

· 中国药典 2020 年版应用 ·

专栏导读:

中国药典 2020 年版已于 2020 年 12 月 30 日起正式实施。中国药典 2020 年版充分展现了中国科学技术和医药发展的成果,其颁布实施对提升上市药品质量,保证公众用药安全有效,提升中国医药产业和产品的整体水平,促进中国医药卫生事业高质量发展具有重要作用。中国药典 2020 年版新增品种 319 个,修订品种 3 177 个,不再收载 10 个,品种调整合并 4 个,共收载品种 5 911 个,其与 2015 年版药典相比做了哪些修订,修订的目的和意义是什么,收载内容变化和特点在哪,药品安全性和有效性控制要求是否有了提升,与国外药典的对比区别在哪等等。为加深公众对中国药典 2020 年版修订内容的理解,提高对修订目的和意义的认识,更好地促进药典的应用和实施,本刊结合刊物特色,采用定向约稿和广泛征稿相结合的模式开展专栏组稿,于《中国现代应用药学》2021 年 3 月第 5 期推出“中国药典 2020 年版应用”专栏第一期。

本期专栏论文专业主要涉及化药、中药、药品包装材料及药用辅料。内容既有本届国家药典委员会微生物专业委员会主任委员、中国食品药品检定研究院化学药品检定前首席专家胡昌勤基于新版药典增修订重点工作对中国药品微生物控制体系发展过程的全面分析,也有国家药典委员会岳志华博士关于新版药典较之 2015 年版药典化学药品标准的主要增修订情况介绍,本届国家药典委员会生化药品专业委员会主任委员、上海市食品药品检验研究院首席专家陈钢团队关于“脂肪与脂肪油测定”检测新方法的修订解析及其应用实例。此外,还有从药典视角出发,结合中国药包材管理现状,对药典中药包材标准体系构建的相关建议以及按照经典药材分类方法对药典中药材拉丁名的完善建议等。通过本专栏的内容,期望公众对中国药典 2020 年版增修订内容有进一步的理解和认识,由于篇幅和内容所限,其内容难免挂一漏万,错误或不当之处敬请指正。

致谢: 感谢浙江省食品药品检验研究院洪利娅、陶巧凤、陈碧莲、俞辉、倪维芳、王建、李珏,浙江省药品化妆品审评中心王知坚等专家对“中国药典 2020 年版应用”专栏的鼎力支持和辛勤付出。

药品微生物控制体系建设现状与展望

胡昌勤(中国食品药品检定研究院,北京 100050)

摘要: 药品微生物控制是药品安全性保障的重要措施。本文通过对中国药典 2020 年版增修订重点工作的回顾,阐述中国药品微生物控制体系的发展过程。药品微生物污染控制体系包括药品微生物实验室建设、药品微生物控制标准体系建设和中药微生物控制体系建设 3 个部分。中药微生物控制体系建设作为中药国际化的重要组成部分,目前已经取得了实质性的进展,提升业界对微生物污染风险的认识是关键;而药品微生物控制标准体系的建设围绕着推进微生物过程控制理念的实施,促使企业成为微生物污染控制的主体开展;其中,全面提升企业药品微生物实验室的能力与管理水平是关键。

关键词: 中国药典 2020 年版; 药品微生物标准; 药品微生物控制; 标准修订

中图分类号: R953 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2021)05-0513-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.05.001

引用本文: 胡昌勤. 药品微生物控制体系建设现状与展望[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(5): 513-519.

Current Situation and the Trend in Pharmaceutical Microbial Control System

HU Changqin(National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

ABSTRACT: The pharmaceutical microbial control plays an important part in drug safety guarantee. In this paper, the construction progress of pharmaceutical microbial contamination control system in China is described by reviewing the key

作者简介: 胡昌勤,男,硕士,研究员 Tel: (010)53851616 E-mail: hucq@nifdc.org.cn

works of addition and revision for Chinese Pharmacopoeia 2020 Edition. The pharmaceutical microbial control system includes three parts: construction of pharmaceutical microbiology laboratory, construction of specification on pharmaceutical microbial control, and construction of control system for microbial contamination of traditional Chinese medicine(TCM). As an important part of internationalization of TCM, control for TCM microbial contamination has made substantial progress in present. To enhance the manufacture awareness of the risk of TCM microbial contamination is the key. The implementation of process microbial control is the main works in the specification construction, which makes manufactures to be responsible for the pharmaceutical microbial control. It is the key to improve the ability and management level of manufactures' pharmaceutical microbiology laboratories for achieving the target.

KEYWORDS: Chinese Pharmacopoeia 2020 Edition; specification on pharmaceutical microbial control; pharmaceutical microbial control; specification revision

对药品污染微生物的控制是保障药品安全性的重要措施。中国药品微生物控制体系的建设伴随着时代的进步而发展。为配合中国药典 2015 年版的实施,笔者曾对历版中国药典的主要增修订工作进行过回顾,阐述了中国药典微生物标准体系的形成过程和主要特征^[1],对中国药典 2020 年版四部微生物控制体系的增修订概况也已经有报道^[2],本文通过对中国药典 2020 年版增修订重点工作的回顾,全面阐述中国药品微生物控制体系的发展过程,探讨国内未来药品微生物控制体系的发展方向。

1 中国药典 2020 年版增修订工作概况

中国药品微生物污染控制体系建设包括药品微生物实验室建设、药品微生物控制标准体系建设和中药微生物控制体系建设 3 个部分,见图 1。药品微生物专业委员会成立于第八届国家药典委员会,负责中国药典药品微生物控制标准的增修订工作。经过 3 版药典(2005 年版~2015 年版)的持续努力,中国药典 2015 年版微生物标准体系实现了与国际标准的接轨,较好地解决了与 ICH 协调案标准的协调问题,且在推动药品微生物控制“由终产品检验向过程控制方向转变”方面取得了实质性进展^[1-2],但与如何针对中成药/中药饮片的特点,形成合理的微生物控制体系,实现“中药标准引领国际发展”这一目标仍有明显的距离^[1]。因而,在中国药典 2020 年版的增修订工作中,补“短板”成为首要任务。药品微生物专业委员会以中国药典 2020 年版编制大纲为指导,针对中国药典 2015 年版的“短板”,明确了增修订工作的重点:

- ①中药:以制定中药饮片微生物限度标准为突破口,基于风险控制理念,探讨针对中药饮片的用途控制污染微生物的策略与方法;
- ②化学药:进一步推动企业生产过程控制微生物污染理念的实

业成为控制药品微生物污染的主体;③新技术应用:以分子生物学技术为重点,探讨其在药品微生物检测中的应用,提升对污染菌的鉴定和溯源分析水平,为企业过程控制提供多项可选择的工具。中国药典 2020 年版四部共收载与微生物学检测体系相关的通用技术要求 16 个,包括 8 个通则和 8 个指导原则,其中新增 4 个,修订 9 个^[2]。



图 1 药品微生物污染控制体系及建设目标

Fig. 1 Control system and construction target of pharmaceutical microbial pollution

为实现中国药典 2020 年版编制大纲中标准增修订要“对标国际标准,依托国内研究成果”的要求,在中国药典 2020 年版的增修订工作中,国家药典委员会先后设置了多项科研课题。针对中药饮片污染微生物的控制,设立了“中药饮片污染微生物数据库的建立”“中药饮片耐热菌的研究及污染微生物数据库平台的建立”“中药饮片污染微生物限度标准研究”和“水活度测定在非无菌产品中的应用研究”4 项科研课题;针对具体操作方法/标准、过程控制等方面的问题,设立了“气雾剂和喷雾剂的微生物检验方法研究”“灭菌生物指示剂研究”“灭菌法”和“无菌检验用隔离系统验证指导原则”4 项科研课题;并设立了“分子生物学检测技术药典标准体系建设”“分子生物学技术用于药品质量控制标准化技术指导原则的制定”“分子生物学技术用于药品控制菌检查的研究”“核酸测序技术用于药品质量控制规范

法研究”“标准核酸序列的测定方法研究及标准核酸序列数据库建立”“标准核酸测序数据库的建立”“微生物致病菌鉴定与溯源用标准核酸序列的建立”和“微生物全基因组核酸测序技术用于药品质量控制指导原则的建立”8项与分子生物学技术应用相关的科研课题。正是基于上述科研成果,中国药典2020年版在对中药污染微生物控制方面,新增了“中药饮片微生物限度检查法”,修订了“中药饮片微生物限度标准”。为配合无菌生产过程评估/验证控制体系的建设,大幅度修订了通则1421灭菌法,新增了9207灭菌用生物指示剂指导原则和9208生物指示剂耐受性检查法指导原则,并对9204微生物鉴定指导原则进行了修订。此外,建立的“标准核酸序列数据库网站(<http://tcm.zju.edu.cn/seq/home.php>)”,新增的1021 DNA测序技术指导原则、9108标准核酸序列建立指导原则和9109细菌DNA特征序列鉴定法,不仅为污染菌的溯源分析提供了有力的工具,也促进了药品微生物实验室检验能力的提升;而9203药品微生物实验室质量管理指导原则和9206无菌检查

用隔离系统验证指导原则的修订,进一步促使药品微生物实验室的管理与国际接轨。

2 中药微生物控制体系建设

对中药材污染微生物的控制是天然药(生药)质量控制的重要组成部分。美国药典(USP)、欧洲药典(EP)和日本药典(JP)均收录了植物药微生物限度标准,见表1。中药材和化学药品不同,大多为天然野生植物、动物和矿物,不同来源的中药材的微生物污染源不同,虽然通过净选、洗润、干燥、炮制等过程,可降低所携带的微生物数量,但若存放不当,在适宜的温度和湿度下,微生物很容易再次生长繁殖。中药饮片是中药材经过炮制后可直接用于中医临床或制剂生产的药品,部分中药饮片甚至无需再做进一步的煎煮处理,即用于患者,其一旦受到微生物的污染,将造成患者感染,甚至威胁到患者的生命安全。中国药典2015年版开始对直接口服、泡服的中药饮片的沙门菌和耐胆盐革兰阴性菌设定了质控限度,但对中药饮片中的需氧菌总数(total aerobic microbial count, TAMC)、霉菌和酵母菌总数(total yeast and

表1 各国药典收录的植物药微生物限度标准

Tab. 1 Microbial limit standards of phytomedicine in pharmacopoeia of various countries

药典	版本	分类	需氧菌总数/ cfu·g ⁻¹	酵母菌总数/ cfu·g ⁻¹	控制菌
欧洲药典(EP) (5.1.8) 收录的 植物药标准	EP 10.0	干燥或粉末植物药材	10 ⁵ (预处理不能有 效降低微生物)	10 ⁴	耐胆盐革兰氏阴性菌不得过 10 ⁴ /g(mL) 沙门菌不得检出/25 g(mL) 大肠埃希菌不得检出/10 g(mL)
		煎煮	10 ⁴	10 ²	耐胆盐革兰氏阴性菌不得过 10 ² /g(mL) 沙门菌不得检出/25 g(mL) 大肠埃希菌不得检出/10 g(mL)
			10 ⁷	10 ⁵	沙门菌不得检出/25 g 大肠埃希菌不得过 10 ³ /g
			10 ⁷	10 ⁴	大肠埃希菌不得过 10 ² /g(mL) 沙门菌不得检出/10 g(mL)
日本药典(JP) (G4) 收录的植物药微 生物限度标准	JP16	煎煮	10 ⁷	10 ⁵	大肠埃希菌不得过 10 ³ /g(mL) 沙门菌不得检出/10 g(mL)
			10 ⁷	10 ⁵	耐胆盐的革兰氏阴性菌不得过 10 ³ /g(mL) 大肠埃希菌不得检出/g(mL)
			10 ⁵	10 ³	沙门菌不得检出/10 g(mL)
		直接服用	10 ⁵	10 ³	耐胆盐的革兰氏阴性菌不得过 10 ³ /g(mL) 大肠埃希菌不得检出/g(mL)
美国药典(USP) (2023) 收录的 植物药微生物限 度标准	USP36	煎煮	10 ⁵	10 ⁴	沙门菌不得检出/10 g(mL) 耐胆盐革兰氏阴性菌不得过 10 ⁴ /g(mL) 大肠埃希菌不得检出/g(mL)
			10 ⁵	10 ⁴	沙门菌不得检出/10 g(mL) 耐胆盐革兰氏阴性菌不得过 10 ⁴ /g(mL) 大肠埃希菌不得检出/g(mL)
			10 ⁵	10 ³	沙门菌不得检出/10 g(mL) 耐胆盐革兰氏阴性菌不得过 10 ³ /g(mL) 大肠埃希菌不得检出/10 g(mL)
			10 ⁵	10 ³	沙门菌不得检出/10 g(mL) 耐胆盐革兰氏阴性菌不得过 10 ³ /g(mL) 大肠埃希菌不得检出/10 g(mL)
			10 ⁵	10 ³	沙门菌不得检出/10 g(mL) 耐胆盐革兰氏阴性菌不得过 10 ³ /g(mL) 大肠埃希菌不得检出/10 g(mL)
			10 ⁶	10 ⁴	沙门菌不得检出/10 g(mL) 耐胆盐革兰氏阴性菌不得过 10 ² /g(mL) 大肠埃希菌不得检出/10 g(mL)

mould count, TYMC)等仍没有统一的微生物控制要求。合理的中药饮片微生物限度标准,应建立在对中药饮片污染微生物的种类与数量充分了解的基础之上。虽然近年来已有对中药污染微生物调查研究的报道^[3-19],涉及不同地区^[3-5]、不同类型的污染微生物^[6-10]药材的不同部位^[11-12]和不同的中药饮片^[13-19],但收集样品的数量、种类均有一定的局限性,不能全面表征中药饮片的微生物污染特征。为充分了解国内中药饮片的微生物污染水平,合理制定中国药典 2020 年版中药饮片微生物限度标准,国家药典委员会从 2013 年起启动了 3 项科研任务,中国食品药品检定研究院组织国内 10 余个药品检验机构,收集到 151 种共 2 286 批次中药饮片。按照饮片属性(如药材基原、采收部位等)分为根(根茎)、果实种子、地上茎叶、花(花粉/花蕾)、动物、皮(根皮/枝皮/树皮)、全草、矿物、提取物及真菌 10 个类别;植物类饮片占总数的 90%以上,主要由根、茎叶、花组成。课题组对其中污染菌的种类和数量分别进行系统的分析,较客观真实地掌握了国内中药饮片的微生物污染现状。

在不同来源的 10 类饮片样本中,全草类饮片的污染微生物量最高,矿物药样本的污染微生物量最低。2 286 批饮片按其给药途径分为煎煮类(第一类)、直服煎煮(可直接服用也可煎煮,第二类)、直接服用(第三类)和直接外用(第四类)4 类,分别统计其微生物的污染量。研究发现,第一类饮片的污染量最高,第二类饮片与第一类饮片的污染量相当,第三类饮片的污染数量较低;第四类饮片收集的量较少未进行分析;饮片经过加热处理后,TAMC 计数显著降低,但约 2%的煎煮类饮片耐热菌数 $>10^4 \text{ cfu} \cdot \text{g}^{-1}$ ^[20]。对其中收集 >20 批的 38 种饮片污染的 TAMC 和 TYMC 分别进行统计,不仅可见不同品种间的污染程度差异较大,且同品种不同批次间的污染程度也差异较大,提示微生物污染不仅可能与样品的来源有关,也与具体品种的加工、贮存等有关。此外,发现饮片中的 TAMC 与耐胆盐革兰阴性菌数具有相关性。由于耐胆盐革兰阴性菌包括肠杆菌科、假单胞菌科的多个种属微生物,中国药典 2015 年版规定含药材原粉的口服制剂该指标不得过 $10^2 \text{ cfu} \cdot \text{g}^{-1}$,超过 20%直接服用类(第三类)饮片污染的耐胆盐革兰阴性菌 $>10^3 \text{ cfu} \cdot \text{g}^{-1}$,超过 20%的直接服用(第二类)饮片

污染的耐胆盐革兰阴性菌 $>10^4 \text{ cfu} \cdot \text{g}^{-1}$,提示直接服用饮片存在用药风险。

中药饮片存在种类繁多、来源多样、用途不同、加工工艺也不尽相同等情况。鉴于中药饮片中的污染微生物具有高度的不确定性,在中国药典 2020 年版通则 1107 非无菌药品微生物限度标准的征求意见稿中,根据微生物污染可能导致的安全风险,按国际共识,将“中医临床使用”的中药饮片按其用途分为“直接口服及泡服”和“煎煮类”两类分别进行控制;“直接口服及泡服”饮片的微生物限度标准控制相对严格,分别对其中的 TAMC、TYMC、耐胆盐革兰阴性菌和沙门菌进行控制;“煎煮类”饮片由于在后续的使用过程中需加热煎煮,煎煮过程可以杀灭不耐热微生物,因此对 TAMC 和 TYMC 的控制限度相对宽松,但增加了对其中污染的耐热菌(经 100°C 煎煮 30 min 处理仍存活的好氧菌)的控制,并将致病风险较高的耐胆盐革兰阴性菌和沙门菌作为致病菌风险控制指标保留,见表 2。这一控制体系体现了与国际标准的接轨,也充分考虑到中药饮片的应用特点。按此限度,在收集到的 2 286 批饮片中仅约 3%未达到要求。

表 2 中国药典 2020 年版通则 1107 非无菌药品微生物限度标准征求意见稿中对中药饮片的微生物限度标准

Tab. 2 Microbiological limit standard for Chinese herbal pieces in the draft of general rule 1107 microbiological limit standard for non sterile drugs of Chinese Pharmacopoeia 2020 Edition

饮片 分类	需氧菌 总数/ $\text{cfu} \cdot \text{g}^{-1}$	酵母菌 总数/ $\text{cfu} \cdot \text{g}^{-1}$	耐热 菌数/ $\text{cfu} \cdot \text{g}^{-1}$	控制菌
煎煮类	10^7	10^5	10^4	耐胆盐革兰阴性菌不得过 $10^3/\text{g}(\text{mL})$ 沙门菌不得检出/ $10 \text{ g}(\text{mL})$
直接口服 及泡服	10^5	10^3	/	耐胆盐革兰阴性菌不得过 $10^3/\text{g}(\text{mL})$ 大肠埃希菌不得检出/ $\text{g}(\text{mL})$ 沙门菌不得检出/ $10 \text{ g}(\text{mL})$

虽然在中国药典 2020 年版通则 1107 非无菌药品微生物限度标准的征求意见稿中,对中药饮片微生物的控制不涉及“制剂生产使用”的中药饮片,但在征求意见阶段,仍收到大量的反对意见,概括为①没有控制的必要;②质疑具体检测项目的必要性和限度的合理性;③担心产品无法达到限度标准;④担心检验成本提高。由上述意见可见,业界对中药饮片微生物污染的风险认识

不足,对能否控制产品的污染信心不足。针对业界的反映,2018年11月国家药典委员会组织微生物专业委员会、中药材与饮片专业委员会的委员与国家药品监督管理局药品注册司、监管司的代表,中国中药协会及9家中药饮片企业的代表,召开中药饮片微生物污染控制专题讨论会,经激烈的讨论,微生物专业委员会委员同意中药材与饮片专业委员会委员认为“微生物污染的风险目前不是煎煮类中药饮片质量的主要矛盾”的意见,并达成暂不对煎煮类中药饮片进行微生物限度控制的最终意见。

虽然鉴于饮片的特殊性 & 当前的争议,中国药典2020年版暂未对煎煮类中药饮片中的污染微生物进行控制,但微生物专业委员会委员仍在继续推动此项工作:①宣传对中药饮片微生物控制的意义;②以国家药品监督管理局微生物重点实验室为依托,与其辖区内的企业开展合作,对本地区的重点中药材饮片品种开展污染微生物控制的示范研究,进一步积累数据,为中药饮片微生物限度的制定提供科学的依据;③推动中国药典尽早收载水分活度测定相关的指导原则,组织开展水分活度测定在中药饮片微生物控制中的应用研究,探讨水分、水分活度与微生物生长的关系,通过对中药饮片水分的控制,解决中药饮片在贮存、运输过程中微生物的过度增殖问题。

3 药品生产过程微生物控制体系建设

生产过程控制是药品质量控制的发展方向。中国药典2015年版开始推动药品微生物控制“由终产品检验向过程控制方向转变”。中国药典2020年版为配合药品生产过程微生物控制体系的建设,由浙江省食品药品检验研究院牵头,多家药检所分工协作,对通则1421灭菌法进行了大幅度修订。课题组通过查阅70余项现行国内外灭菌法相关标准,从阐述不同灭菌技术与无菌生产工艺的无菌保证水平(sterility assurance level, SAL)关系入手,阐述灭菌工艺开发、验证中的关键点包括设备、过程确认、过程控制等。在“灭菌法”中,首次引入非无菌概率(probability of a nonsterile unit, PNSU)的概念——经灭菌工艺处理后物品中存活的微生物概率,采用PNSU评估无菌工艺的无菌保障水平。对采用湿热灭菌过度杀灭法的产品,PNSU通常不应 $>10^{-6}$ 。依据PNSU的定义,所谓“无菌药品”仅是概率意义上的“无菌”,其

与药品生产中采用的灭菌工艺水平和生产过程中的GMP管理水平密切相关,见图2。

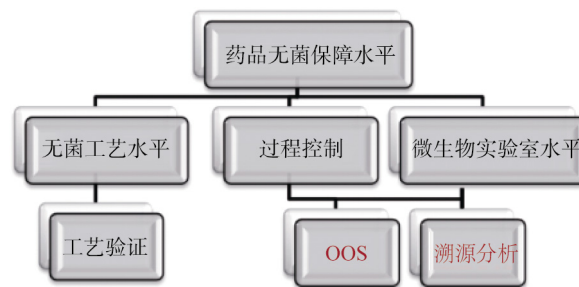


图2 药品无菌保障水平的影响因素

Fig. 2 Influence factor of the level of drug aseptic guarantee

灭菌工艺控制包括灭菌工艺的开发、验证和日常监控等内容。开发灭菌工艺时需要对微生物的种类、数目及其耐受性进行综合评估;验证时,需要通过选择适宜的生物指示剂,对以物理参数表征的微生物杀灭力(F_{physical})如温度、时间、压力等用生物指示剂测定的生物杀灭力($F_{\text{biological}}$)进行验证,确定日常灭菌参数的有效性;日常监控阶段,可根据实际情况选择性地对环境微生物的种类、数目及耐受性进行监控;在关键生产环节,应采取各种措施降低样品的生物负载(物品表面或内部所有的活微生物),控制生物负载在规定的限度内;当发现环境微生物种类、耐受性出现较大变化或关键生产环节样品的生物负载超出规定限度时,应启动偏差调查(OOS)程序,消除污染源。

生物指示剂对特定的灭菌程序具有稳定的耐受性,被广泛用于对灭菌设备的性能确认、特定物品的灭菌工艺研发、产品灭菌程序的验证、生产过程灭菌效果的监控、灭菌程序的定期再验证、隔离器和无菌洁净室灭菌效果的验证评估等。每一种生物指示剂在特定条件下的耐受性为常数,常用D值(在规定的暴露条件下,灭活90%的试验菌所需的时间或辐射剂量)表征。在新增的9207灭菌用生物指示剂指导原则中,生物指示剂被定义为“一种特殊的微生物制品,是验证药品灭菌工艺的关键标准物质”,并对生物指示剂的分类,生物指示剂用微生物的基本要求,生物指示剂的制备和生物指示剂的应用进行了详细的阐述。9208生物指示剂耐受性检查法指导原则,用于指导生物指示剂的耐受性以及相关质量参数的测定,也可用于生产过程污染微生物的耐受性测定。它们对指导药品生产企业合理选择生物指示剂,

提高企业的无菌工艺验证水平；规范生物指示菌生产企业的产品质量，鼓励开发新的生物指示菌均具有重要意义；而新的专属性生物指示剂的研发与应用也将提升药品无菌工艺的开发/验证水平。

在药品微生物过程控制中，对发现的污染微生物进行鉴定与溯源分析是核心技术，微生物溯源分析可以为偏差调查(OOS)提供方向，而分子生物学技术是微生物溯源分析的最有效工具。鉴于过程控制中溯源微生物的不确定性，为企业提供多种有效的微生物鉴定、溯源分析工具，有利于根据实际情况选择有效的分析方法。因而，新修订的 9204 微生物鉴定指导原则在原有框架的基础上扩大了应用范围，增订了微生物鉴定中对基因型鉴定和真菌鉴定相关的技术要求，进一步细化完善了微生物鉴定方法。

针对目前基于风险评估的药品微生物控制体系的不完善之处，正在实施的药品标准提高课题“消毒剂的效能验证研究”，即将启动的“药品无菌保障指导原则的研究”“湿热灭菌产品参数放行在药典中的应用研究”和“吹灌封技术(BFS)在注射剂中的应用研究”课题等，不仅可填补其缺陷，且能将药品微生物过程控制落实到实处。

不可接受微生物是指药品中已知有明显的致病性，有足够的数量，通过产品的给药途径可导致患者出现不可接受的风险，但在现行非无菌药品微生物限度标准中没有被作为特定控制菌进行控制的污染微生物。对非无菌药品中不可接受微生物的评估/检测是非无菌药品微生物过程控制的关键，药品被不可接受微生物的污染是 FDA 药品召回的主要原因之一^[21]。目前国内尚没有针对药品原辅料、水系统、中间产品、成品、环境中不可接受微生物进行评估/检测的指导原则。虽然由中国食品药品检定研究院牵头的药典标准提高课题，已经完成了对不可接受微生物——洋葱伯克霍尔德菌群检查法的相关研究，但根据原辅料及制剂的特性、制剂的用途和生产工艺等因素，建立评估/检测不可接受微生物的方法是另一项具有挑战性的工作。

4 药品微生物实验室建设

2006 年的“欣弗事件”和 2008 年的“刺五加事件”使人们充分意识的药品微生物污染的危害性，也使得国内药品微生物实验室的缺陷充分暴露。2009 年 4 月，中国药品生物制品检定所(中国

食品药品检定研究院前身)汇同 9 家能力相对较强的省级药品检验所在杭州进行研讨，将药品微生物实验室的建设提上日程^[1]。中国药典 2010 年版附录首次增订了 XIX Q 药品微生物实验室规范指导原则；中国药典 2015 年版，参考 USP <111> > 微生物实验室规范、ISO/IEC17025: 2005《检测和校准实验室能力的通用要求》和 WHO 药品微生物实验室良好操作规范^[22]，形成了通则 9203 药品微生物实验室规范指导原则；中国药典 2020 年版再次对标国内外其他领域微生物实验室的质量控制要求，并广泛征询了药品生产企业、药品检测机构和科研院所的意见和建议，对通则 9203 进行了进一步细化和完善。药品微生物实验室规范指导原则作为指导药品微生物实验室建设的纲领性文件，全面阐述了微生物实验室环境、人员与各类标准操作规程(SOP)的关系，促使国内各级药品微生物实验室风险管理水平的提高，包括：①如何应对对微生物实验室检验结果的质疑；②如何快速进行偏差调查；③如何制订合理的管理规程及 SOP 等。目前国内各级药品监管微生物实验室的能力建设和管理水平已得到大幅度的提升，而药品生产企业微生物实验室的能力与管理水平转为主要矛盾。

在药品微生物过程控制中，生产企业对药物微生物的污染控制负主体责任，推进药品微生物过程控制在生产企业的全面实施，企业微生物实验室的能力与管理水平是成败之关键(图 2)。以湿热灭菌工艺的参数放行为例，虽然采用参数放行的产品无需对终产品进行检验，但在生产过程中需对多个关键质控点进行控制。良好的参数放行过程需要有与其生产工艺配套的标准；而持续的人员培训、专业的微生物及灭菌工艺专家以及良好的 GMP 环境是实现参数放行的基础。即药品生产过程中的无菌保障水平，与药品生产企业的微生物的水平直接相关。中国药典 2020 年版充分借鉴国外药典和监管的经验，通过对系列与过程控制相关的新标准/通则的增修订，如通则 1421 灭菌法、9207 灭菌用生物指示剂指导原则和 9208 生物指示剂耐受性检查法指导原则等，促使企业在实施过程中重视微生物实验室的能力建设。此外，由浙江省食品药品检验研究院牵头的药品微生物检验替代方法验证指导原则(修订)课题已经结题，其中增订的针对药品微生物快速检测方法验证的

相关内容, 不仅可为过程控制中应用微生物快检方法提供指导, 也开拓了企业药品微生物实验室能力建设的方向。

5 总结

中国药品微生物污染控制体系的建设包括药品微生物实验室建设、药品微生物控制标准体系建设和中药微生物控制体系建设。中药微生物控制体系建设作为中药国际化的重要组成部分, 已经取得了实质性的进展, 提升业界对微生物污染风险的认识是关键。目前药品微生物控制标准体系建设的重点是全面推进微生物过程控制理念的, 生产企业将成为药物微生物污染控制的主体, 全面提升企业药品微生物实验室的能力与管理水平成为关键。

REFERENCES

- [1] HU C Q. Current situation and trend in pharmaceutical microbial control[J]. Chin Pharm J(中国药学杂志), 2015, 50(20): 1747-1751.
- [2] ZHU R, XU H Y, SONG Z H. Review on revision of the standards system for pharmaceutical microbial control of the Chinese Pharmacopoeia 2020 edition volume IV[J]. Chin Pharm J(中国药学杂志), 2020, 55(19): 1564-1568.
- [3] ZHANG G H, WANG S J, JIANG Z J, et al. Investigation of microbial contamination for 10 kinds of TCM decoction pieces in Beijing area[J]. China Pharm(中国药房), 2018, 29(14): 1940-1944.
- [4] FAN Y L, LI Q Q, FANG R, et al. A survey of microbial contamination for ten processed pieces of Chinese materia medica in Shanghai[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2015, 46(13): 1908-1913.
- [5] SHENG J F, YANG X L, LI H. Investigation and risk assessment of 12 kinds of Chinese herbal medicines microbial contamination in Shaanxi Province[J]. Northwest Pharm J(西北药学杂志), 2016, 31(6): 608-612.
- [6] LIU H X, CAO X Y. Contamination and limits for aerobic bacteria, mold and yeast in processed pieces of Chinese materia medica[J]. Tianjin Pharm(天津药学), 2017, 29(1): 9-14.
- [7] QIN X M, GUO S X. Mould and mycotoxin contamination of medicinal materials[J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2011, 36(24): 3397-3401.
- [8] GAN Y Q, NONG J, FAN L Y, et al. Analysis of microbial community of heat resistant microorganisms in Chinese herbal pieces[J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2018, 43(11): 2274-2281.
- [9] YANG X L, LI H, SHENG J F. 12 kinds of Chinese herbal medicine thermophilic bacteria contamination investigation and risk assessment[J]. Shaanxi J Tradit Chin Med(陕西中医), 2016, 37(6): 740-743.
- [10] ZHOU S, QIAN W J. Investigation of Chinese medicinal decoction pieces contaminated by bile salt resistant gram-negative bacteria[J]. Drug Stand China(中国药品标准), 2014, 15(6): 423-425.
- [11] 江珍玉, 陈纯纯, 龚勇祥, 等. 5 种常见根类中药饮片微生物污染相关因素分析研究[J]. 中药材, 2018, 41(7): 1593-1597.
- [12] DENG Y, WANG Y K, HAN X Y, et al. Bile-resistant gram-negative bacteria effect of different kinds of root decoction pieces[J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2017, 42(21): 4135-4141.
- [13] LIU T T, JI J, NIU M M, et al. Investigation of microbial contamination in traditional Chinese medicine decoction pieces: Typhae Pollen, Bupleuri Radix and Celosiae Semen[J]. Chin Pharm Aff(中国药事), 2018, 32(9): 1220-1225.
- [14] GAN Y Q, WANG T, SU D, et al. Study on the microbial contamination status of *Tetrapanax medulla*[J]. West China J Pharm Sci(华西药科学杂志), 2018, 33(1): 52-56.
- [15] LIN T H, ZHANG F, ZENG P. A survey of microbial contamination in Chinese herbal medicine: Herbal Houttuynia[J]. Guangdong Chem Ind(广东化工), 2018, 45(8): 86-87, 93.
- [16] LI J, ZHENG X L, LIANG F Y, et al. Investigation of thermophilic bacteria in Chinese herbal medicine: Ophiopogonis Radix and Genkwa Flos[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2016, 33(5): 642-644.
- [17] LIU P, ZHAN H L, YANG M Q, et al. Study on the microbial contamination status of *Carthamus tinctorius*[J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2015, 35(7): 1257-1262.
- [18] LIU G Z, LIN Y Q, LIN L, et al. Analysis of the microbial contamination status of *Trichosanthis Fructus* decoction pieces[J]. Chin Pharm J(中国药学杂志), 2016, 51(22): 1962-1966.
- [19] XIE W M, ZHANG M, PAN J W. Detection and analysis of microbial contamination in Chinese herbal medicine: Anemones Raddeanae Rhizoma and Taxilli Herba[J]. Chin Pharm J(中国药学杂志), 2015, 50(18): 1630-1633.
- [20] 杨美琴, 胡昌勤, 马仕洪, 刘鹏. 中药饮片微生物污染状况研究-污染菌的计数分析[J]. 中国药学杂志, 2021, 印刷中.
- [21] JIMENEZ L. A review of reported recalls involving microbiological control 2004-2011 with emphasis on FDA considerations of "objectionable organisms"[J]. Am Pharm Rev, 2012, 15(1): 42-57.
- [22] World Health Organisation. Good practices for pharmaceutical microbiology laboratories[J]. WHO Technical Report Series, 2011(961): 69-93. http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS961/TRS961_Annex2.pdf.

收稿日期: 2020-12-02

(本文责编: 李艳芳)