

中图分类号: R943.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)08-0027-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.08.008



属性层次模型-熵权法联合正交试验优化黄芩药材高温瞬时灭菌工艺*

乔晓芳¹, 王迎举¹, 伦琦星¹, 陶海涛²

(1. 河南省药品审评查验中心·河南省疫苗检查中心, 河南 郑州 450000; 2. 江苏万创灭菌设备科技有限公司, 江苏 镇江 212200)

摘要:目的 优化黄芩药材的高温瞬时灭菌工艺。方法 取灭菌前后黄芩药材细粉样品3批, 固定出料温度为35℃, 以进料速率、灭菌温度和灭菌时间为考察因素, 采用属性层次模型(AHM)-熵权法(EWM)计算灭菌率、黄芩苷转移率和浸出率的相对权重, 并以3个指标的综合评分为考察指标, 采用 $L_9(3^4)$ 正交试验法优选黄芩药材的高温瞬时灭菌工艺, 并验证。结果 优选的工艺为进料速率120 kg/h, 灭菌温度170℃, 灭菌时间6 s(出料温度为35℃)。灭菌后黄芩药材中需氧菌总数及霉菌和酵母菌总数均大幅下降, 灭菌率均大于99%; 黄芩苷转移率及浸出率均大于95%; 黄芩苷含量、浸出物检查结果较灭菌前无明显改变。结论 优选的黄芩药材高温瞬时灭菌工艺重复性好, 对黄芩有效成分的含量无明显影响。

关键词: 属性层次模型; 熵权法; 正交试验; 黄芩; 高温瞬时灭菌; 工艺优选

Optimization of High-Temperature Instantaneous Sterilization Process of Scutellariae Radix by Attribute Hierarchy Model-Entropy Weight Method Combined with Orthogonal Test

QIAO Xiaofang¹, WANG Yingju¹, LUN Qixing¹, TAO Haitao²

(1. Henan Center for Drug Evaluation and Inspection · Henan Vaccine Inspection Center, Zhengzhou, Henan, China 450000; 2. Jiangsu Wanchuang Sterilization Equipment Technology Co., Ltd., Zhenjiang, Jiangsu, China 212200)

Abstract: Objective To optimize the high-temperature instantaneous sterilization process of Scutellariae Radix. **Methods** Three

*基金项目: 河南省市场监督管理局科技计划项目[2023sj69]。

第一作者: 乔晓芳, 女, 硕士, 高级工程师, 研究方向为药品研制及审评查验, (电子信箱)ayqiaoxiaofang@163.com。

新的和严重ADR报告比例均逐年提升。但在上报过程中仍发现运用触发管理工具存在局限性, 触发器条目数应包括但不限于本研究中的14条触发器, 如导致血钾、甲状腺激素水平异常的药物等尚未包括在内, 还需进一步完善。

3.4 实践效果

我院以改善ADR报告上报为切入点, 利用质量管理工具和触发管理工具持续改进上报工作, 完善了ADR监测和报告的相关制度和流程, 将ADR上报工作标准化、流程化, 全面提高了医院对ADR发现、报告、预警和分析处理的整体能力。同时, 药学相关人员运用2种管理工具的能力得到提升, 医、药、护之间联系更紧密, 提高了团队协作的能力。

参考文献

- [1] Institute for Healthcare Improvement. IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events (Second Edition) [EB/OL]. [2023-02-28]. <https://www.ihl.org/resources/Pages/IHIWhitePapers/IHIGlobalTriggerToolWhitePaper.aspx>.
- [2] 刘翌, 闫峻峰, 边原. 全面触发工具应用现状[J]. 医药导报, 2017, 36(10): 1091-1098.
- [3] 黄娟, 李旭, 王平, 等. 质量管理工具在我院药品不

良反应报告中的应用与体会[J]. 中国药房, 2015, 26(8): 1088-1091.

- [4] 刘佳明, 闫素英, 刘琛, 等. 全面触发工具在药品不良事件检测中的应用初探[J]. 药物不良反应杂志, 2014, 16(4): 198-204.
- [5] 边原, 闫峻峰, 杜珊, 等. 全面触发工具在药品不良事件分析中的应用[J]. 中国新药与临床杂志, 2015, 34(9): 726-731.
- [6] 王小明, 刘毅, 李斌, 等. 冠状动脉穿孔的研究进展及治疗方法探讨[J]. 临床心血管病杂志, 2018, 34(10): 946-951.
- [7] 高翔. 纳洛酮在急诊内科的应用研究进展[J]. 天津药学, 2019, 31(6): 68-71.
- [8] 艾丽婧. 33例非降糖药引起血糖异常病例分析[J]. 海峡药学, 2020, 32(12): 258-261.
- [9] 吴迪, 沈可欣. 危重患者与抗生素相关性腹泻[J]. 中华医院感染学杂志, 2007, 17(5): 587-588.
- [10] 项迎春. 110例抗生素相关性腹泻的临床研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(4): 814-816.
- [11] 吴晓燕, 张海霞, 葛卫红. 我院药品不良反应/事件主动监测系统构建[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(4): 437-442.
- [12] 刘翌, 边原, 闫峻峰. 基于全面触发工具建立儿童药品不良事件触发器[J]. 中国新药与临床杂志, 2018, 37(7): 432-438.

(收稿日期: 2023-04-28; 修回日期: 2023-10-31)

batches of *Scutellariae Radix* fine powder before and after sterilization were taken, the relative weights of sterilization rate, transfer rate of baicalin and extraction rate were calculated by the attribute hierarchy model (AHM) – entropy weight method (EWM) with a discharge temperature of 35 °C, and with the feeding rate, sterilization temperature, sterilization time as the investigation factors; the high – temperature instantaneous sterilization process of *Scutellariae Radix* was optimized by the $L_9(3^4)$ orthogonal test with the comprehensive score of the above three indicators as the investigation indicator, and then the verification test was conducted.

Results The optimal process was as follows: the feeding rate was 120 kg / h, the sterilization temperature was 170 °C, and the sterilization time was 6 s, with the discharge temperature of 35 °C. After sterilization, the aerobic bacterial count, mold and yeast count in *Scutellariae Radix* decreased significantly, and the sterilization rate was greater than 99%; the transfer rate of baicalin and extraction rate were both greater than 95%; the baicalin content and extract test were similar to those before sterilization.

Conclusion The optimal high – temperature instantaneous sterilization process of *Scutellariae Radix* is repeatable, and it has no obvious effect on the content of effective ingredients in *Scutellariae Radix*.

Key words: attribute hierarchy model; entropy weight method; orthogonal test; *Scutellariae Radix*; high – temperature instantaneous sterilization; process optimization

中药制剂原料中药材多带有大量微生物,是中药制剂被微生物污染的主要途径之一^[1],微生物在适宜条件下会大量生长繁殖,从而导致药品变质、腐败、疗效降低或失效,甚至可能对人体有害。基于源头控制、过程控制的风险管理理念,在药品生产过程中,减少或杀灭微生物,是保证药品质量的关键。常用的辐照灭菌法存在设备费用高,部分药物灭菌后疗效可能降低,影响液体药剂的稳定性,使用需注意安全防护的缺点^[2-4];流通蒸汽灭菌法存在含挥发油类、芳香类中药材不适用,灭菌后药粉水分大易板结成块,存在需二次干燥、二次粉碎的弊端;乙醇气体灭菌法存在生产效率低、生产周期长、能源用量大、费工费时的问题^[5]。药材原粉经灭菌处理后常直接用于口服固体制剂生产,如何选用适宜的方法灭菌是药厂生产的一大难题。属性层次模型(AHM)现已在药品工艺优化、药物合理性评价等多个领域广泛应用^[6-7],但其受人为主观因素影响较大,存在主观偏差或人为排斥某些指标的风险;熵权法(EWM)客观性强、精准度高^[8-9],但其难以考虑到人的主观感受和价值判断,受数据误差的影响较大。两法结合综合赋权,能确保多评价指标的相对权重更具科学性和准确性^[10],可用于中药及其制剂、医药领域等优劣性评价。正交试验法采用多指标作为评价对象,能最大限度地降低试验误差,提高评价结果的准确性和最优方案的可行性^[11-12]。本研究在充分调研高温瞬时灭菌智能化灭菌在药品食品等行业应用情况的基础上^[13-17],对黄芩药材高温瞬时灭菌新方法进行灭菌工艺探索,对其灭菌效果进行多指标综合评价,为中药材选择适宜的灭菌方法提供参考依据。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

QYGI – 300C型切药机(济南沃成设备有限公司); SF – 130型锤击式中药粉碎机(吉首市中诚制药机械

厂); WC – FMD – 150型高温瞬时灭菌设备(江苏万创灭菌设备科技有限公司); LC20AT型高效液相色谱仪(日本Shimadzu公司); BT25S型电子天平(德国Sartorius公司,精度为0.01 mg)。

1.2 试药

黄芩(禹州市凯旋药业有限公司,批号分别为221101, 221102, 221103); 黄芩苷对照品(批号为110715 – 202223,含量97.2%),黄芩素对照品(批号为111595 – 201808,含量97.9%),汉黄芩素对照品(批号为111514 – 202207,含量≥98%),均购自中国食品药品检定研究院; 甲醇、磷酸、乙醇均为色谱纯,其余试剂均为分析纯,水为娃哈哈纯净水。

2 方法与结果

2.1 高温瞬时灭菌药材制备

取药材样品适量,除去杂质,置沸水中煮10 min,取出,闷透,切薄片,干燥,粉碎成细粉,过50目筛,采用聚乙烯自封袋分装,每袋100 g,即得高温瞬时灭菌药材。

2.2 微生物限度检查及灭菌率计算

称取灭菌前后药材细粉样品各10 g,加无菌氯化钠 – 蛋白胨缓冲液(pH 7.0)分别制成1:10(m/V ,下同)、1:100、1:1 000和1:10 000的供试液。灭菌前样品按2020年版《中国药典(四部)》通则1108中药饮片微生物限度检查法检查,微生物限度应符合需氧菌总数 $<10^5$ cfu / g,霉菌和酵母菌总数 $<10^3$ cfu / g,大肠埃希菌和沙门菌不得检出,耐胆盐革兰阴性菌 $<10^4$ cfu / g。灭菌后样品按2020年版《中国药典(四部)》通则1105, 1106非无菌产品微生物限度检查法检查,微生物限度应符合需氧菌总数 $<10^4$ cfu / g,霉菌和酵母菌总数 $<10^2$ cfu / g,大肠埃希菌和沙门菌不得检出,耐胆盐革兰阴性菌 $<10^2$ cfu / g。灭菌率(%) = (样品灭菌前需氧菌总数 + 灭菌前霉菌及酵母菌总数 – 样品灭菌后需氧菌总数 – 灭菌后霉菌及酵母菌总数) / (样品灭菌前

需氧菌总数 + 灭菌前霉菌及酵母菌总数) × 100%。

2.3 黄芩苷含量测定

2.3.1 色谱条件与系统适用性试验

色谱柱: Kromasil C₁₈柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相: 甲醇 - 0.2% 磷酸水溶液(47:53, V/V); 流速: 1.0 mL/min; 检测波长: 280 nm; 柱温: 30 °C; 进样量: 20 μL。理论板数按黄芩苷峰计不低于4 000, 分离度 > 1.5, 基线分离良好。

2.3.2 溶液制备

取黄芩苷对照品适量, 精密称定, 加甲醇制成质量浓度为0.60 mg/mL的对照品贮备液; 取适量, 用甲醇稀释10倍, 摇匀, 即得对照品溶液。取样品0.6 g, 精密称定, 置具塞锥形瓶中, 加70%乙醇75 mL, 加热回流提取3 h, 滤液转移至100 mL容量瓶中, 冷却至室温, 加70%乙醇定容, 取适量, 用70%乙醇稀释20倍, 即得供试品溶液。

2.3.3 方法学考察

线性关系考察、定量限与检测限试验: 精密吸取对照品贮备液适量, 用甲醇分别稀释至4, 10, 20, 40, 100, 200倍, 得系列对照品溶液。取适量, 按2.3.1项下色谱条件进样测定, 记录峰面积, 并以黄芩苷质量浓度(X , μg/mL)为横坐标、峰面积(Y)为纵坐标进行线性回归, 得回归方程 $Y = 4.1339 \times 10^6 X + 829.3$ ($r = 0.9998$, $n = 6$)。结果表明, 黄芩苷质量浓度在3.00~150.00 μg/mL范围内与峰面积线性关系良好。以信噪比(S/N)为3和10时待测成分的质量浓度分别为检测限和定量限, 结果依次为0.039 μg/mL和0.131 μg/mL。

精密度试验: 取2.3.2项下供试品溶液(批号为221101)适量, 按拟订色谱条件连续进样测定6次, 记录峰面积, 结果的 RSD 为1.41% ($n = 6$), 表明方法日内精密度良好。取同一供试品溶液(批号为221101)适量, 1 d进样1次, 连续6 d, 记录峰面积。结果的 RSD 为1.86% ($n = 6$), 表明方法日间精密度良好。

稳定性试验: 取同一供试品溶液(批号为221101)适量, 分别于室温下放置0, 2, 4, 7, 12, 18, 24 h时按拟订色谱条件进样测定, 记录峰面积。结果的 RSD 为1.95% ($n = 7$), 表明供试品溶液室温放置24 h内基本稳定。

重复性试验: 取同一批(批号为221101)样品适量, 精密称定, 共6份, 按2.3.2项下方法制备供试品溶液, 按拟订色谱条件进样测定, 记录峰面积, 并计算样品含量。结果黄芩苷含量的 RSD 为1.51% ($n = 6$), 表明方法重复性良好。

加样回收试验: 取已知含量的黄芩样品(批号为221101)细粉9份, 每份约0.3 g, 精密称定, 分别加入

3.327 mg/mL黄芩苷对照品溶液8, 10, 12 mL, 按2.3.2项下方法制备供试品溶液, 按拟订色谱条件进样测定, 记录峰面积, 并计算加样回收率。结果平均加样回收率为99.54%, RSD 为1.21% ($n = 9$)。

2.3.4 黄芩苷转移率

取灭菌前后样品各适量, 按2.3.1项下色谱条件进样测定, 记录峰面积并计算黄芩苷的含量及其转移率。黄芩苷转移率(%) = 灭菌后黄芩苷含量 / 灭菌前黄芩苷含量 × 100%。

2.4 浸出物含量及浸出率

取样品约3 g, 精密称定, 置锥形瓶中, 精密加入稀乙醇100 mL, 按2020年版《中国药典(四部)》通则2201醇溶性浸出物测定法项下的热浸法测定, 计算供试品中浸出物含量, 并计算浸出率。浸出率(%) = 灭菌后浸出物含量 / 灭菌前浸出物含量 × 100%。

2.5 高温瞬时灭菌工艺优化

2.5.1 因素与水平

在前期单因素预试验的基础上, 以进料速率(A)、灭菌温度(B)、灭菌时间(C)为影响因素, 以浸出率、灭菌率、黄芩苷转移率的综合评分为考察指标, 采用 $L_9(3^4)$ 正交试验法进行工艺优选。因素与水平见表1。

表1 因素与水平

Tab.1 Factors and their levels

水平	因素A(kg/h)	因素B(°C)	因素C(s)
1	100	160	6
2	120	170	8
3	150	180	10

2.5.2 指标权重考察

AHM: 本研究中邀请5名副高级职称及以上药学专家, 按AHM法对3个考察指标(灭菌率、黄芩苷转移率和浸出率)分别比较指标 P_a 相对于 P_b ($a \neq b$)的相对重要性 i_{a-b} 和 i_{b-a} , 根据数学属性要求 i_{a-b} 和 i_{b-a} 满足 $i_{a-b} \geq 0$, $i_{b-a} \geq 0$, $i_{a-b} + i_{b-a} = 1$, $i_{a-a} = 0$ 和 $i_{b-b} = 0$, 构建相对属性判断矩阵(表2)。一致性检验计算公式如下。

$$g(i_{a-b}) = \begin{cases} 1, & i_{a-b} > 0.5 \\ 0, & i_{a-b} \leq 0.5 \end{cases}$$

$$Q_a = \{b / g(i_{a-b}) = 1, 1 \leq b \leq 3\}$$

$$g(i_{ak}) - g\left[\sum_{j \in Q_a} g(i_{aj})\right] \geq 0, 1 \leq k \leq 3$$

参考上述公式对相对属性判断矩阵进行一致性检验, 同时按公式 $W_{AHM}(b) = \frac{2}{n(n-1)} \sum_{i=1}^n (i_{a-b})$ 分别计算3个考察指标的相对权重。结果见表2。可见, 所构建的相对属性判断矩阵符合一致性检验要求, 表明判断矩阵合

表 2 考察指标相对属性判断矩阵

Tab. 2 Relative attribute judgment matrix of investigation indicators

考察指标	浸出率	灭菌率	黄芩苷转移率
浸出率	0	0.16	0.31
灭菌率	0.84	0	0.73
黄芩苷转移率	0.69	0.27	0

理,灭菌率、黄芩苷转移率和浸出率 AHM 相对权重依次为 0.523 3,0.320 0,0.156 7。

EWM:首先对考察指标检测结果的原始数据进行归一化处理,按公式 $E_b = \frac{1}{\ln 9} \sum_{a=1}^9 Z_{ab} \ln Z_{ab}$ (式中, $Z_{ab} = X_{ab} / \sum_{a=1}^9 X_{ab}$;若 $Z_{ab} = 0$,则 $\ln Z_{ab} = 0$) 计算 3 个考察指标(灭菌率、黄芩苷转移率和浸出率)的信息熵,再按公式 $W_{EWM}(b) = \frac{1 - E_b}{3 - \sum E_b}$ 计算 3 个考察指标的相对权重,结果显示灭菌率、黄芩苷转移率、浸出率 EWM 相对权重依次为 0.727 4,0.189 2,0.083 4。

AHM-EWM:本研究中根据公式 $W_{AHM-EWM}(b) = W_{AHM}(b) \times W_{EWM}(b) / \sum W_{AHM}(b) \times W_{EWM}(b)$ 分别计算 3 个考察指标的相对权重,结果灭菌率、黄芩苷转移率和浸出率 AHM-EWM 的相对权重依次为 0.837 9,0.133 3,0.028 8。

2.5.3 正交试验设计与结果

取 2.1 项下高温瞬时灭菌样品,并固定出料温度为 35℃, $L_9(3^4)$ 正交试验设计方案与结果见表 3(其中综合评分 = 灭菌率 $\times$ 0.837 9 + 黄芩苷转移率 $\times$ 0.133 3 + 浸出率 $\times$ 0.028 8),方差分析结果见表 4。

表 3 $L_9(3^4)$ 正交试验设计及结果

Tab. 3 Design and results of the $L_9(3^4)$ orthogonal test

试验号	A	B	C	D(空白)	浸出率(%)	灭菌率(%)	黄芩苷转移率(%)	综合评分(分)
1	1	2	3	3	94.31	99.27	90.65	97.98
2	3	1	2	3	98.56	86.59	94.52	87.99
3	2	3	1	3	94.22	96.91	91.79	96.15
4	3	3	3	1	93.46	97.16	88.34	95.88
5	2	1	3	2	97.13	87.64	92.81	88.60
6	1	1	1	1	97.47	86.93	96.39	88.49
7	1	3	2	2	93.19	97.17	88.73	95.93
8	3	2	1	2	96.53	98.51	95.27	98.02
9	2	2	2	1	96.21	99.32	92.16	98.28
K_1	94.13	88.36	94.22	94.22				
K_2	94.34	98.09	94.07	94.18				
K_3	93.96	95.99	94.15	94.04				
R	0.38	9.73	0.16	0.18				

表 4 方差分析结果

Tab. 4 Results of the analysis of variance

方差来源	离差平方和	自由度	均方	F 值	P 值
A	0.217	2	0.109	4.112	0.196
B	157.342	2	78.671	2 976.202	<0.001
C	0.035	2	0.018	0.671	0.598
D(误差)	0.053	2	0.026		

注: $F_{0.05}(2,2) = 19.00, F_{0.01}(2,2) = 99.00$ 。
Note: $F_{0.05}(2,2) = 19.00, F_{0.01}(2,2) = 99.00$ 。

由表 3 可知,3 个因素作用强度依次为 $B > A > C$ 。由表 4 可知,因素 B(灭菌温度)对结果有显著影响($P < 0.05$)。综合表 3、表 4 结果及实际情况,确定黄芩高温瞬时灭菌最佳工艺为 $A_2B_2C_1$,即进料速率为 120 kg/h,灭菌温度为 170℃,灭菌时间为 6 s(出料温度为 35℃)。

2.6 中试验验证试验

取 3 批黄芩药材样品适量,按 2.1 项下方法制备高温瞬时灭菌样品,按优选工艺参数,依法对样品进行高温瞬时灭菌。按 2.2 项下方法对灭菌前后样品进行微生物限度检查并计算灭菌率,结果见表 5(其中 - 为未检出);按 2.3 项下方法进行黄芩苷含量测定并计算转移率,结果见表 6;按 2.4 项下方法进行浸出物检测并计算浸出率,结果见表 7。结果显示,灭菌后样品含菌量明显减少,3 批样品灭菌率均大于 99.0%(批号 221101,221102,221103 样品分别为 99.90%,99.43%,99.79%);灭菌前后黄芩苷及浸出物含量无明显变化,黄芩苷转移率及浸出率均大于 95.0%。表明工艺重现性好,多指标综合评价黄芩高温瞬时灭菌对有效成分均无影响,优选出的工艺参数可用于样品的高温瞬时灭菌。

表 5 灭菌前后样品微生物限度检查结果(cfu/g)

Tab. 5 Results of microbial limit test of samples before and after sterilization (cfu / g)

菌种	灭菌前			灭菌后		
	221101	221102	221103	221101	221102	221103
需氧菌总数	86 000	42 000	97 000	70	190	170
霉菌和酵母菌总数	910	390	760	20	50	40
大肠埃希菌	-	-	-	-	-	-
沙门菌	-	-	-	-	-	-
耐胆盐革兰阴性菌	<10	<10	<10	<10	<10	<10

表 6 灭菌前后样品中黄芩苷含量及转移率

Tab. 6 Content and transfer rate of baicalin in samples before and after sterilization

批号	灭菌前含量(mg/g)			灭菌后含量(mg/g)			转移率(%)
	1	2	$\bar{X}$	1	2	$\bar{X}$	
221101	112.15	113.37	112.76	107.62	109.86	108.74	96.43
221102	134.86	136.95	135.90	130.53	134.49	132.51	97.50
221103	126.43	129.25	127.84	124.21	126.75	125.48	98.15

表7 灭菌前后样品浸出物含量及浸出率(%)

Tab. 7 Extract content and extraction rate of samples before and after sterilization (%)

批号	灭菌前含量	灭菌后含量	浸出率
221101	44.63	43.69	97.89
221102	45.24	44.73	98.87
221103	43.65	43.06	98.65

3 讨论

3.1 高温瞬时灭菌因素水平选择

中药细粉按试验设定的进料速率进入高温瞬时灭菌设备,搅拌桨带动物料旋转,使物料悬浮于高速流动过热蒸汽中,实现对中药细粉的高温瞬时灭菌,灭菌后细粉经汽料分离冷却系统进行快速物料分离并急骤冷却,降低了中药细粉中有效成分的流失。进料速率、搅拌旋转速率、灭菌温度、蒸汽压力、灭菌时间、物料出口温度等工艺参数均会直接影响灭菌效果和中药细粉质量,优化高温瞬时灭菌工艺参数对于确保产品质量具有重要意义。本研究选取进料速率、灭菌温度和灭菌时间等关键因素,采用 $L_9(3^4)$ 正交试验法对黄芩高温瞬时灭菌工艺进行优化。通过单因素预试验摸索,最终确定正交试验中3个指标的水平。

3.2 正交试验评价指标选择

灭菌设备及工艺能否有效实施不仅要考虑灭菌效果,同时还需确保所灭菌物料的产品质量。2020年版《中国药典(四部)》分别对中药饮片和非无菌产品需氧菌总数、霉菌和酵母菌总数、大肠埃希菌、沙门菌及耐胆盐革兰阴性菌进行了具体规定,大肠埃希菌和沙门菌均为不得检出,同时中药饮片中耐胆盐革兰阴性菌含菌量通常较低,遂考虑将需氧菌总数、霉菌和酵母菌总数作为黄芩高温瞬时灭菌工艺灭菌效果评价指标,同时规定中药饮片需氧菌总数 $<10^5$ cfu/g,霉菌和酵母菌总数 $<10^3$ cfu/g,非无菌含药材原粉产品需氧菌总数 $<10^4$ cfu/g,霉菌和酵母菌总数 $<10^2$ cfu/g,故最终将灭菌率作为灭菌效果评价指标。黄芩苷为黄芩特征成分和主要活性成分,浸出物含量也直接影响着黄芩的产品质量,为确保试验结果的准确性和可靠性,对灭菌前后黄芩苷转移率和浸出率进行分析,并将其作为黄芩药材高温瞬时灭菌工艺产品质量保障评价指标,对黄芩药材高温瞬时灭菌工艺进行优化。同时将微生物限度检查、黄芩苷含量、浸出物含量等指标作为中试验证产品的检测指标,确保优化后的最优工艺能满足黄芩药材高温瞬时灭菌的要求。

3.3 方法评价

本研究中优化后的黄芩药材高温瞬时灭菌工艺重复性好,灭菌效果良好,灭菌后样品符合2020年版《中

国药典(四部)》非无菌含药材原粉的固体口服给药制剂项下的相关规定,灭菌率达99.0%,能满足产品生产需要;同时灭菌前后黄芩苷及浸出物含量无明显变化。本研究中为推进高温瞬时灭菌新方法在中药灭菌生产中的应用提供了数据支持。然而,中药材种类繁多,高温瞬时灭菌是否适用于花类、叶类、果实类、含挥发油类、芳香类等中药材的灭菌,还有待进一步论证。

参考文献

[1] 贾永艳. 中药药剂学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2020:25.

[2] 阳长明,陈霞,赵巍,等. 基于源头控制的中药制剂质量研究[J]. 中草药,2021,52(2):321-326.

[3] 陈靖. 食品药品生产过程质量风险产生的原因和控制[J]. 食品安全导刊,2019,30(20):112.

[4] 张兆旺. 中药药剂学[M]. 北京:中国中医药出版社,2003:38-56.

[5] 尚海滨. 压力蒸汽灭菌法在中药制剂生产中的应用[J]. 机电信息,2013,13(26):33-38.

[6] 赵欢欢,宋佳伟,陈慧娟,等. 基于属性层次模型的甲泼尼龙用于儿童社区获得性肺炎合理性调查分析[J]. 中国药业, 2023,32(9):14-18.

[7] 过之一,夏茹楠,刘丽,等. 基于属性层次模型的儿童用质子泵抑制剂合理性评价[J]. 实用药物与临床,2023,26(8):719-724.

[8] 夏提古丽·塔西买买提,赵媛,刘艺,等. 嫡权法-层次分析法结合Box-Behnken响应面法优化雪莲益肾方的提取工艺[J]. 中国药房,2023,34(15):1858-1862.

[9] 魏晴,冷宗瑶,杨思慧,等. 基于嫡权法结合响应面法和反向传播神经网络优化姜炙厚朴的炮制工艺[J]. 中国医院药学杂志,2023,43(13):1419-1424.

[10] 谢谭芳,程哲,覃春捷. 层次分析-嫡权法结合星点设计-响应面法优选艾纳香配方颗粒成型工艺[J]. 中国药业, 2023,32(13):50-55.

[11] 祁显彤,张森,孟硕,等. 基于网络药理学结合多指标正交试验优选川芎-天麻药对提取工艺[J]. 中国中药杂志, 2023,48(7):1858-1865.

[12] 钱海燕,曹杨. 多指标正交试验法优选清气解毒合剂浓煎剂提取工艺[J]. 中国药业,2021,30(17):42-45.

[13] 陶海涛. 对药品食品粉末瞬时定量灭菌的系统:CN206404058U[P]. 2017-08-15.

[14] 陶海涛. 食品药品粉末蒸汽灭菌器:CN106110347B[P]. 2022-02-25.

[15] 陶海涛. 瞬时对药品食品粉末进行灭菌的系统:CN106110346B[P]. 2021-08-20.

[16] 陶海涛. 一体框架隔离式管道流通粉末灭菌系统:CN207626491U[P]. 2018-07-20.

[17] 尚海滨,陶海涛,乔晓芳. 中药高温瞬时灭菌设备的智能化设计与性能确认[J]. 流程工业, 2022,25(6):16-18.

(收稿日期:2023-10-25;修回日期:2023-12-19)