降解试验规范研究方案设计与实践

吕敏媛 竺汇上

浙江医药股份有限公司新昌制药厂，浙江绍兴，312500；

摘要：强制降解试验作为药品研发与质量控制的关键环节，通过模拟极端条件下药物的降解行为，为评估药物稳定性、识别降解产物、验证分析方法提供科学依据。本文基于药品监管要求与实践经验，系统阐述了原料药及制剂强制降解试验规范研究方案的设计原则、核心要素与实施流程，包括试验样品选择、降解条件设置、标准化操作步骤及结果评价体系，并结合实践案例分析了方案的可行性与应用价值，旨在为药物强制降解试验的规范化开展提供参考，保障试验质量与数据可靠性，助力药品质量控制与监管合规。

关键词：原料药；制剂；强制降解试验；方案设计；稳定性研究；质量控制

DOI：10.69979/3041-0673.26.01.025

引言

药品稳定性是保障其有效性与安全性的核心要素，而强制降解试验作为稳定性研究的重要组成部分，通过在极端条件下加速药物降解，可快速揭示药物的内在稳定性特征、降解途径及潜在风险。随着药品监管要求的日益严格，强制降解试验的规范化程度直接影响试验结果的科学性与可靠性，其研究数据不仅为处方工艺优化、包装材料选择、储存条件确定提供支撑，更对分析方法的稳定性指示性验证及药品质量标准制定具有关键意义。本文结合实践经验，从方案设计、试验实施到结果评价，系统构建原料药及制剂强制降解试验的规范化研究体系，为药物研发与生产企业提供可操作性的技术指导。

1 强制降解试验的意义与规范设计的必要性

1.1 强制降解试验的意义

强制降解试验通过在严苛条件下处理原料药和制剂，考察其在酸、碱、氧化、高温、高湿、光照等条件下的稳定性，意义重大。它能明确药物对上述因素的敏感性，为储存、运输提供参考，避免环境因素导致质量下降；识别降解产物，助力了解降解途径和分子稳定性，为药物结构优化、处方改进提供方向；论证分析方法的稳定性指示性，保障质量检测可靠；还能为处方工艺设计、包装材料选择、储存条件确定等提供参考，提升药物质量和安全性^[1]。

1.2 规范方案设计的必要性

非标准化的试验方案可能导致降解程度失控（如过度降解产生二次产物或降解不足无法反映风险）、样品

代表性不足、数据重现性差等问题，直接影响试验结论的可靠性。规范设计方案可确保：试验条件与降解程度的可控性，避免因参数差异导致的结果偏差；试验数据的科学性与可比性，满足药品监管机构对数据溯源性与规范性的要求；研究效率的提升，减少重复试验与资源浪费，为药物研发周期缩短提供保障。

2 试验设计

2.1 试验样品的选择标准

在强制降解试验研究中，样品的代表性是确保试验结果准确性和可靠性的关键因素。通常情况下，应采用中试规模批次的样品或商业化规模批次的样品进行试验。若采用中试规模样品，其合成路线、处方及生产工艺应与商业化生产的产品一致，或与商业化生产产品的关键工艺步骤保持一致，同时试验样品的质量应与商业化生产产品的质量相当。一般而言，仅需使用1个批次的样品进行试验。但如果试验结果不明确或存在疑问，为了保证试验结论的可靠性，可使用多个不同批次的样品进行强制降解试验^[2]。

2.2 试验的一般要求

强制降解试验需要在特定的条件下进行，以充分考察药物的降解情况。试验条件主要包括温度、湿度、氧化、光照等因素的影响。其中，高温试验通常采用高于加速试验温度10℃以上的条件，如50℃、60℃等；高湿试验一般采用相对湿度75%或更高的条件，如92.5%RH等；光照试验的总照度不低于 $1.2 \times 10^6 \text{Lux} \cdot \text{hr}$ ，近紫外能量不低于 $200 \text{w} \cdot \text{hr}/\text{m}^2$ 。此外，对于原料药，还应评估其在溶液或混悬液状态时，在较宽pH值范围内对水解

的敏感程度。具体的研究条件可根据产品特性或相关文献进行设计，各条件下的试验变量包括但不限于温度、湿度、照度、放置时间、酸/碱/氧化的基质和浓度等。为了获得更全面的试验结果，也可设置梯度式或矩阵式的试验条件组合。在试验过程中，需要将主峰降解程度控制在5%~20%范围内，其中在验证方法专属性时，控制在约5%~10%为宜，这样可以有效防止二次降解的产生。同时，如果已经证明在强制降解试验条件下产生的某些降解产物不会在加速或长期放置条件下形成，则不必对该降解产物进行专门检查^[3]。

2.3 高温、高湿、光照破坏条件

温度，将固体样品置于50℃~90℃的烘箱中，液体样品置于50℃~90℃的水浴中，一般放置15天。

湿度，将样品置于湿度为75%RH或92.5%RH条件下，一般放置15天。

光照：

固体原料药，置于敞口容器中，均匀分散放置，厚度一般不超过3mm（疏松原料药厚度可适当略高），必要时加盖保护。液体原料药，应放在化学惰性的容器中。固体制剂，去除外包装及内包装。液体制剂，去除外包

装袋内包装。

暴露在总照度不低于 $1.2 \times 10^6 \text{ Lux} \cdot \text{hr}$ ，近紫外能量不低于 $200 \text{ W} \cdot \text{hr}/\text{m}^2$ 的条件下。在进行高温、高湿、光照破坏试验时，有多项注意事项。首先，表中所列的温度、湿度、光照破坏条件需结合产品特性设置，并根据对应条件下产品降解程度是否达到预期进行适当调整，如调整温度、湿度、光照的条件，或必要时将两种或多种条件进行联合考察，或适当延长试验时间，但一般不超过30天。其次，温度、湿度、光照的条件需经必要的校验，以确保试验条件的准确性。

另外，在光照条件下应对温度进行适当控制，以减少局部温度升高对样品的影响，或在相同环境中增加经遮光保护的对照样品，以确认产品对光的影响。在温度、湿度、光照条件下，一般在5天、10天、15天取样分析。对于液体制剂，在湿度条件下考察不是必需的。

2.4 试验条件的规范化设计

根据药物理化性质，设计梯度化的降解条件，确保降解程度控制在5%~20%（方法验证时宜控制在5%~10%），避免二次降解。具体条件设计如下表1所示：

表 1：原料药及制剂强制降解试验条件设计规范

降解类型	核心参数设置	操作要点
酸降解	酸浓度：0.1~1mol/L（如盐酸、硫酸）；温度：室温~60℃；时间：1~7天	反应后需中和至中性，同步进行空白试验（排除酸基质干扰）
碱降解	碱浓度：0.1~1mol/L（如氢氧化钠）；温度：室温~60℃；时间：1~7天	反应后需中和至中性，空白试验需匹配碱基质
氧化降解	氧化剂：3%~30% 过氧化氢；温度：室温~40℃；时间：1~24小时	控制氧化强度，避免过度降解（如气泡过多导致样品损失）
高温降解	温度：50℃、60℃（高于加速试验温度10℃以上）；时间：5~30天	固体样品采用烘箱，液体样品采用水浴，需控制湿度影响
高湿降解	相对湿度：75%RH或92.5%RH；温度：室温~40℃；时间：5~30天	固体样品需敞口放置，液体样品可豁免（因溶剂影响）
光照降解	总照度 $\geq 1.2 \times 10^6 \text{ Lux} \cdot \text{hr}$ ，近紫外能量 $\geq 200 \text{ W} \cdot \text{hr}/\text{m}^2$ ；时间：5~15天	固体样品厚度 $\leq 3\text{mm}$ ，制剂需去除外包装，设置遮光对照排除温度干扰

3 标准化试验流程与实施要点

3.1 试验前准备

样品信息确认，记录样品批次、生产规模、处方工艺与质量指标，确保与商业化产品一致性；分析方法验证，采用拟用于稳定性研究的分析方法（首选HPLC），验证其对主峰与降解产物的分离度（ ≥ 1.5 ）峰纯度（如二极管阵列检测器纯度因子 ≥ 990 ）及定量准确性；探索性试验（可选），对未知稳定性特征的样品，先通过梯度条件（如不同酸浓度、温度）预试验，确定正式试

验的关键参数（如最佳降解时间），避免因条件不当导致结果无效^[4]。

3.2 正式试验实施

样品处理，按试验设计条件进行样品暴露（如高温烘箱放置、酸碱溶液浸泡），定期取样（如5天、10天、15天），处理后立即终止降解反应（如氧化试验加抗氧剂）；空白对照设置，所有降解条件均需同步进行空白试验（如酸/碱溶剂、氧化介质），排除基质干扰对结果的影响；平行试验控制，每个降解条件至少设置

2份平行样品,减少操作误差,确保数据重现性^[5]。

3.3 关键考察指标与计算方法

3.3.1 降解程度

计算公式为:

$$\text{降解程度} \left(= \frac{|X_1 - X_2|}{X_1} \times 100\% \right)$$

其中, X_1 为未降解样品主峰含量, X_2 为降解后样品主峰含量。

3.3.2 质量平衡

评估降解产物与主峰的总量守恒,采用面积归一化法或外标法计算,要求在90%~110%范围内,若失衡需分析原因(如挥发性降解产物未检出);

3.3.3 杂质谱分析

记录新增降解产物的保留时间、峰面积及相对含量,对含量超过鉴定限的杂质进行结构解析(如LC-MS/MS)。

4 结果评价与报告规范

4.1 结果评价要点

敏感性分析,汇总各条件下的降解程度,明确药物对酸/碱/光/热等因素的敏感等级(如“对强碱极敏感,5天降解率达18%”);降解途径推断,结合降解产物结构与生成条件,推导可能的化学反应机制(如酯类药物在酸性条件下的水解路径);分析方法适用性:判断主峰与降解产物的分离效果,确认方法是否满足稳定性指示要求,若存在共流出峰需优化色谱条件;实践指导建议,根据试验结果提出针对性建议,如“因对光敏感,制剂应采用棕色玻璃包装”“建议处方中添加0.1%抗氧化剂抑制氧化降解”。

4.2 报告规范化要求

试验报告需包含:

(1) 试验方案唯一编号、人员签字(起草人/审核人/批准人)及版本信息;

(2) 样品与设备信息(如样品批次、HPLC型号)、试验条件与参数(如酸浓度、光照强度);

(3) 原始数据汇总(如降解程度、质量平衡、峰纯度表格)及关键图谱(如降解前后的HPLC色谱图);

(4) 偏差分析(如降解程度超出预期范围的原因)与结论,确保数据可追溯、结论可验证。

5 实践案例分析

以某口服固体剂(片剂)为例,其强制降解试验结果显示:

(1) 酸降解,0.1mol/L盐酸、60℃条件下10天,主峰降解12%,生成2个主要降解产物(经LC-MS确认为脱羧产物);

(2) 光照降解,4500Lux条件下15天,降解率8%,需采用遮光铝塑包装;

(3) 高温高湿,60℃/92.5%RH条件下15天,降解5%,但片剂吸湿增重3%,提示需优化包衣防潮性能。

通过规范试验方案,该结果直接用于处方中包衣材料的调整与包装形式的确定,确保产品在有效期内的稳定性。

6 结束语

综上所述,原料药及制剂强制降解试验的规范化方案设计是保障试验质量的核心,需从样品选择、条件设置、流程控制到结果评价全流程贯彻标准化原则。通过科学设计试验参数、严格控制降解程度、系统分析数据关联性,可充分发挥强制降解试验在药物稳定性研究中的支撑作用,为药品研发、生产及质量控制提供可靠依据。未来,随着分析技术的发展(如实时在线监测系统),强制降解试验的效率与精准度将进一步提升,但规范化与合规性始终是试验设计的首要原则,助力药品行业高质量发展与患者用药安全保障。

参考文献

[1] 马骏威,刘涓,刘永辉,等.强制降解试验在药物研发中的应用[J].中国现代应用药学,2020,37(14):177-182. DOI:10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.14.023.

[2] MAHESWARAN R. FDA perspectives: scientific considerations of forced degradation studies in ANDA submissions

[3] ICH. Q1A: Stability Testing Of New Drug Substances And Products

[4] ICH. Q1B: Stability Testing: Light Testing Of New Drug Substances And Products

[5] 化学药物(原料药和制剂)稳定性研究技术指导原则(修订)

作者简介:吕敏媛(1991.01—)女,汉,浙江新昌,本科,工程师,研究方向:医药工程。