

纳秒脉冲电场对中成药灭菌效果的初步考察

陈新梅*

(山东中医药大学药学院, 济南 250355)

[摘要] **目的:**考察纳秒脉冲电场对不同剂型中成药的灭菌效果。**方法:**选择大山楂丸、舒心糖浆、益母草膏 3 种典型的中成药为研究对象,场强选择 40,50,60 kV·cm⁻¹,脉冲数 10,100 次,通过 2 个参数交互作用,采用纳秒脉冲电场发生器对中成药进行电击处理,利用平皿法检查灭菌效果。**结果:**在选定的参数条件下,该法对大山楂丸细菌的灭菌无效,对舒心糖浆和益母草膏灭菌合格。**结论:**纳秒脉冲电场对液体和半固态中成药制剂灭菌效果较好。

[关键词] 纳秒脉冲电场; 中成药; 灭菌; 剂型
[中图分类号] R283.6;R286.0;R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)23-0044-03
[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014230044

Preliminary Research on Sterilization Effect of Chinese Patent Medicine
by Nanosecond Pulsed Electric Fields

CHEN Xin-mei*

(College of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250355, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate sterilization effect on Chinese patent medicine by nanosecond pulsed electric fields. **Method:** Taking Dashanzha pills, Shuxin syrup and Yimucao pastes as research objects, field strength was 40, 50, 60 kV·cm⁻¹ and pulse frequency was 10, 100 times, by interaction of these two parameters, Chinese patent medicine was electric shocked by nanosecond pulsed electric fields generator, sterilization effect was detected by plating method. **Result:** Sterilization by nanosecond pulsed electric fields was effective to Shuxin syrup and Yimucao pastes while invalid to Dashanzha pills. **Conclusion:** Sterilization is effective to liquid and semi-solid Chinese patent medicine by nanosecond pulsed electric fields.

[Key words] nanosecond pulsed electric fields; Chinese patent medicine; sterilization; dosage form

2010 年版《中国药典》收录中成药标准 1 069 个品种,由于中药原料品种繁多、来源复杂,而且本身带有一定的微生物,在中成药生产和加工的过程中,也可能会因为生产环境、空气质量、制药设备、操作人员、包装、贮藏等因素引入一定微生物,再加上生产环节多、生产流程长,致使中成药被污染的几率大大增加^[1-2],因此,灭菌成为中成药制剂生产的重要环节。在中成药灭菌过程中,传统灭菌法存在高温加热会破坏药物中热敏成份或使挥发性成分损失、化学试剂杀菌易引起有害物质残留、紫外线杀菌穿透力差且作用不彻底等问题,微波灭菌法不适合热敏感度药物,超声波灭菌法单独作用时灭菌效果有限^[2]。在保证有效成分和药效的前提下,选择适宜的灭菌技术是关系中成药质量的重要问题,而高压脉冲电场是解决这一问题的有效手段。

高压脉冲电场 (high voltage pulsed electric fields, HVPEF) 灭菌是非热杀菌技术的一种,将高压脉冲施加在物体上,瞬间的高压脉冲电场作用于微

[收稿日期] 20140325(009)
[基金项目] 山东中医药大学 2013 年“名科工程”青年骨干培养计划课题(ZYDXY1337);新疆维吾尔自治区 2013 年度科技援疆项目(2013911131)
[通讯作者] * 陈新梅,博士,副教授,从事药剂学教学与研究,Tel:0531-89628081,E-mail:xinmeichen@126.com

生物,使细胞膜形成细孔,渗透性增强,细胞膨胀,最终破裂而使微生物失活^[3]。高压脉冲电场灭菌一般是在常温下进行,杀菌时间短,能耗远小于热处理,处理后的样品物理性质变化很小^[4],杀菌效果显著,因此该技术在食品的灭菌方面应用广泛^[5-8]。纳秒脉冲电场(nanosecond pulsed electric field, nsPEF)是在高压脉冲电场的基础上,升高场强同时降低脉宽至纳秒级,将宽度只有几个到几百个纳秒的电脉冲作用于亚细胞结构,使细胞会出现内钙释放、凋亡而死亡^[9-10]。与普通的长脉冲电场相比,纳秒脉冲电场具有升温幅度小、能耗低、操作简便、杀菌效果明显、特别适合含热敏成分的制剂灭菌等特点。本实验选择不同分散形态和剂型的中成药代表品种——大山楂丸、益母草膏、舒心糖浆为研究对象,采用纳秒脉冲电场对这些中成药进行灭菌,并对灭菌前后的卫生学进行评价,为中成药的工业化生产和质量控制提供参考。

1 材料

Ready Ablaton100ns 型纳秒脉冲电场发生器(新疆纳秒脉冲技术应用研究所和杭州睿笛生物科技有限公司),DPO4054B 型数字荧光示波器(美国 Tektronic 公司),OIHPV-15HF 型高压探头(Infinet 公司)。山楂大蜜丸、舒心糖浆、益母草膏(自制,按《中国药典》2010 年版一部相关项下规定的方法制备)。

2 方法与结果

2.1 灭菌参数的选择 在查阅相关文献资料^[6-11]和预试验基础上,选择场强(40,50,60 kV·cm⁻¹)和击打次数(10,100 次)为主要灭菌参数。

2.2 纳秒脉冲电场对中成药的灭菌 取供试品制剂适量,置电击杯中,将电击杯置纳秒脉冲发生器中,按参数设置分别对制剂进行灭菌,灭菌后按《中国药典》2010 年版附录微生物限度检查项下规定进行微生物限度检测,场强分别选择 40,50,60 kV·cm⁻¹,脉冲数选择 10,100 次,每个场强对应 2 个脉冲数,结果显示大山楂丸、益母草膏、舒心糖浆在不同条件下的霉菌及酵母菌数均为 <10 个/mL;大山楂丸中细菌数在不同条件下均多不可计,其他两个制剂在不同条件下的细菌数均 <5 个/mL。

3 讨论

3.1 纳秒脉冲电场灭菌的效果与制剂分散形态的关系 在本文选定的参数下,对于糖浆剂和膏剂,在最低场强(40 kV·cm⁻¹)和最少的脉冲次数(10 次)的条件下,灭菌效果已达到 2010 年版《中国药典》的要求;

但对于丸剂,即使是较高场强(60 kV·cm⁻¹)和较大脉冲次数(100 次)条件下,对细菌的灭菌效果仍不佳,因此推测可能的原因为①丸剂的导电性不佳;②选择的电场强度未达到杀灭细菌的程度或脉冲次数不够;③与本文选择的的电极和介质有关,因为曾有文献报道纳秒脉冲电场对粉体香精^[11]的灭菌效果很好。

3.2 纳秒脉冲电场灭菌的效果与微生物种类的关系 在选定的参数下,纳秒脉冲电场对山楂大蜜丸中的细菌检测不合格,但霉菌和酵母菌合格,原因可能是纳秒脉冲电场灭菌的效果与微生物的种类有关。不同微生物的细胞半径大小不同,细胞壁和细胞膜的组成和结构不同,对电场的敏感性不同,故灭菌效果也不相同^[12]。

3.3 纳秒脉冲电场的应用 纳秒脉冲电场杀菌由于其非热特性、温升小、能耗低、操作费用低,杀菌效果明显(N/N₀ = 10⁻⁹),特别适合于对热敏药物,因此利用纳秒脉冲电场对中成药灭菌是一项值得深入研究和推广的技术^[13-14]。

【参考文献】

- [1] 李金荣.中成药出口五强企业-天士力[J].中国检验检疫,2011(5):55.
- [2] 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.
- [3] 魏新劳,李家辉,延二宝,等.脉冲电场灭菌机理分析及细菌失活模型的研究[J].电机与控制学报,2011,15(1):6.
- [4] 赵伟,杨瑞金,张文斌,等.高压脉冲电场对食品中微生物、酶及组分影响的研究进展[J].食品与机械,2010,26(3):153.
- [5] 余南静,秦建华,吴玉玲.高压脉冲电场(PEF)技术对食品杀菌的研究[J].企业技术开发,2009,28(4):26.
- [6] Raquel M M, Rojas-Graü M A, Heranado I, et al. Physical and structural changes in liquid whole egg treated with high-intensity pulsed electric fields[J]. J Food Sci,2011,76(2):C257.
- [7] Lin S Y, Guo Y, You Q, et al. Preparation of antioxidant peptide from egg white protein and improvement of its activities assisted by high-intensity pulsed electric field[J]. J Sci Food Agr,2012,92(7):1554.
- [8] Vallverdu-Queralt A, Oms-Oliu G, Odriozola-Serrano I, et al. Effects of pulsed electric fields on the bioactive compound content and antioxidant capacity of tomato fruit[J]. J Agr Food Chem,2012,60(12):3126.

鸦胆子油结肠定位硬胶囊制备工艺和质量标准

张偲偲, 陈嘉敏, 潘仲华, 高崇凯*

(广东药学院 药科学院, 广州 510006)

〔摘要〕 目的:制备 pH 依赖型的口服结肠定位给药的鸦胆子油硬胶囊。方法:通过薄膜包衣法制备结肠定位硬胶囊,以崩解时限为指标,在单因素试验基础上,通过正交设计优选包衣处方,考察不同包衣处方硬胶囊在不同 pH 条件下的崩解情况。建立鸦胆子油硬胶囊中油酸和亚油酸的 HPLC 含量测定方法,流动相甲醇-水(83:17),流速 1.0 mL·min⁻¹,检测波长 242 nm。结果:制备的结肠靶向给药鸦胆子油硬胶囊在 pH 6.8 以下时均不崩解,只有在 pH 7.8 下才迅速崩解,使药物达到结肠定位释药的目的;最佳包衣处方为丙烯酸树脂Ⅲ号 1.6 g, eudragit RL100 和 eudragit RS100 各 0.2 g, 邻苯二甲酸二乙酯 1.5 mL,蓖麻油 1 mL,无水乙醇、丙酮各 47.5 mL,包衣增重 3.8%。HPLC 测定鸦胆子油提取物中各种脂肪酸的分离度均符合要求,亚油酸、油酸质量浓度分别为 116.37,288.26 mg·L⁻¹,相对质量分数依次为 2.91%,7.21%。结论:优化的处方能达到结肠定位的要求。建立的含量测定方法准确可靠、灵敏度高、重复性好,可用于鸦胆子油控释胶囊的质量控制。

〔关键词〕 结肠定位给药系统; 鸦胆子油; 包衣处方; 柱前衍生化; 油酸; 亚油酸
〔中图分类号〕 R283.6;R284.1 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1005-9903(2014)23-0046-05
〔doi〕 10.13422/j.cnki.syfx.2014230046

Preparation Technology and Quality Standard of Bruceae Fructus Seed Oil Colon-specific Hard Capsules

ZHANG Si-si, CHEN Jia-min, PAN Zhong-hua, GAO Chong-kai*

(College of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

〔Abstract〕 Objective: To prepare pH sensitive oral colon-specific drug delivery for Bruceae Fructus seed oil hard capsules. Method: Colon-specific drug delivery of Bruceae Fructus seed oil hard capsules were prepared by thin film coating method, with disintegration time as index, based on single factor tests, orthogonal design was adopted to optimize coating prescription, disintegration of hard capsules with different coating prescriptions under different pH conditions were investigated. HPLC was performed on determination of linoleic acid and oleic acid in Bruceae Fructus seed oil hard capsules with mobile phase of methanol-water (83:17), flow rate of 1.0 mL·min⁻¹

〔收稿日期〕 20140402(024)
〔通讯作者〕 * 高崇凯,教授,从事固体工业药剂学和天然药物给药系统研究,Tel:020-39352117,E-mail:godeck01@163.com

[9] Joshi R P,Schoenbach K H. Bioelectric effects of intense ultrashort pulses[J]. J Crit Rev Biomed Eng,2010,38 (3):255.

[10] Chen X H, Schoenbach K H, Zheng S S, et al. Comparative study of long and short pulsed electric fields for treating melanoma in an *in vivo* mouse model[J]. *In Vivo*,2011,25(1):23.

[11] 杜存臣,颜伟强,颜惠庚,等. 在静态高压脉冲电场 (PEF)中粉体香精的灭菌试验[J]. 常州工程职业技

术学院学报,2009,61(3):65.

[12] 祖国仁,孔繁东,刘阳,等. 高压方波脉冲电场对微生物的致死作用[J]. 高电压技术,2004,30(8):47.

[13] 陈新梅. 纳秒脉冲技术在医药领域中的应用[J]. 中国民族民间医药,2010,23(14):1.

[14] 陈新梅,李莹,陈新华. 高压脉冲电场灭菌方法研究概况[J]. 中国执业药师,2014,11(2/3):38.

[责任编辑 刘德文]