

(5) 香港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，中藥組制定了《香港中成藥生產質量管理規範指引》(《指引》)。除了引言及釋義外，《指引》的內容分為十二章及一個附錄，包括中成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(www.cmchk.org.hk/pcm/pdf/good_manu_c.pdf)下載。如對《指引》有任何查詢，可致電：2319 5119。

品質控制實驗室化學試劑的管理與廢棄

中成藥製造商的品質控制實驗室擔負著對中成藥製造的原料、輔料、中間產品、製成品以及公用系統、廠房環境監測等多項品質控制的責任，是中成藥製造商實施 GMP 必不可少的重要組成部分。品質控制實驗室在進行理化試驗時會用到不同的化學試劑，而化學試劑大多數具有一定的毒性及危險性。因此，加強對化學試劑的管理不僅是保證分析結果的準確性，也是為了確保實驗人員的安全。以下會根據試劑的毒性、易燃性、腐蝕性等不同的特點，為大家重點說明試劑的使用管理、廢棄要求及注意事項。

1. 化學試劑的貯存管理

(i) 貯存原則

- 試劑應貯存於乾燥、通風良好、溫度不超過 30°C 的室內或櫃內。
- 不同性質的試劑應分類隔離存放，固體與液體試劑分開貯存，強酸與強鹼分開貯存。
- 易燃試劑應存放於防爆試劑櫃中，並應符合防火、防爆等有關的安全規定。
- 所有試劑標籤應完整清晰。

(ii) 貯存分類

- 易燃類

易燃類液體極易揮發成氣體，遇明火即燃燒。如實驗室常用到的甲醇(Methanol)、乙醇(Ethanol)、石油醚(Petroleum ether)、乙醚(Diethyl ether)、丙酮(Acetone)、乙酸乙酯(Ethyl acetate)等。這類試劑須存放於陰涼通風處，遠離火源。不要與固體試劑同置於一個櫃中。有關易燃類液體的貯存量應符合《危險品條例》(香港法例第 295 章)的規定。

- 劇毒類

指由消化道侵入極少量即能引起中毒致死的試劑。世界衛生組織(WHO)關於化學品急性毒性分級標準中¹，將生物試驗大鼠經口服的半數致死量 $LD50 < 25\text{mg/kg}$ ，定義為極高毒性，如氰化鉀及其他劇毒氰化物(Potassium cyanide, Cyanide)，三氧化二砷及其他劇毒砷化物(Arsenic trioxide, Arsenic compound)，二氯化汞及其他極毒汞鹽(Mercury (II) chloride, Mercuric salt)等。這類試劑要置於陰涼乾燥處，鎖在專門的毒品櫃中，並必須由專責人員管理。品質控制部要建立劇毒類試劑的使用、消耗、廢物處理等標準操作程序。皮膚有傷口時，禁止使用這類試劑。有關化學試劑毒性可查閱 Material Safety Data Sheet (MSDS)的相關資訊。

- 強腐蝕類

指對人體皮膚、黏膜、眼、呼吸道和物品等有強腐蝕性的液體和固體(包括蒸氣)，如發煙硝酸(Fuming Nitric acid)、硫酸(Sulphuric acid)、鹽酸(Hydrochloric acid)、甲酸(Formic acid)、乙酸酐(Acetic anhydride)、五氧化二磷(Phosphorus pentoxide)、氫氧化鈉(Sodium hydroxide)、氫氧化鉀(Potassium hydroxide)等。這類試劑存放處應陰涼通風，放置於穩固的試劑櫃內，不要放在頂層或內層等取用困難的位置，以便於安全存放和取用。

¹ WHO/IPCS. User's Manual for the IPCS Health and Safety Guides, 1996.

- 強氧化劑類

主要是指過氧化物(Peroxide)或含氧酸(Oxacid)及其鹽，在適當條件下會發生爆炸，並可與有機物、鎂、鋁、鋅粉、硫等易燃固體形成爆炸混合物。這類物質中有的能與水起劇烈反應，如過氧化物遇水有發生爆炸的危險。強氧化劑例子有高氯酸及高氯酸鹽(Perchloric acid, Perchlorate)、重鉻酸鉀及其他鉻酸鹽(Potassium dichromate, Chromate)、高錳酸鉀及其他高錳酸鹽(Potassium permanganate, Permanganate)等。這類試劑存放處要求陰涼通風，與易燃物、可燃物或易被氧化物(即還原性物質，reducing substances)等隔離。

2. 化學試劑的使用管理

(i) 有效期

- 化學試劑的種類繁多，性質各異，有些非常穩定，有些受光、熱、空氣的影響會產生分解、吸潮、揮發等變質現象。由於試劑標籤上的有效期是在未開封的狀態下的保質期，開瓶後是否也可以維持試劑的質量取決於貯存條件及使用頻率，因此，試劑有效期除了參考標籤／說明書提供的有效期外，更應關注試劑開瓶後的貯存期限。在使用前應注意觀察固體試劑是否有吸濕、潮解結塊現象，液體試劑是否有沉澱物、有顏色改變等，一旦有變化，不應再使用，以免對檢驗結果造成影響。
- 對於標準滴定溶液，應按照標準規定的貯存條件進行貯存，除另有規定外，密封保存時間一般不超過 6 個月，開封使用過的標準滴定溶液保存時間一般不超過 2 個月（傾出溶液後立即蓋緊），出現渾濁、沉澱、顏色變化等現象時，應重新製備²。
- 其他的試劑溶液，除非有資料表明品質不會發生變化，原則上可以參考標準滴定溶液的保存期限。

² GB/T 601-2016 化學試劑標準滴定溶液的製備

(ii) 試劑瓶

實驗室配製的試劑溶液應貯存於合適的試劑瓶中，試劑瓶分為細口瓶（小口瓶）、廣口瓶（大口瓶）、滴瓶，應按用途恰當使用。玻璃磨口瓶要注意保持原裝配備的瓶塞。其他供參考的注意事項如下：

- 細口瓶用於存放液體試劑；
- 廣口瓶用於存放固體試劑；
- 滴瓶用於盛裝需要滴加的試劑；
- 存放鹼性試劑的瓶子應使用橡膠塞或塑膠瓶，以免日後玻璃瓶蓋被鹼性試劑腐蝕而打不開瓶子；
- 棕色瓶用於存放見光易分解的試劑，如硝酸銀試液(Silver nitrate)、高錳酸鉀試液(Potassium permanganate)、氯化汞試液(Mercury chloride)等。某些有機溶劑如三氯甲烷(Chloroform)、乙醚(Diethyl Ether)等應貯存在棕色瓶中，以免在見光的條件下接觸空氣形成毒性物質或過氧化物等危害物；
- 需要冷藏的試劑要放在冷藏櫃(2-8℃)中；及
- 不允許用容量瓶貯存化學試劑/試液。

3. 廢棄化學品的管理

(i) 收集原則

- 實驗室廢棄化學品在進行收集、混合之前，首先應針對性地瞭解化學品安全技術說明書(MSDS)中有關安全資料，然後才進行分類收集並標識，不明成分的廢棄化學品嚴禁和其他廢棄化學品混合收集。
- 廢棄的溶液應按標準操作程序的規定分類，如分為有機溶劑(Organic solvents)廢液與無機溶劑(Inorganic solvents)廢液等。注意高濃度的酸性液體(Acidic liquid)和鹼性液體(Alkaline liquid)不能在未經稀釋的情況下混合，亦不能將氧化性液體(Oxidizing liquid)和還原性液體(Reducing liquid)進行混合。

(ii) 貯存要求

- 廢棄化學品的容器應有明確的標識，註明廢棄化學品的類別。
- 廢液應放在指定地點安全暫存，暫存處應有明顯標識，符合安全要求。
- 盛裝廢液的容器應符合不洩漏，不與化合物發生反應，穩固不易傾倒的要求，必須有清楚、明顯的標識，註明該廢液的名稱、組成、收集日期及專責人員簽名。
- 實驗室儀器如 HPLC 收集廢液的瓶子應有防止傾倒的保護措施。
- 過期試劑，應按原包裝暫存，由持牌的化學廢物收集者回收處理。
- 酸類廢棄化學品應遠離活潑金屬（如鈉、鉀、鎂等）、遠離接觸後即產生有毒氣體的物質（如硫化物等）。
- 鹼類廢棄化學品應遠離酸及性質活潑的化學品。
- 氧化劑類廢棄化學品應遠離過氧化物(Peroxide)、含氧酸(Oxacid)及其鹽類、高氧化價的金屬離子等，應放在暗冷處，並遠離還原劑如低氧化價的金屬離子、甲酸(Formic acid)、醛(Aldehyde)、草酸(Oxalic acid)等。
- 有機類廢棄化學品多為易揮發的液體，易燃且有毒，應放在櫃的最底層，注意通風，防傾倒摔裂。

4. 建立試劑使用管理的標準操作程序

《指引》中 3.30、6.26 及 8.33、8.34 等多條涉及物料、試劑的貯存、使用和管理，因此品質控制實驗室應按相關的規定建立標準操作程序並做好記錄。標準操作程序中涉及的化學試劑、廢棄物管理等的內容應與實驗室實際情況相符，以保證實驗結果的可追溯性。相關程序內容包括但不限於：

- 化學試劑、對照品、培養基等物料的購置、接收、貯存、使用標準操作程序及記錄要求；
- 標準操作程序中應明確規定毒性化學品要單獨貯存（如用專門的鐵櫃），由專責人員管理，記錄領用數量和結存數量；
- 標準操作程序中應明確廢棄化學品的管理要求，包括但不限於：

- 廢液的標籤格式和內容；
- 貯存廢液的容器要求，例如應完好無缺、能夠密閉、不應滲漏、不與廢液發生反應、穩固不易傾灑、便於搬運等；
- 適當的暫存地點；
- 無機廢液不應與有機廢液混合；
- 過期的試劑應按原包裝報廢；及
- 廢液應由持牌的化學廢物收集者接收處理。

5. 人員培訓

實驗人員的責任感、學識水平和檢驗操作技能是實驗結果準確性的關鍵因素，實驗結果可以快速及準確取得對提高生產效率大有幫助。因此，進行針對性的培訓必不可少，培訓內容包括但不限於：

- 針對試劑、對照品購置、貯存、使用以及廢棄處理等方面的培訓和考核；
- 處理廢棄物的人員應接受培訓並熟悉廢棄物類別、處理方式（包括廢棄物溢出的處理）、安全防護措施等相關要求；及
- 所有品質控制實驗室人員均應進行實驗室安全方面的培訓，確保清楚瞭解實驗室的安全規定、個人防護裝備的使用和維護、危險物品安全處理、緊急情況撤離等方面的規定。

6. GMP 檢查中關於試劑管理的缺失項目例子

- 毒性試劑「二氯化汞」與其他固體及液體試劑存放在同一試劑櫃，沒有考慮其劇毒性而貯存在安全和分隔的地方。
- 「氫氧化鈉溶液(6mol/L)」存放在玻璃容量瓶中，沒有按相關標準操作規程的要求貯存於聚乙烯瓶中。
- 「甲基紅指示液」已沉澱變質；「硫代乙醯胺溶液」未按規定置冰箱中保存。
- 實驗室使用的純化水未有貼上適當的標籤及未標示有效期。

- 用於純化水易氧化物檢測的「高錳酸鉀滴定液(0.02mol/L)」未有精確標定濃度。
- 品質控制實驗室內的大桶裝 96%乙醇未有貯存在安全和分隔的地方。
- 品質控制實驗室內缺乏明確的標識，以顯示備有適當的容器貯存不同類別的待棄置化學廢料。

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 40 次關於 GMP 的簡介/分享會，出席約 20 次中藥團體/機構的會議、會見約 30 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。因應 2019 冠狀病毒病的最新情況，原定於 2020 年 7 月及 10 月舉辦的香港中成藥生產質量管理規範分享會已予以取消。有關講題「從 GMP 檢查缺失項目看廠房設計應關注問題」及「物料及製成品的取樣」的投影片已上載至上述網頁供下載參考。

截至 2020 年 11 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)。在過去半年，新增的 GMP 證書持有人為歐化藥業(香港)有限公司(證明書編號：GP-2020-00002)。

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。