

非热杀菌技术在中药制剂工业中的应用

梅建凤, 易喻, 应国清 (浙江工业大学药学院, 杭州 310032)

摘要:目的 旨在推动非热杀菌技术在中药制剂工业中的应用。方法 查阅国内外相关文献资料, 进行分析和归纳。结果 介绍了辐照杀菌、微波杀菌、乙醇蒸汽杀菌、臭氧杀菌和环氧乙烷杀菌 5 种非热杀菌新技术, 简述了它们杀菌的机制及对中药制剂杀菌的优缺点。结论 制药企业应结合药物的性质、剂型和企业自身财力物力等, 综合考虑选择合适的杀菌技术。

关键词: 非热杀菌; 中药制剂

中图分类号: R283

文献标识码: A

文章编号: 1007-7693(2007)07-0607-03

Application of Non-thermal Sterilization Technique in Chinese Medicine Preparation Industry

MEI Jian-feng, YI Yu, YING Guo-qing (College of Pharmaceutical Science, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310032, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To impel the application of non-thermal sterilization techniques in Chinese medicine preparation industry. **METHODS** Some relevant literatures were retrieved, afterward, analysis and summary were made out. **RESULTS** Radicalization sterilization, microwave sterilization, ethanol steam sterilization, ozone sterilization and oxirane sterilization were introduced, and their mechanisms of sterilization, advantage and disadvantage in application were commented. **CONCLUSION** In consideration of medicine characteristics, fomulation and financial resources, pharmacy company should choose appropriate sterilization technique for Chinese medicine preparation.

KEY WORDS: non-thermal sterilization; Chinese medicine preparation

中药、中成药是我国防治疾病的常用药,其质量如何直接影响人们的身体健康甚至生命安全。在药品质量保证措施中,菌检是中药制剂不可缺少的质量检验内容。近年来,随着我国对药品质量管理的不断加强,对中药的卫生指标也提出了更高要求。为了确保中药制剂的质量,杀菌是制剂生产过程中一项重要的操作。中药制剂中采用的杀菌措施,既要除去或杀灭微生物,又要保证药物的稳定性、治疗作用及用药安全,必须合理地选择杀菌方法。传统采用的高温、紫外线和化学等杀菌方法,虽能达到杀菌目的,但都存在明显的缺点。如传统的高温杀菌,能够杀死物料中存在的各种微生物,且杀菌程度可以准确控制,但杀菌所需要的高温对中药制剂造成很大的影响,有效成分破坏严重,应用范围受到极大地限制^[1]。

非热杀菌技术是指采用非直接加热的方法杀灭物料中有害或致病的微生物,使物料达到特定的杀菌要求。非热杀菌一般在处理过程中不产生热效应或热效应很低,因此,它克服了传统热力杀菌传热相对较慢和对物料产生热损伤等缺点,非常适合于对热敏感的食品、药品和生物制品的杀菌。

近年来出现了许多新型的非热杀菌技术,如辐照杀菌技术、超高静压杀菌技术、脉冲电场杀菌技术、超声波杀菌技术和乙醇蒸汽杀菌等,引起人们很大的兴趣,世界各国都看好其发展和应用的前景,争相研究和这些新型非热杀菌技术。目前已有一些新兴的非热杀菌技术应用于食品工业,但在中药制剂杀菌中应用还为数不多,笔者介绍几种在中药制剂杀菌中已有应用报道的新兴杀菌技术,旨在推动非热杀菌技术在中药制剂工业中的应用^[2]。

1 辐照杀菌

辐照杀菌是指利用电磁射线、加速电子照射被杀菌的物料从而杀死微生物的一种杀菌技术,广义的辐照杀菌包括电离辐射(如 γ 射线和加速电子)和非电离辐射(如紫外线、红外线和微波)。通常情况下,辐照杀菌即指采用电离辐射技术杀菌。目前辐照杀菌技术已广泛应用于食品、农产品、医药和生物制品等的杀菌、防腐等。辐照杀菌是目前较常规方法更为经济、有效、方便的一门新技术,具有杀菌彻底、不污染环境、操作方便、省工省时等优点,且由于穿透力强,对大体积包装或集装箱进行杀菌非常方便理想,因此也很快被广

泛应用于中西药制剂的杀菌^[3]。对中药材及中药制剂的辐照杀菌研究已有许多报道,笔者不再详述。

中药制剂采用辐照杀菌有很多优点,但也有其弱点,那就是电离辐射需要专门的辐射源,设备投资相对较大,国内尚没有制药企业能自建辐照杀菌车间,一般是运输到附近的科研院所辐照中心进行杀菌,费用较大,使药品的生产成本大大提高,不利于产品的市场竞争。因此,大部分中药企业,特别是一些距辐照机构较远的企业,都在寻求中药制剂杀菌的其他方法。

2 微波杀菌

微波通常是指频率从 300MHz ~ 300GHz 的高频率电磁波。用微波处理生物体,对生物体的作用是一个极其复杂的过程,是生物体受到微波辐射时吸收微波后所产生的综合生物效应结果。研究结果普遍认为微波对微生物的致死效应有 2 个方面的因素,即热效应和非热效应。热效应是指物料吸收微波能量,使温度升高从而达到杀菌的效果;非热效应则是在电磁波的作用下,生物体内不产生明显的升温,却可以产生强烈的生物效应。微波的高频电场使生物膜断面的电位分布改变,影响细胞膜周围电子和离子浓度,从而改变细胞膜的通透性能;高频电场还引起核酸分子的氢键松弛和断裂,从而诱发基因突变或染色体畸变。这些都对微生物产生破坏作用从而起到杀菌作用。由于微波杀菌具有较强的非热杀菌效应,也常被列入非热杀菌范畴。微波杀菌具有穿透力强、节约能源、加热效率高、适用范围广等特点,已应用于食品、农副土特产品等的低温杀菌、防腐保鲜等^[4]。

微波杀菌也非常适合中药制剂的杀菌,特别是对于湿热敏感的药物,可以保持原药物的有效成分不被破坏,从而提高药物疗效,并且由于微波对药物内外进行同时加热、干燥,对药物起一定的膨化作用,更利于人体对药物的吸收,不仅适合丸剂、片剂,也适用于液体制剂、饮片等杀菌。微波对中药制剂杀菌有着明显的优越性^[5]。

在国外微波杀菌已经广泛被应用医药行业,如日本 JE-OLJSA-5 型微波杀菌装置与注射剂生产组成联动线,具有很大的优越性,而国内微波杀菌在医药行业的应用还很有限。近几年,随着我国制药企业 GMP 认证的要求,有些制药企业在老厂中药制剂车间改造中,采用了微波杀菌技术。如江苏省医药设计院为苏南某药厂 GMP 改造设计中,采用微波杀菌代替了原有的蒸汽杀菌,产品质量符合要求,且实现了连续生产,大大提高了工作效率,降低了生产成本,减轻了操作员工的劳动强度,同时也便于自动化管理和自动化生产^[6]。

3 乙醇蒸汽杀菌

乙醇是一种常用的消毒剂,以 70% ~ 80% 浓度的乙醇杀菌作用最强。乙醇消毒剂具有无毒无色无残留,作用时间短,对病原微生物的繁殖体致死作用强,使用方便等优点,在医院临床及人们日常生活中被广泛使用。乙醇蒸汽杀菌是以一定浓度的乙醇作为杀菌剂,通过加热气化对杀菌物品进

行熏蒸,达到杀菌目的,其杀菌机制是乙醇渗透到微生物细胞及其芽孢内,使其蛋白变性,从而杀死微生物细胞及其芽孢。乙醇蒸汽杀菌的温度一般在 60℃ ~ 70℃,相对于普通蒸汽杀菌,温度导致药物有效成分破坏的数量很少,作为一种有效的气体杀菌方法,理应可以用于中药材、制药制剂的杀菌。

国内已有一些中药企业采用乙醇蒸汽进行中药制剂的杀菌,如哈高科佳木斯中药有限公司采用乙醇蒸汽进行中药原药材的杀菌,杀菌后的中药材,菌检各项指标均符合要求^[7]。乙醇蒸汽杀菌具有杀菌温度低、无残留、方法简单、费用低廉等特点。乙醇蒸汽杀菌当然也存在缺点,如渗透性差,杀菌效果不理想等。

4 臭氧杀菌

臭氧 (O₃) 以其特有的气味而得名,是一种淡蓝色不稳定气体,略带鱼腥味。臭氧是一种强氧化剂,在一定的浓度条件下能与微生物细胞内物质发生化学反应,从而决定臭氧具有很强的杀菌能力。臭氧杀菌的机制属于生物化学氧化反应,它首先作用于细胞膜,使膜结构成份受损伤而导致新陈代谢障碍;也可以直接与细菌、病毒等产生作用,破坏胞内酶蛋白分子和细胞结构;同时能氧化分解核酸、蛋白质、脂类、多糖大分子聚合物等,使微生物细胞在新陈代谢和繁殖过程中遭到破坏以达到杀菌、溶菌目的。臭氧不但对各种细菌有极强的杀灭能力,而且对杀死病毒、真菌和寄生虫也很有效^[8]。

臭氧杀菌具有杀菌彻底、无残留无污染,杀菌谱广,使用方便和成本低等特点,在饮用水消毒、污水处理、空气消毒等方面早已广泛应用,但在中药制剂杀菌中的应用是在近几年才有报道。采用粉体气悬浮臭氧逆流接触杀菌法对中药原生药粉进行杀菌处理,平均杀菌率可达 95.17%,而且杀菌效果稳定^[9]。臭氧杀菌存在的缺点是渗透性和稳定性差,有一定的腐蚀性和毒性,在中药制剂杀菌中一般适合粉剂的杀菌。

5 环氧乙烷杀菌

环氧乙烷,又名氧化乙烯,是一种高效广谱杀菌剂。环氧乙烷能杀死各种微生物,能使微生物细胞蛋白的 -COOH、-NH₂、-SH、-OH 的 H⁺,被 -CH₂-CH₂-OH 所置换,而造成菌体细胞的代谢发生不可逆损害,对细菌及其芽孢、真菌、立克次氏体和病毒等各种微生物均有杀灭作用。环氧乙烷低温下为无色液体;室温下为无色气体,在水中溶解度很大,可以任何比例与水混合。环氧乙烷有较强的扩散性和穿透力,易穿透塑料、纸板等包装材料。环氧乙烷杀菌因不损害消毒的物品且穿透力较强,早已广泛应用于医疗器械、卫生用品、纺织品和塑料制品等方面的消毒杀菌^[10]。

环氧乙烷杀菌是一种有效的气体杀菌方法,但其水解后可产生少量有毒性的乙二醇,一般认为不宜用于食品和药品消毒杀菌。近年来国内外有报道将其应用于中药材、中药制剂的杀菌,文献报道较多的是应用于中药固体制剂(散剂、片

剂和颗粒剂)杀菌,杀菌后制剂的化学成分基本不发生变化,环氧乙烷的残留也会随着放置时间的延长而逐渐减少,最终残留量低于 5 ppm,低于中药制剂的质量标准^[11]。

由于环氧乙烷本身具有可燃性,如混入空气,空气含量达 3% (V/V)时,遇明火时可发生爆炸,在实际应用中存在一定的安全隐患;同时,环氧乙烷对人体有一定的毒性,过量吸入会引起中毒,所以,应使用加入二氧化碳、氟里昂等惰性气体的环氧乙烷,提高使用安全性,在使用中应特别注意操作人员的保护措施。

6 结语

对于中药制剂,理想的杀菌方法应满足杀菌彻底,药物有效成分不被破坏,无消毒剂残留,不产生毒素,操作方便适合连续化等要求。目前中药制剂工业采用的杀菌方法中,包括本研究介绍的几种杀菌方法,几乎没有一种杀菌方法能达到这些要求,都存在各自的优缺点。制药企业应结合药物的性质、剂型和企业自身财力物力等,综合考虑,选择合适的杀菌方法,保证中药制剂达到质量规范要求。近年来,在食品行业中,一些新型杀菌技术研制开发并得到了推广和应用,如超高静压杀菌技术、超声波杀菌技术等,但这些技术应用于药品的杀菌研究报道还很少见,相关研究应进一步加强,开发出更多适合中药制剂的新型杀菌技术。

参考文献

[1] 陈梅红,陈桂松.辐照中成药中药材的杀菌效果及其成分分析

[J].核农学报,1999,13(1):59-62.

[2] 张宪.非热杀菌技术与应用[M].北京:化学工业出版社,2004.

[3] 王锦燕.⁶⁰Co-γ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.

[4] VENKATESH M S, RAGHAVAN G S. An overview of microwave processing and dielectric properties of agri-food products[J]. Bio systems engineering, 2004, 88(1): 1-18.

[5] 孙怀远.微波干燥与微波灭菌技术在中药生产中的应用[J].中成药,2004,26(8):667-668.

[6] 黄振洲.微波灭菌在医药工业的应用[J].医药工程设计杂志,2003,24(1):16-18.

[7] 焦安英.乙醇气体中药杀菌器在中药材灭菌中的应用[J].医药工程设计杂志,2004,25(2):17-18.

[8] 宿秀艳.臭氧对微生物杀菌作用的初步研究[J].微生物学杂志,2004,24(2):54-56.

[9] 宋丽丽,范丙义,谷传功,等.中药粉气悬浮臭氧逆流接触灭菌方法的研究[J].中国药学杂志,2005,40(9):684-688.

[10] 黄靖雄.环氧乙烷灭菌[J].中华医院感染学杂志,2004,14(12):1435-1439.

[11] 王赞英,夏志林.环氧乙烷用于肺病散灭菌效果的实验研究[J].福建医药杂志,2002,24(2):78.

收稿日期:2006-12-11