

T/ACCEM

团 体 标 准

T/ACCEM XXXX—XXXX

更昔洛韦冻干制剂的生产工艺技术规范

Technical specifications for the production process of ganciclovir

征求意见稿

XXXX—XX—XX 发布

XXXX—XX—XX 实施

中国商业企业管理协会 发 布

前 言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由武汉九州钰民医药科技有限公司提出。

本文件由中国商业企业管理协会归口。

本文件起草单位：武汉九州钰民医药科技有限公司、XXX、XXX。

本文件主要起草人：XXX、XXX、XXX。

更昔洛韦的生产工艺技术规范

1 范围

本文件规定了更昔洛韦的制作工艺、质量控制以及生产记录与文件管理的要求。
本文件适用于注射用更昔洛韦原料的生产与质量控制。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

JJF 1070 定量包装商品净含量计量检验规则

定量包装商品计量监督管理办法 国家市场监督管理总局令（第70号令）

中华人民共和国药典（2020版）四部

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

充氮保护 nitrogen filling protection

注射用更昔洛韦原料制作工艺中，为防止溶液产生的碳酸与更昔洛韦溶液产生酸碱中和反应，对制剂产品的含量和杂质控制产生不良影响，采用充氮气的方式隔离空气中的二氧化碳，保证配液过程中产品的含量不降低、不产生相关的杂质。

4 制作工艺

4.1 工艺概述

4.1.1 在充入氮气的情况下，取约 80%处方量的原辅料，注入 50℃~60℃保温的水。

4.1.2 加入处方量氢氧化钠搅拌使溶解。

4.1.3 加入处方量的更昔洛韦，搅拌使溶解。

4.1.4 降温至 20℃~30℃，用 1 mol/L 的氢氧化钠溶液调节药液 pH 值至 11.3~11.7，加注射用水至全量。

4.1.5 药液经过滤、灌装后冷冻干燥，再充氮压塞、轧盖，再经检验合格后入库。

4.2 工艺流程

工艺流程如图1所示。

4.3 环境要求

4.3.1 制作环境应符合中华人民共和国药典（2020版）四部 9205 的要求。

4.3.2 环境温度：20℃~30℃。

4.3.3 相对湿度：≤50%。

4.4 原料与辅料准备

4.4.1 原辅料清洗与灭菌

4.4.1.1 胶塞

用于密封西林瓶，在使用前进行高温灭菌处理。

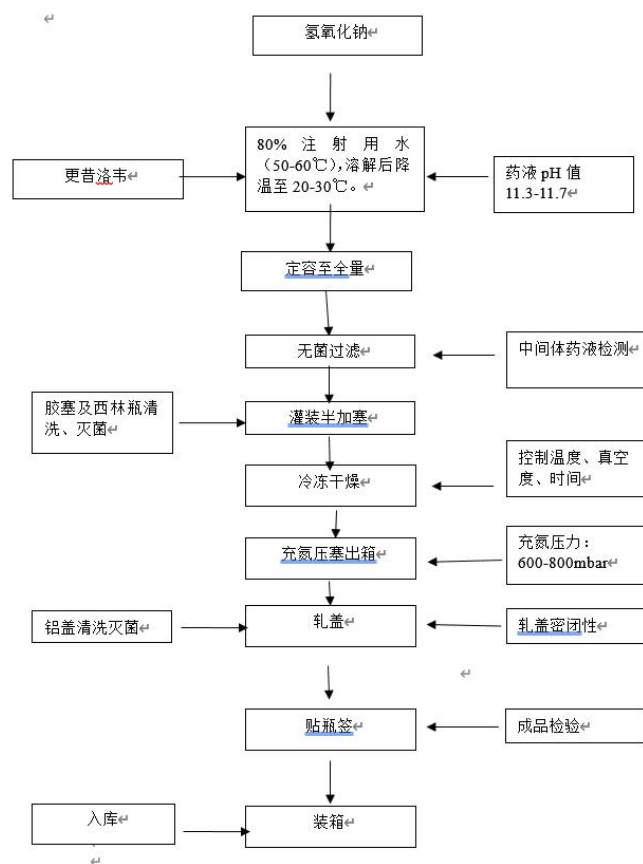


图 1 制作工艺流程图

4.4.1.2 西林瓶

容纳药物液体的玻璃瓶，需要进行清洗、灭菌。

4.4.1.3 铝塑组合盖

用于密封药瓶，在使用前同样需要灭菌处理，避免污染。

4.4.1.4 配置过滤系统

应确保无菌操作，采用无菌滤芯进行过滤，避免药液在制备过程中受到污染。

4.4.2 称量

准确称量所需量，精确至0.01g。

4.5 药液配制

4.5.1 配制温度与溶解

取处方量约8.0%注射用水，温度调整至50℃至60℃之间。将的氢氧化钠与更昔洛韦依次加入水中，搅拌至完全溶解，确保药物完全溶解并无固体残留。

4.5.2 降温至适宜温度

配制完成后，药液需降温至20℃至30℃。

4.5.3 pH 值调节

用1mol/L氢氧化钠溶液调整药液的pH值至11.3至11.7之间。

4.5.4 定容

药液经过降温与pH值调整后，进行定容操作，确保最终药液的体积和浓度符合生产配方要求。

5 过滤与灌装

5.1 过滤要求

5.1.1 药液在灌装前达到无菌标准。

5.1.2 药液经 0.22 μm 聚醚砜滤芯进行过滤。

5.2 灌装要求

5.2.1 0.5 g 规格

每瓶药液灌装3mL。净含量应符合定量包装商品计量监督管理办法的规定，并按JJF 1070检验。

5.2.2 0.25 g 规格

每瓶药液灌装1.5mL。净含量应符合定量包装商品计量监督管理办法的规定，并按JJF 1070检验。

6 冷冻干燥

6.1 0.5g 规格冻干程序

6.1.1 预冻

6.1.1.1 进料前开启冻干机，样品室温进箱，进箱结束后将冻干门关闭，开启冻干程序。

6.1.1.2 设置搁板温度-45 $^{\circ}\text{C}$ ，1 h 内降至设置温度并保持 3 h。

6.1.2 升华干燥

升华干燥按如下程序执行：

- 1) 冷凝器至-50 $^{\circ}\text{C}$ 以下，开启真空泵，抽真空至 10 Pa 或以下，开始加热；
- 2) 设置搁板温度-20 $^{\circ}\text{C}$ ，1 h 升至，抽真空不掺气；
- 3) 设置搁板温度-10 $^{\circ}\text{C}$ ，5 h 升至，保持 5 h，抽真空不掺气；
- 4) 设置搁板温度-2 $^{\circ}\text{C}$ ，20 h 升至，保持 5 h，抽真空不掺气；
- 5) 设置搁板温度 5 $^{\circ}\text{C}$ ，2 h 升至，抽真空不掺气。

6.1.3 解析干燥

解析干燥按如下程序执行：

- 1) 设置搁板温度 10 $^{\circ}\text{C}$ ，2 h 升至，抽真空不掺气；
- 2) 设置搁板温度 55 $^{\circ}\text{C}$ ，3 h 升至，保持 8 h，抽真空不掺气。

6.2 0.25g 规格冻干程序

6.2.1 预冻

6.2.1.1 进料前开启冻干机，样品室温进箱，进箱结束后将冻干门关闭，开启冻干程序。

6.2.1.2 设置搁板温度-45 $^{\circ}\text{C}$ ，1 h 降至，保持 3 h。

6.2.2 升华干燥

升华干燥按如下程序执行：

- 1) 冷凝器至-50 $^{\circ}\text{C}$ 以下，开启真空泵，抽真空至 10 Pa 或以下，开始加热；
- 2) 设置搁板温度-20 $^{\circ}\text{C}$ ，1 h 升至，抽真空不掺气；
- 3) 设置搁板温度-10 $^{\circ}\text{C}$ ，6 h 升至，保持 6 h，抽真空不掺气；

- 4) 设置搁板温度-2℃，12 h 升至，保持 2 h，抽真空不掺气；
- 5) 设置搁板温度 5℃，1.5 h 升至，抽真空不掺气。

6.2.3 解析干燥

解析干燥按如下程序执行：

- 1) 设置搁板温度 10℃，1.5 h 升至，抽真空不掺气；
- 2) 设置搁板温度 55℃，2 h 升至，保持 6 h，抽真空不掺气。

7 后处理

7.1 充氮与压塞

药瓶在充氮条件下，压力控制在600 mbar至800 mbar之间，以确保瓶内环境稳定，避免氧化反应。压塞时要确保气体和药液不发生交叉污染。

7.2 铝盖处理

使用灭菌设备对铝盖进行高温灭菌，确保无菌性。铝盖与瓶口完全契合，确保药物密封无泄漏。

7.3 轧盖与包装

经过质量检验合格后，对药品进行轧盖操作，确保包装严密。最终成品进行检验，并合格后包装入库。

8 质量控制

8.1 外观

样品均为白色冻干块状物，无萎缩。

8.2 理化指标

理化指标应符合表1的规定。

表 1 理化指标

项目	指标
水分含量，%	≤3.0
更昔洛韦含量，%	
杂质，%	≤0.233
总杂质，%	≤0.233
最大单杂	未检出

9 检验方法

9.1 外观

目测

9.2 水分

9.2.1 费休氏试液的标定

精密称取纯化水10 mg~30 mg，置干燥的具塞锥形瓶中，加入到无水甲醇-甲酰胺（1:1）适量，在避免空气中水分侵入的条件下，用水分测定仪直接标定。按公式（1）计算：

$$F = \frac{W}{A} \dots\dots\dots (1)$$

式中：

F——每1 mL费休氏试液相当于水的重量，mg；

W——称取纯化水的重量，mg；

A——滴定所消耗费休氏试液的体积，mL。

9.2.2 水分测定

在避免空气中水分侵入的条件下，精密称量样品0.5g，通过加料孔加入滴定池中，用无水甲醇-甲酰胺（1:1）混合溶液溶解，再用水分测定仪进行测定，按公式（2）计算：

$$H = \frac{A \times F}{W} \times 100\% \quad (2)$$

式中：

H——样品中水分含量，%；

A——试验所消耗费休氏试液的体积，mL；

F——每1 mL费休氏试液相当于水的重量，mg；

W——样品质量，mg。

9.3 更昔洛韦含量测定

9.3.1 方法概述

取更昔洛韦对照品与次黄嘌呤对照品各适量，加水溶解并稀释制成每1 mL中约含更昔洛韦0.05 mg和次黄嘌呤0.015 mg的溶液，取20 μL注入液相色谱仪，记录色谱图，次黄嘌呤与更昔洛韦的分离度应大于3.0，更昔洛韦峰的拖尾因子应小于2.0。

9.3.2 色谱试验条件

9.3.2.1 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂。

9.3.2.2 以磷酸二氢铵溶液（取磷酸二氢铵约1.38 g，加水500 mL，加磷酸1.2 mL，用水稀释至1000 mL）为流动相。

9.3.2.3 检测波长为254 nm。

9.3.3 试验方法

取样品5瓶，加水溶解并定量稀释制成每1 mL中约含更昔洛韦0.05 mg的溶液，精密量取20 μL，注入液相色谱仪，记录色谱图；另取更昔洛韦对照品，精密称定，加水溶解并定量稀释制成每1 mL中约含0.05 mg的溶液，同法测定，按外标法以峰面积计算。

9.4 杂质测定

9.4.1 色谱试验条件同9.3.2。

9.4.2 取本品1瓶，用少量水使分散，并用水分次转移至100 mL量瓶中，加水溶解并稀释至刻度，摇匀。

9.4.3 精密量取适量稀释液，用流动相定量稀释制成每1 mL中约含更昔洛韦0.3 mg的溶液，作为供试品溶液。

9.4.4 精密量取1 mL，置50 mL量瓶中，用流动相稀释至刻度，摇匀。

9.4.5 精密量取1 mL，置10 mL量瓶中，用流动相稀释至刻度，摇匀，作为对照溶液。

9.4.6 取鸟嘌呤对照品约10 mg，精密称定，置200 mL量瓶中，加稀盐酸12 mL及水90 mL，超声使溶解并用水稀释至刻度，摇匀。

9.4.7 精密量取适量，用流动相定量稀释制成每1 mL中约含3 μg的溶液，作为对照品溶液。

9.4.8 对照溶液含量测定项下的色谱条件为精密量取供试品溶液、对照溶液与对照品溶液各20 μL，分别注入液相色谱仪，记录色谱图至更昔洛韦主峰保留时间的3倍。

9.4.9 供试品溶液色谱图中如有与对照品溶液色谱图中鸟嘌呤峰保留时间一致的峰，按外标法以峰面积计算，不得过1.0%，其它单个杂质峰面积不得大于对照溶液主峰面积（0.2%），杂质总量不得过1.0%。

10 生产记录与文件管理

10.1 生产记录要求

10.1.1 生产过程中应建立完善的生产记录制度，对各环节的生产操作进行详细记录，生产记录表格参见附录 A，生产记录应包括以下内容：

- 原辅料称量记录：原辅料名称、规格、批号、称量量、称量人、复核人、称量时间等；
- 配液记录：配液时间、配液温度、pH 值调节过程及结果、搅拌时间和速度、定容体积等；
- 过滤灌装记录：过滤时间、滤膜使用情况、灌装规格、灌装数量、灌装过程中的异常情况；
- 冻干记录：冻干时间、冻干曲线各阶段的实际参数（温度、时间、真空度）、冻干过程中的设备运行情况及异常处理等；
- 后处理记录：充氮压塞时间、充氮压力、铝盖清洗灭菌记录、轧盖时间、轧盖密闭性检测结果、成品检验记录等；
- 包装记录：贴瓶签和装箱的时间、操作人员、瓶签和包装材料的使用情况等。

10.1.2 生产记录应使用钢笔或签字笔填写，字迹清晰、内容真实、数据准确，不得随意涂改。如有错误，应采用划线更正法进行更正，并由更正人签字确认。

10.1.3 生产记录应按照批次进行整理归档，保存期限不少于药品有效期后 10 年。

10.2 文件管理

建立文件管理系统，对与注射用更昔洛韦制作工艺相关的文件进行有效管理。文件管理应包括以下环节：

- 文件起草：由熟悉工艺和相关法规要求的人员起草文件，确保文件内容准确、完整、可操作性强；
- 文件审核：文件起草完成后，应组织相关部门（如质量控制部门、生产部门、工程部门等）进行审核，审核内容包括文件的合理性、准确性、与法规的符合性等；
- 文件批准：审核通过的文件应由授权人员进行批准，批准人应确保文件符合企业的质量方针和生产要求；
- 文件发放：文件批准后，应按照规定的发放范围进行发放，确保相关人员能够及时获取最新有效的文件。发放文件时，应进行登记，记录文件名称、版本号、发放日期、接收人等信息；
- 文件使用：使用文件的人员应严格按照文件规定的操作流程进行操作，不得擅自更改文件内容。在使用过程中，如发现文件存在问题，应及时反馈给文件管理部门；
- 文件修订：根据法规变更、工艺改进、设备更新等情况，及时对文件进行修订。修订后的文件应重新进行审核、批准和发放；
- 文件作废：对于已被新版本替代或不再适用的文件，应及时进行作废处理，并确保作废文件不再被使用。作废文件应进行标识和归档保存，保存期限不少于 6 年。

附 录 A
(资料性)
生产记录表格

A. 1 原料称量记录表

表 A. 1 原料称量记录

品 名		规格		产品批号		批量	
原料名称	称量次数	1	2	3	4	5	合计
	原料批号						
	皮重, g						
	毛重, g						
	净重, g						
	原料批号						
	皮重, g						
	毛重, g						
	净重, g						
	原料批号						
	皮重, g						
	毛重, g						
	净重, g						
	原料批号						
	皮重, g						
	毛重, g						
	净重, g						
操作人:				复核人:			
年 月 日				年 月 日			

A. 2 辅料称量记录表

表 A. 2 辅料称量记录表

品名		规格		产品批号		批量	
物料名称	称量次数	1	2	3	4	5	合计
	皮重, g						
	毛重, g						
	净重, g						
	皮重, g						
	毛重, g						
	净重, g						
	皮重, g						
	毛重, g						
	净重, g						
	皮重, g						
	毛重, g						
	净重, g						
	皮重, g						
	毛重, g						
	净重, g						
	皮重, g						
	毛重, g						
	净重, g						
操作人:			复核人:				
年 月 日			年 月 日				

A.3 配料记录

表 A.3 注射用更昔洛韦配料记录

批号		规格			
批量		日期			
操作要求： 1、称量前仔细检查领取的原辅料的品名、批号、湿品含量并记录。 2、取处方量80%的注射用水（水温控制在55℃±5℃），充入氮气，加入处方量氢氧化钠搅拌至少6 min，至完全溶解。待药液温度降至55℃±5℃时加入处方量的更昔洛韦，搅拌循环至少15 min，至完全溶解。加入适量1 mol/L的氢氧化钠溶液或1 mol/L的盐酸溶液调节pH值，（0.25 g规格调节pH值至11.1~11.5；0.5 g规格调节pH值至11.3~11.7），加注射用水定容至全量（0.25 g规格药液密度1.04g/mL；0.5 g规格药液密度1.078 g/mL），搅拌循环至少20 min，至完全混匀。					
计算					
品名	处方量, g	理论称量, g	含量	物料批号	物料生产厂家
更昔洛韦					
氢氧化钠					
1 mol/L氢氧化钠溶液					
1 mol/L的盐酸溶液					
药液密度, g/mL			配制溶液理论总重量, kg		
计算人	年 月 日		复核人	年 月 日	
药液配制开始时间	年 月 日		药液配制结束时间	年 月 日	
操作步骤					
1、在 配液罐内装入 kg注射用水，水温 ℃。					
2、充入氮气，加入 g氢氧化钠搅拌 至 ，至完全溶解，待药液温度降至 ℃，按处方量称取 g更昔洛韦，搅拌循环时间 至 ，至完全溶解。					
3、加入1 mol/L氢氧化钠溶液 mL或1 mol/L的盐酸溶液 mL，调节pH值到 。					
4、加注射用水定容至 kg，搅拌循环 至 ，至完全溶解。					
抽样量K: g 药液重量: kg 含量: mg/g 装量: g					
操作人		年 月 日		复核人 年 月 日	
原料		上批暂存数, g		领用数, g	
更昔洛韦				本批暂存数, g	
清场记录	操作间名称		工序		清场日期
	项目		内容要求		结果
	操作现场		废弃物是否已清除		是□ 否□
	容器用具		是否已清洗，并浸泡		是□ 否□
	清洁卫生		台面、地面、门窗、墙壁是否已清洁		是□ 否□

A.4 A/B级洁净区清洁消毒记录

表 A.4 A/B级洁净区清洁消毒记录表

品名		产品批号	
规格		日期	
操作要求： 1、所有操作应符合A/B级的要求。 2、每班生产完后，用消毒剂擦拭生产场地和台面。每天定时用臭氧消毒两小时。 3、消毒剂每月更换，交替使用。			
温、湿度监测	压差监测	臭氧消毒	使用消毒剂品种代号：
见温、湿度检查记录	见洁净室压差检查记录	见臭氧消毒记录	A. 75%乙醇溶液 B. 0.2%新洁尔灭溶液 C. 0.3%洗必泰溶液 D. 2%麝香草酚溶液
B级洁净区（除灌装间外）		灌装间	
项目	消毒剂	操作人	项目
FFU		年 月 日	FFU

表 A.4 A/B 级洁净区清洁消毒记录表（续）

品名			产品批号		
规格			日期		
灯具		年 月 日	灯具		年 月 日
墙壁		年 月 日	墙壁		年 月 日
台面		年 月 日	台面		年 月 日
地面		年 月 日	地面		年 月 日
回风口		年 月 日	电话		年 月 日
管道		年 月 日	回风口		年 月 日
传递窗		年 月 日	灌装机		年 月 日
真空灭菌柜1		年 月 日	灌装机隔离器		年 月 日
真空灭菌柜2		年 月 日	蠕动泵组		年 月 日
			胶塞清洗机		年 月 日
			胶塞清洗机隔离器		年 月 日
			层流车		年 月 日
			过虑用蠕动泵		年 月 日
			电子天平		年 月 日
			中转隔离器		年 月 日
			传输带		年 月 日
			冻干机1□ 5□		年 月 日
			冻干机2□ 6□		年 月 日
			冻干机3□ 7□		年 月 日
			冻干机4□ 8□		年 月 日
			冻干机9□ 10□		年 月 日