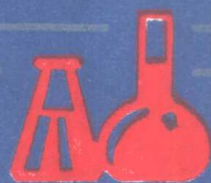


药剂的染菌与防腐

YAOJI DE RANJUN YU FANGFU

汤 光 编



人 民 卫 生 出 版 社

药剂的染菌与防腐

汤 光 编

人 民 卫 生 出 版 社

内 容 介 绍

这是一本介绍采用防腐技术防止药剂染菌败坏知识的参考书。

本书从微生物习性、药剂性质、环境条件等角度阐述了药剂染菌的规律性，并从消毒和灭菌、采用防腐剂等方面论述了防止药剂染菌的方法。书中还详细叙述了药剂组成、性质对于防腐剂效能的影响，以及常用防腐剂的性能和配伍，从理论方面和列举实例对如何合理应用防腐剂的问题作了说明。

本书适合于医院药剂、制剂生产、中草药制剂，药理学教学，以及食品制造等方面工作者参考用。

药剂的染菌与防腐

汤 光 编

人民卫生出版社出版

四川新华印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米32开本 6¹/₈印张 132千字

1980年1月第1版第1次印刷

印数：1—16,200

统一书号：14048·3797 定价：0.45元

前 言

药剂染菌是极为常见的药品质量问题。微生物污染药剂，造成经济损失和对用药者健康的危害，这是一个极为重要的问题。要解决这个问题，必须从思想认识和业务技术提高两方面着手：在思想方面，必须认识到保证药品质量对人民健康的重要意义，提高防止药剂染菌事故的自觉性；在业务技术上，必须要弄清药剂染菌的规律性，熟悉各种防腐措施的特点，明了防腐剂的性能和应用方法，以便采用适当的技术措施，来防止药剂的染菌败坏。

远在微生物发现之前，人们已经知道食物和药剂的败坏现象，并在实际生活中已经利用了一些防腐措施，如很久以前人们就知道用银质器皿盛放食物可以延长保存期。但是，当时由于科学知识的限制，人们只能知其然而不知其所以然。自从郭霍发现细菌，而后巴斯德做了著名的曲颈瓶试验，证明了微生物可引起肉汤的败坏，这样才明白微生物和一些食物或药剂败坏的关系。随着化学的进步，煤焦油工业的发展，发现有些化学物质具有杀菌作用。酚是第一个被利用为外科手术消毒药的有机物。以后又陆续发现了许多可供实际应用的消毒防腐药。随后又发现，有些消毒防腐药加入到易于腐败的食品或药剂中，可以防止染菌败坏现象的发生，“防腐剂”从此诞生。当然，除了应用化学药剂外，一些物理的消毒方法，如热力灭菌也广泛地应用。但是两者相比，应用防腐剂的方法较简单易行，且具有相当的可靠性。

防腐剂的合理使用是药剂学研究的一个课题。许多药剂工作者进行了大量的工作。一开始，对防腐剂应用的研究是

处在单纯的实验性质阶段，其基本方法是将不同的菌种加到含有防腐剂的药剂中，或者任空气中的微生物自然进入药剂，观察药剂的染菌情况，而判断防腐效能。而后又发现药剂的组成，包括药物成分、附加剂、溶剂对防腐剂的效能有影响，在五十年代和六十年代开始注意到 pH 条件和表面活性剂对防腐剂效能的影响，各国发表过许多实验研究材料。

防腐剂效能的变化是由于防腐剂和配伍物质互相作用的结果；pH 条件的变化改变某些防腐剂的电离状态；表面活性剂可与防腐剂相结合，这些因素都影响防腐剂的效能。

物理、化学、生物等基础科学的发展使药剂学有了新的进展。六十年代，药剂学产生物理药学和生物药剂学两个分支，使一些疑难问题得到了新的解决途径。有关防腐剂的作用，其效能的变化等问题也需要通过物理药学和生物药剂学的理论和方法来进行探讨。

药剂的染菌和防腐对于药厂制剂和医院制剂都有极为重要的密切关系。虽然已经有过不少的研究报告，但是对这个问题的认识并没有提高到充分的高度。迄今为止，尚缺少系统性的和综合性的分析研究材料。一个制剂防腐的具体问题可以通过实验手段来解决。但我们并不以此为满足，我们需要通过许多个别的表面现象来认识问题的整体和本质。只有掌握理论才能更好地指导实际。

作者根据积累的国内外文献资料和本身多年来工作经验整理了这本小册子。

在写作过程中得到王汝龙、王晓华同志协助，并承北京医学院药剂教研组刘崇悌同志审阅，使质量得以提高，谨致谢意。

作 者 1979年5月

〔2〕

目 录

前言	1
第一章 绪论	1
一、药剂染菌引起的质量变化	1
二、防止药剂染菌的斗争	3
第二章 药剂污染的微生物学	6
第一节 概说	6
第二节 细菌	7
一、形态	7
二、细菌的细胞结构	8
三、细菌细胞的特殊结构	11
四、常见污染药剂的细菌	11
第三节 酵母菌	15
第四节 霉菌	16
第五节 微生物的主要生化反应	23
一、水解	23
二、脱水	24
三、氧化	24
四、还原	24
五、去羧	24
六、脱氨	24
七、磷酸化反应	25
八、脱磷酸作用	25
第六节 物理因素对微生物的影响	25
一、温度	26

二、湿度·····	27
第三章 药剂的性质与染菌 ·····	28
第一节 药剂性质与染菌的关系·····	28
一、药物组成·····	28
二、酸硷度·····	36
三、药液的渗透压·····	37
第二节 药剂染菌概况·····	38
一、注射剂·····	38
二、眼药水·····	40
三、眼药膏·····	41
四、合剂·····	42
五、乳剂·····	43
六、植物性药材·····	44
七、矿物性药材·····	44
第四章 消毒和灭菌 ·····	45
第一节 概说·····	45
第二节 热力灭菌（消毒）法·····	46
一、火焰灭菌法·····	46
二、干热灭菌法·····	46
三、高压蒸气灭菌·····	47
四、常压蒸气灭菌·····	50
五、间歇消毒（灭菌）法·····	50
第三节 紫外线灭菌（消毒）法·····	51
一、紫外线的性质·····	51
二、紫外线灯的效能·····	51
三、具体应用·····	53
四、使用紫外线的注意事项·····	54
第四节 过滤除菌·····	55
第五节 化学药剂对抗微生物·····	55

一、基本概念·····	55
二、化学药剂对抗微生物的效能评价·····	56
三、化学药剂在消毒方面的具体应用·····	59
第六节 药剂配制室的消毒措施·····	63
一、除尘(空气净化)·····	63
二、用化学药剂进行空气消毒·····	65
三、空气含菌数的检查·····	66
第七节 药剂的微生物学质量要求·····	66
一、注射剂·····	66
二、眼用制剂·····	67
三、内服固体制剂·····	68
四、内服液体制剂·····	70
五、外用制剂·····	71
第八节 新能源应用于消毒和灭菌·····	71
第五章 防腐剂的作用和应用·····	73
第一节 防腐剂的应用·····	73
第二节 防腐剂对微生物细胞的作用·····	73
一、对微生物细胞壁的作用·····	73
二、对细胞膜的作用·····	74
三、透膜作用于细胞内容物·····	75
第三节 防腐剂的效能·····	77
一、微生物对防腐剂的吸收和效能·····	77
二、溶解性质和防腐剂的作用·····	78
三、溶液的饱和度和防腐剂的效能·····	79
四、电离和防腐剂的作用·····	81
第四节 防腐剂的具体应用·····	82
一、内服合剂和溶液剂·····	82
二、眼用溶液·····	83
三、眼膏剂·····	85

四、乳剂和乳膏剂·····	85
第五节 微生物对防腐剂的耐药现象·····	85
一、微生物特性因素引起的耐药·····	85
二、药剂性质的因素·····	86
第六章 介质的酸硷度与防腐剂的效能 ·····	88
第一节 概说·····	88
第二节 弱酸类防腐剂·····	88
一、弱酸的电离平衡·····	89
二、pH 条件和离子-非离子的比例·····	89
三、有效防腐浓度和未电离分子·····	91
四、防腐剂用量的具体计算·····	92
五、弱酸类防腐剂的适用 pH 范围·····	93
六、酚类防腐剂·····	96
七、尼泊金类·····	96
第三节 弱硷类防腐剂·····	98
第四节 以离子态作用的防腐剂·····	100
一、阳离子表面活性剂·····	100
二、汞化合物·····	100
第五节 非离子型防腐剂·····	100
第六节 本章小结·····	101
第七章 增溶和乳剂系统中防腐剂的效能 ·····	103
第一节 概说·····	103
第二节 表面活性剂对防腐剂效能的影响·····	104
一、表面活性剂的胶团形成性质·····	104
二、表面活性剂对微生物细胞的作用·····	104
三、表面活性剂和防腐剂的相互作用·····	105
第三节 不同防腐剂与表面活性剂的结合·····	108
一、尼泊金类·····	108

二、季铵类阳离子表面活性剂·····	110
三、洗必太·····	111
四、醇类防腐剂·····	112
五、酚类防腐剂·····	114
六、有机酸类·····	115
第四节 水溶性高分子与防腐剂的结合·····	118
第五节 乳剂系统中防腐剂的效能·····	123
一、概说·····	123
二、防腐剂在两相中的分配·····	124
三、分配系数和乳剂中防腐剂的效能·····	124
四、乳剂系统中防腐剂在水相中的饱和度·····	125
五、乳化剂对防腐剂效能的影响·····	126
六、本节小结·····	127
第六节 溶剂性能对防腐剂效能的影响·····	127
一、溶剂的极性和防腐剂的溶解度·····	128
二、有机溶剂对胶团形成的影响·····	128
三、溶剂引起油水分配系数的变化·····	128
四、本节小结·····	129
第八章 常用防腐剂（各论）·····	130
一、防腐剂的分类·····	130
二、醇类防腐剂·····	130
三、酚类·····	132
四、尼泊金类·····	134
五、有机酸类·····	136
六、季铵类阳离子表面活性剂·····	138
七、洗必太·····	141
八、汞化合物·····	142
九、氯仿·····	145
十、植物挥发油·····	146

第九章 防腐剂的配伍应用	148
一、防腐剂的联合应用	148
二、沉淀反应	152
三、防腐剂的添加方法	153
第十章 防腐剂的具体应用 (处方释例)	157
一、乳剂和乳膏	157
二、合剂及内服溶液	159
三、糖浆剂	162
四、浓溶液	163
五、外用溶液剂	164
六、滴眼剂	165
七、滴鼻剂	168
八、滴耳剂	169
九、中草药煎剂和浓缩合剂	169
附录(一) 难溶性弱酸和弱碱在不同 pH 条件下 的溶解度	172
附录(二) 电离百分率表	176
防腐剂、化学药剂、制剂名称索引	179
微生物及有关名称索引	184

第一章 绪 论

一、药剂染菌引起的质量变化

一个优良的药剂，不但要求疗效好，副作用少，而且其质量必须稳定。药剂在生产、贮存和使用等过程中由于各种不同的原因，经常可发生质量的变化。

药剂之所以发生质量变化，有两方面的原因：原因之一是由于药剂本身具有不稳定性，因而发生了一些物理性的或化学性的变化，如粒子凝聚产生沉淀、分层，一些化学成分的水解、氧化变质等；另外一个重要的原因是药剂为微生物所污染。这是药剂工作中的一个既普遍又严重的问题。

药剂遭受微生物污染，可引起质量上的变化和用药后的危害性，可归结为以下六个方面：

- | | |
|-----------|------------|
| 1. 物理性状破坏 | 4. 药源性继发感染 |
| 2. 有效成分破坏 | 5. 致敏 |
| 3. 产生毒素 | 6. 产生微粒物质 |
- 微生物污染
引起的药剂质量变化

1. 物理性状的破坏

药剂的物理性状包括颜色、香味、澄明度、粘滞度、均匀性等。一个合格的药剂必须符合有关的物理性状和外观质量的规定。

微生物的污染可破坏药剂原来的性状、发生变色、产生恶臭和异味、发生混浊、产生气体，以及长霉、发馊等。物理性状和外观质量的破坏表示药剂内部性质的复杂变化。不能简单地认为只是外形的问题。

2. 有效成分的破坏

微生物污染药剂，并在其中生长、繁育，需要进行物质的新陈代谢。而药剂中的许多成分恰恰是微生物的营养物。一些盐类物质为微生物提供必需的无机离子，许多有机化合物可以为微生物提供碳源和氮源。在微生物进行新陈代谢的过程中，这些物质为微生物所利用并消耗。许多含氮的化合物，如生物硷（阿托品等），它们的溶液长菌后含量即下降。青霉素也是某些微生物的良好营养物，如霉菌可分解青霉素，使药液的有效含量迅速下降。有时候，从药液的外观，看不出有明显的异常，但有效成分已遭破坏，而起不到应有的治疗作用。

3. 产生毒素

微生物新陈代谢的结果，从细胞中往外排泄代谢产物。在食品卫生方面，肉毒梭状芽孢杆菌产生的毒素可引起人类中毒和死亡。在英国曾因使用了黄曲霉污染的饲料，引起十多万只鸡死亡的事件。黄曲霉素还有强烈的致癌性，诱发肝脏或其他部位的恶性肿瘤。油脂类物质为微生物所分解可产生有毒物质丙烯醛，使药剂带刺激的哈喇味。使用了受污染的药剂常常引起中毒，局部刺激或诱发其他疾病。

4. 继发感染

为致病菌所污染的药剂，应用以后可发生继发性疾病。如大肠菌类可引起腹泻，金葡菌可致局部脓肿或全身感染，多种革兰阴性杆菌也可致局部感染或全身性的败血症。霉菌在一般情况下致病性较弱，但侵入体内也可引起感染。由于这种感染是应用药物而引起的，因此可称为药源性感染。在医疗工作中，药源性感染并非罕见。无论是内服、外用或注射的药剂都时有发生。尤其是注射剂，为菌所污染，其危害

性更大，各种输液引起反应的例子中，有相当部分是由于药剂染菌或注射消毒不严所引起。

5. 致敏

微生物在生活过程中产生一些脂多糖、蛋白等物质，在人体中可引起抗原-抗体的反应，不仅生活的菌体可引起反应，死亡了的菌体仍含有这类致敏物质，可引起用药者过敏。一般症状为发热、寒战，也可引起休克，甚至死亡。有些微生物还会产生一些特殊的致敏物质，如青霉菌属可产生青霉素或类似物质，使一些高敏的病人致敏。其他许多菌也可以产生一些令人致敏的物质，必须引起注意。

6. 微粒污染

微粒是指直径在 50 微米以下的固体物质，用肉眼不能观察到。含有微粒量较多的注射液，注入血管可引起血管内壁、内部脏器的慢性病变，包括静脉炎、血栓形成、产生肉芽肿等后果。由于微粒不能看到，产生的病变又是慢性的，因此往往易于忽视。微粒污染来源于多方面，注射液过滤不净、输液用具不洁都可把微粒带进体内，但是微生物污染也可药液造成多量微粒。微生物的个体大小直径为零点几到十几个微米，肉眼不能观察到，但它本身就是微粒性物质，用灭菌方法可杀死微生物，但它的尸体、碎片仍然存在于药液之中，引起危害。

二、防止药剂染菌的斗争

由于药剂染菌，所造成的经济损失是很巨大的，而且还直接影响用药者的安全，因此，许多药剂工作者都在研究和改进，使药剂避免污染，在这一方面已经取得了许多成绩，但也还有许多问题需要继续努力来解决。

防止药剂染菌，即是和微生物作斗争。许多药剂工作者

做了巨大的努力，包括改变药剂处方、革新操作工艺、消毒灭菌和应用防腐剂等。近年来，应用防腐剂的方法已上升到重要的地位，因为它和其他方法相比，较具有简易性和相当的可靠性。但是，其它一些措施也还是必不可缺的。

对于药剂染菌和防腐剂应用的研究，其复杂性在于存在有许多干扰因素。防腐剂对微生物的制菌作用，可以受到许多配伍物质的影响。要解决好药剂染菌和防腐的问题，必须处理好下列三个方面的关系。

1. 药剂性质和微生物的关系

药剂性质包括两点，一点是剂型；另一点是药物成分，它们和微生物特性的关系如下：

(1) 剂型 剂型包括无菌度要求和染菌的可能性。不同的剂型有不同的无菌度要求，有的剂型要求绝对无菌（如注射剂），有的剂型要求无病原菌，并对杂菌含量作限制的规定（如口服制剂）。在染菌的可能性方面，固体制剂比较不易污染，而液体制剂中的水溶液，则很易染菌。

(2) 药剂中的药物成分 药物成分的性质对制剂的染菌可能性起很重要的作用。有些成分有对抗微生物的作用，而另外一些成分却很易染菌。

2. 防腐措施和微生物的关系

防腐措施必须对微生物有可靠的作用，才能有效地防止药剂染菌。采用可靠的高温灭菌可以把所有的菌和其他生物（如昆虫的卵等）都杀死，但是当包装被打开后，又有再次染菌的可能。采用防腐剂时，也必须考虑到不同防腐剂的性能，作用浓度，以及微生物对防腐剂的抗药性等因素，以保证防腐剂的有效作用。

3. 药剂性质和防腐措施的关系

防腐措施要适合于药剂性质。不同的药剂，其性质相差很大：有的耐热，有的遇热分解，因此，高温灭菌就必须有选择性的应用。使用防腐剂，也必须考虑到药剂的性质。药剂中的各种配伍成分，包括药物、附加剂、溶剂等都可影响防腐剂的效能。这一点已在前言部分中简略介绍，不再重复。有关这方面的内容将是本书的重点。

防止药剂染菌是一个繁杂的课题，掌握上面三个方面的关系，可以较顺利地解决一些防腐问题，制得质量较优的制剂。

第二章 药剂污染的微生物学

第一节 概 说

微生物是寄生性或腐生性的原生生物，寄生于人体和动、植物体，或者生长在死生物体或有机物上。

微生物在自然界起巨大的作用：有的可使人、动物、植物得病；有的使生物尸体腐烂；有的可分解一些有机物质；也有的微生物可产生一些有用的物质，而利用于工农业生产，如酿酒、发酵、固氮，以及一些抗菌素的生产等。有一些微生物可以直接用来治病，如乳酸杆菌制剂乳酶生用于治疗腹泻，短小棒状杆菌可用于治疗某些癌症等。

有许多微生物可以使药剂污染并使变质。

微生物的含义很广泛，包括了原生植物和原生动物。原生动物一般不会造成药剂污染。在药剂中，经常发现的微生物是菌类。

菌类在生物分类学上的地位可见下表（第7页）。

现将菌类所属各纲和药剂染菌的关系分析如下：

1. 粘菌类：粘菌多生长于潮湿的土壤和腐烂的植物体上，可在原药材或药材的粉末中存在；
2. 裂殖菌类：各种细菌都属裂殖菌类，有许多细菌可污染药剂，造成药剂败坏和用药后不良反应；
3. 藻状菌纲：毛霉、根霉等都是药剂的常见污染菌；
4. 子囊菌纲：酵母菌属于本纲，可造成药剂的污染；
5. 担子菌纲：本纲中的蘑菇、木耳等都系多细胞真菌，