

# 药品微生物控制的过程之重

■本报见习记者 李晨阳

药品微生物检验和检定方法马上将发生重大变化——在即将于12月1日起正式实施的新《中华人民共和国药典》中,着重解决了药品微生物相关检查方法,以及微生物限度标准与欧美等药典的协调统一问题。

就此,多位专家在接受本报采访时指出,要面对药品微生物污染控制中的挑战与革新,建立强有力的微生物过程控制程序是关键。

## 微生物大风险

不少人还记得2006年那场震惊全国的“欣弗事件”。由于安徽华源生物药业有限公司违规生产,未按批准的工艺参数对欣弗注射液进行灭菌,造成11名患者死亡,影响至今余震不断。

“欣弗事件”之后4年,“刺五加事件”再一次刺痛了人们的神经。云南6名患者在使用黑龙江完达山制药厂生产的刺五加注射液之后出现严重不良反应,其中3例死亡。出现问题的原因是涉事药品受雨水浸泡后被细菌污染。

中国食品药品检定研究院研究员胡昌勤表示,在控制药品微生物方面,尽管世界各国已经付出过惨重代价,在技术上也已取得重大突破,但稍有不慎,悲剧仍可能重演。不仅如此,我国独具特色的中药注射液由于原材料标准,是典型的“高风险”产品,因而药品微生物控制在我国意义尤为重大。

广州百特特光医疗用品有限公司质量负责人姚艳平指出,一系列重大药害事件使药品微生物污染控制受到了前所未有的关注。人们意识到,微生物污染不仅会导致药品的药效降低、失效,甚至可能使病人失去生命。因此,如何降低药品的微生物污染风险,成了制药行业必须严肃思考的问题。

多年来,制药行业一直致力于生产出安全可控的“无菌产品”,然而因为种种原因,这个目标的实现至今仍挑战重重。



图片来源:pp.faloo.com

## 药品检验挑战重重

在所有涉及微生物安全控制的领域里,药品行业有着一定的特殊性。

在药品的生产过程中,有很多道工序可对微生物产生控制作用。此外,药品中的环境往往也并不适合微生物生长。因此,残存在药品中的微生物通常是一些处于休眠状态的芽孢。这样的药品进入人体内环境后,随着药物分解,原本静息的微生物就可能复苏、繁殖,并造成人体感染。

这种情况的危险之处在于,那些潜藏在药品中、既不活动也不繁殖的微生物很难被

检测出来。尤其当药品本身含有抗生素成分时,除非把抗生素完全降解,否则即便存在微生物污染,也无法成功检出。此外,芽孢是微生物为渡过不良环境而产生的一种抗逆性极强的构造,这也大大增加了灭菌难度,影响了灭菌效果。

以往药品微生物行业之所以遇到很多问题,一个重要原因就是忽视了药品检验自身的特点。中国食品药品检定研究院化药所微生物检测室副主任马仕洪认为,制药行业工作人员的思维很容易受到食品和环境微生物管理模式的影响,这不利于提升专门的药品微生物控制技术。

“药品微生物检验天然存在一定的局限性。”华瑞制药公司微生物质控部经理崔强说,“微生物繁殖、扩散的特性使其在药品中的存在数量和分布空间总在不断变化。显然,常用的抽样检查很难如实反映整体情况。”

## 过程控制是关键

针对药品微生物检验所面临的挑战,马仕洪认为解决之道在于实现从终产品检验到过程控制的转变。也就是说,对微生物污染的监管、控制,应当放眼药品生产的整个生命周期,从源头的原料、辅料抓起,并进而关注整个工艺流程。

鉴于目前无菌测试受到抽样概率的限制,并不能真正反映产品是否无菌,马仕洪呼吁,产品的无菌保证应该通过灭菌工艺或无菌工艺的验证来得到。“要实现这种验证,目前最需要的是一套强有力的微生物控制程序。”姚艳平说。

那么,这个程序应该包含哪些要素呢?姚艳平列举了工作人员、生产材料、设施设备、工艺设计及过程、数据审核及过程监控等方面。其中,她认为“人”的因素非常关键。

“操作人员是生产过程中的最大污染源。”姚艳平说。为避免人为引起的微生物污染事故,生产企业必须遴选具备专业知识并经过适当培训的工作人员。此外,即便是熟练的老员工,也可能由于缺乏安全意识而偏离良好的操作规范。她建议企业通过制度化的知识,而非口口相传的“经验”来规避员工长期养成的不良习惯。

此外,由于原材料是中药制剂中重要的污染源之一,姚艳平建议,应当建立可靠的供应商质量管理程序,执行严格的原料微生物限度测试。此外,原材料在使用前的储存状态必须受到严格控制。

“细节决定微生物控制的成败,决定药品品质的优劣。”专家表示,在涉及微生物和医药的领域里,考虑再多也不为过。

## ■简讯

### 全国首个治疗性单克隆抗体中试平台落户福建

**本报讯** 近日,全国首个治疗性单克隆抗体中试公共服务平台项目在三明高新区金沙园开工建设,项目建成后用于研发创新型单克隆抗体药物,成为肿瘤治疗史上一个新的里程碑。

据介绍,该项目由福州创方医药科技有限公司与抗体药物国家工程研究中心、福建医科大学等单位合作,总投资7.3亿元,承担治疗性单克隆抗体药物临床前中试和产业化,将打造一个细胞培养规模达2000升的单克隆抗体中试公共服务平台和细胞培养规模达8万升的现代化大规模抗体生产基地,年可产单克隆抗体蛋白3吨。(李木子)

### 《滚蛋吧!肿瘤君》炒热“治未病”概念

**本报讯** 随着电影《滚蛋吧!肿瘤君》的火热上映,由于人们不健康的生活方式长期作用而引起的疾病引起重视。近日,北京中医药大学中医学教授黄斌对记者表示,如今越来越多的年轻人患上“生活方式病”,针对这些疾病,最重要的是平时预防,遵循中医里的“治未病”理念,对还未表现出来的潜在疾病积极地进行干预。

“像三七等一些中药材,药效比较平缓,针对高血压、高血脂等心脑血管疾病有很明显的预防效果,可以作为日常饮食来服用。另外,市面上像联盛堂三七破壁饮片这种药品,不仅安全高效,而且已经是破壁粉末、有独立包装的饮品,即便是平时生活节奏快的年轻人,饮用起来也非常方便。”黄斌介绍说。(盛夏)

### WHO 欲建埃博拉病毒生物样本库

**本报讯** 随着西非埃博拉疫情的逐渐好转,为了更好地利用公共卫生部门收集的数十万患者样本,一项计划正在酝酿。日前,世界卫生组织(WHO)在塞拉利昂首都弗里敦召开会议,讨论建造生物样本库,储存取自确诊和疑似埃博拉患者的血液、精子、尿液和母乳样本以及取自死亡患者的标本等,共计约10万份样本。

WHO理事会议员Cathy Roth表示,西非和西方国家健康机构持有的这些样本对理解目前埃博拉危机的演化、应对未来再次暴发和发展公共卫生研究能力十分有价值。

但有业内人士表示,该计划面临的一个困难是,没有这样一个生物样本库应如何运作的蓝图,因此没有国家加入其中。目前,数千份样本已由那些参与埃博拉患者研究的外国机构运往非洲。但是,美国疾控中心、欧洲移动实验室项目和法国巴斯德研究所等数个机构对该生物样本库持谨慎的支持态度。(李木子)

## ■前沿拾趣



图片来源:blog.sina.com.cn

## 遗忘记忆如何找回

近日,英国卡迪夫大学科学家通过小鼠实验研究了脑中的记忆巩固过程,证明即使破坏这一过程,通过某些措施仍能恢复相关记忆。这一结果挑战了以往把记忆巩固作为一个独立记忆过程的观点,为开发出治疗记忆问题的新药开辟了道路。

以往理论认为,在记忆巩固过程中,过去存储的记忆会因回想而变得不稳定。回想要使记忆的内容更新或进一步强化,也有可能开启记忆遗忘。记忆遗忘被认为是一个新的学习过程,这一过程具有获得新预期的特性,由原来记忆控制的行为会被遏制。

回想一段记忆伴有特殊的分子过程,包括表达Zif268和Arc基因、合成新蛋白等。

过去的实验表明,如果破坏这些分子过程,即阻断记忆巩固过程,会导致永久性遗忘。这被认为是存在独立的记忆巩固过程的关键实验证据。

但在新实验中,研究小组证明了就算破坏海马体中与记忆巩固有关的分子,通过一些措施,如提示刺激等,小鼠仍能恢复相关记忆。

相关研究论文指出,在回想过程中,必须在维持原来记忆和开启遗忘之间实现一个小小的平衡。因此,回想之初激活的分子过程是为了限制记忆的过早遗忘,而不是促进记忆巩固。

该研究负责人、卡迪夫大学神经科学与心理健康研究院的凯瑞·托马斯说:“以往研究发现,当你回想一段记忆时,对其他信息的介入非常敏感,有时甚至会清除旧记忆。而我们的研究发现,即使使用技术让大脑整个失忆,通过某些强提示,这些记忆还是能被恢复。”

虽然这些结果出自于小鼠实验,但动物模型也反映了人体内的某些状况。

托马斯说:“我们的历史记忆会被新记忆覆盖,却不会真的丢失。这给治疗与记忆紊乱有关的心理疾病,如创伤后精神失调、精神分裂症等疾病带来了光明前景。目前我们距离可以成功帮助患者解决记忆问题还相差很长一段路,然而动物模型的实验可以准确反映人类机体中所发生的事件,这就提示我们,自传式记忆——我们自身的历史,只是被大脑中新的记忆所覆盖了,而不是真正失去了。”(盛夏整理)

## ■远望台

# 美国全面改革生物技术产品监管体系

■于建荣

日前,美国多部门联合签发主题为“实现生物技术产品监管体系现代化”的备忘录,要求对生物技术产品具有管辖权的美国食品和药品监督管理局(FDA)、美国环境保护署(EPA)、美国农业部(USDA)三家政府机构更新《生物技术产品监管协调框架》,并制定长期战略,确保监管系统对新兴生物技术产品发展作好应对。

该举措核心目标有三:一是在推动科技发展同时,继续保护健康和环境;二是确保公众对监管体系的信心;三是通过提高生物技术产品监管的透明度、协调性、可预测性和效率,防止对创新和竞争力带来不必要的障碍,推动生物经济的发展。

新发布的备忘录标志着美国正式启动生物技术产品监管管理体系的全面改革,将加速美国对生物技术产品的监管体系现代化。该举措对于我国优化完善科技创新体系、发展生物产业也具有重要启示。

### 为推动创新提供科学的监管框架

美国生物技术产品监管管理体系随着政府监管机构职权的扩张,也面临着管理系统复杂和可能抑制创新的挑战。在建立生物技术产品监管管理体系过程中,对生物技术产品具有管辖权的政府监管机构也都改进了监管条例和指导文件,使得用于评估和管理生物技术产品健康与环境风险的系统变得复杂。

尽管现有的生物技术产品监管体系能够有效保护健康和环境,但在某些情况下,机构管辖范围的不确定性会带来不必要的成本和负担,审查缺乏时间可预测性,以及出现其他情况等。这些成本和负担限制了中小型企业对监管程序的能力,也使公众很难理解如何确保这些产品的安全性,

进而有可能延缓经济增长,阻碍创新和竞争力。

总之,美国政府认为,需要进一步更新协调框架,促进政府通过监管体系进行合理监管,并提高透明度,同时继续为推动创新提供科学的监管框架。

其主要改革内容和中长期目标是:基于现有最佳科学基础,在提供适当的健康和环境保护的同时,保持监管的高标准;在有重叠管辖权的机构间建立透明、协调、可预见和高效的监管政策;通过清晰透明的公众参与途径,促进公众对生物技术产品的信心。

### 改革和配套举措

备忘录提出,新兴技术跨部门政策协调委员会(ETIPC)新设生物技术工作小组,成员包括来自总统行政办公室、EPA、FDA和USDA的代表。必要时该工作小组应与其他政府机构和办事处协调工作。

同时,备忘录还明确了新兴技术跨部门政策协调委员会生物技术工作小组的使命和功能。在该备忘录发布一年内,生物技术工作小组将酌情采取以下具体措施,旨在提高生物技术产品监管体系的透明度、协调性、可预测性和效率。

第一,在获得公共投入后,更新协调框架,各职能机构在监管生物技术产品时明确各自的角色和责任。第二,建立长期战略,以保证政府监管体系能够充分评估与未来生物技术产品相关的潜在风险,同时支持创新,保护健康和环境,维护监管过程中的公众信心,增进透明度和可预测性。

### 借鉴和启示价值

“实现生物技术产品监管体系现代化”的备忘录的发布,标志着美国生物技术产品监管体系改

革全面启动,反映出《美国生物经济蓝图》进入全面实施阶段。美国生物技术产品监管体系改革意义重大,系列举措也富有借鉴和启示价值。

首先,备忘录的发布再次凸显了美国政府大力发展生物经济的战略意图。由于生物经济在推动经济增长和增加就业岗位等方面的巨大潜力,美国政府给予其特别行政优先权。不难看出,“实现生物技术产品监管体系现代化”备忘录的主题思想与美国《国家生物经济蓝图》战略目标三中的“发展和改革法规,以减少障碍、提高监管过程的速度和可预测性,并降低成本,同时保护人类和环境健康”高度吻合,是美国落实《国家生物经济蓝图》的实际行动。

其次,备忘录的发布也说明,科技产品监管体系是科技创新能力建设的重要方面,科技产品监管体系的现代化程度是衡量科技创新体系效率的重要一环,是创新政策的核心调控方向。权威高效、科学有序的科技产品监管体系,不仅有助于保护公众健康、安全以及环境,同时也有利于促进经济增长、创新和竞争力,创造就业机会。

最后,美国推进生物技术产品监管体系现代化对于我国建立权威高效、科学有序的生物技术产品监管管理体系具有重要参考价值。近年来,我国生物技术产品研发发展很快,各监管机构在履行职责权限、优化运行机制方面虽然取得重大进步,但作为全球第二大经济体,与生物技术发展趋势相比,原有的监督管理协调框架和管理机制在具体生物技术产品监督评审方面暴露出诸多问题,这反过来又严重制约了科技和产业,反映出现有的管理监督机制的局限性。在此背景下,美国三家肩负生物技术产品管理职责的机构推进监督管理职能现代化,对我国发展生物技术和产业,推进生物技术产品监管管理体系具有重要的参考价值和启示意义。(作者系中国科学院上海生命科学信息中心主任)

## ■政策风

# 欧洲制定百亿欧元工业生物技术产业路线图

日前,欧洲工业生物技术研究与创新平台中心BIO-TIC在其项目最高政策会议上,公布了旨在研究解决阻碍欧洲工业生物技术发展创新问题的《推动生物经济——面向欧洲不断繁荣的工业生物技术产业路线图》最终版。路线图指出,欧洲工业生物技术产业产值将从2013年的280亿欧元增至2030年的500亿欧元,年增长率达7%。

路线图揭示了欧洲工业生物技术面临的四类挑战,包括原材料供应、生产、市场、创新系统,并提出使欧洲在2030年成为工业生物技术领域世界领先地区的十大行动建议及具体建议。

其中,包括改进原料生产者的发展机遇;确定新型生物物质范围;培养可维持欧洲工业生物技术竞争力的人才队伍;实施可促进生物经济发展的长期、稳定、透明的政策框架和激励方案;改进公众对工业生物技术和生物基产品的公众认知;充分利用和建设欧洲试验性、示范性工业生物技术设施;推进副产品的开发;改进工艺技术方面的生物转换和下游处理步骤;改进大型生物炼制项目的投融资;与产业价值链中的传统、非传统从业机构一起建立更牢固的合作关系。

路线图同时还明确了主要研发方向:先进

生物燃料;生物化学原料;生物基塑料;发酵来源的生物表面活性剂;通过工业生物技术途径,将化石燃料作为工业生物技术的原料。

据悉,由欧盟资助的BIO-TIC项目已于2012年9月启动,该项目旨在识别、分析和理解欧洲工业生物技术在创新上的障碍,并制定行动计划来克服障碍。经广泛的文献研究,超过60次专家访谈和8次区域性研讨会的信息收集,BIO-TIC在2014年形成了针对市场潜力、研究与发展的优先领域、工业生物技术创新的非技术障碍的三个路线图草案。

(黄菲)