

中藥材	化學指標成分	檢測方法
化橘紅	柚皮苷	高效液相色譜二極管陣列測定法及 高效液相色譜串聯質譜法
甘草	甘草苷	
薄荷	薄荷	氣相色譜火焰電離測定法及 氣相色譜質譜法

(3) 中成藥生產質量管理規範(GMP)

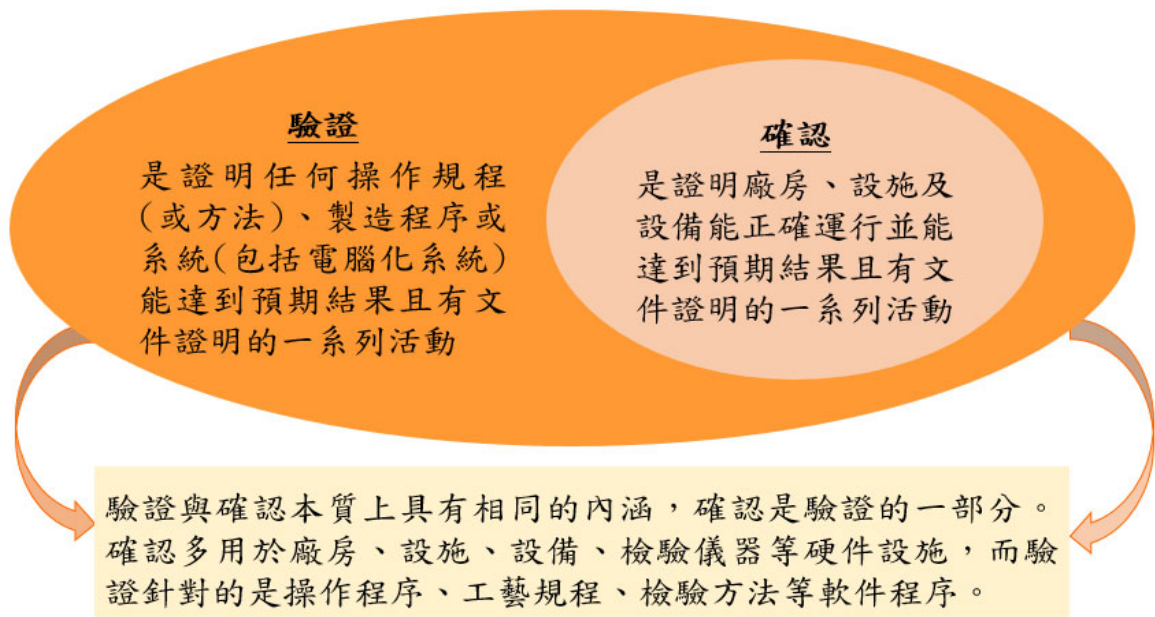
為促進中成藥製造業的規範化，確保中成藥的品質及安全性得到保證，從而保障市民健康，增加市民對使用中成藥的信心，中藥組已制定《香港中成藥生產質量管理規範指引》（下稱《指引》）。除引言及釋義外，《指引》的內容分為十二章及一個附錄，包括中藥製造業的品質管理、人員、廠房、設備、文件、製造、驗證、品質控制、合約製造和合約檢驗、投訴、產品回收、自檢和品質審查及附錄的無菌中成藥。有關《指引》的內容，可於管委會網頁下載：www.cmchk.org.hk/pcm/pdf/good_manu_c.pdf。如對《指引》有任何查詢，可致電：3908 7296。

設備驗證管理與缺失項目分析

設施與設備是中成藥製造最重要的組成部分之一，是保證產品品質穩定的關鍵因素。《指引》對中成藥製造的設施與設備要求進行確認，未經過或未通過確認的設施與設備即使已投入使用亦需要進行必要的整改，目的是為保證其符合預先確定的用戶需求說明，並能達到預期結果。

設施與設備確認的工作技術性較強，涉及面較廣，內容較多，將分成兩部分內容與大家談談如何進行設備的驗證管理，本期會為大家介紹第一部分，內容主要與製造設備相關。

(一) 驗證與確認的概念



(二) 設備確認的程序

製造商應制定驗證程序，按程序對設備進行確認工作，以證明其符合用戶需求說明和適用於產品製造。設備確認的過程包括制訂驗證總計劃、具體設備的確認計劃及確認方案、培訓後實施確認方案、完成後撰寫確認報告及作出總結，並將所有相關文件歸檔保存等。

1. 制訂設備確認的文件

文件名稱	包括（不限於）以下內容
驗證總計劃	<p>驗證總計劃是製造商所有驗證工作的綱領性文件，內容包括所有需要驗證的關鍵要素，例如：</p> <ul style="list-style-type: none">● 驗證的基本原則；● 驗證活動的組織機構和職責；● 待驗證項目的概述；● 驗證方案和驗證報告的基本要求；● 所有廠房、設施、設備、儀器等的清單，以及確認的需求和日程安排；● 在驗證中的偏差處理和變更控制管理；● 保持持續驗證狀態的策略，包括必要的再驗證；及● 引用的文件、文獻等。

文件名稱	包括（不限於）以下內容
設備確認計劃	針對具體的設施、設備編寫的詳細確認方案，對直接影響正常運行或產品品質的環節、關鍵參數屬性及其關鍵參數範圍制訂確認要求，保證確認工作的針對性和有效性。
確認報告	根據確認方案要求逐項實施後撰寫確認報告，對所有確認的項目進行總結評估，得出明確的結論。
文件管理	將所有資料如驗證總計劃、確認方案、確認紀錄、確認報告、標準操作規程等按文件管理要求歸檔。

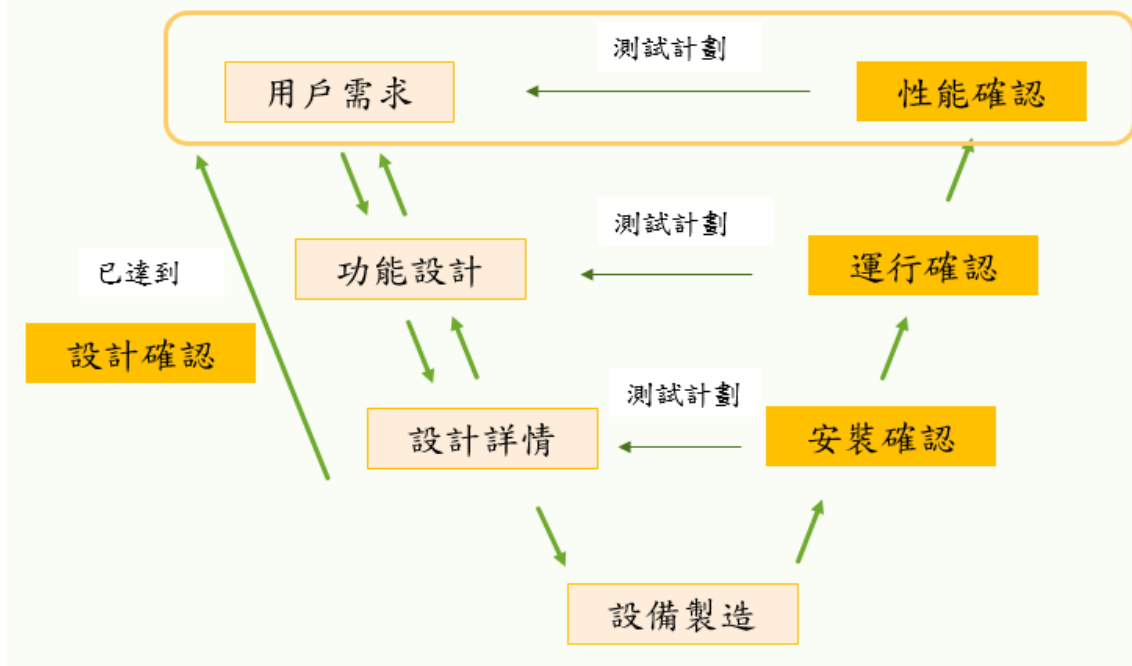
2. 驗證人員的培訓

- 對參與驗證的員工進行培訓，使之充分瞭解驗證要達到的目的，熟悉設備確認方案的執行過程，瞭解設備確認的具體參數範圍，正確記錄確認的結果，對實際運用的參數例如壓力、時間、轉速、重量等應記錄具體的數值，不應用千篇一律的“符合”或“✓”表示結果。
- 嚴格按設備確認方案要求實施，發現偏差應及時報告並記錄，在得到批准後才能對偏差進行針對性處理，同時也應如實記錄。
- 有時設備供應商也會參與設備的確認工作，應確保設備供應商瞭解製造商的產品工藝參數範圍、設備確認方案的內容、記錄和 GMP 相關要求，釐訂各方的角色和責任。

（三） 設備確認的內容

中成藥製造所用設施與設備確認的內容包括設計確認 (Design Qualification)、安裝確認 (Installation Qualification)、運行確認 (Operation Qualification) 和性能確認 (Performance Qualification) 四個方面。下圖為設備確認工作的相互關係：

確認工作的互相關係(V-Model)



1. 設計確認(Design Qualification)

設計確認是要證明設施與設備符合用戶需求及滿足相關法規要求，所作的各種查證及有文件紀錄的活動。

項目	設計確認關注的內容
選擇設備型號及設施功能需求	<p>用戶需求說明是設計確認的檢查標準，是確認工作獲得成功的基礎，用戶需求考慮的因素包括：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 設備性能、材質； ● 設備控制部分性能要求； ● 結構是否便於清洗／清潔與檢查； ● 設備零件和儀錶的通用性和標準化程度； <p>及</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 供應商信譽等。 <p>選擇設備型號時一般首先考慮滿足工藝流程及工藝參數要求，其次，設備最大生產能力應大於實際工藝要求，儘量避免設備長期在最大能力負荷下運行。再者，設備測量參數的精密度應高於製造工藝的要求。例如稱重要求準確至小數點後一位，應至少使用百分之一（即小數點後兩位）的稱量設備。</p>

項目	設計確認關注的內容
運行參數設定	<p>選擇符合行業標準、接近或超過國際先進水平或與同類產品比較有明顯技術優勢的設備，比較或考慮的因素包括：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 設備尺寸、材質； ● 動力類型； ● 操作參數； ● 安裝環境潔淨度級別； ● 地面承重、工作房間高度； ● 公用系統配套； ● 產品製造工藝符合性；及 ● 符合政府對安全環境的法規要求。
設備驗收標準	除設備技術指標外，還應符合 GMP 以及消防安全、環境保護等方面的相關要求。
技術文件	<p>供應商需提供以下技術資料：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 證明設備符合相關技術標準的文件； ● 使用說明； ● 維修手冊； ● 竣工圖紙； ● 備件清單；及 ● 各種紀錄（裝箱單、合格證、儀錶校準證書、材質證明、售後服務聯繫卡、控制系統的軟件清單、版本號、軟件備份等）等。
標準化設備 ¹	對於固定品牌的標準化設備，如果不需要特殊設計改造，在大多數情況下的設計確認工作只是針對不同品牌、不同型號的設備進行的選擇比較。
訂造設備	如果需要根據中成藥製造商產品製造工藝訂造設備或生產線，除對設備進行選型外，還應對使用的原材料和各類零部件提出要求，例如使用的材料規格、是否有品質保證書或合格證等。對安裝場地、產品工藝等需與設備供應商進行充分的溝通。
供應商的選擇	比較不同設備製造商的設備功能、性能、價格和售後服務等因素。

¹ 標準化設備主要是指某些品牌的設備有固定的規格、型號，例如不同大小的攪拌缸，工作原理相同，規格不同；有些儀器由不同的模塊組成，例如高效液相色譜儀有不同品牌，不同配置等，主要是根據用戶需求、資金進行配置，不用再根據製造商要求獨立設計訂造。

2. 安裝確認(Installation Qualification)

安裝確認是為確認設施設備符合已批准的設計所作的各種系統檢查，以及將技術資料文件化的工作。

項目	安裝確認關注的內容
開箱檢查及紀錄	檢查到貨的完整性，包括設備名稱、規格型號、設備外觀、設備製造商編號、零部件、附屬儀錶、隨機備件、工具、說明書及其他相關資料，賦予設備公司內部的設備編號。
安裝地點檢查	確認設備安裝地點符合安裝要求，例如環境潔淨度級別、地面平整度、通風、除塵、水、電、氣等安裝準備狀況。
公用系統配套	設備與相應的公用系統（水、電、壓縮空氣、蒸汽等）連接狀況。
設備安裝檢查	<ul style="list-style-type: none">● 根據最新的安裝圖紙和技術要求，分別檢查直接接觸產品的設備材質類型和表面的光滑程度；● 對照圖紙檢查：<ul style="list-style-type: none">■ 電器安裝情況（測量儀器、傳動裝置、過程控制系統、安全裝置、警報裝置等）；■ 機械安裝情況（部件的標識、尺寸、安裝和調整、配置、緊固度）；■ 現場加工情況（排空能力、焊接材料、管路斜度等）；及● 可清潔度是否符合設計確認要求，是否符合生產工藝和環境保護與安全相關要求。
設備儀錶檢查	檢查設備儀錶的準確性和精確度以及校準狀態是否符合要求，必要時還需進行校準。
備品備件	設備各部件及備件的配套、數量清點。
資料收集	收集整理設備供應商操作指南、使用手冊、維護保養手冊、合格證等資料，確認供應商提供的技術圖紙是最新版本。建立設備的工作日誌（使用登記冊）。

3. 運行確認(Operation Qualification)

運行確認是為證明設施、設備能在預期的範圍內正常運行而作出的試運行、查證及有文件紀錄的活動。運行確認應在安裝確認完成並符合要求之後才可以進行。

項目	運行確認關注的內容
標準操作規程	依據設備操作指南、使用手冊、維護保養手冊等制訂設備標準操作規程（草案）。
運行確認項目	<ul style="list-style-type: none">● 根據標準操作規程（草案）對設備各部分及整個設備進行空載試驗，應重複足夠的次數以確保結果可靠；● 對設備運行參數的波動性、功能的連續性、運行的穩定性和儀錶的可靠性進行確認，例如警報、自動控制、急停開關功能、安全聯鎖功能等，測試應包括設備運行的上下限，必要時選擇“最差條件”；及● 要求按標準操作規程（草案），設備能正常操作，運行平穩，沒有異常噪音和物料泄漏情況，性能達到規定的技術指標。
文件	運行確認結果應有完整的紀錄。在運行確認完成後，應完善及確認設備的操作、清潔、校準和預防性維護保養的標準操作規程。
培訓	參與驗證的相關員工均應進行培訓，在運行確認結束之前，應確認相關人員的培訓已經完成，培訓應至少包括設備操作、維護，以及安全指導方面的內容。

4. 性能確認(Performance Qualification)

性能確認是為考察設備性能可靠性、主要參數的穩定性和結果的重現性，根據批准的製造方法和產品的工藝要求所作的試驗、查證及有文件紀錄的活動。性能確認必須在安裝確認和運行確認完成並符合要求之後才可以進行。

項目	性能確認關注的內容
性能確認參數	<ul style="list-style-type: none">● 根據已有的製造工藝經驗、影響產品品質的關鍵因素及設施和設備的相關知識制訂。在某些情況下，性能確認可與運行確認或工藝驗證結合進行；

項目	性能確認關注的內容
	<ul style="list-style-type: none"> ● 應包括對設備安全保護功能的確認，例如超載、警報、故障或意外停機等；及 ● 如果設備有自動清洗功能或者已連接清洗設備，在性能確認階段應檢查清洗功能的使用情況，確認是否達到要求。
設備運行狀態	應在設備負載的情況下進行，可使用製造產品的物料或適當的替代品來進行試驗，以觀察設備功能的連續性和可靠性。
測試項目和取樣頻率	過程中為觀察設備運行質量進行的測試項目和取樣頻率，應根據相關產品的製造工藝決定，確保設備性能參數符合產品製造要求。
重複性驗證	性能確認包括重複性驗證，一般每個參數重複三次，與工藝驗證結合進行時，應進行三個獨立批次的驗證。
性能確認結果	<p>性能確認完成後，應就以下兩個方面得到明確的結果：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 確認設備的主要技術參數符合產品工藝要求；及 ● 設備的操作、清潔、維護保養標準操作規程能實際指導操作。

5. 確認試驗結束後的工作

在進入下一階段的確認工作之前，應確保前一階段的確認活動已完成並滿足確認方案要求，按有關方案職責分工由各參加部門及時匯總數據，對結果進行分析，撰寫確認報告。

設備的確認報告應經過驗證組織者的書面審核、批准。審核中要注意確認項目有無遺漏，確認記錄是否完整規範。

當設備確認的結果不符合預先設定的可接受標準時，應進行記錄，對產生的偏差進行評估，按偏差處理程序進行調查，對採取的糾正預防措施進行記錄。

如果需要對已批准確認方案的可接受標準進行調整，需評估後才能執行相應的變更程序，重新進行設備確認。

設備確認的結果經評審符合要求後，及時批准設備標準操作規程、清潔維護保養程序。

(四) 缺失項目分析

1. 有關安裝確認的例子

- 新增的檢驗設備由設備供應商在製造商的實驗室已進行設備的安裝確認與運行確認並提供報告，製造商沒有對設備供應商提供的設備確認結果進行分析評價，並作出結論。
- 分析：
 - 安裝確認與運行確認不可以僅憑設備供應商提供確認報告就認為設備通過確認。雖然設備供應商可能對自己的設備性能比較熟悉，但是對於中成藥製造商的產品成分的複雜性、提取方法的多樣性，以及產品檢驗所使用的參數不一定有深入的瞭解。製造商如果要採用設備供應商提供的相關確認文件，應對其提供的確認方案、使用的參數、得到的數據的適用性和符合性等進行審核、歸納和總結、批准，確保符合產品的檢驗要求。
 - 安裝確認與運行確認可以由中成藥製造商根據批准的確認方案獨立完成，也可以由設備供應商與中成藥製造商共同進行，此時要注意在確認的過程中按制訂的確認方案，釐訂各方的角色和責任。無論是製造商獨立進行確認還是與設備供應商共同進行確認，對參與確認的員工都應進行必要的培訓，使之瞭解需要確認的設備性能、參數及記錄要求。

2. 有關運行確認的例子

- 製造商同時購入兩個相同型號及功能的設備，但有關的設備運行確認報告沒有分別記錄兩個設備的確認試驗結果。
- 分析：
 - 運行確認的目的是考察設備性能可靠性、主要參數的穩定性和運行情況的重現性，因此，即使是相同型號的設備，也應分別進行確認，以證明設備符合設計要求和確保滿足產品的

工藝要求，所做的各項試驗均應有記錄，確認結果應有報告。

3. 有關性能確認的例子

- 磨粉機的性能確認未能與所需的製造工藝參數要求對應。
- 分析：
 - 性能確認參數可以根據已有的製造工藝經驗、影響產品品質的關鍵因素以及設備的相關知識制訂。在某些情況下，性能確認可與工藝驗證結合進行，此時，應使用製造產品的工藝參數，用製造產品的物料或適當的替代品來進行確認，以觀察設備功能的連續性和可靠性，以及對製造工藝的符合性。

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 50 次關於 GMP 的簡介／分享會，出席約 20 次中藥團體／機構的會議、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：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：www.cmro.gov.hk/html/b5/gmpweb/technical_support.html，供業界參考。

截至2022年4月，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：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：九龍觀塘巧明街100號 Landmark East友邦九龍大樓16樓；傳真：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。