

• 专 论 •

中药灭菌工艺研究现状及问题分析

冯少俊, 伍振峰*, 王雅琪, 岳鹏飞, 张帅杰, 杨 明*

江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004

摘 要: 灭菌操作作为影响中药及其制剂质量的关键操作单元, 直接影响着药品的安全性、有效性及质量稳定性。从有关中药及其制剂灭菌技术的分类、原理、应用现状、优点和存在的问题及对策等方面进行系统分析。中药及其制剂灭菌工艺方法很多, 包括干热灭菌、湿热灭菌、辐射灭菌和环氧乙烷气体灭菌等, 但是存在较多问题, 对中药及其制剂的质量影响非常大。应根据中药及其制剂的性质特征选择适合该中药或剂型的灭菌工艺, 加速中药及其制剂灭菌新技术研发和转化。

关键词: 中药; 中药制剂; 灭菌工艺; 制剂质量; 药品安全

中图分类号: R283.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2015)18-2667-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.18.001

Current situation and problem analysis on sterilization process for Chinese materia medica

FENG Shao-jun, WU Zhen-feng, WANG Ya-qi, YUE Peng-fei, ZHANG Shuai-jie, YANG Ming

Key Laboratory of Modern Preparation of TCM, Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

Abstract: Sterilization operation, as the key operation unit that affects the quality of Chinese materia medica (CMM) and its preparations, directly affects the safety, effectiveness, quality, and stability of medicine. The classification, principle, application status, advantages, and existing problems and countermeasures of CMM and its preparations were systematically analyzed. There are many sterilization processes for CMM and its preparations, including dry heat sterilization, moist heat sterilization, radiation sterilization, epoxy ethane gas sterilization, and so on, but they all have many problems and greatly affect the quality of CMM and its preparations. A sterilization process should be chosen according to the nature of CMM and its preparations, which is suitable for the CMM or the dosage form, so as to accelerate the development and transformation of new sterilization technique of the CMM and its preparations.

Key words: Chinese materia medica; preparations of Chinese materia medica; sterilization process; preparation quality; drug safety

药品微生物限度普遍受到各国的极大重视, 20 世纪 60 年代初一些发达国家相继将非规定灭菌药物染菌限度纳入国家标准, 成为药品检验的常规检验项目之一^[1]。国家食品药品监督管理总局(CFDA)颁布的新版《药品生产质量管理规范》(新版 GMP)对中药及其制剂的灭菌操作做了详细的规定, 《中国药典》也对中药及其制剂的微生物限度检查提出了严格的要求^[2]。灭菌操作作为影响中药及其制剂

质量的关键操作单元, 将直接影响着药品安全、有效及质量稳定。传统的灭菌技术是以干热灭菌、湿热灭菌、辐射灭菌和环氧乙烷气体灭菌为主, 然而, 这些方法或破坏药物的有效成分, 影响疗效; 或有辐射、有机溶剂残留, 影响用药安全; 或能耗大、时间长, 影响经济效益。这些方法存在的缺陷和问题对中药及其制剂的质量影响非常大。灭菌操作既要除去或杀灭微生物, 又要保证药物的质量稳定性、

收稿日期: 2015-05-06

基金项目: 江西民族传统药现代科技与产业发展协同创新中心开放基金项目(JXXT201403017); 江西中医药大学校级研究生创新专项资金项目(JZYCI5S14)

作者简介: 冯少俊, 男, 硕士研究生, 研究方向为中药新剂型与新技术/中药制药装备研究。Tel: (0791)87118108 E-mail: FSJ20133918@163.com

*通信作者 伍振峰, 男, 博士, 研究方向为中药新剂型与新技术/中药制药装备研究。Tel: (0791)87118108 E-mail: zfwu527@163.com
杨 明, 男, 教授, 博士生导师。Tel/Fax: (0791)87118658 E-mail: lab215@163.com

治疗作用及用药安全,因此灭菌时必须结合药物的性质、剂型等综合选择有效的灭菌方法,合理地运用灭菌技术。近几十年来出现了微波灭菌、高压脉冲电场灭菌、低温等离子体灭菌、常温瞬时超高压灭菌等多种新技术,但大多还处于实验室研究、小试或中试阶段,尚未广泛应用于工业化生产,未能改变以传统灭菌方法为主导的生产现状。

本文从分类、原理、应用现状、优点和存在的问题对中药及其制剂中各种灭菌技术进行系统分析,并对存在的问题探讨应对策略,为加速中药及其制剂灭菌新技术研发和转化提供有益参考。

1 物理灭菌法

1.1 热力灭菌法

在物理灭菌法中,热力是一种应用最早、使用最广泛、效果最可靠的方法。从19世纪人们认识微生物开始,杀菌防病便有了针对性,利用热力防止中药及其制剂微生物超标的方法和设备不断得到改进和发展,至今仍被认为是最方便、可靠,且在药品灭菌过程中不残留有害物质的灭菌方法之一^[3]。

1.1.1 湿热灭菌法 湿热灭菌是目前应用最广泛的灭菌方法之一。根据温度和压力的不同,湿热灭菌又分为高压蒸汽灭菌、流通蒸汽灭菌、低温间歇灭菌、高温瞬时灭菌和过热水喷淋灭菌等。不同的湿热灭菌方法灭菌效果不同,但其灭菌原理都是使微生物菌体中的蛋白质、核酸等发生变性凝固而杀灭微生物。湿热灭菌尤以高压蒸汽灭菌法最常用,通常采用121℃灭菌20 min或者115℃灭菌30 min 2种工艺参数^[2]。湿热灭菌法可用于固体、半固体和液体制剂的灭菌,但应根据被灭菌的药物的性质加以选择,如高压蒸汽灭菌法会使三七粉中三七皂苷R₁、人参皂苷Rg₁、人参皂苷Rb₁的量显著降低,故三七粉不宜采用高压蒸汽灭菌法灭菌^[4]。中药口服液、糖浆剂多采用流通蒸汽灭菌法,章伟胜等^[5]用流通蒸汽灭菌法对4种中药口服液进行灭菌,通过微生物限度检查法并考察口服液的澄明度得出最优工艺为105℃,10 mL/支,3 000支/次,压力为(0.15±0.01) MPa,灭菌时间为40 min。低温间歇灭菌法适用于必须用热力灭菌法灭菌但又不耐较高温度的中药及其制剂,高温瞬时灭菌法和过热水喷淋法多用于注射剂、大输液的灭菌^[6]。

湿热灭菌时蒸汽的比热大,穿透力强,因而具有灭菌效果可靠、设备简单、成本低等优势。但相当多的中药成分对热敏感,如挥发油、易氧化性成

分及酶等,蒸汽会导致此类成分的降解破坏、挥发损失,导致疗效降低,甚至产生毒副作用^[7]。对于口服液、注射液等液体制剂,湿热灭菌不但可能影响其有效成分,而且可能改变其pH值、澄明度,从而影响药物的质量及用药安全。

1.1.2 干热灭菌法 干热灭菌是利用电热恒温箱或硬气排管内的加热装置,升温至合适的温度和规定时间后,达到杀灭微生物的目的。其灭菌原理是通过高温脱水干燥使蛋白质氧化、变性、碳化和电解质浓缩中毒,使微生物死亡。一般适用于原辅料如中药材粉末、低水分清膏、滑石粉等的灭菌^[8-9]。干热灭菌工艺一般为160~170℃灭菌120 min以上或250℃灭菌45 min以上^[2]。目前中药制药企业常采用隧道式干热灭菌器进行干热灭菌操作。其优点是灭菌效果可靠,不产生大量水分,避免药粉灭菌时板结,解决了在粉碎过程易造成二次污染的问题,克服了高压蒸汽灭菌法的缺陷,缺点是空气是一种不良的传热物质,导致干热灭菌穿透力较弱且不均匀^[10]。干热灭菌温度高、时间长,某些原生药粉色泽变深,容易造成挥发性成分的逸散。含挥发油成分、糖类或油脂成分比例高的药材细粉不适合使用干热灭菌法。

湿热灭菌法和干热灭菌法都属于热力灭菌,需要经过高温作用,尤其是干热灭菌法要经过更高温度和更长时间才能达到一定的灭菌效果。所以,此2种灭菌方法都有其局限性。首先,破坏成分,降低疗效。大量报道^[11-14]指出,很多药品的有效成分会随着高温而破坏、挥发、损失,直接影响治疗效果。中药材中有的含有挥发油,热敏性、易氧化的物质,或含有丰富的酶,这些成分经高温处理后易被破坏、损失或降解,可大大降低疗效,甚至引起严重不良反应。其次,改变药性,产生用药隐患。如地黄,生地黄清热凉血而主泻;熟地黄则滋阴补血而主补。泻则由于其性寒凉,补是由于其性温热。中医基础理论有“虚补实泻”的原则,而中药又有生泻熟补的特点。中药制剂工艺已经对相应药材的炮制工艺进行了规定。若制剂过程中微生物超标,又采用高温灭菌法,药物的生熟就会发生改变,这种改变不仅仅是有效分量的降低,而且药性发生改变,药性的改变对原组方的药效发挥将会产生重大改变,对患者产生不可估量的后果。再者,成分改变,产生毒性。如朱砂,高温使其游离汞增加,从而毒性增大。最后,改变形状、颜色加深。一般药物随着

温度的升高,其物理、化学性质的变化均可加速。升温加速了药材中鞣质、酚类、黄酮类等的自动氧化作用,从而使药材颜色变深,影响其外观质量^[15]。

所以含挥发油、热敏性、易氧化物质的中药及其制剂,加热易改变药性、改变成分、色泽外观变差,不适宜采用此 2 种方法灭菌。

1.2 辐射灭菌法

辐射灭菌法分为 2 种,一种为电离辐射,如 ^{60}Co - γ 射线辐照灭菌;另一种为电磁波辐射,如微波、红外线灭菌。这些方法应用于中药及其制剂灭菌有其优点,但也都存在明显的不足之处。

1.2.1 电离辐射灭菌法 电离辐射使用最多的是 ^{60}Co 作为辐射源,其他辐射源如 ^{137}Cs 、加速器产生的电子束或 X 射线使用较少^[16]。其灭菌机制是当微生物受到辐照后,产生直接和间接 2 种作用,直接作用学说认为,细胞核尤其是 DNA、RNA 被直接击中,导致其死亡;而间接作用学说认为,细胞内含有大量的水分,水分吸收辐射能之后,发生电离辐射化学反应,从而产生大量活性粒子与生命物质(蛋白质和酶)发生作用,使细胞生活所必需的结构或物质发生变化,从而引起细胞死亡^[17]。

电离辐射灭菌是近 40 年来发展的一种较新的灭菌技术,其主要优点是常温灭菌,辐照过程几乎不升温(如 2 kGy 照射时升温 0.5 °C, 25 kGy 为 6 °C, 高达 44 kGy 也不超过 10 °C),时间仅需几秒钟,因此适用于含挥发性成分、热敏性成分,一些含糖分高、易霉变的中药材及蜜丸的灭菌^[18];穿透力强,一般可达 40~60 cm,灭菌均匀、速度快、操作简单,便于连续作业。由于 γ 射线穿透力强,药品可在包装完好情况下灭菌,可有效防止成品的二次污染,故灭菌后可较长时间保持无菌而不受污染。其包装材料有玻璃、无毒塑料,塑料品种使用较广泛的有聚乙烯、聚乙烯醇、聚偏二氯乙烯、聚酰胺复合膜等,其中以聚乙烯醇为佳。 γ 射线还具有杀伤力大的特点,经辐照的药品,不仅可杀灭微生物、虫、卵,还可防止霉变。

但是,辐射灭菌也存在一些问题。首先就是辐照剂量存在严重超标现象,相关标准没有被严格执行。辐照剂量越高,灭菌效果越好,而且灭菌时间也能缩短,某些制药企业为了缩短灭菌时间,就私自加大辐照剂量,有时辐照吸收剂量高达几十千戈瑞(kGy)。卫生部于 1997 年发布了《 ^{60}Co 辐照中药灭菌剂量标准》(内部试行)的通知(卫药发 [1997]

第 38 号)(以下简称《标准》)规定允许辐照灭菌的药材有 203 种,其中允许低剂量(3 kGy)辐照的药材品种有 5 个,中成药品种 70 个,不允许辐照的药材品种有 2 个(含龙胆苦苷的药材如秦艽、龙胆及其制品)。辐照灭菌的最大吸收剂量规定为:散剂、片剂 ≤ 3 kGy,丸剂 ≤ 5 kGy,中药原料粉 ≤ 6 kGy。 ^{60}Co 辐照仅是中药灭菌的辅助手段,各级卫生行政部门要按照有关法规监督《标准》的执行,防止滥用辐照灭菌。但是这个辅助手段在很多药厂已经变成灭菌方法的不二选择,并被当作最终灭菌的手段,所以辐照灭菌还应加强管理^[19]。其次,近年来有关 ^{60}Co 辐照灭菌的研究越来越多,出现了大量的相关研究报道^[20-22]。辐照灭菌可能会引起中药化学成分、生物活性物质的变化,如造成蒽醌类成分的氧化^[23];药物的辐解与含水量有关,含水量越高,有效成分的辐解也愈大^[24];影响药物的疗效,研究者用 10 kGy 剂量辐射秦艽,发现未对其镇痛、降压等药理作用造成影响,但其抗炎作用基本消失。当辐射剂量降至 5 kGy 时,其抗炎作用无明显改变。有报道用 20 kGy 以上的剂量辐照可使板蓝根失去抗内毒素的作用,而 10 kGy 以下的剂量无明显影响^[23]。再者,虽然 ^{60}Co 辐照灭菌效果已得到普遍认可,其安全性在学术界仍有争议。但由于技术缺乏,尤其是辐照残留检测技术还不成熟,业内还没有形成统一的质量评价与检测标准,所以对于辐照后的药品还需进一步加强研究,以确认其安全可靠^[25-26]。

1.2.2 微波灭菌法 微波是指波长在 0.001~1 m,频率在 0.3~300 GHz 的电磁波。微波灭菌的原理涉及 2 方面,它既有热效应灭菌,又有非热效应灭菌,因此其具有双重杀菌功能。一方面,微波高频交变电场使细菌受热而出现细胞核浓缩、溶解,细胞缩小、解体,从而达到杀灭细菌的目的,这一现象即为微波灭菌的热效应。另一方面,在微波交变电磁场中,细菌出现电磁现象的强烈反应,电容性结构的细胞膜被击穿破裂,同时,细菌赖以生存的离子通道出现调节功能严重障碍,从而造成细菌死亡,这一现象即为微波灭菌的电磁效应^[27]。微波灭菌时,电磁效应起主导作用,与常规的高温灭菌方法比较,微波用于中药及其制剂的灭菌均可在较低温度下进行。

微波灭菌时对物料内外同时进行加热,内部温度高,热传导是由内向外的,升温均匀且加热迅速,时间较短。微波灭菌不仅适合液体药物,也适用于

丸剂、片剂、中药饮片等^[28-31]。如使用 2 450 MHz 微波灭菌设备对丸剂灭菌, 含菌量比未经处理的样品降低 94%~99%, 主要成分基本无变化, 一般温度在 80 ℃微波灭菌数分钟或数十分钟就可以达到灭菌效果。蜜丸照射数分钟可杀死 74%~89% 的细菌, 水丸照射 16~22 min, 可杀灭 94%~99% 的细菌, 饮片照射 2~4 min, 可杀灭 90% 的细菌, 其效果优于干热灭菌, 热转化效率高, 节约能源, 符合 GMP 要求, 并可实现自动控制及连续化生产^[32]。

与其他灭菌方法相比, 微波灭菌虽有诸多优点, 但是也有很多需要解决的问题。目前, 微波技术用于中药的灭菌尚处于尝试阶段, 所涉及的品种与种类还很有限, 除了性状、水分、溶散时限、微生物限度以外, 微波是否会对中药的化学成分、药理作用和临床疗效产生影响还有待于进一步研究。微波使用中的安全问题也是非常引人关注的, 长期暴露于大功率微波可致睾丸损伤和白内障等病变; 长期置身小功率微波中, 可引起神经功能紊乱^[33]。由于目前许多微波设备价格昂贵、体积庞大, 大量占用厂房, 且设备操作较复杂, 连续工作 4 h 后需进行停机保护, 待检查完毕且停机 30 min 以上后方可开机运行。严禁设备中无物料时运转设备, 以免造成起火或爆炸等事故^[34]。以上因素都造成微波灭菌技术使用受限。

1.2.3 红外线灭菌法 红外线灭菌是利用红外辐射元件发出的红外线, 被加热物体吸收, 直接转变成热能的一种灭菌方法, 其灭菌原理与干热灭菌法相似, 高温可达 820 ℃, 对药物的性状、有效成分、有害物质的产生等都有一定影响。

红外线杀灭细菌的机制主要是通过远红外元件产生热量, 提高温度, 且与红外线的直接辐照有密切关系, 因红外线的波长较短, 透入药物的深度较浅, 不能使物料均匀加热, 因此红外线灭菌多用于表面灭菌^[35]。

1.3 滤过除菌法

滤过除菌法是用物理阻留的方法将液体或空气的微生物除去, 以达到除菌目的。所用的器具是含有微小孔径的滤菌器。主要用于血清、毒素、抗生素、注射剂等不耐热生物制品及空气的除菌。常用的滤菌器有薄膜滤菌器(孔径 0.45、0.22 μm)、陶瓷滤菌器、石棉滤菌器、烧结玻璃滤菌器等。

2 化学灭菌法

化学灭菌法是指用化学品直接作用于微生物而

将其杀死的方法。对微生物具有杀灭作用的化学品称为灭菌剂, 可分为气体灭菌剂和液体灭菌剂。灭菌剂仅对微生物繁殖体有效, 不能杀灭芽胞。化学灭菌剂的杀灭效果主要取决于微生物的种类与数量, 物体表面的光洁度或多孔性以及灭菌剂的性质等。化学灭菌的目的在于减少微生物的数目, 以控制一定的无菌状态。液体灭菌剂多用于无菌操作室, 而中药材的灭菌则以乙醇蒸气和臭氧应用最多。

2.1 乙醇蒸气灭菌法

乙醇蒸气灭菌法是采用 75%乙醇拌样, 再通入高体积分数(95%)乙醇蒸气, 保持灭菌时的乙醇体积分数处于 75%左右的最佳灭菌浓度, 再保持较低的灭菌温度(65±10)℃, 密闭抽真空至-0.08 MPa, 自然降温 8 h, 以达到灭菌效果, 如果一次灭菌效果不理想, 上述过程需重复 1 次^[36]。

采用 75%乙醇拌样, 能使待灭菌样品与乙醇充分接触, 提高灭菌效率, 同时饮片中适量乙醇的存在也能维持灭菌柜内乙醇蒸气浓度近饱和。选择通入高浓度的乙醇蒸气, 一方面使之较为易于汽化, 另一方面也是尽量使通入的气态乙醇与物料内尚存的水分结合后, 保持灭菌时的乙醇浓度处于 75%左右的最佳灭菌浓度。此方法在保证灭菌效果的前提下采用了较低的灭菌温度(65±10)℃, 使样品中可能含有的热敏性成分和易挥发性成分最大限度地得以保全, 从而进一步保证了药效。

乙醇通常只能作为消毒剂而不宜用于杀菌, 是因为乙醇杀菌机制在于通过渗透到微生物繁殖体的细胞内, 使蛋白质变性, 从而杀灭繁殖体, 但对于处于休眠期的微生物的芽胞来说, 由于芽胞膜较厚, 乙醇不易穿透, 造成乙醇对芽胞的杀灭效果不理想。但此方法采用抽真空、适当升温 and 将乙醇汽化的方法提高了乙醇的穿透力, 使中药乙醇灭菌法成为可能^[37]。

应当注意的是, 当某些中药加入适当乙醇并经过高温灭菌后, 就相当于中药炮制过程的“酒炙”法, 必然会对其药性产生影响, 所以乙醇蒸气灭菌法不适用此类药材。

2.2 臭氧灭菌法

臭氧具有极强的氧化能力, 在水中的氧化还原电位为 2.07 V, 仅次于氟的还原电位 2.87 V, 居第 2 位, 其氧化能力高于氯(1.36 V)、二氧化氯(1.5 V)。正因为臭氧具有强烈的氧化性, 所以其对细菌、霉菌、病毒具有强烈的杀灭效果, 这种作用通常是物理、化学、生物学方面的综合效果。臭氧

在其消毒杀菌过程结束后,具有自解还原成氧气,不产生任何残留和二次污染的特性,国际食品协会将其作为一种安全、高效、无残余污染的灭菌新技术而广泛应用^[38]。

臭氧的灭菌机制类似于生物化学氧化反应。臭氧杀菌原理是以氧化作用破坏微生物膜的结构以实现杀菌。臭氧极不稳定,分解时释放出自由基态氧([O])。[O]具有强氧化能力,可以穿透细胞壁,氧化分解细菌内部氧化葡萄糖所必需的葡萄糖氧化酶。臭氧首先作用于细胞膜,使膜构成成分受损而导致新陈代谢障碍,臭氧继续渗透穿透膜而破坏膜内脂蛋白和脂多糖,改变细胞的通透性,导致细胞溶解、死亡。臭氧杀灭病毒是通过氧化作用直接破坏其RNA或DNA物质而完成。

臭氧灭菌效果稳定,其结果明显优于干热灭菌法,对药粉中化学成分的影响较小,其优越性和⁶⁰Co辐照灭菌相当。而与⁶⁰Co辐照灭菌相比,臭氧灭菌又具有灭菌周期短、无辐照污染、操作简便等优点^[39]。

3 灭菌工艺新技术

新型灭菌技术包括高压脉冲电场灭菌法、低温等离子体灭菌法、常温瞬时超高压灭菌法等,这些技术以其良好的应用特征而被国内外学者广泛研究。目前,美国、德国、日本、加拿大等国家都竞相研究冷灭菌技术,希望能开发出一种新型高效节能灭菌技术。

3.1 高压脉冲电场灭菌法

关于高压脉冲电场的灭菌机制主要是电崩解和电穿孔理论^[40]。电崩解理论是基于外加电场使细胞膜穿孔极化破裂,使细胞膜结构紊乱和通透性大大提高,并使胞内液体流失,膜内各生物酶活力受到影响,最终导致细胞彻底死亡。电穿孔理论是基于高压电脉冲会改变脂肪的分子结构并增大蛋白质通道的开放度,蛋白通道打开后,大量电流就会通过,远远超过正常的生理状态,细胞膜失去半渗透性,导致细胞膨胀而死。

一般来说,电场强度、脉冲宽度和脉冲个数增加时,细菌残活率随之降低。但不同菌种对电场的耐受力不同,所以当外界条件相同时,细菌残活率由大到小依次为枯草芽孢杆菌>金黄色葡萄球菌>大肠杆菌>沙门氏菌。同时,相同菌种所处的生长周期对灭菌效果也有影响,处于对数生长期的菌体比处于稳定期的菌体对电场更为敏感,菌落数高的样品比菌落数低的样品灭菌效果更明显。

高压脉冲电场灭菌具有处理时间短、耗能低、升温小、灭菌率高、不影响药物的有效成分等显著优点,是一种安全有效的冷杀菌技术,今后应开展进一步研究使其应用更加规范化、标准化,向工业大生产方向推进^[41]。

3.2 低温等离子体灭菌法

等离子体是气体在加热或强电磁场作用下产生的,主要由电子、离子、原子、分子、活性自由基及射线等组成,被称为继固态、液态、气态以外的新的物质聚集态,即物质第四态。由于等离子体灭菌技术尚处在研究阶段,因而对其杀菌机制还没有公认的理论。在等离子体产生过程中,由于辉光放电,可放出大量紫外线和活性粒子(如O、OH、NO₂),这些被认为在灭菌过程中起了最主要的作用。

等离子体灭菌作为一种新兴的灭菌方法,其主要特点:(1)灭菌温度低;(2)灭菌速度快,一般在几分钟到几十分钟内就可达到灭菌效果;(3)不产生副产物,不产生有毒残留物,对环境和操作人员安全;(4)灭菌全面,如高频空间等离子体可以对药物的各个角度进行有效灭菌。相对于传统高温灭菌,低温等离子体灭菌有许多优点,尤其表现在对热敏性药材的灭菌过程中^[42]。

3.3 常温瞬时超高压灭菌法

在超高压下蛋白质仍保持球形,水分子之间的距离将缩小,并渗透和填充到蛋白质内的氨基酸周围,当超高压瞬间减压后,水分子汽化而发生爆炸,巨大的膨化压力破坏了蛋白质的空间结构,从而改变了蛋白质的性质;同时,超高压使某些分子穿透微生物的细胞膜而致其受损,甚至彻底破坏,达到灭菌目的^[43]。

该方法适用于含热敏性和挥发性成分的中药制剂,是一种安全、高效、无污染、可连续化生产的灭菌新方法,具有广阔的市场应用前景。

4 中药灭菌工艺存在的问题及解决对策

不同的灭菌技术对药品的质量有着重要影响,各有其优势和局限性,应根据中药及其制剂的性质特征选择适合该中药或制剂的灭菌方法。传统的干热灭菌、湿热灭菌、化学灭菌等方法,易破坏或影响中药的活性成分,甚至残留一些毒性物质。高压脉冲电场灭菌、低温等离子体灭菌法等新兴灭菌技术相比于传统灭菌技术有各自的特点和优越性,相关研究文献报道众多,但大多数灭菌新技术在中药品种上的研究仅限于实验室研究,深入的研究与转

化应用严重不足。各灭菌新技术引入中药行业少则10年,多则也就20~30年的历史,正在经历或已经完成了新技术对中药及其制剂的适应性与灭菌机制研究阶段,目前面临着一些灭菌技术关键问题,可从以下几方面分析其原因,为以后中药灭菌技术发展理清方向。

首先,有效成分的破坏及降解。中药化学成分复杂,一些热敏性有效成分会随着高温而破坏、挥发损失、降解,直接影响治疗效果,甚至引起严重不良反应。有些中药在高温的作用下改变药性,改变了中药用药的初衷^[35]。有的甚至产生有毒物质,直接危害到患者的生命安全。

其次,有害物质残留。某些中药在灭菌过程中可能产生一些毒性物质,残留于药材中必然对病人带来安全隐患。中药的辐照灭菌会不会有残留,在业界还存在争议,但随着检测技术的发展,这个问题将会随之解决。

灭菌是中药制药过程的关键环节,直接影响着药品的质量,灭菌新技术的发展是中药制药工业技术转型升级的重点,关系着中药现代化的进程^[44]。在灭菌工艺技术向标准化、高效化与低碳化升级的发展趋势下,要研发最佳的灭菌工艺,促进灭菌新技术在中药行业的发展应用可从以下几方面着手:(1)要发挥各项灭菌技术的特点,各取所长,必要时可相互配合,向集成化和模块化方向发展。(2)通过对灭菌技术进行大量的基础研究,包括对不同中药及不同剂型的适应性研究、灭菌机制研究、灭菌装备的研究等一系列理论探索,进而解决中药及其制剂灭菌的基础理论问题。(3)国家政策导向方面,促进基础研究向产业化应用方向发展,引导灭菌工艺技术的不断创新发展。(4)研究人员要与企业、生产一线人员加强交流合作,以企业的需求为导向,着力于解决灭菌过程中的实际问题,为最终个性化解决中药及其制剂灭菌问题提供技术支撑。

参考文献

- [1] 杨金华,施钧瀚.乙醇气体灭菌法在我院中药制剂中的应用研究[J].中医研究,2011,24(1):28-30.
- [2] 中国药典[S].一部.2010.
- [3] 张朝武.热力消毒与灭菌及其发展[J].中国消毒学杂志,2010,27(3):322-323.
- [4] 王影,张德柱.高压蒸汽灭菌法对三七细粉中3种成分含量的影响[J].中国药业,2014,23(7):4-5.
- [5] 章伟胜,成丽娟.4种中药口服液制剂流通蒸汽压力灭菌效果的探讨[J].当代医学,2011,21(17):161.
- [6] 许真玉.注射剂灭菌工艺变更常见问题分析[J].中国新药杂志,2014,23(11):1248-1249.
- [7] 马方励.常用灭菌技术及其对中药制剂质量的影响[J].中华中医药学刊,2010,28(12):2640-2641.
- [8] 赵建军.中药口服固体制剂的灭菌措施比较[J].中国现代药物应用,2007,1(7):78.
- [9] 王睿陟,李世文.黄芩粉的干热灭菌工艺研究[J].中草药,2013,44(15):2092-2095.
- [10] 陈天朝,徐丽军,宋薇.中药固体制剂灭菌技术研究现状、问题及对策[J].中医学报,2013,28(7):1015-1017.
- [11] 王立成,周兴军.药物灭菌技术及其对中药的影响[J].实用药物与临床,2008,11(6):375-376.
- [12] 李跃辉,王银,张水寒,等.灭菌方法对牡丹皮粉体主要成分含量的影响[J].中国医药科学,2012,2(13):41-42.
- [13] 谭伯森,李惠琴,黄凤婷.不同灭菌法对续断中川续断皂苷VI含量的影响[J].现代医院,2012,12(4):72.
- [14] 陈金雅,邓小英,刘春彩,等.压力蒸汽不同灭菌方式、干燥时间与灭菌效果的相关性研究[J].实用临床医药杂志,2013,17(14):154-156.
- [15] 陈天朝,聂书慧,白明学,等.我院医院制剂灭菌方法的总结及讨论[J].中国当代医药,2013,20(34):187-188.
- [16] 秦宗会.核辐照在食品和中药中的主要应用[J].广州化工,2011,39(19):14-15.
- [17] 田宇光.辐射灭菌药品的研究探讨[J].广东化工,2013,40(24):90-91.
- [18] 杨振俊,赵琳,赵焕君,等.辐照灭菌对菊花中氯原酸含量的影响[J].中国医学工程,2012,20(8):125.
- [19] 张立雯,江英桥,林彤,等.中药辐照检测研究现状概述[J].中药材,2011,34(3):482-483.
- [20] 黄阳.药品辐照灭菌应用及存在问题浅析[J].机电信息,2009,11(32):3-5.
- [21] 陈佳,金红宇,田金改,等.⁶⁰Co γ 射线灭菌后中药材中的辐照残留考察[J].药物分析杂志,2012,32(9):1694-1696.
- [22] 曾翠梅,林春颖,黄凤婷.辐照灭菌工艺对熟地黄中梓醇含量的影响[J].海峡药学,2013,25(10):59-60.
- [23] 王锦燕.⁶⁰Co-辐照灭菌在中药及其制剂中的应用[J].现代中药研究与实践,2003,17(6):59-61.
- [24] 王二兵,赵正保,曲婷丽.辐照灭菌对止咳立效口服液主要成分的影响[J].中成药,2013,35(9):2056-2058.
- [25] 张世才,李奉勤,史冬霞,等.辐照灭菌在中药方面的应用研究进展[J].中国药业,2009,18(20):76-77.
- [26] 徐涛,陈范欣.中药辐射灭菌的原理和安全评价[J].中草药,2005,36(5):792-793.
- [27] 朱天涛,宫小勇,贾玉鹏.紫外线灭菌技术[J].赤峰

- 学院院报, 2008, 24(2): 23-24.
- [28] 张咏梅, 杨敏, 陆春燕. 微波灭菌对黄芩微生物限度的影响 [J]. 现代中药研究与实践, 2011, 25(6): 48-50.
- [29] 康志英, 连林生, 符方非, 等. 微波灭菌技术在口服液类药品生产中的应用研究 [J]. 中国药业, 2012, 21(12): 59.
- [30] 王彩英. 地榆微波灭菌的研究探讨 [J]. 亚太传统医药, 2011, 7(12): 26-27.
- [31] 王东, 蔡佳良, 郭丽冰, 等. 不同灭菌方法对保济丸及厚朴有效成分的影响 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(6): 1415-1416.
- [32] 庄严, 卓震, 张文华. 微波干燥灭菌及提取在中药生产的应用 [J]. 机电信息, 2008, 8(35): 25-28.
- [33] 陶松垒, 李未材, 陶钧炳, 等. 微波的危害及微波防护膜的研究 [J]. 浙江科技学院学报, 2003, 15(1): 27-30.
- [34] 梁惟俊, 石新华, 郭丽. 隧道式微波干燥灭菌机的应用体会 [J]. 中国伤残医学, 2014, 22(4): 310-311.
- [35] 张振国, 李为国, 曹顺义, 等. 红外线超高温瞬时灭菌机技术要求及试验方法 [J]. 中国乳品工业, 2005, 33(3): 61-62.
- [36] 王丽萍, 杨金华, 陈天朝. 乙醇蒸气灭菌中药饮片的方
法探讨 [J]. 中国药房, 2012, 35(23): 3308-3309.
- [37] 张萍萍. 中药灭菌新方法 [J]. 化学工程与装备, 2013, 3(8): 188.
- [38] 卢鹏伟, 宋丽丽, 范丙义. 臭氧技术在制药行业中的应用 [J]. 机电信息, 2013, 12(35): 36-37.
- [39] 代淑艳, 张可畏, 王慧明, 等. 臭氧气体与臭氯水灭菌效果分析 [J]. 中国生物制品学杂志, 2004, 17(5): 320-321.
- [40] 卢家暄, 连宾. 高压脉冲电场杀菌机理及影响因素分析 [J]. 安徽农业科学, 2007, 35(24): 7601-7606.
- [41] 刘珂舟, 杨勇, 袁夏冰, 等. 高压脉冲电场与热灭菌技术相结合对大肠杆菌的杀菌效果 [J]. 食品工业科技, 2014, 35(2): 140-141.
- [42] 郑超, 徐羽贞, 黄逸凡, 等. 低温等离子体灭菌及生物医药技术研究进展 [J]. 化工进展, 2013, 32(9): 2185-2186.
- [43] 黄琴, 贺稚非, 龚霄, 等. 超高压灭菌技术及其在食品工业中的应用 [J]. 四川食品与发酵, 2008, 44(3): 46-48.
- [44] 杨明, 伍振峰, 王雅琪, 等. 中药制药装备技术升级的政策、现状与途径分析 [J]. 中草药, 2013, 44(3): 247-248.