

(2) 中成藥生產質量管理規範(GMP) - 純化水系統的確認

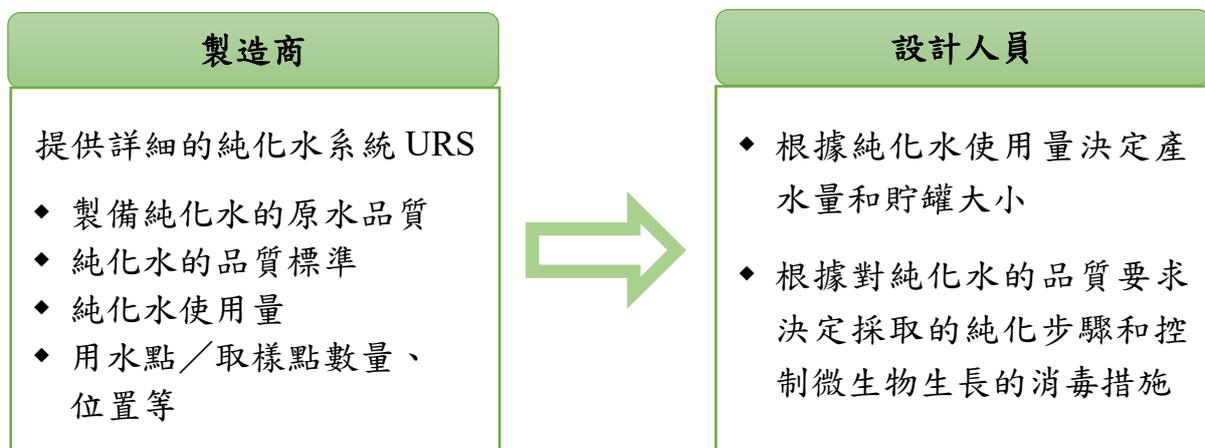
為促進中成藥製造業的規範化，確保中成藥的品質及安全得到保證，從而保障市民健康，增加市民對使用中成藥的信心，中藥組已制定《香港中成藥生產質量管理規範指引》（《指引》），並上載至管委會網頁(https://www.cmchk.org.hk/pcm/pdf/good_manu_c.pdf)。如對《指引》有任何查詢，可致電 3908 7296 與衛生署職員聯絡。

水是藥品生產中用量大，使用廣泛的一種原輔料。各國藥典對製藥用水的品質標準和用途都有明確的定義和要求。各個國家和組織的 GMP 均將純化水製備與貯存分配系統視為對藥品生產有直接影響的系統，在任何時候均須符合品質標準。繼上期向大家介紹純化水的製備方法及系統要求，以及有關缺失項目分析，本期將主要介紹純化水系統的確認，希望加深大家對純化水系統設計、安裝、運行和性能確認要點的理解。

(i) 設計確認 (Design Qualification, DQ)

中成藥製造商的純化水製備、貯存與分配系統根據劑型種類、產品批量、廠房規模等具體情況而不盡相同，但都必須按照《指引》的要求進行確認，為實施 GMP 不可缺少的部分。

從概念設計到安裝確認之前均屬於設計確認階段。此為一個動態的過程，通過設計人員與製造商之間的多次溝通，確保純化水系統的設計能完全滿足用戶需求(URS¹)及 GMP 的所有要求。



¹ User Requirements Specification, URS

設計確認需在充分考慮 GMP 要求及資金投入等諸多因素的基礎上，對主要部件及材質、控制系統及警報、系統安全及數據存貯等內容進行設計，中成藥製造商有責任提出對純化水系統的要求，例如採用二級反滲透(RO²)、電去離子(EDI³)、紫外線消毒、監控方式等，通常包括（不限於）以下內容：

項目	內容
設計文件審核	URS、管道儀錶圖(P&ID ⁴)、設備清單、儀錶清單等，文件應是經批准的最新版本
製備系統處理能力	設備選型、產水品質、產水量是否滿足 URS 要求
貯存和分配系統循環能力	泵的技術參數滿足用水點的流速、壓力等需求，具備有效的防止微生物滋生的措施
設備及部件	製備和分配系統使用的設備、管道、連接件等的結構、材質符合 GMP 要求，包括與純化水直接接觸的金屬材質、貯罐呼吸器採用疏水性過濾器、閥門的墊圈材質等
儀錶	製備和分配系統採用的關鍵儀錶，例如涉及流量、壓力、溫度、pH、電導率、總有機碳(TOC ⁵)等儀錶的連接方式、材質、精度和誤差滿足 GMP 和 URS 要求，應能提供出廠校準證書等
管路	製備和分配系統管路材質、拋光度、連接方式、坡度、盲管、死角等符合 URS 要求，應對焊接位置制定檢測計劃
消毒方法	採用的消毒方法應能夠對整個系統包括貯罐、部件、管路進行消毒，以及如何確認消毒效果
控制系統	確認控制系統的設計符合 URS 中規定的要求，例如權限管理、關鍵參數的警報、數據存貯等

(ii) 安裝確認 (Installation Qualification, IQ)

通過文件紀錄的形式證明所安裝的純化水系統符合已批准的設計和 URS，包括（不限於）以下內容：

² Reverse Osmosis, RO

³ Electrodeionization, EDI

⁴ Piping and Instrumentation Diagram, P&ID

⁵ Total Organic Carbon, TOC

項目	內容
安裝確認方案	質量部門已批准
竣工文件	<ul style="list-style-type: none"> 工藝流程圖、管道儀錶圖、設備部件清單、系統操作維護手冊等 圖紙的準確性對於維持水質和日後系統改造非常重要，在安裝確認中需要檢查實際情況與圖紙的一致性
部件、管道材質	<ul style="list-style-type: none"> 對與純化水直接接觸的關鍵部件和管道、儀錶、閥門的型號、標識、拋光度、材質證書、焊接資料等進行檢查核對 例如反滲透膜的型號、貯罐呼吸器濾芯為疏水性材料(PTFE、PVDF⁶)，並能提供出廠完整性測試證明和相關使用壽命的技術文件等
儀錶及部件安裝位置	<ul style="list-style-type: none"> 對照圖紙檢查儀器儀錶 PLC⁷迴路、部件安裝位置、安裝方法、流向、標識與設計一致，例如取樣閥位置、在線儀錶位置、排水空氣隔斷位置等 注意取樣點是否存在太高／太低，不易操作的問題（例如取樣處位置太小，放不下取樣瓶）
管道試壓、清洗鈍化	<ul style="list-style-type: none"> 核實系統沒有漏點，鈍化在化學清洗後進行 標準操作規程(SOP⁸)應寫明清洗劑、清洗溫度和時間、鈍化液、鈍化溫度和時間 紀錄應註明被鈍化的管道區間、設備、部件等
坡度和死角	滿足最低點排空，死角滿足 3D ⁹ 要求
公用系統	電力連接、壓縮空氣、供水系統等已正確連接，參數符合要求
關鍵儀器儀錶校準	系統關鍵儀錶和安裝確認用到的儀錶經過校準並在有效期內，例如在線電導率儀
自動控制系統	HMI ¹⁰ 操作介面、軟件版本、電路圖、輸入輸出等的檢查
系統啟動	啟動、關機、警報和聯鎖工作正常，原水流量，產水流量、壓力、溫度等運作正常

⁶ Polytetrafluoroethylene, PTFE; Polyvinylidene difluoride, PVDF

⁷ Programmable Logic Controller, PLC

⁸ Standard Operating Procedure, SOP

⁹ 純化水循環分配系統的主管外壁到支管閥門密封點的長度(L) ≤ 3 倍支管直徑(D)

¹⁰ Human Machine Interface, HMI

(iii) 運行確認 (Operational Qualification, OQ)

通過文件紀錄的形式證明所安裝的純化水系統可按預期運行模式和範圍運行。運行確認包括（不限於）以下內容：

項目	內容
運行確認方案	質量部門已批准
確認使用、維護、消毒 SOP	至少是草案版本，在運行確認過程中對其適用性進行審核，可在性能確認第 1 階段結束後審核批准
儀錶校準	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 重點是測定產水水質關鍵質量屬性的儀錶，例如在線及離線的電導率儀、TOC 分析儀，應經過校準並在有效期內使用 ◆ 校準範圍應包括測量使用的範圍，校準紀錄應可追溯到國際或國家標準並有文件證明，此項校準也可安排在安裝確認階段進行
預處理和製備系統	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 原水貯存缸液位控制 ◆ 多介質過濾器、活性炭過濾器、軟化器、RO 單元、EDI 單元的運行、沖洗流程與設計一致 ◆ 產水和貯罐聯鎖運行可靠 ◆ 各級 RO 產水率和水質以及 EDI 出水水質及總產水率滿足 URS 要求，例如最大產水量時能提供符合品質標準的水 ◆ 消毒能順利完成，例如熱消毒時分配系統所有溫度檢測點都能保持規定的溫度
貯存分配系統	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 在線循環參數例如供水流速、回水流速、電導率、TOC 等滿足設計要求，管路無洩漏 ◆ 最大用水量時回路保持正壓，管路無洩漏 ◆ 呼吸器完整性確認 ◆ 貯罐噴淋球效果確認 ◆ 對消毒方法及消毒效果進行確認，例如臭氧消毒時對臭氧製備、分配和去除能保持要求的濃度
自動控制系統操作參數	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 檢查不同等級用戶的密碼登入權限和操作權限是否符合 URS 要求 ◆ 警報和聯鎖測試：關鍵參數超出設定範圍能正確觸發警報，警報器和開關聯鎖功能正常，產生的行動和結果與 URS 要求一致

項目	內容
	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 緊急停機測試：檢查系統在運行狀態中緊急停機是否有效，例如停電造成的停機，這時所有的自動儀錶、閥門應處於安全位置（閥門的開或關應考慮防止系統受污染的方式），存貯的數據不丟失 ◆ 數據存貯：數據存貯和備份與設計文件一致
水質檢測	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 在性能確認之前，可對製備系統產水、貯存分配系統總送及總回取樣點進行水質離線檢測，確認水質

(iv) 性能確認 (Performance Qualification, PQ)

一般參考世界衛生組織(WHO)建議的三階段法¹¹，取樣點和取樣頻率根據使用需求和風險評估確定，檢測結果應符合純化水的品質標準。

純化水系統性能確認	
第 1 階段	<p>持續至少 2 週時間，本階段產水不能用於生產。系統應連續運行，每天對製備過程中各步驟及每個用水點取樣。</p> <p>應覆蓋以下活動和測試：</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 確認系統運行參數 ◆ 確認操作、維護、消毒 SOP 的適用性 ◆ 建立純化水水質監控指標的臨時警戒限和行動限 ◆ 按既定計劃對關鍵取樣點和每個使用點取樣進行化學和微生物檢測
	<p>持續至少 2 週時間。在圓滿完成第 1 階段的基礎上，採用改進後的 SOP 對系統進行監測，取樣程序與第 1 階段相同。如第 1 階段數據證明水質滿足要求，經質量部門批准，此階段產水可用於生產。</p> <p>該階段應證明：</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 系統在規定的參數範圍內可持續運行 ◆ 按 SOP 運行時能持續生產並運送出所需品質和數量的水

¹¹ Good manufacturing practices: water for pharmaceutical use. Annex 3, WHO Technical Report Series, No.1033, 2021

純化水系統性能確認

第 3 階段	在圓滿完成第 2 階段之後再持續至少 12 個月，該階段產水可用於生產。第 3 階段涵蓋一年之中的不同季節，獲得的數據和信息應能證明系統的可靠性和穩定性。
	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 取樣位置、取樣頻率和檢測項目可降至第 1 和第 2 階段已證明的程序中規定的日常模式，由製造商結合檢測方法（在線或離線檢測）進行合理安排，在規定的週期內使所有使用點都被輪流取樣檢測 ◆ 關鍵點例如純化水機產水、總送、總回等取樣點的取樣頻率應比一般用水點高

性能確認各階段取樣點及檢測計劃的例子（僅供參考）：

階段	取樣位置	建議取樣頻率	檢測項目	檢測標準 ¹²
第 1 階段	製備系統最終產水取樣點	每天	全檢	藥典
	貯存與系統總送、總回取樣點	每天	全檢	藥典
	分配系統各用水點取樣點	每天	全檢	藥典
第 2 階段	製備系統最終產水取樣點	每天	全檢	藥典
	貯存與系統總送、總回取樣點	每天	全檢	藥典
	分配系統各用水點取樣點	每天	全檢	藥典
第 3 階段	製備系統最終產水取樣點	關鍵取樣點應比使用點檢測頻率高	全檢	藥典
	貯存與系統總送、總回取樣點		全檢	藥典
	分配系統各用水點取樣點	可採取輪流檢測的方式，使所有使用點在規定時間內進行檢測	全檢	藥典

¹² 製造商可自行決定採用不同國家的藥典標準，所採用的檢測標準須為單一的藥典標準。

下期我們將為大家介紹純化水系統的監測、維護保養及有關缺失項目分析。

推行製造中成藥必須依循生產質量管理規範

為配合中藥組推行有關政策的建議，衛生署已舉辦約 60 次關於 GMP 的簡介／分享會，出席超過 20 次中藥團體／機構的會議及會見 30 多個中成藥製造商介紹中藥組的建議及收集業界意見。此外，因應業界就推行 GMP 的關注，衛生署亦邀請不同機構、藥廠、化驗所及業界代表分享經驗，並介紹政府可提供的協助。有關簡介／分享會的資料已上載至管委會網頁 (https://www.cmchk.org.hk/pcm/chi/#main_down03.htm) 及衛生署中醫藥規管辦公室中成藥生產質量管理規範網上資源平台 (https://www.cmro.gov.hk/html/b5/useful_information/gmpweb/technical_support.html)。

於 2024 年 4 月 30 日，香港共有 21 個持牌中成藥製造商獲發 GMP 證書，證明其在製造中成藥及品質控制方面，依循優良的規範。詳情可瀏覽管委會網頁：

https://www.cmchk.org.hk/pcm/chi/#main_faq06f.htm

如業界對推行製造中成藥必須依循 GMP 有任何意見，請以書面形式遞交至衛生署中醫藥規管辦公室：

地址： 香港九龍觀塘巧明街 100 號
Landmark East 友邦九龍大樓 16 樓

圖文傳真： (852) 3908 7297

電郵地址： cmro@dh.gov.hk

在遞交意見時，請註明製造商牌照號碼，以便衛生署整理有關意見後，提交中藥組考慮。