

(3) 中成藥生產質量管理規範(GMP) - 純化水的製備方法及系統要求和有關缺失項目分析

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》（《指引》）。除引言及釋義外，《指引》的內容分為 12 章及 1 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：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。

純化水的製備方法及系統要求和有關缺失項目分析

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，在任何時候均符合品質標準至關重要。因此，純化水系統的設計、建造、確認、預防保養和監測是實現這一目標的關鍵。以下根據純化水系統的特點和結合 GMP 檢查中的缺失項目，分兩期為大家說明純化水系統設計、安裝、運行、性能確認和維護等管理要點。本期將主要介紹純化水的製備方法和系統要求，下期會為大家介紹純化水系統的確認、預防保養及監測。

A. 純化水系統概述

(i) 中成藥製造用水分類

類別	飲用水	純化水
製備方法	城市供應的自來水	符合官方標準的飲用水 ³ 經蒸餾法、離子交換法、反滲透法或其他適宜的方法製備的製藥用水

³ 國家標準 GB5749-2022《生活飲用水衛生標準》；《香港食水標準》（2021年4月）

類別	飲用水	純化水
應用範圍	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 藥材淨製時的漂洗 ◆ 製藥用具的初洗或清洗 ◆ 飲片的提取溶劑（除另有規定外） ◆ 製備純化水的原水 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 中藥注射劑、滴眼劑等無菌製劑所用飲片的提取溶劑 ◆ 非無菌口服、外用製劑的溶劑、稀釋劑或試驗用水 ◆ 非無菌藥品直接接觸藥品的設備及器具、包裝物料的最後洗滌用水 ◆ 非無菌製劑所用飲片的提取溶劑 ◆ 製備注射用水、純蒸汽的原水

(ii) 各國藥典對純化水的品質要求

藥典 項目	《中國藥典》 2020年版	《歐洲藥典》 第10版	《美國藥典》 第43版
性狀	無色的澄清液體、無臭	無色的澄清液體	——
酸鹼度	酸鹼度符合要求	——	——
硝酸鹽	≤0.000006% (0.06μg/ml ⁴)	≤0.2μg/ml ⁴	——
亞硝酸鹽	≤0.000002% (0.02μg/ml ⁴)	——	——
氨	≤0.00003% (0.3μg/ml ⁴)	——	——
電導率	符合規定（一步法測定/內插法）通則<0681>	符合規定（三步法測定/元素雜質風險評估） ⁵	符合規定（三步法測定） ⁵ USP <645>
總有機碳	≤0.50mg/L ⁶ 通則<0682>	≤0.5mg/L ⁶	≤0.5mg/L USP<643>
易氧化物	符合規定 ⁶	符合規定 ⁶	——
不揮發物	≤1mg/100ml	——	——
重金屬	≤0.00001% (0.1μg/ml ⁴)	——	——
鋁鹽	——	用於生產滲析液時，需控制此項目不高於10ppb	——

⁴ 《中國藥典》中硝酸鹽、亞硝酸鹽、氨與重金屬的單位為百分比，但換算結果相同，例如硝酸鹽為0.000006%，等同於0.06μg/ml。

⁵ 《歐洲藥典》(EP)規定，純化水的電導率若不符合注射用水(0619)規定時，則根據EP5.20關於元素雜質的章節進行風險評估。《美國藥典》(USP)規定：純化水的電導率需符合注射用水USP <645>規定。

⁶ 純化水總有機碳檢測法和易氧化物檢測法兩項可選做一項。

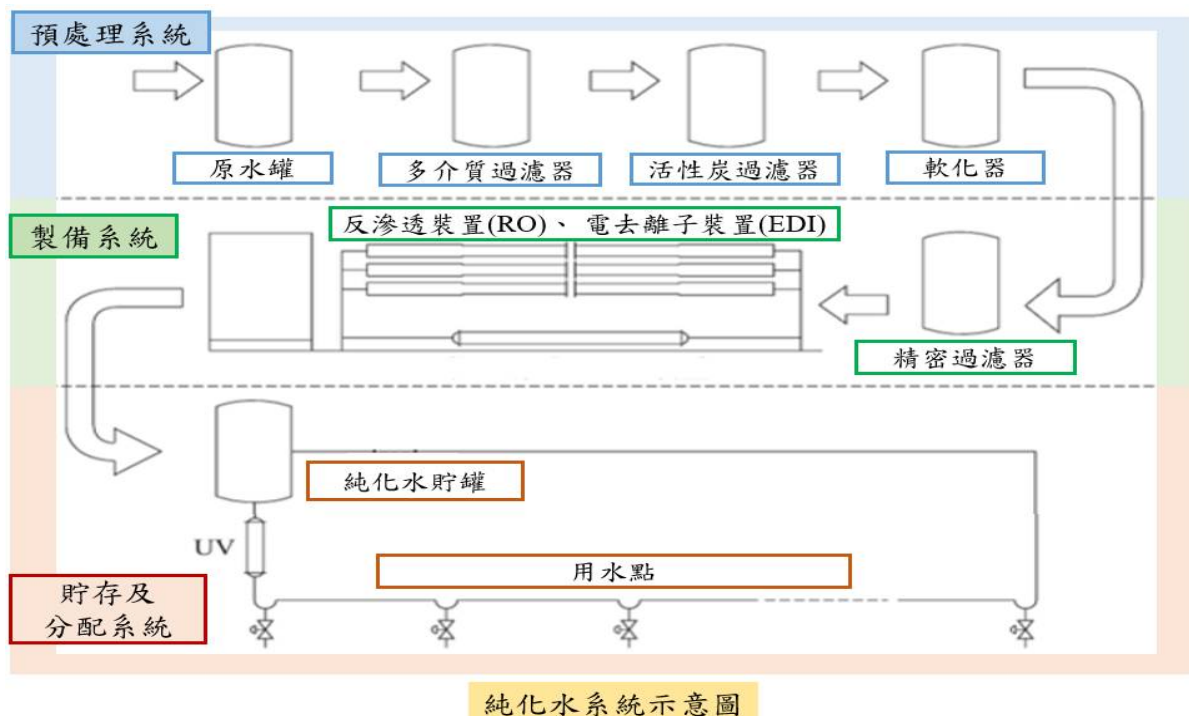
藥典 項目	《中國藥典》 2020年版	《歐洲藥典》 第10版	《美國藥典》 第43版
細菌內毒素	——	用於生產滲析液時，需控制此項目不高於0.25IU/ml	——
微生物限度	≤100CFU/ml	≤100CFU/ml	≤100CFU/ml

(iii) 純化水的製備方法

各國藥典均規定以飲用水經蒸餾法、離子交換法、反滲透法或其他適宜的方法製備純化水，實踐中通常使用經證明行之有效的方法，以及這些方法之間不同的單元組合製備純化水。中成藥製造商可以根據大廈水質、純化水品質要求、用量及運行成本，考慮各單元的具體配置。

(iv) 純化水系統主要部件

純化水製備流程為飲用水經過預處理、製備、貯存及分配單元再到用水點提供符合品質標準的純化水，所涉及的部件需根據原水品質、純化水用量及品質要求進行選擇。



原水預處理	
多介質過濾器（或稱砂濾）	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 過濾介質為不同直徑的石英砂 ◆ 去除原水中的懸浮物、藻菌類及泥沙，降低水的濁度
活性炭過濾器	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 過濾介質為顆粒活性炭 ◆ 吸附多介質過濾器無法除去的餘氯，吸附色素、微生物、有機物及部分重金屬
軟化器（或稱鈉離子交換器）	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 以陽離子交換樹脂中的鈉離子(Na^+)來交換出原水中的鈣、鎂離子，降低水的硬度，防止鈣、鎂等離子在反滲透膜表面結垢 ◆ 可根據原水水質評估是否需配置軟化器
製備純化水	
精密過濾器（或稱保安過濾器）	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 以不同的孔徑截留預處理系統漏過的少量雜質，防止這些顆粒在高壓水流作用下對反滲透(RO)或電去離子(EDI)膜造成機械性損傷
阻垢加藥裝置	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 阻垢劑是一種有機化合物質，可增加水中結垢物質的溶解性，防止反滲透濃水中碳酸鈣、碳酸鎂、硫酸鈣等難溶鹽濃縮後析出堵塞反滲透膜 ◆ 可根據原水水質和使用要求綜合評估是否需配置阻垢劑加藥裝置
氫氧化鈉(NaOH)加藥裝置	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 調節進水的 pH 值，去除水中的二氧化碳(CO_2)氣體 ◆ 如採用二級反滲透，在二級反滲透高壓泵前加入 NaOH 溶液，用以調節進水 pH 值，使二級反滲透的進水中 CO_2 氣體以碳酸氫根離子(HCO_3^-)等離子形式溶解於水中，並通過二級反滲透去除，避免 CO_2 氣體可能引起產水的電導率達不到要求 ◆ 可根據原水水質和使用要求綜合評估是否需配置 NaOH 加藥裝置
反滲透裝置(RO)	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 利用反滲透(Reverse Osmosis, RO)原理分離水中溶質和純化水 ◆ 去除水中的可溶性鹽分、膠體、有機物及微生物等，不能通過滲透膜的大部分鹽分、膠體和有機物殘留在少量濃水中，由濃水管道排出

製備純化水	
電去離子 (EDI)	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 電去離子(Electrodeionization, EDI)是結合了電滲析與離子交換兩項技術各自的特點而發展起來的一項新技術 ◆ 利用混合離子交換樹脂吸附水中的陰陽離子，同時這些被吸附的離子又在直流電壓的作用下分別透過陰陽離子交換膜被除去，從而進一步除鹽 ◆ 與 RO/RO 系統相比，RO/EDI 或 RO/RO/EDI 系統的電導率值更穩定並始終處於較低水平。因此，RO/EDI 系統或 RO/RO/EDI 系統得到越來越廣泛的運用
貯存及分配純化水	
純化水貯罐	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 貯存純化水，具有平衡純化水製備速度與用水點使用量波動的緩衝功能
紫外燈	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 紫外燈的波長為 254nm，作用是消毒和分解臭氧 ◆ 用於控制微生物的紫外線燈通常安裝在活性炭過濾器的下游、純化水貯存與分配循環管路
呼吸器	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 純化水貯罐的通氣口應安裝不脫落纖維的疏水性除菌過濾器，從而阻斷空氣中大顆粒和浮游微生物，避免污染貯罐內的純化水
換熱器	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 通常用於預處理單元的活性炭過濾器、反滲透裝置及 EDI 裝置，以及純化水分配系統的消毒

(v) 純化水系統的材質要求

《指引》4.6 條規定直接與起始物料、中間產品、待包裝產品或製成品接觸的製造設備表層，應以不具反應性、釋出性及吸附性的物質構成，以免影響產品品質。具體到純化水系統使用的材質除滿足無毒、耐腐蝕外，還應具備易於消毒的特性。

部件	材質要求
純化水貯罐	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 多使用不鏽鋼製造 ◆ 《WHO GMP：製藥用水》（2021 年版）規定：純化水系統建築材料應適當，應不浸出、不吸附、不吸收、耐腐蝕，一般推薦使用 316L 等級不鏽鋼或聚偏氟乙烯(PVDF)，選擇材料時應考慮消毒的方法

部件	材質要求
呼吸器	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 濾芯材質為疏水性的聚四氟乙烯 (PTFE) 或聚偏氟乙烯 (PVDF)，孔徑通常為 0.22μm ◆ 需要考慮系統消毒的影響，如果採用臭氧消毒，呼吸器應能耐受臭氧；如果採用加熱消毒，呼吸器應能承受消毒溫度，並使用加熱夾套防止冷凝液堵塞疏水性過濾器 ◆ 呼吸器濾芯在安裝前後需進行完整性測試和目視檢查，目的是確認呼吸器從純化水貯存系統中移除時沒有出現堵塞或洩漏現象 ◆ 根據《國際製藥工程協會-製藥用水和蒸汽系統的試運行和確認指南》的建議，非無菌藥品製造用純化水系統的呼吸器濾芯可接受濾芯製造商的完整性測試證明
紫外燈	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 紫外燈需帶有時間累計提示功能和強度監測與報警功能，以便提醒使用者及時更換紫外燈管 ◆ 當系統為週期性巴氏消毒時，紫外燈的設計結構還需滿足耐高溫的需求
水泵	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 純化水循環分配系統用水泵應為衛生型設計，與純化水接觸的零部件材質為 316L 不鏽鋼，經過拋光處理，粗糙度符合要求
管道	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 純化水循環系統管道通常採用內拋光的 316L 不鏽鋼，聚偏氟乙烯 (PVDF) 經證明也是可用的材料，而不鏽鋼管的應用更為廣泛 ◆ 通常認為在 RO 之前是非藥典水範圍，其材料不一定採用不鏽鋼，可以根據耐腐蝕性能、連接的方便可靠、接口的耐用性、不滲漏、抗老化等多方面綜合考慮
循環管路使用的各類閥門、卡箍、墊片和儀錶等	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 應滿足《指引》4.6 條的規定，並滿足系統在工作及消毒期間可能接觸的全部工作溫度範圍和避免潛在化學品的腐蝕 ◆ 採用符合 FDA 食品級別要求的密封材料，例如三元乙丙橡膠 (EPDM)、氟橡膠 (Viton)、聚四氟乙烯 (PTFE)，以免影響產品品質

(vi) 純化水系統控制微生物生長的措施

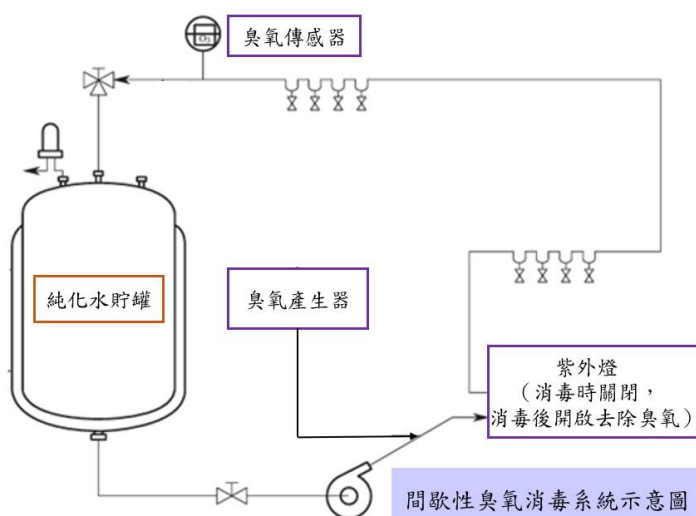
控制微生物生長是保證純化水系統質量的首要目標，措施包括以下各個方面：

- ◆ 連續的循環：合適的貯罐周轉率，以保證用水點的水“新鮮”
- ◆ 使用不鏽鋼卡箍、隔膜閥等，循環系統不能使用球閥
- ◆ 純化水循環分配系統使用 316L 材質的管道管件，軌跡自動焊接，表面拋光處理，能避免雜質顆粒滯留
- ◆ 管道應具有一定的坡度，避免出現水滯留和不易清洗的部位
- ◆ 死角和流速：雖然“3D 設計”（計算管道支管長度與支管管徑的比值）不是強制要求，但作為死角檢查的量化指標，得到較為普遍的認可。流速對純化水水質長期穩定運行非常關鍵，通常設計中對純化水系統全流程管道流速有最低流速限制
- ◆ 排放能力：要確保純化水系統設備和相關管道具備完全排空的能力，為防止倒灌，排放點應與地漏等保持空氣隔斷，即排放管不能與下水管道直接相連
- ◆ 消毒措施：純化水貯存與分配系統一般需要進行週期性消毒

消毒措施

臭氧消毒

- ◆ 臭氧是一種廣譜殺菌劑，可殺滅細菌繁殖體和芽孢，經紫外線(254nm)照射破除後完全無殘留，是純化水系統中控制微生物的理想方法，已成為純化水消毒常見方式之一
- ◆ 純化水貯存分配系統通過一個在線臭氧傳感器對回水端的臭氧濃度進行實時監測，正常生產純化水時，臭氧產生器處於關閉狀態，紫外燈開啟處於連續消毒狀態
- ◆ 週期性消毒時，開啟臭氧產生器，關閉紫外燈，維持純化水中臭氧濃度並保持規定時間
- ◆ 消毒結束後，開啟紫外燈，使純化水在進入分配環路之前通過紫外線輻射有效去除臭氧，以保證使用點無任何臭氧殘留
- ◆ 應確認系統消毒時達到設計的臭氧濃度以及確定純化水使用點沒有臭氧殘留
- ◆ 純化水貯存分配系統如採用臭氧消毒，呼吸器的材質、系統中使用的墊片和在線監控裝置、閥門等應能耐受臭氧的作用



- ◆ 紫外線能控制水中浮游微生物負荷，有效抑制微生物繁殖，實現純化水分配系統的連續消毒
 - ◆ 控制微生物的紫外燈通常安裝在製備系統中活性炭過濾器後，以及純化水分配循環管路上
 - ◆ 紫外燈的消毒效果受紫外燈的功率、使用時間、燈管外殼、水流的速度、照射時間、安裝位置、水的色度／濁度、石英套管的質量和壁厚、細菌類型，以及細菌是否被其它污染物覆蓋等影響，當選用紫外線消毒時，紫外線的有效劑量不應低於 $40\text{mJ}/\text{cm}^2$
 - ◆ 由於紫外線不能有效照射除紫外線設備腔體以外的其他管路，所以紫外燈不能完全代替巴氏消毒（加熱消毒）、臭氧消毒等週期性消毒措施
 - ◆ 紫外燈與常規的熱消毒或臭氧消毒方法聯用，可以有效控制微生物，延長週期性消毒的間隔時間
-
- ◆ 純化水系統週期性加熱消毒的效果是有效和可靠的，方法是加熱純化水分配系統中的循環水至不低於經驗證有效的溫度值和時間
 - ◆ 消毒的頻率取決於分配系統大小、純化水用量多少等諸多因素，製造商需根據具體情況建立適合的消毒頻率

B. 缺失項目例子及分析

關於消毒標準操作規程	
缺失	純化水循環系統以臭氧進行消毒，但沒有對臭氧達到消毒程序規定濃度的時間進行確認，沒有在消毒程序結束後檢查純化水的臭氧濃度是否已降至適合生產使用
分析	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 臭氧是理想的純化水系統消毒劑，執行臭氧消毒程序時應確認臭氧的濃度能達到規定要求，以及消毒完成後，純化水使用點沒有臭氧殘留 ◆ 在設備確認階段，可參考設備供應商或設備說明書，對達到臭氧消毒濃度所需時間進行確認；根據臭氧半衰期知識，結合檢測數據，確定終端用水臭氧是否清除完全；結合純化水性能確認階段的水質檢查，確認臭氧消毒的週期

關於消毒標準操作規程

缺失	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 標準操作規程規定每年由外判公司對純化水系統臭氧產生器進行檢查，但沒有列明需檢查的項目，亦未能提供外判公司的檢查報告
分析	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 臭氧產生器的性能是否達到使用需要，決定了純化水系統的消毒效果，雖然委託外判公司進行檢查，但設備的管理職責仍然屬於製造商，監督的責任不能缺失 ◆ 為使外判商準確履行檢查的職責，標準操作規程應明確需要檢查的項目及要求，以便外判公司按規定執行 ◆ 無論是製造商或者由外判公司進行檢查或保養，其內容和結果都應有詳細的紀錄，目的是便於及時查閱純化水系統的運行和維護保養情況，為產品的質量追蹤和系統的回顧性驗證提供依據
缺失	標準操作規程沒有訂明更換紫外光燈的時限
分析	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 紫外燈的消毒效果受功率、使用時間、燈管外殼、水流速度、照射時間、安裝位置、石英管的質量和壁厚、細菌類型和細菌是否被其它污染物覆蓋等因素影響，因此，紫外燈應具備使用時間累計功能或強度監測警報功能 ◆ 標準操作規程應有針對性的規定，以便使其始終處於正常的工作狀態

關於管道排放防止污染的措施

缺失	純化水貯存缸底部的排水口在排水後未及時拆除連接至排水系統的管道，亦沒有標準操作規程訂明防止排水系統污染純化水系統的措施
分析	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 純化水系統設備和相關管道具備排空能力，是防止系統污染微生物的保證 ◆ 除了排放管道要有一定的坡度以確保“重力排放”完全外，為防止倒灌，排放點必須與地漏等保持空氣阻斷，即排放管不能與下水管直接相連 ◆ 雖然純化水的排放管道設置了排放閥，但無法證明地漏或下水管道中的氣體或廢水沒有對純化水系統造成反向污染的風險，因此，在排放後應及時斷開與排水系統的管道連接

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 50 多次關於 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，供業界參考。

截至2023年10月，香港共有22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：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。