

## 热点聚焦

# 倡导“三无一全”，走进GAP新时代

文/图 本报记者 王泽议

国家食品药品监督管理总局中药材生产质量管理规范(GAP)修订工作已接近尾声,新修订的GAP是业界关注的焦点。“我们要为迎接新时代GAP做好准备。”1月22日~23日,由中药材基地共建共享联盟(以下简称“联盟”)主办、保和堂(焦作)制药有限公司承办的以“实现中药材无硫加工、无黄曲霉毒素、无高毒农药及全程可追溯”(以下简称“三无一全”)为主题的新时代GAP推进会在河南省焦作市举行。会上,原国家食品药品监督管理局副局长、联盟主席任德权向联盟企业提出要求,希望联盟企业今年内都达到“三无一全”标准,“中药材既要体现传统的道地性要求,又要体现现代无硫加工、无黄曲霉毒素、无高毒农药及全程可追溯的要求,这也是GAP的基本要求”。

## 难点:攻克“无硫无黄”

记者在保和堂(焦作)制药有限公司看到,采收来的怀山药经过机器清洗、去皮、切片后,进入现代化的平衡脱水生产线进行干燥,从而取代了传统的硫磺熏蒸做法。据了解,保和堂利用无硫加工工艺生产的怀药饮片,二氧化硫残留量每千克不超过10毫克,其无硫加工山药标准已被列入2015版《中国药典》。

在中药材及饮片,硫磺熏蒸、黄曲霉毒素和农药残留问题依然存在。如何解决这些问题,直接关系到中医药事业和中药产业的健康发展,关系到人民群众的用药安全。

会上,联盟采购经理专委会负责人、上海上药华宇药业有限公司副总经理宋熾对2017年度国家及部分省食品药品监管部门在抽检中发现的药材不合格情况进行了汇总分析,对风险品种提出了预警。

2015版《中国药典》规定,山药、天冬、天花粉、天麻、牛膝、白及、白术、白芍、党参、粉葛10种药材二氧化硫限量标准为400mg/kg;除此以外的中药材及饮片(矿物类除外)二氧化硫残留量不得超过150mg/kg。“在上述10个品种中,除天麻外,其余9个品种在食药监部门抽查中都有二氧化硫超标情况出现。在其他中药材中,板蓝根、当归、半夏、苍术、干姜、百合、甘草、枸杞子、金银花、菊花等十几个品种也属于二氧化硫超标风险品种。值得关注的是大品种半夏,2015版《中国药典》要求其二氧化硫含量在150mg/kg以下,但二氧化硫含量与半夏中的有效成分琥珀酸含量相关,由于半夏熏硫后导致琥珀酸含量偏

高,二者含量不能同时合格。这个问题亟待研究解决。”宋熾说。

2015版《中国药典》对大枣、水蛭、地龙、肉豆蔻、全蝎、决明子、麦芽、远志、陈皮、使君子等19个中药材品种中的黄曲霉毒素做了限量规定,要求黄曲霉毒素B1不得超过5ug/kg,黄曲霉毒素G2、G1、B2总量不得超过10ug/kg。而2017年度国家及部分省食品药品监管部门抽检的黄曲霉毒素不合格品种主要集中在柏子仁、远志、胖大海等品种。“果实种子类、养殖动物类中药材易感染黄曲霉毒素。此项超标的风险品种主要有三七、白花蛇舌草、瓜蒌皮、浙贝母、延胡索、干姜、甘草、土鳖虫等。尤其是柏子仁,黄曲霉毒素超标问题亟待解决。”宋熾表示,黄曲霉毒素B1对人体危害很大,应该引起充分重视。

针对二氧化硫检测不合格率较高的品种,宋熾建议,由联盟推荐相关企业进行科研攻关,组织企业对做得好的企业进行实地考察,交流探讨生产中的关键点,分享疑难品种质量控制经验。相对于二氧化硫,黄曲霉毒素的控制更为复杂、难度更大。宋熾指出,首先要在药材的采收、初加工、运输、储藏环节进行严格控制,防止黄曲霉菌的滋生;由于长时间晒干或低温干燥的药材易滋生黄曲霉毒素,所以建议以较高温度及时干燥药材;可以采用添加蒙脱石、沸石、膨润土等硅酸盐吸附剂以及纳米吸附剂等物理吸附方式去除黄曲霉毒素,也可以通过生物降解、化学降解、辐射降解破坏黄曲霉毒素的化学结构。

## 焦点:根治农残顽疾

农药残留问题,一直是中药材及饮片行业的一大顽疾。国家食药监总局在2017年12月15日发布的《总局关于39批次中药饮片不合格的公告(2017年第206号)》中公布的涉及34家企业的39批次中药饮片(人参),不合格项目均为“农药残留量”。

农药残留问题,也使我国中药材出口受到很大影响。国家质量监督检验检疫总局国际检验检疫标准与技术法规研究中心“中国技术性贸易措施网”数据显示,2015年、2016年、2017年我国分别有103批次、56批次、45批次出口中药材被退回,其中31批次、26批次、21批次是由于“农残检出或超标”。联盟植保专业委员会负责人、中国医学科学院药用植物研究所研究员陈君表示,在“检出或超标”的农残里面,发现了目前我国禁用的剧毒农药克百威、高毒农药六氯苯、限用农药毒死蜱以及不安全新兽药、不安全杀虫剂等,枸杞子、人参等品种首当其冲。



图为保和堂(焦作)制药有限公司现代化的中药材平衡脱水生产线。

《中华人民共和国食品安全法》明确规定,“禁止将剧毒、高毒农药用于蔬菜、瓜果、茶叶和中草药材等国家规定的农作物”。2017年7月1日起施行的《中华人民共和国中医药法》第二十二条也指出,“严格管理农药、肥料等农业投入品的使用,禁止在中药材种植过程中使用剧毒、高毒农药”。

据了解,2015版《中国药典》对甘草、黄芪、人参、西洋参4种药材限定了农药残留量,涉及16种农药。“据说2020版《中国药典》农药残留量将覆盖所有药材品种。”陈君说,农业部针对农药的使用与管理,近年也出台了更多政策。如2017年6月1日起施行的《农药管理条例》,要求农药使用者不得使用禁用的农药;剧毒、高毒农药不得用于防治卫生害虫,不得用于蔬菜、瓜果、茶叶、菌类、中草药材的生产,不得用于水生植物的病虫害防治。

“政策越来越严,标准越来越高,管理强度越来越大。中药材种植企业一定要及时关注这些政策,对于限制使用的农药名单一定要清楚,对于国家明令禁止使用的39种高毒农药不许碰。此外,没有在药材上登记的农药也不能用。”陈君说。

据了解,《农药登记管理办法》支持鼓励农药生产企业在药材上登记农药,以保证中药材种植业“有药可用”。但截至2017年年底,登记药材只有人参、枸杞、三七、杭白菊、白术、元胡、铁皮石斛7种,获得登记证78个,包括杀虫剂15种,杀菌剂23种,植物生长调节剂1种。

那么,在严格管理农药使用的大背景下,如何满足中药材种植业防治病虫害的需要呢?

《中药材保护和规划(2015-2020年)》要求,“开发50种中药材的病虫草害绿色防治技术,突破人参、三七等中药材的连作障碍,开发50项中药材测土配方施肥、硫磺熏蒸替代、机械化生产加工技术”。

陈君建议,要加强药用植物病虫害绿色植保技术研究及产品研发。农业技术方面,选育抗病品种是比较有效的办法,如吉林已经成功选育6个抗病人参品种。此外,杀虫灯、粘虫板等物理防控技术及产品已经在药材种植上大量应用。很多企业也在开发用于防治中药材病虫害的生物防控技术及产品,如生物杀菌剂、微生物菌剂、菌肥等。

“天敌生物类产品,物理性及器械类产品包括粘虫板、杀虫灯、粘虫胶等,是免于登记的,可以直接用于中药材。”陈君说。

## 热点:建立溯源体系

应用物联网、云计算等技术,建立中药材全过程追溯体系,实现中药材来源可查、去向可追、责任可究,对于提高中药材质量、保障消费者用药安全具有重要意义。这也是近年来政策倡导的重点方向之一。

2015年4月,国务院办公厅转发的《中药材保护和规划(2015-2020年)》中明确要求,“建立中药材从种植养殖、加工、收购、储存、运

输、销售到使用全过程追溯体系”;2016年1月,国务院办公厅印发《关于加快推进重要产品追溯体系建设的意见》,部署推进全国重要产品追溯体系建设;2017年7月1日开始实施的《中华人民共和国中医药法》明确提出,“国家鼓励发展中药材现代流通体系,提高中药材包装、仓储等技术水平,建立中药材流通追溯体系”。

据了解,作为全国重点产品追溯体系的一部分,由商务部牵头的中药材流通追溯体系已在建设中。目前全国中药材追溯系统已经覆盖18个省市,包含大部分中药材专业市场,产生了积极的示范效果。

同时,也有越来越多的中药企业认识到了追溯体系的价值,着手建立企业的追溯体系,并对外提供中药材追溯服务。如天士力、康美药业、九州通、中药材天地网等,都已经在中药材溯源系统上布局。对下游企业来说,通过溯源系统,可以追踪中药材种植加工全过程,一旦供应链中某个环节发现问题,利用信息技术进行追溯,就可以查出问题的根源。

“中药企业对全程可追溯体系的搭建逐渐重视起来,水平也在不断提高。中药饮片和中成药生产企业要实现符合国家标准的生产,在采购方面就要转变思维,从过去清楚‘药材从哪里来’到现在清楚‘药材怎么种出来’,并寻找具有全程可追溯系统的中药农业企业采购药材,这样才能保证源头质量。”任德权说。

北京奥科美技术服务有限公司是一家为农业企业提供信息化服务的公司,现已跨领域进入中药材种植行业,致力于中药材溯源系统服务。“2017年出现较多为中药行业提供可追溯体系建设的第三方公司,但是真正可以和中药企业对接的不超过10家。”保和堂(焦作)制药有限公司副总经理单小崧说。

不同于奥科美,北京园禾方植物科技股份有限公司本是一家中药材资源性公司,该公司开发的“很接地气”的中药材全过程可溯源系统,主要针对药材种植户的种植过程进行管理,收集种植过程中的图片记录,让药材从种植到生产、运输的各种信息一目了然。会上,该公司与十余家中药材生产企业签订协议,将其全过程可追溯系统免费提供给这些企业应用,以推进中药材全过程可追溯,促进中药材质量的提高。

“迎接新时代GAP,做到‘三无一全’并不容易。希望企业依靠科技,先行一步,占领制高点。”国家中医药管理局科技司副司长周杰说。

据悉,为了帮助企业实现“三无一全”,联盟将组织成立中药材GAP研究中心,指引中药材种植企业走进GAP新时代。

## 泰邦生物科技园建成启用 新一代人纤维蛋白原上市

本报山东讯 (记者廖亮) 1月20日,泰邦生物科技园建成启用暨新产品人纤维蛋白原成功上市新闻发布会在泰安召开。原卫生部副部长朱庆生、中国输血协会常务副理事长孙绍忠等领导到泰邦生物科技园视察指导,并对泰邦生物在山东省新旧动能转换中率先取得发展给予充分肯定。

为提高血浆综合利用率,泰邦不断加大研发投入。特别是自2012年以来,该公司每年至少将销售收入的5%投入到研发,累积近4亿元,先后推出新产品凝血因子Ⅷ、富含Ⅵ因子的凝血酶原复合物、人纤维蛋白原等。孙绍忠说,在工艺路线设计上,泰邦开创性地走出了中国特色的血浆综合利用道路。

人纤维蛋白原又称为凝血因子I。与以往人纤维蛋白相比,泰邦生产的新一代人纤维蛋白原溶解时间更短,凝固活力更快,具有更高的纯度和更佳的可溶性,这意味着止血疗效更佳,在临床实际操作中,泰邦新一代产品所具有的快速溶解的特性,为临床抢救大出血患者提供了便利,解决了国内同类产品复溶时间长、急救应用不便等难题。一位业内人士对产品给予高度评价,称其不仅能有效缓解国内该产品供给紧张的局面,同时,新产品上市也标志着山东泰邦对血液制品生产工艺认识和掌握上升到一个新的台阶,大大提高了宝贵原料血浆的综合利用率。

新一代人纤维蛋白原的上市对泰邦来说意义重大,自此泰邦拥有了三大凝血因子产品(人凝血因子Ⅷ、人凝血酶原复合物、人纤维蛋白原),成为目前全国血液制品企业抗凝产品品种最为齐全的企业之一。未来几年内,泰邦还将陆续推出临床急需的凝血因子Ⅳ、抗凝血酶Ⅲ、纤维蛋白胶、新一代静脉人免疫球蛋白等血液制品,同时在疫苗、基因重组、抗体药物等领域,通过自主研发或合作等方式进一步拓展生物制品的业务范围。

一直以来,我国的血液制品发展都处于不充分不平衡的状态,总体血浆的综合利用率较发达国家显著偏低。在我国“十三五”发展规划中,“特异性免疫球蛋白等产品”“利于提高血浆利用率的血液制品”等均被列为战略性新兴产业重点产品。1月20日,位于泰安高新区占地面积260亩的泰邦生物科技园宣告启用,泰邦生物集团董事长高小英表示,泰邦生物科技园是目前世界先进、亚洲规模最大的血液制品生产基地,生产车间实现了“自动化、信息化、智能化”,实现了山东省血液制品产业的新旧动能转换,为解决国内血液制品的巨大缺口迈出重要的一步。在原料血浆保障充足的情况下,泰邦生物科技园可达到1500吨血浆的产能,供应三大类15个品种30余个规格市场急需的血液制品,实现年销售收入不低于60亿元,利税20亿元。

文/图 奇文

1月19日,GE医疗宣布与西比曼生物科技集团签署采购意向书,后者的上海工厂将使用GE医疗的细胞治疗灵活生产平台(FlexFactory™)技术,以加速西比曼在细胞治疗领域的创新生物药临床试验及商业化进程。借此,西比曼成为全球首个使用GE细胞治疗灵活生产平台的公司,该平台预计于2018年年底在双方的细胞治疗联合实验室投入运行。

目前,全球有超过900种再生医学药物正在进行临床试验,其中包括细胞治疗药物与基因治疗药物。相较2016年,再生医学药物临床试验数量增长了19%。尽管精准药物的试验总数在不断增长,但市场需求与实际生产能力之间仍存在差距。对于生产商来说,能够支持临床试验向商业化发展的可扩展整体解决方案选择仍然非常有限。此外,在细胞治疗的生产工艺流程里,大部分工艺步骤缺乏整合,依靠人工操作,而且工艺步骤之间的开放式衔接还会增加污染风险。

为解决这些难题,并实现稳定的细胞治疗产品制备,GE医疗开发了专用于这一领域的灵活生产线——一种可扩展的半自动化端到端平台技术。利用该平台,生产商可缩短多达一半工程周期,仅九个月就能具备最高效的工业级生产能力。

GE医疗为西比曼提供的细胞治疗灵活生产平台解决方案包括符合cGMP标准的工艺开发与培训服务、细胞处理设备、半自动化能力和数字连接解决方案,后者计划利用该平台加速其针对多种血液肿瘤和实体肿瘤的CAR-

## GE医疗助力西比曼 加速细胞治疗药物生产



图为西比曼集团首席执行官刘必恒(左)与Ger Brophy(右)在多伦多签署采购意向书。

T细胞治疗商业化。与此同时,GE医疗也将与加拿大再生医学商业化中心(CCRM)联手,为西比曼提供一支由35位在先进治疗性细胞技术方面专业实力雄厚的科学家和工程师组成的工艺开发团队,帮助其将研究阶段的工艺优化成符合规模化生产的具体要求。双方还将在生产工艺流程的简化、整合及提高自动化程度方面为西比曼进一步提升工艺流程效率。

GE医疗生命科学事业部细胞治疗业务全

球总经理Ger Brophy表示:“随着越来越多的细胞治疗产品进入临床试验阶段,生产企业在临床开发中不但要保证时间进度、确保经济效益,还需不断提高生产能力,这三方面都至关重要。GE医疗致力于成为细胞治疗生产商的最佳合作伙伴,在从临床试验到工业化生产的各个阶段帮助客户,最终使这些具有划时代意义的创新疗法药物尽早造福全球患者。”

### 安全使用药用包材

石家庄中汇药品包装有限公司