

工业防腐剂 应用手册



王天军 彭伟 王瑜 等编

只要不是很新，基本都能找到电子版
完整版请联系QQ: 908601267

SHOUCE



化学工业出版社



www.cip.com.cn

读科技图书 上化工社网

工业防腐剂 应用手册

GONGYE
FANGFUJI
YINGYONG
SHOUCE



销售分类建议：化工/材料

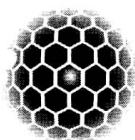
ISBN 978-7-122-12167-7



9 787122 121677 >

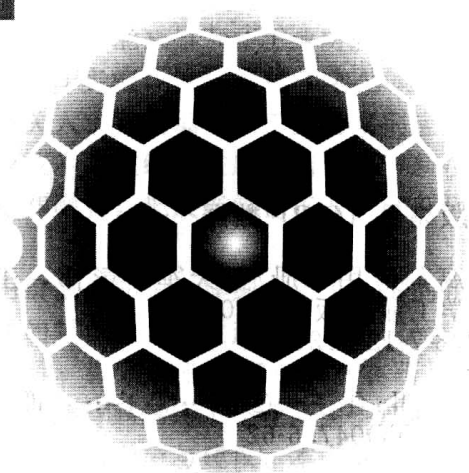
定价：68.00 元

工业防腐剂 应用手册



王天军 彭伟 王瑜 等编

GONGYE
FANGFUJI
YINGYONG
SHOUCE



化学工业出版社
· 北京 ·

本书是以工业防腐剂最新产品生产工艺与技术为主线,系统地介绍了工业防腐剂基础与产品的实用价值的知识,介绍了几十种防腐剂产品的物化性能和主要用途,详细叙述了制造每种产品的绿色技术、生产原理、工艺流程、主要设备、原料配方、控制参数、操作过程和产品质量指标等,以及工业防腐杀菌剂在药品、化妆品、食品、造纸、木材、化学建材、涂料等行业中的应用,还特别阐述了工业防腐剂产品的安全生产评价与管理,并且提出了对工业防腐剂产品应用发展前景的展望与建议。本书为工业防腐剂绿色合成的研究、开发、生产提供了具有实用价值的技术资料。

本书可供药品、化妆品、食品、造纸、木材、化学建材、涂料等行业的专业设计人员,从事精细化工产品开发、研制和生产的专业技术人员,应用化学和精细化工专业的师生以及中小化工企业的生产人员参考;也可供高等院校相关专业的师生参考和阅读。

图书在版编目(CIP)数据

工业防腐剂应用手册/王天军,彭伟,王瑜等编.
北京:化学工业出版社,2011.9
ISBN 978-7-122-12167-7

I. 工… II. ①王…②彭…③王… III. 防腐剂-技术手册 IV. TQ047.6-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 174797 号

责任编辑:夏叶清
责任校对:周梦华

文字编辑:向东
装帧设计:杨北

出版发行:化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)
印 装:大厂聚鑫印刷有限责任公司
787mm×1092mm 1/16 印张 19¼ 字数 582 千字 2012 年 1 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询:010-64518888(传真:010-64519686) 售后服务:010-64518899
网 址: <http://www.cip.com.cn>
凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

定 价:68.00 元

版权所有 违者必究

前言

目前,世界各国报道的精细化工防腐剂已超过 2000 多种,我国现已在日用化工中使用的也有 1300 种。工业防腐体系的建立是一项系统工程,它综合了化学、精细化学、生物化学、微生物学、毒理学、物理学等多学科的知识。同时,还受到法规、标准以及配方师的经验、习惯等因素的影响。

工业防腐杀菌剂世界市场 2002 年为 3 亿美元,年增长率为 5%~6%,2007 年达 5.4 亿美元,2011 年将达到 13 亿美元。美国 2008 年共消费工业防腐杀菌剂 680 万吨,价值 3380 亿美元,人均使用量达 250g/a。中国年产量约 2 万余吨,人均使用量不足 20g/a。就日本、美国情况看,其用途大致为,饮料占 32%,乳品占 26%,方便食品占 20%,其他占 22%。

近十多年来,虽然工业防腐剂产品得到了快速发展,但是传统防腐剂工业产品生产和使用以巨大的能源、资源消耗和环境污染为代价,使其与工业争能源的矛盾越来越尖锐,对生态环境的破坏和污染也造成越来越严重的后果。

2011 年 4 月 21 日,国务院办公厅下发《关于严厉打击食品非法添加行为切实加强食品添加剂监管的通知》,将严打包括非法添加行为在内的多种违法行为,并要求卫生部制定食品添加剂新品种国家标准。

为落实国家“十二五”规划,推广“工业防腐剂产品节能减排”、“工业防腐剂最新产品与绿色清洁生产”,为“食品添加剂新品种国家标准”的早日实施,根据国内工业防腐剂行业科研、生产、培训和普及科学知识等方面的需要,我们组织相关人士共同编写《工业防腐剂应用手册》。

本书的特点是以工业防腐剂最新产品生产工艺与技术为主线,主题突出、内容新颖,实用性强;以工业防腐剂最新产品生产新工艺与新技术推广和融合。把发展绿色工业防腐剂化工产品与技术服务于发展经济,造福于人类社会。

本书系统地介绍了工业防腐剂基础与产品的实用价值的知识,详细介绍了入编的几十种防腐剂产品的物化性能和主要用途,叙述了制造每种产品的绿色技术、生产原理、工艺流程、主要设备、原料配方、控制参数、操作过程 and 产品质量指标等;以及工业防腐杀菌剂在药品、化妆品、食品、造纸、木材、化学建材、涂料等行业中的应用,还特别阐述了工业防腐剂产品的安全生产评价与管理,最后提出了对工业防腐剂产品应用发展前景的展望与建议。本书为工业防腐剂的绿色合成的研究、开发、生产提供了具有实用价值的技术资料。

本书适合药品、化妆品、食品、造纸、木材、化学建材、涂料等行业中的专业设计人员,从事精细化工产品开发、研制和生产的技术人员,应用化学和精细化工专业的师生以及中小化工企业的生产人员参考。也可供高等院校相关专业的师生参考和科研人员阅读。

在本书编写过程中,参考了国内外相关的文献资料,在参考文献中列出,在此向这些学者表示感谢。崔春芳、童忠东、吕仙贵、叶青花等参加了编写,郭爽、丰云、蒋洁、王素丽、刘殿凯、王月春、韩文彬、俞俊、周国栋、高巍、周雯、耿鑫、陈羽、朱美玲、方芳、高新等同志为本书的资料收集、编写付出了大量精力,在此一并致谢。

在编撰此书时,时间仓促,再加之编者水平有限,难免会有遗漏或不准确之处,请读者指正。

编者
2011.4

目 录

第一章 概论	1
第一节 概述	1
一、工业防腐剂的定义、种类与特点	1
二、工业防腐剂的范畴	6
三、工业防腐剂主要作用及要求	6
四、工业防腐剂的分类	7
五、防腐剂的安全性与隐忧	7
第二节 工业防腐剂的使用与控制	7
一、控制细菌繁殖的方法	7
二、腐蚀微生物与控制	9
三、工业防腐剂的复配性	10
四、工业防腐剂的化学相容性	11
五、防止工业生产过程污染	11
六、工业防腐剂的测定	12
第三节 药品工业中的防腐剂	15
一、药品工业防腐剂	15
二、药品工业防腐剂的作用机理	15
三、药品工业防腐剂的分类	15
四、药品工业天然防腐抑菌剂	18
五、药品工业防腐剂的特点	19
六、药品工业防腐剂的应用	20
七、药品工业防腐剂的质量控制	21
第四节 化妆品工业中的防腐剂	22
一、化妆品工业防腐剂	22
二、化妆品工业防腐剂的作用机理	23
三、化妆品工业防腐剂的分类	23
四、化妆品常用工业防腐剂	25
五、防腐剂在化妆品中的作用	28
六、化妆品工业防腐剂的应用	28
七、化妆品工业防腐剂的标准与质量控制	30
第五节 食品工业中的防腐剂	30
一、食品工业防腐剂的定义	30
二、食品工业防腐剂的作用机理及防腐原理	31
三、食品工业防腐剂的作用、特点及危害性	31
四、食品工业防腐剂分类	32
五、食品防腐剂使用范围与如何正确使用	41
六、食品防腐剂的使用标准	43
七、食品工业防腐剂的应用	43
八、食品工业防腐剂的质量控制	50
第六节 造纸工业中的防腐剂	51
一、造纸工业防腐剂的定义	51
二、造纸工业防腐杀菌剂的作用机理和特点	51

三、造纸工业杀菌防腐剂分类·····	52
四、造纸工业常用的杀菌防腐剂·····	55
五、造纸工业中的微生物危害与如何正确使用杀菌防腐剂·····	56
六、造纸工业防腐剂的应用·····	58
七、造纸系统中造纸防腐剂对微生物的控制·····	59
第七节 木材工业用防腐剂·····	62
一、木材防腐剂的定义·····	62
二、木材工业防腐剂作用、特点及特性·····	62
三、木材工业防腐剂的分类·····	63
四、常用的木材工业防腐剂产品·····	63
五、木材防腐剂对木材的处理·····	70
六、木材防腐剂处理木材实例·····	72
七、木材防腐剂相关标准·····	72
八、新型木材防腐剂在工业中的应用·····	73
第八节 化学建材工业中的杀菌防腐剂·····	75
一、化学建材工业杀菌防腐剂的作用机理·····	75
二、微生物对化学建材的危害·····	76
三、化学建材工业防腐剂的作用和要求·····	77
四、防腐剂和防霉剂的筛选与应用·····	78
五、杀菌防腐剂的使用方法·····	80
六、化学建材工业防腐剂的质量控制·····	81
第九节 涂料工业防腐剂·····	84
一、涂料工业防腐剂的定义·····	84
二、涂料工业杀菌防腐剂的作用机理·····	84
三、涂料工业杀菌防腐剂的主要活性成分特点·····	85
四、微生物对涂料的危害·····	85
五、涂料工业防腐剂的使用方法·····	85
六、工业防腐涂料/涂装防腐效果提高的途径与方法·····	86
七、涂料防腐剂最新产品的开发与应用·····	87
八、防腐剂在水性涂料中的应用·····	89
第二章 工业防腐剂分论·····	97
第一节 化学合成防腐剂·····	97
一、无机类化学防腐剂·····	97
二、有机类化学防腐剂·····	98
三、生物代谢产物·····	98
四、化学防腐剂产品及种类·····	98
第二节 生物防腐剂·····	113
一、生物防腐剂分类·····	113
二、生物防腐剂基本原理·····	113
三、常用生物防腐剂种类介绍·····	115
四、生物防腐剂——天然肽类产品·····	118
五、新型生物防腐剂的应用·····	120
六、典型的生物防腐剂产品的应用·····	120
第三节 天然防腐剂·····	123
一、天然防腐剂分类·····	123
二、植物源天然防腐剂·····	123
三、动物源天然防腐剂·····	125
四、微生物源天然防腐剂·····	125

五、典型的天然防腐剂产品	127
第三章 工业防腐剂配方设计、生产工艺及应用实例	129
第一节 工业防腐剂的选用、试验、配方设计	129
一、工业防腐剂的选用	129
二、工业防腐剂的试验	129
三、工业防腐剂的配方设计	131
第二节 工业防腐剂生产工艺与最新技术	140
一、低聚糖绿色产品的生产工艺技术	140
二、防腐彻底消除果汁和啤酒及茶饮料的褐变	143
三、聚合物防腐抗菌剂生产工艺与新技术	145
四、典型的异噻唑啉酮防腐杀生剂生产工艺与应用技术	147
五、生物抗菌活性包装防腐膜生产工艺与新技术	150
第三节 药品工业防腐剂开发、配方设计、生产工艺及应用实例	153
一、药品工业防腐剂的开发生态	154
二、药品工业防腐剂加工及新型原料	160
三、药品工业防腐剂配方设计	160
四、药品、中草药工业防腐剂生产工艺	161
五、药品、中草药工业防腐剂的应用实例	164
第四节 化妆品工业防腐剂开发、配方设计、生产工艺及应用实例	168
一、化妆品防腐剂的开发生态	168
二、化妆品防腐剂市场	168
三、化妆品新型原料	170
四、化妆品防腐剂配方设计	171
五、化妆品防腐剂生产工艺	174
六、化妆品防腐剂复合使用的增效作用的挑战试验实例	176
第五节 食品工业防腐剂开发、配方设计、生产工艺及应用实例	181
一、食品工业防腐剂的开发生态	181
二、食品工业防腐剂市场	183
三、食品工业加工及新型原料	185
四、食品工业防腐剂配方设计	187
五、食品工业防腐剂生产工艺	189
六、食品工业防腐剂的应用实例	197
第六节 造纸工业防腐剂开发、配方设计、生产工艺及应用实例	203
一、造纸工业助剂及防腐剂的开发生态	203
二、造纸工业加工的新型果胶酶	204
三、造纸工业防腐剂配方设计	207
四、造纸工业防腐剂生产工艺及废水处理	211
五、造纸工业防腐剂的应用实例	216
第七节 木材工业防腐剂配方开发、设计、生产工艺及应用实例	217
一、木材工业防腐剂的开发生态	217
二、木材工业防腐剂市场	221
三、木材工业加工及木材防腐剂处理	221
四、木材工业防腐剂配方设计	228
五、木材工业防腐剂生产工艺	229
六、木材工业防腐剂的应用实例	230
第八节 化学建材工业防腐剂开发、配方设计、生产工艺及应用实例	232

一、绿色混凝土抗蚀防腐剂的开发	232
二、常用化学建材防腐剂三丁基氧化锡	234
三、化学建材工业防腐剂配方设计	235
四、化学建材工业防腐剂生产工艺	236
五、化学建材工业防腐剂的应用实例	238
第九节 涂料工业防腐剂开发、配方设计及生产工艺	246
一、涂料工业防腐剂的开发生态	246
二、涂料工业防腐剂	248
三、涂料工业防腐剂配方设计	251
四、复合涂料防腐剂 TF-469 及应用实例	256
五、工业防腐剂在涂料工业的应用实例	260
第四章 工业防腐剂产品的安全生产/评价与管理	263
第一节 概述	263
一、精细化工产品中的工业防腐剂	263
二、工业防腐剂防霉效力的测试与评价	264
第二节 工业防腐剂评价标准、防腐体系与效果对比	269
一、防腐剂的效能概述	269
二、几种常用化妆品防腐剂的效果对比	269
第三节 药品用防腐剂安全生产管理及测试与评价	270
一、药品用防腐剂安全生产管理及测试	270
二、药品用抑菌剂（防腐剂）效力测试与评价	272
三、蛋白质药物防腐剂检测手段与标准	274
第四节 化妆品用防腐剂安全生产管理及测试与评价	275
一、化妆品成分复杂安全尚有隐患	275
二、化妆品防腐功效测试与评价	277
三、化妆品用杀菌防腐剂安全生产管理	278
第五节 食品用防腐剂安全生产管理及测试与评价	279
一、国内外食品添加剂安全生产及管理	279
二、纳他霉素的安全生产/评价与管理	283
三、HACCP 食品卫生与安全管理体系	285
第六节 造纸用杀菌防腐剂安全生产管理及测试与评价	286
一、造纸用的原料发展	286
二、造纸工业杀菌防腐剂的效果评价	287
三、造纸用杀菌防腐剂安全控制的发展方向	287
第七节 木材工业用防腐剂安全生产管理及测试与评价	288
一、木材用防腐剂安全生产管理发展现状	288
二、木材工业用杀菌防腐剂野外耐久性能测试与评价	290
三、木材防腐剂发展的特点	291
第八节 化学建材工业用杀菌防腐剂测试与评价	292
一、化学建材抗菌剂的抗菌性测试	292
二、化学建材抗菌材料及其制品抗菌性能的评价	293
第九节 涂料工业用杀菌防腐剂测试与评价	296
一、涂料工业用杀菌防腐剂测试	296
二、抗霉性能天然环境曝露试验方法	297
第十节 纺织工业抗菌纺织品及其产品的标准化评价	297
一、概述	297

二、抗菌纺织品检测方法——振荡烧瓶实验	299
三、国内抗菌防臭防腐纤维及制品抗菌效果的评价	299
第十一节 抗菌评价相关标准汇总	301
一、国内外抗菌评价标准汇总	301
二、抗霉菌评价标准	301
三、抗菌评价相关标准实例	302
参考文献	307

第一章 概 论

第一节 概 述

一、工业防腐剂的定义、种类与特点

1. 工业防腐剂的定义

防腐剂是指天然或合成的化学成分，用于加入药品、食品、化妆品、造纸、木材、化学建材、涂料等，以延迟微生物生长或化学变化引起的腐败。

工业上为了石油化工、精细化工产品的防腐防霉，以及防止食品加工工业（肉禽、水产、蔬菜、水果、调味品等）的腐败变质、延长保存期，可以使用一些化学物质来抑制腐败微生物的生长或杀灭这些微生物，这些化学物质就称为工业防腐剂。亚硝酸盐及二氧化硫是常用的防腐剂之一。

广义的工业防腐剂有异噻唑啉酮、邻苯基苯酚、乳酸链球菌素类杀菌防腐剂；包括食盐、糖、醋、香辛料等可以起到调味作用的物质，而狭义工业防腐剂主要是指山梨酸、苯甲酸等直接加入工业产品或食品中、主要起防腐作用的防腐、防霉添加剂。

由于科学技术的发展，特别是分析检测方法的进步，人们对工业防腐剂、食品防腐剂的认识也越来越全面、科学，发现过去使用的某些防腐剂（如硼砂、甲醛、水杨酸等）在发挥防腐功能的同时还会给人体的健康带来一定的危害，这些防腐剂相继被停用。同时，科学家们又发现了一些新的防腐剂，其安全性更高、防腐效果更有针对性。

工业防腐剂是一把双刃剑，一方面，适量添加防腐剂可以起到工业防腐保护、食品保鲜作用；另一方面，过量防腐剂也会对工业产品和人体造成一定不利影响，在生产实践中应该按国家有关规定添加。

2. 工业防腐剂的种类

防腐剂的种类很多，按其活性组分进行分类，主要可以分为：异噻唑啉酮类，释放甲醛类，苯丙咪唑类，取代芳烃类，有机溴类，有机胺类，嘧三嗪类等。

3. 常规工业防腐剂的特点

下面介绍一些常规使用的防腐剂，并列出它们的特点。

(1) 1,2-苯丙异噻唑啉-3-酮 (BIT)

优点：不释放甲醛，不含卤素，不挥发，具有热稳定和酸碱稳定性，可在广泛的 pH 值范围内使用，化学稳定性好，与胺类相容，对金属无腐蚀作用。

缺点：遇强氧化还原剂时防腐性降低，杀菌较慢，对皮肤有刺激，抗菌谱中有空隙。

属于该类防腐剂的有：Proxel GXL, Proxel XL-2, Troysan586, Mergal K10-N, Biocide BIG-A50M, PT, BTG 等。

(2) 5-氯-2-甲基-4-异噻唑啉-3-酮/2-甲基-4-异噻唑啉-3-酮 (CMIT/MIT)

优点：广谱杀菌，高效，不释放甲醛，不挥发，相容性好。

缺点：pH>9.5 时，不稳定，热稳定性差，温度不宜长期高于 40℃。遇还原剂时，防腐性降低。与胺不相容，会降解。含氯，对皮肤有很强的刺激。

属于该类防腐剂的有：Kathon LXE, Acticide SPX, Biocide K 10 SG, Bactrachem TS 15, Bactrachem W15, 华科-88 等。

(3) 释放甲醛型防腐剂 释放甲醛型防腐剂是一种经过缩聚的羟甲基有机物，能够在一定时间内缓慢释放出微量甲醛，从而达到一定的杀菌和抑菌效果。

优点：快速广谱杀菌，高效，尤其具有气相杀菌能力，价格适中。

缺点：甲醛被怀疑是第三类杀菌物质，热稳定性差。pH<6 时，效率会降低，挥发有强烈的味道。

属于该类防腐剂的有：Troysan 174，Troysan 186，Nuosept 95，Ecocide BA 等。

(4) 5-氯-2-甲基-4-异噻唑啉-3-酮/2-甲基-4-异噻唑啉-3-酮+释放甲醛型防腐剂（CMIT/MIT+FR） 不同的防腐组分可以以不同的比例进行组合复配，既有容器上部空间保护，又具有高效广谱杀菌作用，而且释放甲醛型防腐剂会提高 CMIT 的稳定性，但甲醛不能超标。

属于该类防腐剂的有：Acticide HF，Parmetol A26，Rocima GT，Rocima 623，Bactrachem IC，Bactrachem IC/2，Bactrachem WS22，Bactrachem WS44 等。

(5) 其他防腐剂

① 六氢-1,3,5-三乙基-S-三嗪 商品有：Glokil 77，Bactrachem TRZ。

② 1,2-苯丙异噻唑啉-3-酮/释放甲醛型 商品有：Proxel TN。

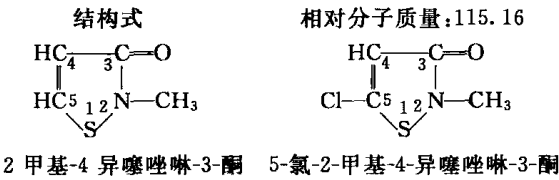
③ 1,2-苯丙异噻唑啉-3-酮+5-氯甲基-4-异噻唑啉-3-酮/2-甲基-4-异噻唑啉-3-酮（BIT+CMIT/MIT） 商品有：Bactrachem BFG， Bactrachem BFD。

④ 2-溴基-2-硝基-1,3-丙烷二醇（Bronopol）（既高效又安全） 商品有：Myacide AS（Tektamer）。

⑤ 2-溴基-2-硝基-1,3-丙烷二醇+5-氯-2-甲基-4-异噻唑啉-3-酮/2-甲基-4-异噻唑啉-3-酮（Bronopol+CMIT/MIT） 商品有：Bactrachem IB。

4. 典型工业防腐剂

(1) 异噻唑啉酮（Isothiazolinones）



① 性能 该品主要由 5-氯-2-甲基-4-异噻唑啉-3-酮（CMI）和 2-甲基-4-异噻唑啉-3-酮（MI）组成。它是通过断开细菌和藻类蛋白质的键而起杀生作用的。与微生物接触后，能迅速地不可逆地抑制其生长，从而导致微生物细胞的死亡，故对常见细菌、真菌、藻类等具有很强的抑制和杀灭作用。杀生效率高，降解性好，具有不产生残留、操作安全、配伍性好、稳定性强、使用成本低等特点。能与氯及大多数阴、阳离子及非离子表面活性剂相混溶。高剂量时，该品对生物黏泥剥离有显著效果。

② 用途 该产品是一种广谱、高效、低毒、非氧化性杀生剂。广泛运用于油田、造纸、农药、切削油、皮革、油墨、染料、制革等行业。

③ 技术指标 符合 HG/T 3657—2008，见表 1-1。

表 1-1 技术指标

项 目	1 类	2 类
外观	无色至淡黄色透明液体	淡黄或淡蓝绿色透明液体
活性物含量/%	14.0~15.0	1.50~1.80
pH(1%水溶液)	2.0~4.0	2.0~5.0
密度(20℃)/(g/cm³)	≥ 1.26~1.32	1.02~1.05
CMI/MI(质量分数)/%	2.5~3.4	2.5~3.4

注：可根据用户要求生产 2%、4%、8%等不同浓度产品。

④ 使用方法 该2类产品作黏泥剥离剂时，投加浓度150~300mg/L；作杀菌剂时，每隔3~7d投加一次，投加剂量80~100mg/L。能与氯气等氧化型杀菌剂同时使用，不能用于含硫化物的冷却水系统。与季铵盐复合使用效果更佳。

做工业杀菌防霉剂使用时，一般浓度为0.05%~0.4%。

国外罗门哈斯公司的 Kathon CG、950，LONZA 公司的 isocil pc，S&M 公司的 EUXYL K100、EUXYL K727。本类产品也是甲醛供体。LONZA 公司的 isocil pc 是由两种异噻唑啉酮组成，配方中增加23%的镁盐进行增效，主要是改变渗透压。K727 是甲基二溴戊二腈的复配物。而 EUXYL K100 则是苯甲醇的复配物，这对于气相部分也有相当的防腐能力。

(2) 邻苯基苯酚 (OPP) 由于邻苯基苯酚及其钠盐除莠活性很高，有广谱的杀菌除霉能力，而且无毒无味，是较好的防腐剂，可用于水果蔬菜的防霉保鲜，特别是用于柑橘类的防霉，也可以用于处理柠檬、菠萝、瓜、果、梨、桃、西红柿等，可使腐烂降到最低限度。

(3) 苯甲酸/苯甲醇及衍生物防腐剂 苯甲酸在酸性环境下的抑菌效果较好，其最适抑菌 pH 为 2.5~4.0。我国《食品添加剂使用卫生标准》(GB 2760—1996) 规定：苯甲酸适于添加在碳酸饮料、低盐酱菜、酱类、酱油、食醋、葡萄酒、软糖、果酱、果蔬汁等中。苯甲酸钠的使用可参考苯甲酸。

苯甲酸/苯甲醇及衍生物防腐剂、醇类及衍生物防腐剂，其中比较有代表性的有苯氧基乙醇，它是很好的溶剂和防腐剂，在防腐剂的配制中经常被作为溶剂来溶解其他油溶性的防腐剂，但它本身可作为一个乳化剂，所以在使用时要考虑其对产品自身的影响。而也需要注意苯氧乙醇在某些高 pH 值情况下出现不稳定的状况。

(4) 苯甲酸/苯甲酸钠/山梨酸/山梨酸钾

苯甲酸/苯甲酸钠/山梨酸钾主要用在食品方面，所以把它们列在一起。其防腐作用机理是：苯甲酸类防腐剂是以其未离解的分子发生作用的，未离解的苯甲酸亲油性强，易通过细胞膜进入细胞内，干扰霉菌和细菌等微生物细胞膜的通透性，阻碍细胞膜对氨基酸的吸收，进入细胞内的苯甲酸分子，酸化细胞内的储碱，抑制微生物细胞内的呼吸酶系的活性，从而起到防腐作用。

山梨酸主要对霉菌、酵母和好气性腐败菌有效，而对厌气型细菌和乳酸菌几乎没有作用。在食物中已含有过多微生物的情况下，山梨酸无法发挥作用，它只适用于良好卫生条件和微生物数量较低的食品的防腐。我国《食品添加剂使用卫生标准》(GB 2760—1996) 规定：山梨酸适用于肉禽类、果蔬类、碳酸饮料、低盐酱菜、蜜饯、果酒、调味品、软糖、鱼干、糕点馅、面包、蛋糕、月饼、花生酱等食品。山梨酸钾的使用可参考山梨酸。

这类防腐剂也属于酸性体系有效的类别，山梨酸和苯甲酸于 pH7 时无活性，于 pH5 时分别呈现出 37% 和 13% 的活性，因此它们应在偏酸性的介质中应用。

(5) 乳酸链球菌素 乳酸链球菌素的抗菌谱相当窄，只能抑制或杀死革兰阳性细菌，如乳酸杆菌、链球菌、芽孢杆菌、梭状芽孢杆菌等，对革兰阴性菌、酵母和霉菌均无作用。我国《食品添加剂使用卫生标准》(GB 2760—1996) 规定：可用于罐头、植物蛋白饮料、乳制品、肉制品等。

(6) 丙酸钙 丙酸钙为酸型防腐剂，在酸性环境下有效，pH5 以下对霉菌的抑制作用最佳。我国《食品添加剂使用卫生标准》(GB 2760—1996) 规定：可用于切面、馄饨皮、面包、食醋、酱油、糕点、豆制品、干酪等食品中。丙酸钠的使用可参考丙酸钙。

(7) 国产凯松-CG 浙江圣效的 CY-1、山东明达的 MD-2000、江苏新科的新科-99、陕西华润的 KS-1、西安先锋的 XF-1。此类产品也是甲醛的供体。在使用方面对 pH 值比较敏感，在偏酸性的环境中能发挥非常好的防腐作用，用量很少，大约 0.08% 就能发挥很好的作用。但在碱性环境中，则会失去其防腐活性。在本类产品中，为增加其防腐活性，其中会添加镁盐，以提高其渗透压，故在使用本产品的时候必须考虑原料之间的相容性问题，以免发生沉淀，特别是在透明产品中，要十分小心。此外，胺类、硫醇、硫化物、亚硫酸盐、漂白剂也可使凯松失活。

5. 典型的化学杀菌防腐剂种类

化学杀菌防腐剂的种类繁多，下面介绍一些常规使用的化学杀菌防腐剂，并列出它们的一般用途和安全特征。

(1) 氯（次氯酸钠） 氯属于快速作用的氧化剂，是一种可广泛应用的广谱化学杀菌剂。它一般以次氯酸钠（ NaOCl ）溶液来作为漂白剂销售，使用时可以用水稀释成各种不同的有效氯浓度。

氯（尤其用作漂白剂时）是强碱性的，能够腐蚀金属。有机物（蛋白质）会显著减弱其活性。如果在开口容器中储藏高浓度的或使用浓度的漂白剂，尤其在高温条件下，会释放氯气而减弱其杀菌能力。要根据漂白剂工作液的初始浓度、容器的类型（如有无盖子）和大小、使用的频率和特性以及室内条件，来确定它们的更换频率。一般而言，对于那些需要一天多次浸泡处理含有高浓度有机物材料的漂白剂溶液，应当至少每天更换一次，而那些使用频率较低的漂白剂溶液，则可以维持一周时间。

常规实验室消毒剂的有效氯浓度应为 1g/L 。推荐使用含有 5g/L 有效氯的溶液来处理生物危害性物质的溢出以及含有大量有机物的情况。作为家用漂白剂的次氯酸钠溶液含有 50g/L 的有效氯，因此分别需要进行 $1/50$ 或 $1/10$ 的稀释来达到终浓度 1g/L 和 5g/L 。工业用漂白剂的次氯酸钠溶液含有近 120g/L 的有效氯，必须进行相应的稀释来达到上述浓度。

次氯酸钙 $[\text{Ca}(\text{ClO})_2]$ 的颗粒或片剂一般含有 70% 的有效氯。用颗粒或片剂配制浓度 1.4g/L 或 7.0g/L 的溶液，其有效氯浓度分别为 1.0g/L 和 5g/L 。

不建议将漂白剂当作防腐剂使用，但可以用作普通目的的消毒剂以及用于浸泡非金属类的污染材料。在紧急情况下也可以用终浓度含 $1\sim 2\text{mg/L}$ 有效氯的漂白剂来消毒饮用水。

氯气具有强毒性。因此漂白剂只能在通风良好的地方储存和使用。另外，漂白剂也不能与酸混合以避免氯气快速释放。氯的许多副产物可能对人体及环境有害，应该避免滥用含氯消毒剂，特别是漂白剂。

(2) 二氯异氰尿酸钠 二氯异氰尿酸钠（ NaDCC ）的粉剂含有 60% 的有效氯。用 NaDCC 粉剂配制的浓度为 1.7g/L 和 8.5g/L 的溶液将分别含有 1g/L 和 5g/L 的有效氯。 NaDCC 片剂一般每片含有 1.5g 的有效氯，将 1 片或 4 片溶于 1L 水将分别获得浓度约为 1g/L 和 5g/L 的溶液。粉剂或片剂的 NaDCC 储存既方便又安全。血液或其他生物危害性液体溢出时，可以使用固体 NaDCC ，并使其作用至少 10min 后再除去，然后对污染区进行进一步的清理。

(3) 氯胺 氯胺粉剂含有大约 25% 的有效氯。氯胺释放氯的速度比次氯酸慢，因此如果需要获得同次氯酸相同的效力，就需要较高的初始浓度。另一方面，有机物对氯胺溶液的影响没有次氯酸溶液那么大，在“清洁”和“污染”情况下都推荐使用 20g/L 的浓度。

氯胺溶液实际上无臭味。但是，浸泡在氯胺中的物品必须要彻底清洗，以除去加入到氯胺-T（甲苯磺酰氯胺甲酰胺钠）粉剂中的填充剂的残留物。

(4) 二氧化氯 二氧化氯是一种高效的快速杀菌剂、防腐剂和氧化剂。经常有报道，认为其在浓度低于漂白粉的含氯浓度时即具活性。二氧化氯作为气体是不稳定的，将分解为氯气（ Cl_2 ）和氧气（ O_2 ），并放热。然而，二氧化氯溶于水，并在水溶液中稳定。有两种方法可获得二氧化氯：①将盐酸（ HCl ）和亚氯酸钠（ NaClO_2 ）两种单独成分混合时即可生成；②订购其稳定态，然后在需要时随时活化生成。

就氧化杀菌剂而言，二氧化氯是高选择性的氧化剂。臭氧和氯比二氧化氯有更高的反应活性，能氧化大多数的有机物。然而，二氧化氯仅同还原性硫化物、仲胺、叔胺以及其他强还原性和反应活性的有机物作用。因此，与使用氯和臭氧相比，二氧化氯在含量低得多的情况下，能得到更稳定的反应产物。在有机物较多的情况下，由于其选择性，使用适量的二氧化氯比臭氧和氯更有效。

(5) 甲醛 在温度高于 20°C 时，甲醛（ HCHO ）是一种能够杀死所有微生物及其孢子的气体。但甲醛对朊蛋白没有杀灭活性。

甲醛起效相对较慢，并需要相对湿度达 70% 左右。市场上出售的产品为多聚甲醛，是一种

固体多聚体，呈薄片状或小块状，或为福尔马林——一种浓度约为 370g/L (37%) 的气体水溶液，其中含甲醇 (100mL/L) 作为稳定剂。两种形式加热都可以产生气体，用于封闭空间（如生物安全柜和房间）的清除污染和消毒。甲醛 (5% 福尔马林水溶液) 可以作为液体消毒剂。

甲醛被怀疑是一种致癌剂。它具有刺鼻的气味，其气体能够刺激眼睛和黏膜，因此必须在通风橱或通风良好的地方储存和使用。必须遵守国家化学品安全规定。

(6) 戊二醛 像甲醛一样，戊二醛 $[\text{OHC}(\text{CH}_2)_3\text{CHO}]$ 也对繁殖的细菌、孢子、真菌和含脂或不含脂的病毒具有活性。它不具有腐蚀性，比甲醛作用迅速，但也需要几个小时才能杀死细菌孢子。

通常所供应的戊二醛是浓度约 20g/L (2%) 的溶液，绝大部分产品使用前需要加入与产品一同提供的碳酸氢盐混合物进行“活化”（变成碱性）。活化的溶液根据其配方设计、应用类型和使用频率等情况可以重复使用 1~4 周。与有些产品一同提供的指示计 (dipstick) 仅用于粗略指示溶液中的活性戊二醛水平。如果戊二醛溶液变混浊，就应当将其废弃。

戊二醛具有毒性，并对皮肤和黏膜具有刺激性，应当避免与其接触。必须在通风橱或通风良好的地方使用。不建议采用其喷雾剂或溶液来清除环境表面的污染。必须遵守化学品安全的国家规定。

(7) 酚类化合物 酚类化合物是一大类最早使用的杀菌剂。但是，最近出于安全考虑而限制了它的使用。它们对繁殖细菌和含脂病毒具有活性，适当配制后，对分枝杆菌也有活性。它们对孢子没有活性，而对于非含脂病毒的活性则不确定。许多酚类产品可用于清除环境表面的污染，有些（如三氯生和氯二甲酚）是最常用的抗菌剂。

三氯生常作为洗手用品。它主要对繁殖的细菌有活性，并且对皮肤和黏膜是安全的。但是，实验研究发现，对低浓度三氯生具有耐受性的细菌对某些抗生素也有耐受性。该领域中这一发现的意义还不清楚。

有些酚类化合物对水的硬度敏感，并可能导致失活，因此必须使用蒸馏水或去离子水来进行稀释。

不建议在食物接触的表面和幼儿活动场所使用酚类化合物。它们可能被橡胶吸收，也可能渗透皮肤。必须遵守国家化学品安全规定。

(8) 季铵盐类化合物 季铵盐类化合物大多混合使用，也经常与醇类等其他杀菌剂联合使用。季铵盐类化合物对繁殖的细菌和含脂类病毒具有良好活性。某些类型（如苯扎氯铵）也用作防腐剂。

有些季铵盐类化合物的杀菌作用会受有机质、水的硬度以及阴离子去污剂的显著影响，因此当使用季铵盐化合物进行消毒时，要认真选择预清洁所用的品种。有些具有潜在危害性的细菌能够在季铵盐化合物溶液中生长。由于其生物降解能力较低，这些化合物也可能在环境中蓄积。

(9) 乙醇 乙醇 ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) 和异丙醇 $[(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}]$ 具有相似的灭菌特性。它们对于繁殖的细菌、真菌和含脂病毒具有活性，但不能灭活孢子，而对非含脂病毒的作用则不确定。其水溶液最有效的使用浓度约为 70% (体积分数)；更高或更低的浓度均不适宜杀菌。醇类溶液的主要优点是处理后物品不会留下任何残留物。

将乙醇与其他试剂混合使用比单独使用更有效，如 70% (体积分数) 乙醇和 100g/L 的甲醛混合使用，以及使用含有 2g/L 有效氯的乙醇。70% (体积分数) 乙醇溶液可以用于消毒皮肤、实验台和生物安全柜的工作台面，以及浸泡小的外科手术器械。由于乙醇可以使皮肤干燥，所以经常与润滑剂混合使用。在便于或不可能进行彻底洗手的情况下，推荐使用含乙醇的擦手液对轻度污染的手进行消毒。但是必须记住，乙醇对孢子无效，而且不能杀死所有类型的非含脂类病毒。

乙醇是易挥发和易燃的，不能在明火附近使用。其工作液应储存在适当的容器内以避免醇类挥发。乙醇可以硬化橡胶并溶解某些胶质。为了避免乙醇用于其他非灭菌目的，在实验室里对乙醇进行专门的清点和储存是非常重要的。含有乙醇溶液的瓶子必须清楚标记以避免被意外高压

灭菌。

(10) 碘和碘伏 这类消毒剂的作用与氯类似，只是有机质对它们的抑制作用略弱。碘可以使纤维和环境表面着色，一般不适合作为消毒剂。但是，碘伏和碘酊是很好的抗菌剂。多聚碘(polyvidone iodine)是一种安全可靠的外科手术擦手剂和手术前皮肤抗菌剂。碘类抗菌剂一般不适用于医疗/牙医器械的消毒。碘不能在铝或铜上使用。

碘有毒性。含有有机碘的产品必须于 4~10℃ 储存，以避免有潜在危害性的细菌在里面生长。

(11) 过氧化氢和过氧乙酸 像氯一样，过氧化氢(H_2O_2)和过氧乙酸(CH_3COOOH)是强氧化剂，是一种广谱杀菌剂。对人和环境它们较氯更为安全。

通常供应的过氧化氢是可以立即使用的 3% 的溶液，或是用无菌水稀释 5~10 倍体积后使用的 30% 的水溶液。但是，单独含有 3%~6% 过氧化氢的溶液杀菌作用缓慢而有限。现有产品中含有其他成分来稳定过氧化氢，加速其杀菌作用并降低其腐蚀性。

过氧化氢能够用于清除实验台和生物安全柜工作台面的污染，较高浓度的溶液适于清除对热敏感的医疗/牙医器械的污染。采用过氧化氢或过氧乙酸熏蒸来消毒对热敏感的医疗/牙医器械时，需要特殊的设备。

过氧化氢和过氧乙酸能腐蚀铝、铜、黄铜和锌等金属，也能使纤维、头发、皮肤及黏膜褪色。

经它们处理的物品必须经过彻底的漂洗后才能接触眼睛和黏膜。它们应当储存在避热和避光的地方。

二、工业防腐剂的范畴

工业防腐剂如同农药、染料、药物等一样，亦属于精细化工的范畴，其中不少工业防腐剂本身就是农药或医药产品，因此其应用涉及生物技术，只要有生物存在，就会发生霉变。

随着工业的不断发展，对其产品及其在生产过程中的防腐越来越为人们所关注。为了减少由于霉变所造成的损失，人们通过开发各种防腐剂以适应工业发展的需要。

防腐杀菌剂应具备的要素：

- ① 杀菌效率高，使用量少；
- ② 毒性低，在使用浓度下对人体和生产环境无明显影响；
- ③ 水溶性好，例如，能彻底溶入油剂乳液且在丝的加工整理过程中易清洗，不留痕迹；
- ④ 与油剂配伍性好，不产生拮抗作用，不影响油剂性能；
- ⑤ 例如，在合纤生产工艺过程中保持理化性质稳定；
- ⑥ 使用方便。

三、工业防腐剂主要作用及要求

工业防腐剂主要作用是抑制微生物的生长和繁殖，以延长食品的保存时间。我国规定使用的防腐剂有苯甲酸、苯甲酸钠、山梨酸、山梨酸钾、丙酸钙等 29 种。

工业防腐剂是抑制物质腐败的药剂。即对以腐败物质为代谢底物的微生物的生长具有持续的抑制作用。重要的是它能在不同情况下抑制最易发生的腐败作用，特别是在一般灭菌作用不充分时仍具有持续性的效果。对纤维和木材的防腐用矿油、煤焦油、丹宁，对生物标本用甲醛、升汞、甲苯、对羟基苯甲酸丁酯、硝基糠醇衍生物或香脂类树脂。在食品中使用防腐剂受到限制，因此多靠干燥、腌制等一些物理的方法。特殊的防腐剂有乙酸等有机酸、以油酸酯为成分的植物油、芥子等特殊的精油成分。对于生物体的局部（如人体表面或消化道），可以根据具体条件采用各种防腐剂（如碘仿、水杨酸苯酯、苯胺染料或吡啶类色素等）。

为了进一步验证所选择的防腐杀菌剂是否在不同的细菌污染情况下均可起到广谱、强力、持久稳定的防腐杀菌效果，最可靠有效的方法是挑战性试验法，即在检测样品中人为添加一定量的具有代表性的不同种类的混合菌液，经过一段时间的培养后通过检测这些细菌的存活情况，以确

定所选用的防腐杀菌剂的实际杀菌效果。考虑到这种方法测定的结果与原样品中防腐杀菌剂的添加量、杀菌效果及其本身的化学稳定性有关，因此，尽管某种防腐杀菌剂的杀菌力强，但如果化学稳定性差或经第一次杀菌过程后杀菌剂浓度明显下降，则样品（产品）受第二次污染时，就会因防腐杀菌剂有效成分的分解（降解）或有效成分浓度的降低而减弱，甚至失去有效的防腐杀菌效果。除非生产时添加该防腐杀菌剂后很快将产品保持在绝对密封或不受细菌污染的条件下。

四、工业防腐剂的分类

通常，工业防腐剂根据使用对象、溶解性、毒性及适应 pH 值等进行分类。

(1) 按用途分 纤维用防腐（霉臭）剂，木材用防腐剂，涂料用防腐剂，皮革用防腐/霉剂，黏泥去除剂（去垢剂），水处理剂，水库及水池等消毒防腐/霉剂，木屑及纸浆用防腐/霉剂，橡胶、塑料、薄膜（胶片）、电线包衣、树脂、乳胶漆、电子通信器械用防腐/霉剂，光学仪器用防腐剂，油品（金属加工切削油、润滑油、纤维助剂、石油制品）防腐剂，黏合剂（浆糊、胶料）防腐/霉剂，文物及文化用品（颜料、绘画用品）防腐/霉剂，防污品（涂蜡）防霉剂，环境（工业用洗涤剂）防腐/霉剂，印刷用（墨水、油墨等）防霉剂，包装材料用防腐/霉剂，食品工业用防腐剂，医药及化妆品用防腐剂，饲料用防腐剂等。

(2) 按来源分 化学合成防腐剂、生物物质防腐剂、天然物质防腐剂。

(3) 按溶解性能分 水溶性防腐剂、油溶性防腐剂、有机溶剂防腐剂。

(4) 按毒性分 剧毒及高毒防腐剂、中等毒性防腐剂、低毒性防腐剂、无毒防腐剂。

(5) 按化学结构分 脂肪族防腐剂、芳香族防腐剂等。

(6) 按微生物对象分 抗霉菌防腐剂、抗细菌防腐剂、抗酵母菌防腐剂等。

另外，对于工业防腐剂的剂型加工也是一门十分重要的学科。其应像医药、农药等领域的剂型发展一样，向安全、方便、增效的方向发展。

五、防腐剂的安全性及隐忧

随着科研水平的进步，业界对防腐剂的安全性研究也越来越深入，许多传统被使用的防腐剂，都被证实具有一定的负面作用。所以，安全的“无添加”防腐剂的产品概念，这些年从日本传入以来，甚受市场欢迎。只是由于技术层面的原因，仍未完全普及。但是，如果某一天，配方师们解决了不含防腐剂体系的防微生物问题，相信“无添加”的产品会占有更大的市场比例。

防腐剂的隐忧包括下面几方面。

① DMDMH：担心释放的甲醛。

② 卡松系列：含氯，可能对某些肤质有刺激。

③ 布罗波尔：可能导致致癌物质亚硝胺的形成。

④ IPBC：可能导致摄入碘。

⑤ 尼泊金酯类：近年来对尼泊金酯类的关注越来越多，主要集中于两点。一点是对羟基苯甲酯类的苯环，在极低的浓度能被检测出来，而且由于其是亲脂性的，所以在脂肪组织中的某种累积可能会发生。另一点是对羟基苯甲酸防腐剂类，特别是对羟基苯甲酸丁酯，在特定的测试系统中已经证实能显示某种模拟雌激素的能力。从对羟基苯甲酸甲酯到正对羟基苯甲酸丁酯和异羟基苯甲酸丁酯，雌激素活性随着烃基链长度而增加。当然，也有一种论点是，对羟基苯甲酸类是功能性酯，能被活体组织中存在的酶轻易水解，所以并不会对人体安全和生理系统带来影响。

第二节 工业防腐剂的使用与控制

一、控制细菌繁殖的方法

1. 微生物的特点

(1) 体积小 微生物个体极其微小，一般以 μm (微米) 或 nm (纳米) 量度，只有在光学甚至电子显微镜下才能观察到个体形态，肉眼无法看见。因此人们很容易忽视它们的存在，疏于防范。

(2) 生长旺、繁殖快 微生物具有极高的生长和繁殖速度。如有适宜的营养物质(碳、氮源，无机盐，维生素等)，合适的环境条件(温度、湿度、 pH 等)，很容易使微生物大量繁殖。在肠杆菌属中，细胞繁殖一代仅需 $20\sim 40\text{min}$ ，大肠杆菌的一个细胞增殖到 10×10^8 (一亿) 个细胞只需要 9h 。而有些微生物即使在营养极其贫乏的条件下只要有足够的水分也能生长繁殖，霉腐微生物很多都属于这种类型。我国长江以南处于热带、亚热带地区，温度高，湿度大，非常适宜各种霉腐微生物的生长繁殖。

(3) 适应强、易变异 微生物有非常灵活的代谢调节机制，对环境具有广泛的适应性，这是其他生物无法比拟的。在水基(乳液)胶黏剂生产中，往往在第一年微生物的影响还不易显示，而后续几年，微生物的危害就陆续发生，这实际上就是微生物群系在水基(乳液)胶黏剂这个特殊环境中的适应和增殖过程，这在长江以南地区尤其明显。

(4) 分布广、数量大 微生物在自然界的分布极其广泛：空气、土壤、江河、海洋及自然物体中都存在，甚至在地球上极端恶劣环境下都能找到它的踪影，如高温、高酸、高盐、高压和高辐射等。据报道，一般情况下，空气含微生物 $1\sim 10$ 个/ m^3 、水含 $1\sim 10$ 个/ ml 、土壤含 $1\sim 10$ 个/ g 。

水基(乳液)胶黏剂生产车间的空间在正常情况下含菌 $1500\sim 2500$ 个/ m^3 ，但在肮脏或潮湿气候情况下含菌可达 $3000\sim 10000$ 个/ m^3 。这样高的空气微生物数量对产品生产必然存在着很大的威胁。

(5) 危害性大 对工业产品来说，微生物能造成水性产品(乳胶漆、胶黏剂、工业洗涤剂、汽车美容产品等)腐败变质、丧失了商品的使用价值。不少企业都曾因微生物污染发生倒罐事故，造成少至 2t 、多至 $10\sim 50\text{t}$ 、甚至几个批次连续上百吨的产品报废，损失惨重。

2. 微生物的类型

微生物是指一些个体微小、构造简单的低等生物总称。根据微生物的细胞结构及大小可分成以下结构。

- (1) 非细胞结构 亚病毒、病毒、立克次体。
- (2) 单细胞结构(原核) 细菌、放线菌。
- (3) 单细胞或多细胞结构(真核) 酵母菌、丝状真菌(霉菌)。
- (4) 低等植物 小型球藻。

引起水基(乳液)胶黏剂腐败变质的霉腐微生物主要包括细菌、酵母、丝状真菌(霉菌)和放线菌。

3. 控制细菌繁殖的方法

(1) 杜绝细菌污染的方法(即置系统于无菌环境中) 这显然是不现实的。例如，乳液体系的配制，用水、循环管路、油嘴、生产车间空气及工作人员等都是体系的污染源，比如说水，除经特别杀菌处理后的无菌水外，一般认为细菌数少于 100 个/ mL 的水源就是非常洁净了。而只要体系中存在一个适合在本体系中生长的细菌即会大量繁衍而至无穷。

(2) 控制温度 一般细菌的最合适生长温度为 $20\sim 40^\circ\text{C}$ ，当体系温度超过最高生长温度时，细菌将不能生长并逐步死亡。对于经常在油剂系统中检测出来的荧光假单胞菌、蜡状芽孢杆菌等菌属，将体系升温至 $100\sim 105^\circ\text{C}$ 杀菌 10min 左右可基本杀净细菌，这种方法作为工作温度是不可能的，但可以用这一方法作间断性的系统清理。需要指出的是，使用这一方法处理后的系统也不是无菌的，只要温度恢复正常细菌仍将迅速增殖。

(3) 其它物理方法 如辐射法(紫外线，X射线，R射线)，电场，超声波等，这些方法也可部分有效杀灭细菌，一般杀灭率在 90% 以上，这已在冷却水系统中有成功的应用；但由于油剂系统营养的丰富性及体系的复杂性，仅靠这类方法使细菌数在经过一个断面后减少 $1\sim 2$ 个数

量级是无济于事的（通常油剂体系如不加控制，细菌数会高达 $10^7 \sim 10^9$ 个/ml）。

（4）添加化学杀菌剂 由于这一方法是在整个体系中的任一单元体积中始终保有一定浓度的化学杀菌药剂，故而是一种有效而实用的方法，国内外化纤企业的成功应用是最好的例证。这方法的缺点是同一杀菌剂在某一体系中使用一定时段后，细菌会对该药剂出现抗药性。这可以选用两种以上不同的药剂每隔一定时间（通常是 3~6 个月）交替使用的方法来解决。

二、腐蚀微生物与控制

腐蚀微生物就是参与或促进金属腐蚀过程的微生物。1910 年，R. H. 盖恩斯发现微生物腐蚀。1934 年，荷兰学者 C. A. H. von W. 屈尔等提出硫酸盐还原菌参与金属腐蚀中阴极氢去极化的理论之后，人们对微生物腐蚀开始重视起来。混凝土微生物腐蚀作用机理如图 1-1 所示。

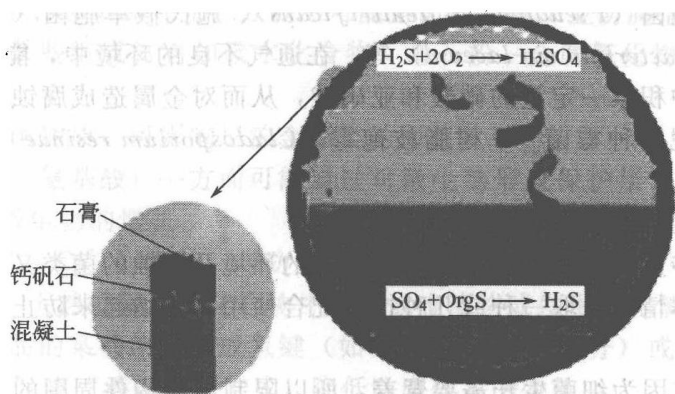


图 1-1 混凝土微生物腐蚀作用机理示意图

腐蚀微生物主要是在自然界中参与硫、铁元素循环的菌类，包括好氧菌和厌氧菌。好氧菌有硫杆菌属，如氧化硫杆菌、氧化亚铁硫杆菌和排硫硫杆菌等。它们分布于含硫的酸性矿水、土壤及海水、淤泥中，通过氧化元素硫和还原性硫化物，最终产生硫酸而腐蚀金属、混凝土构件等。铁细菌能氧化水中亚铁成高铁氧化物沉积于菌体外鞘或周围黏液层中，在金属表面形成黄褐色的结瘤。结瘤内氧进入困难而导致氧浓差电池腐蚀。常见的危害菌有嘉利翁菌属、纤发菌属、泉发菌属和鞘铁菌属等。此外，一些产生黏液的细菌（如假单胞菌属中的细菌）、真菌以及某些藻类和原生动物，都可引起金属腐蚀。厌氧菌主要是硫酸盐还原菌，广泛分布于 pH6~9 的土壤、淡水、海水、淤泥中。在金属腐蚀中出现最多的是脱硫弧菌，它将自然界中存在的硫酸盐还原成硫化物。微生物腐蚀常给地下管线、海底电缆、工业注水系统等工业设施带来严重危害，造成经济上的损失。

通常是在土壤和水介质中采用耐菌破坏的有机护层（煤焦油沥青、环氧树脂漆、塑料薄膜等）或无机护层（镀锌、铬、水泥等）以及阴极保护（包括牺牲阳极或外加电源法）等措施，以防止微生物腐蚀。在密闭系统中（如金属油、气贮罐，飞机油箱，工业循环冷却装置等），采用氧化型或非氧化型杀菌剂杀灭或抑制腐蚀微生物的增殖，达到控制腐蚀的目的。

1. 参与金属腐蚀的微生物种类

虽然有关金属腐蚀的微生物种类很多，但是其中比较重要的是直接参与自然界硫、铁和氮循环的微生物。参与硫循环的有硫氧化细菌和硫酸盐还原菌；参与铁循环的有铁氧化细菌和铁细菌；参与氮循环的主要有硝化细菌和反硝化细菌等。这些细菌按其生长发育中对氧的要求，又可分为好氧腐蚀菌和厌氧腐蚀菌两类。

（1）铁细菌 该类菌形态多样（有杆状、球状、丝状等），分布广泛，在富含铁的水中尤为普遍。铁细菌能把水中溶解的亚铁氧化成高铁形式，沉积于菌体鞘内或菌体周围，并从中取得能量同化 CO_2 进行自养生活。铁细菌常在水管内壁附着生长，形成结瘤，所以它们不仅能造成机械堵塞，而且还能形成氧差电池腐蚀管道，并出现“红水”恶化水质。铁细菌常见的种类有纤发菌属（*Leptothrix*）和铁细菌属（*Crenothrix*）中的一些类群。

(2) 硫氧化菌 这类菌能氧化元素硫、硫代硫酸盐和亚硫酸盐等，产生代谢产物硫酸。硫氧化菌在酸性土壤及含黄铁矿的矿区中，能使土壤或矿水变酸导致腐蚀。如美国俄亥俄地区 1922 年这种酸矿水排出量就相当于 300 万吨硫酸，对河上钢铁建筑、水闸、桥墩、水坝、排污管、自来水管等造成了严重腐蚀。这类菌常见的有硫杆菌属 (*Thiobacillus*) 中的排硫硫杆菌 (*T. thloparus*)、氧化亚铁硫杆菌 (*T. ferrooxidans*)、氧化硫硫杆菌 (*T. thiooxidans*)。

(3) 硫酸盐还原菌 这类菌是引起金属腐蚀的主要微生物。硫酸盐还原菌属厌氧菌，能还原硫酸盐为硫化物，它们利用有机物为给氢体，在还原硫酸盐的过程中获得能量。该类菌最常见的是脱硫弧菌 (*Desulfovibrio desulfurans*)。

(4) 硝化细菌和反硝化细菌 硝化细菌，如亚硝化单胞菌属 (*Nitrosomonas*) 和硝化杆菌属 (*Nitrobacter*) 等能把氨氧化成亚硝酸，再进一步氧化成硝酸，同时获取能量供自身生活。反硝化细菌，如脱氮假单胞菌 (*Pseudomonas denitrificans*)、施氏假单胞菌 (*Pseudomonas stutzeri*)、紫色色杆菌 (*Cromobacterium violaceum*) 等，在通气不良的环境中，能把硝酸还原成亚硝酸。因此这类菌能在环境中积累一定量的硝酸和亚硝酸，从而对金属造成腐蚀。

另外有人研究发现一种霉菌——树脂枝孢霉 (*Cladosporium resinae*) 能使铝合金在短期内腐蚀。

2. 控制微生物腐蚀的主要措施

由于微生物腐蚀涉及的金属构件种类多，所处的环境及腐蚀的菌类又不尽相同，因此在防护工作中，必须根据具体情况采取一种或几种措施配合使用。归纳起来防止微生物对金属腐蚀的措施主要有以下几种。

(1) 限制营养源 因为细菌生长需要营养，所以限制金属构件周围的微生物生长的营养物是降低腐蚀危害的一个重要方法。例如尽量控制环境中有机物、铵盐、磷、铁、亚铁、硫及硫酸盐等就会大大降低微生物的增长。

(2) 控制微生物生长的环境条件 微生物生长繁殖都需要一个适宜的环境条件，所以适当地改变环境条件也是减少微生物金属腐蚀的一个重要措施。例如提高 pH 值到 9 以上，温度 50℃ 以上就会强烈抑制菌类生长。再如在湿润黏土地带加强排水，回填砂砾于埋管线周围，以改善通气条件，即可减少硫酸还原菌产生的厌氧腐蚀。

(3) 采用化学杀菌剂和抑菌剂 主要是将杀菌剂和抑菌剂用于密闭或半密闭的系统中或掺合于涂料和护层中。杀菌剂要求高效、低毒、广谱、价廉、原料来源方便等。采用这种方法应注意把杀菌剂、防腐剂、去垢剂三者结合起来使用。

(4) 物理、生物控制方法 物理法主要是采用紫外线、超声波等物理手段来杀灭腐蚀微生物的方法；生物法主要是采用生物防治和遗传工程改变危害菌的附着力来达到控制目的的方法。例如日本研制开发的利用能吞食海水中腐蚀微生物的噬菌体清除金属管件表面的有害微生物，以达防止微生物腐蚀的方法，效果就较好，而且该法利用的是病毒，它们能有选择地杀死附着微生物，而不会像其他方法那样影响其他生物。

另外在金属材料外加防护层等，也可控制微生物对金属的腐蚀。

三、工业防腐剂的复配性

通常来讲，某一种防腐剂只是对某一特定菌落才有杀灭或是抑制效果的，所以，出于下列考虑，有必要进行防腐剂复配研究。

(1) 拓宽抗菌谱 某种防腐剂对一些微生物效果好而对另一些微生物效果差，而另一种防腐剂刚好相反。两者合用，就能达到广谱抗菌的防治目的。

(2) 提高药效 两种杀菌作用机制不同的防腐剂共用，其效果往往不是简单的叠加作用，而是相乘作用，通常在降低使用量的情况下，仍保持足够的杀菌效力。

(3) 抗二次污染 有些工业防腐剂对霉腐微生物的杀灭效果较好，但残效期有限，而另一类防腐剂的杀灭效果不大，但抑制作用显著，两者混用，既能保证贮存和货架质量，又可防止使用

过程中的重复污染。

(4) 提高安全性 单一使用工业防腐剂,有时要达到防腐效果,用量需超过规定的允许量,若多种工业防腐剂在允许量下的混配,既能达到防治目的,又可保证产品的安全性。

(5) 预防抗药性的产生 如果某种微生物对一种工业防腐剂容易产生抗药性的话,它对两种以上的工业防腐剂都同时产生抗药性的机会自然就困难得多。

四、工业防腐剂的化学相容性

在工业防腐剂的使用中,需要十分注意体系各原料与它的相容性。相容性是指防腐剂可以与内容物的组分、包装材料、特定物质等发生作用,引起效果降低甚至失效或相反——增效的过程,如果是失效的相容性,则需引起重视。下面列出的方面仅供参考,需要在实际配方研发和生产过程中,不断加以积累、总结和补充,方能尽可能全面地掌握工业防腐剂的化学相容性问题。

① 日用化妆品中的某些组成材料如碳水化合物、滑石粉、金属氧化物、纤维素等会吸附防腐剂,降低其效力。

② 产品中含有淀粉类物质,可影响尼泊金酯类的抑菌效果。

③ 高浓度的蛋白质(氨基酸)一方面可能通过对微生物形成保护层,降低防腐剂的抑菌活性,另一方面又能促进微生物的增长。

④ 金属离子如 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} ,对防腐剂的活性有很大的影响,一般情况下,过量的金属离子在香料、润滑剂、天然或敏感的化合物中易形成难溶物或发生催化氧化反应。

⑤ 防腐剂可和化妆品的某些组分形成氢键(如山梨酸与某些组分)或螯合物(如增稠剂中的铁离子),通过“束缚”或“消耗”的方式,降低防腐体系的效能。

⑥ 少量表面活性剂能增加防腐剂对细胞膜的通透性,有增效作用,但是量大时会形成胶束,吸引水相中的防腐剂,降低了防腐剂在水相中的含量,影响了其杀菌效能。

⑦ 某些防腐剂和表面活性剂,如硫酸盐(酯)、碳酸盐(酯)与含氮表面活性剂作用,和色素荧光染料作用,和包装材料(塑料、金属、橡胶)作用,在影响防腐剂效力的同时,也损害产品的品质。

⑧ 非离子以及高乙氧基的物质都会影响尼泊金酯类的活性

⑨ 亚硫酸盐则会影响异噻唑啉酮和甲基二溴戊二腈的活性。

⑩ 某些塑料可以吸附防腐剂的活性(比如尼泊金酯类)。因此对产品在其最终包装中进行测试来确保其充分的防腐是非常重要的。

⑪ 防腐剂对去离子水的表面张力,产品的发泡性,组分的溶解性,色素的显色性,香料的香味,活性因子的生物活性等多方面的影响或潜在影响都应该在考虑之列。

⑫ 如果配方中含有超过15%的乙醇就不需要添加其它防腐剂。同样,在防晒及针对尿疹的配方中所含的氧化锌,其本身就具有抗微生物的特性。配方中如果二醇含量高可以提升防腐剂的效果甚至可以通过与游离的水的结合,控制微生物生存所需的环境,从而起到少添加甚至不需要添加其它防腐剂的效果。

⑬ 不要忽略了空气中的湿气,少量的湿气可能只是停留在产品的表面但这已经足以引起产品的微生物污染。所以,苯氧乙醇等具有一定挥发性的防腐剂,对这种性质的微生物污染可以起到防范的作用。

五、防止工业生产过程污染

配方人员在实验室中设计好了满足体系需要的工业防腐剂体系,但有时仍然在消费者手中的时候,生产了微生物问题,这主要是由于过程污染的引入,破坏了原有的体系所致。所以,也应该在产品生产的各个过程中,注意防范过程污染源的引入。

1. 防止工业原料的污染

工业生产原料种类繁多,主要包括各种表面活性剂类、动植物油脂类,动植物蜡类、脂肪酸

及其酯类、醇类、烃类、胶质类、糖类、淀粉类、蛋白质类、纤维素衍生物类、维生素类、无机盐类和粉剂填料类工业品。这些原料进厂前，大多未经灭菌处理，并且具备微生物生长繁殖的条件。许多革兰阴性菌在多数表面活性剂的媒介中均能很好的生长，革兰菌特别是单胞菌经常出现在多数工业生产原料中。另外，工业生产中使用大量的水，也有可能将微生物带入成品中。一般来讲，原料的质量在很大程度上决定成品的质量，所以，在工业生产的生产过程中必须建立原材料的检测程序，制定原料的微生物指标，采用严格的杀菌、除菌方法。原料贮存时容易污染，应采用防潮容器，按规定的温度和使用期限使用。

对受到微生物污染的原材料，一般采用热杀菌、紫外线杀菌及过滤除菌、沉降除菌等方法。热杀菌方法对灭杀一般的微生物十分有效。

工业生产用水一般采用去离子水或蒸馏水，贮存几天后会产生各种杂菌。为保证用水的质量，应每日检测水中的微生物，如果没有明显问题出现，可减少测试频率，但这必须建立在已证明的有效系统基础上。但对水处理系统中微生物控制装置及各用水点，每星期至少进行一次微生物检验，假如有某一取水点测试结果超标，必须进行全面分析，直到找出原因并采取果断措施加以改正。

2. 防止环境和设备的污染

生产环境中空气系统的设计针对工厂每一个区域的特殊要求而有所不同，它应考虑在此区域进行操作所需要空气的质量，这将要求几种不同的空气处理系统，这些系统的设计要基于每一服务区域所需的空气质量。这些系统的设计必须要考虑几个方面，包括进入空气的质量、温度、湿度、交换速度和系统设计对空气纯度的要求，并且要考虑进/出通风口的位置，以及控制气流模式的管道的布置。

在潮湿地区，需定期对墙壁、天花板、地板、锅釜、搅拌桨、供料管和用具进行强力清洗和杀菌消毒，因为这些地方有利于微生物的生长繁殖。常用的消毒剂有次氯酸钠、甲醛、新洁尔灭、醋酸洗必泰和乙醇等。

3. 防止包装的污染

包装材料（桶、瓶、盖）的不卫生会造成化妆品的微生物污染，需要清洗后再投入使用。特定的包装是保持化妆品质量的措施之一。同一类型产品的保存视其包装类型不同而有不同防止微生物污染的效果，乳液化妆品采用泵式包装的效果好；香波使用旋盖要比滑动盖的效果好。

4. 防止操作人员的污染

人的皮肤、鼻、耳、口等均有微生物存在，毛巾如果在沾湿情况下一段时间后会含有大量微生物（包括革兰阳性菌），因此良好的个人卫生是控制微生物污染的有效方法，不执行良好个人卫生的员工将使以上所述的所有工作失去效果，尽管有最好的用品、设备、程序及好的清洁卫生操作，污染仍有可能发生。应穿戴清洁专用的卫生服、卫生帽、卫生鞋，并要求对生产人员的手进行消毒。一般是先用肥皂和水洗净再浸入含氯消毒液或75%乙醇中，或采用新洁尔灭和醋酸洗必泰进行消毒。

六、工业防腐剂的测定

防腐剂是一种能够抑制食品中微生物生长和繁殖的化学物质。如果按照国家规定的数量使用，不仅可以防止食品生霉，而且可以防止食品变质或腐败，并能延长保存时间，同时对食用者也不会引起什么危害。因此，对防腐剂的使用必须控制一定的使用量，而且应具备以下特点：

- ① 凡加入食品中的防腐剂，首先是对人体无毒、无害、无副作用的；
- ② 长期食用添加防腐剂的食品，不应该使机体组织产生任何的病变，更不能影响第二代发育、生长；
- ③ 加入防腐剂之后，对食品的质量不能有任何的影响和分解；
- ④ 食品加入防腐剂之后，不能掩蔽劣质食品的质量或改变任何感官性状。

我国允许食品中使用的防腐剂有苯甲酸及其钠盐、山梨酸及其钾盐、对羟基苯甲酸乙酯及丙酯等。其中前两种应用广泛。

苯甲酸及其盐类使用范围：酱油、醋、果汁类、果酱类、葡萄糖、罐头，最大使用剂量 1g/kg；汽酒、汽水、低盐酱菜、面酱类、蜜饯类、山楂糕、果味露，每千克最多使用 0.5g。

山梨酸及其盐类在酱油、醋、果酱类中，每千克最多允许使用 1g；对低盐酱菜类、面酱类、蜜饯类等使用量为 0.5g/kg。

苯甲酸随食品进入体内时与甘氨酸结合成马尿酸，从尿液中排出体外，不再刺激肾脏；山梨酸进入机体后参与新陈代谢，最后生成 CO_2 和 H_2O ，被排出体外，由于山梨酸及其盐类价格贵一般不常用，多数用在出口食品中。

苯甲酸又名安息香酸，为白色有丝光的鳞片或针状结晶，熔点 122°C ，沸点 249.2°C ， 100°C 开始升华。在酸性条件下可随水蒸气蒸馏，微溶于水，易溶于氯仿、丙酮、乙醇、乙醚等有机溶剂，化学性质较稳定。

苯甲酸钠易溶于水和乙醇，难溶于有机溶剂，与酸作用生成苯甲酸。

山梨酸为无色、无臭的针状结晶，熔点 134°C ，沸点 228°C 。山梨酸难溶于水，易溶于乙醇、乙醚、氯仿等有机溶剂，在酸性条件下可随水蒸气蒸馏，化学性质稳定。

山梨酸钾易溶于水，难溶于有机溶剂，于酸作用生成山梨酸。苯甲酸与山梨酸两种防腐剂主要用于酸性食品的防腐。

1. 苯甲酸及其盐类的测定

测定方法：

- ① 中和法（碱滴定法）——应用广泛；
- ② 紫外分光光度法；
- ③ 薄层色谱法；
- ④ 气相色谱法；
- ⑤ 高效液相色谱法。

(1) 中和法

① 原理 在弱酸条件中，用乙醚将样品中的苯甲酸提取出来，将乙醚挥发后，用中性酒精或醇醚混合物溶解内容物，用酚酞作指示剂，采用 0.1mol/L 标准 NaOH 滴定至终点，然后根据氢氧化钠消耗的体积计算苯甲酸或苯甲酸钠的含量。

② 试剂。

③ 样品的处理

a. 固体或半固体样品（各种果酱） 称 100g 样→于 500ml 容量瓶中→加 200ml 水→加 NaCl(AR)直到不溶解为止（降低苯甲酸在水中溶解度）→用 10% NaOH 调为碱性（这时苯甲酸生成苯甲酸钠，并以苯甲酸钠状态存在）→用饱和 NaCl 定容 500ml→静置 2h→过滤→弃去初液→收集滤液。

b. 含酒精样品（各种汽饮料等） 取 250ml 样→于烧杯中→加 10% NaOH 呈碱性→置水浴蒸发至 100ml（除去 $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ）→移入 250ml 容量瓶→加 30g NaCl 溶解后→用饱和 NaCl 定容→放置 2 小时→过滤→收集滤液。

c. 含多量脂肪样品 于上述制备好的滤液中→加 NaOH 使之成为碱性→加 50ml 乙醚提取→静置分层后→弃去醚层→溶液供测定用。

④ 操作方法 吸滤液 100ml→于 500ml 分液漏斗→加 1:1 HCl 5ml 酸化→用 150ml 乙醚分三次提取→每次振荡不能太激烈以防乳化→合并醚层→连接蒸馏装置→回收乙醚（ 50°C 水浴）→用 10ml 中性乙醇+10ml 水溶解残渣→加 2 滴酚酞→用 0.1mol/L NaOH 滴出微红色（同时要求做空白实验）。

⑤ 计算

$$\text{苯甲酸含量} = (cV \times 0.122 / W) \times 100\%$$

$$\text{苯甲酸钠含量} = (cV \times 0.1441 / W) \times 100\%$$

式中 c ——标准氢氧化钠的浓度；

V ——标准氢氧化钠消耗的体积；

W ——样品重量；

0.122——1ml 0.1mol/L 氢氧化钠约等于苯甲酸的克数；

0.1441——1ml 0.1mol/L 氢氧化钠约等于苯甲酸钠的克数。

采用此方法测苯甲酸及其盐类最大缺点是：样品中有其它有机酸时，乙醚萃取时易带过来，所以此法测定误差较大。

(2) 紫外分光光度法

① 原理 样品中苯甲酸在酸性溶液中可以用水蒸气蒸馏的方法蒸馏出来，与样品中不挥发性成分分离，然后用强酸氧化，使苯甲酸以外的其它有机物氧化分解，氧化后的溶液再次蒸馏，蒸馏液中除苯甲酸外的其它杂质基本都被分解了，根据苯甲酸的吸收波长 225nm 下测定消光值。

样品中加 1ml 磷酸经水蒸气蒸馏，得到的馏液主要是苯甲酸，还有其它酸物，再加入 0.2mol/L 的 $K_2Cr_2O_7$ 和 4mol/L 的 H_2SO_4 ，将其它酸性物质氧化，再经过蒸馏，得到无杂物的苯甲酸，在 225nm 下测定。

苯甲酸用紫外的原因是甲酸同苯形成 $p-\pi$ 共轭体系，适合紫外分光光度仪测定。

此实验要求做空白，空白中不加磷酸，因苯甲酸在碱性溶液中不能被蒸馏出来的特点（样品 + 1mol/L NaOH 5ml）→蒸馏，苯甲酸含量 $(g/kg) = c/W \times 1000$ 。

(3) 薄层色谱法 原理：样品经过酸化后，用乙醚提取苯甲酸，然后将样品浓缩，浓缩后点样于聚酰胺薄层板上，经展开，显色后，根据比移值与标准比较定性，并进行定量。

(4) 气相色谱法 原理：用乙醚提取后，采用氢火焰离子检测器进行分离测定，然后与标准系列比较定量。

(5) 高效液相色谱法 原理：样品处理后，注入高效液相色谱仪中，利用被测组分在固定相和移动相中分配系数的不同，使被测组分分离，用紫外检测器在特定波长下测定被测组分的吸光度，与标准比较定性和定量。

2. 山梨酸及其盐的测定

测定方法：①比色法（硫代巴比妥酸比色法）；②紫外分光光度法；③薄层色谱法；④气相色谱法；⑤高效液相色谱法。

硫代巴比妥酸比色法

① 原理 样品中的山梨酸在酸性溶液中，用水蒸气蒸馏出来，然后用 $K_2Cr_2O_7$ 氧化成丙二醛和其它产物，丙二醛与硫代巴比妥酸反应，生成红色物质，颜色的深浅与山梨酸含量成正比。（530nm 下测定）。

② 操作方法

a. 样品制备 称取 100g 左右的样品→加蒸馏水 250ml→在高速捣碎机上打浆→定容 500ml→过滤→收集滤液

b. 山梨酸的提取 准确吸取两份滤液各 20ml→分别放入两个 250ml 蒸馏瓶中→一个瓶加 1ml 磷酸、无水硫酸钠 20g、水 70ml、玻璃珠 3 粒→另一瓶加 1mol/L NaOH 5ml、无水硫酸钠 20g、水 70ml、玻璃珠 3 粒→蒸馏→分别用装有 10ml 0.1mol/L NaOH 的 100ml 容量瓶接收馏液→当馏液收集到 80ml 停止蒸馏，用少量水洗涤冷凝管→定容→分别吸 10ml 溶液→分别置于两个 100ml 容量瓶→用 0.01mol/L NaOH 定容→供样液、空白测定用。

c. 测定 准确吸样液、空白液 2ml→于 25ml 比色管中→加水 3ml→加 2ml ($K_2Cr_2O_7$ + 硫酸) 混合液→在 100℃水浴 5min→加 0.5% 硫代巴比妥酸 2ml→沸水浴加热 7min→冷却→定容→于

1cm 比色杯在 530nm 处比色。

d. 标准曲线绘制 山梨酸及其盐的测定报告附有标准曲线绘制图。

第三节 药品工业中的防腐剂

一、药品工业防腐剂

药品工业防腐剂是指添加于药品中或用于医药行业的能防止或抑制药品中病原微生物生长发育的化学药品，其中在滴眼剂和注射剂中使用的称抑菌剂。

二、药品工业防腐剂的作用机理

- ① 能使微生物的蛋白质凝固或变性，从而干扰其生长和繁殖。
- ② 防腐剂对微生物细胞壁、细胞膜产生作用。由于能破坏或损伤细胞壁，或能干扰细胞壁合成的机理，致使胞内物质外泄，或影响与膜有关的呼吸链电子传递系统，从而具有抗微生物的作用。
- ③ 作用于遗传物质或遗传微粒结构，进而影响遗传物质的复制、转录、蛋白质的翻译等。
- ④ 作用于微生物体内的酶系，抑制酶的活性，干扰其正常代谢。

三、药品工业防腐剂的分类

目前已有的药品防腐剂根据其化学结构和性质通常分为以下几类：季铵盐类，如苯扎氯铵、苯扎溴铵；醇类，如苯甲醇、三氯叔丁醇；有机汞类，如硫柳汞、硝酸汞；酯类，如羟苯酯类；酸类，如山梨酸等。不同种类的防腐剂作用机制不同：有机汞类防腐剂可能与巯基结合引起酶的变性；阳离子表面活性剂主要作用于细菌的细胞膜或竞争其辅酶，降低表面张力，增加菌体胞浆膜的通透性，使细胞破裂、溶解；醇类防腐剂主要使病原微生物蛋白质变性、沉淀或凝固；酯类和酸类主要与病原微生物酶系统结合，影响或阻断其新陈代谢过程。为了提高防腐剂的杀菌和抑菌能力，有时采用复合防腐剂，利用防腐剂之间的协同作用，扩大杀菌和抑菌范围，并使作用强而迅速。如苯氧乙醇与对羟基苯甲酸甲酯合用。

1. 季铵盐类抗菌剂

季铵盐类消毒剂是一类中低效消毒剂，这类消毒剂是阳离子表面活性剂，其中的氮原子与四个烷基相连组成一个带正电荷的基团，而带负电部分通常为氯或溴离子。如果与氮原子相连的四个烷基中一个为多碳长链（通常为 10~18 个碳原子之间），而其余三个均为短链，则被称为单链季铵盐。如果与氮原子相连的四个烷基中两个为多碳长链，则为双链季铵盐。

季铵盐类消毒剂有单链季铵盐和双链季铵盐两类，前者以苯扎溴铵为代表，临床上使用的还有度米芬（十二烷基二甲基苯氧基溴化铵）和消毒净（十四烷基-2-甲基吡啶溴化铵），它们均属于低效消毒剂，仅能杀灭一般繁殖体和亲脂病毒。后者为双链季铵盐，以百毒杀（双十烷基二甲基溴化铵）为代表，可以杀灭各种微生物，包括细菌芽孢，属于高效消毒剂。近年来，在美国药典和一些专著中，又有一些新季铵盐类消毒剂出现，对它们的杀菌作用和使用价值有待进一步评价。双链季铵盐的问世结束了季铵盐都是低效消毒剂的历史，其杀菌作用比单链季铵盐更强，杀菌谱更广。

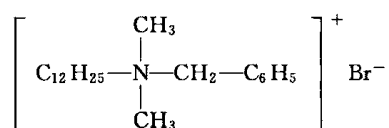
纵观季铵盐类消毒剂的发展，可以看出，第一代季铵盐类消毒剂为单链季铵盐，第二代为单链季铵盐的衍生物，第三代为双链季铵盐，第四代为单双链季铵盐的联合应用。由于微生物对季铵盐消毒剂易产生耐药性，在一些医院苯扎溴铵消毒液中，也有大量细菌存在。为了克服这些问题，研究单、双链季铵盐联合应用的同时，也在研究其他消毒剂对季铵盐消毒的增效或协同作用。研究发现热、微波、甲醛、戊二醛、氢氧化钠对苯扎溴铵有增效作用，在它们的共同作用

下, 杀灭枯草杆菌黑色变种芽孢的作用明显加强, 而紫外线、乙醇、氯己定和盐酸对苯扎溴铵的杀芽孢作用无明显增效。季铵盐消毒剂对醛类消毒剂有明显增效作用, 而且可以减少醛的气味以及降低醛的腐蚀性。季铵盐可以作为碘伏的载体, 这种碘伏的杀菌作用明显加强, 用于皮肤黏膜和表面消毒。季铵盐和铜离子具有协同杀藻作用。用 3mg/L 季铵盐和 1mg/L 铜离子、40 μ g/L 银离子混合, 可在 1min 内杀灭 99.997% 金葡菌, 而单用则无杀菌作用。季铵盐和酚类化合物, 以及一些麻醉剂在 60 $^{\circ}$ C 下有协同杀芽孢作用。有人测定了一种复方季铵盐消毒剂的杀菌作用, 这种消毒剂由单链季铵盐十六烷基苄基氯化铵和双链季铵盐双癸基苄基氯化铵组成, 在其协同作用下, 含总季铵盐 3200mg/L 时作用 45min, 或在 800mg/L 时作用 60min, 均可将 HBsAg 完全破坏, 而单独使用上述两种季铵盐其效果较差。综上所述, 季铵盐消毒剂近年来有不少新的进展, 主要表现在对其杀菌作用、消毒机理、影响因素的研究和对季铵盐的协同作用以及单、双链季铵盐的联合应用。这些研究必将促进季铵盐消毒剂的进一步开发和利用。因季铵盐类消毒剂具有稳定性好、无毒、无刺激、杀菌作用可靠等优点, 在消毒领域具有较好的应用价值, 尤其是在卫生用品, 例如化妆品、牙膏、洗手液、沐浴液等方面的应用。

从生产角度来说, 绝大部分季铵盐类消毒剂的生产工艺过程大致类似, 其设备也可大部分共用, 因此一般厂家都同时生产几种产品。

(1) 新洁尔灭 (Benzalkonium bromide) 新洁尔灭自从 1953 年问世以来, 在我国曾应用于体温表、便器、痰盂、食具、用具、住室、运输工具及医护人员洗手等方面的消毒。因其杀灭繁殖型细菌作用较强, 低浓度下对皮肤黏膜毒性轻微, 故常以涂抹和浸泡的方式对皮肤黏膜进行消毒。但近年来发现, 细菌对该消毒剂产生了耐药性, 其消毒效果已大大降低, 目前应用逐年减少。

① 理化性质和剂型 新洁尔灭化学名称为十二烷基二甲基苄基溴化铵也叫苯扎溴铵, 分子式为 $C_{21}H_{38}NBr$, 相对分子质量为 384.46, 结构式



新洁尔灭是一种淡黄色的胶状体, 市售品原液有效成分含量 5%, 具有芳香气味、极苦、易溶于水和乙醇、微溶于丙酮、不溶于乙醚。配成溶液后, 无色透明, 无毒、无臭味、无挥发性、无腐蚀性、性质稳定、耐光、耐热, 可长期储存。

② 杀菌作用 新洁尔灭是一种低效消毒剂, 只能杀灭一般细菌繁殖体, 而不能杀灭细菌芽孢和分枝杆菌, 对真菌效果甚微, 仅可杀灭亲脂病毒, 而对亲水病毒无作用, 不能杀灭肝炎病毒, 对化脓性病原菌、肠道菌有杀灭的作用。对革兰阳性菌的效果优于革兰阴性菌。新洁尔灭对芽孢菌即使增加浓度、碱度和温度, 也只能起抑制作用, 不能将其杀灭。

③ 影响消毒作用的因素 有机物可妨碍新洁尔灭消毒剂与微生物接触, 消耗消毒剂能量, 影响效果, 故新洁尔灭不能用于对粪便、痰液、脓污染物的消毒。新洁尔灭的消毒效果, 随 pH 值的升高而增高, 随 pH 值的减小而减低。pH 值 3 时所需的杀菌浓度是 pH 值 9 时的 10 倍。新洁尔灭的杀菌作用随温度的升高而加强。如在 16~18 $^{\circ}$ C 时用 0.03% 的新洁尔灭对布片上的白色葡萄球菌进行消毒, 均达合格指标。而在 3~5 $^{\circ}$ C 时用 5% 溶液进行同样的消毒试验, 浓度已提高 166.7 倍, 却不能达到消毒要求。

新洁尔灭可与金属钙、镁、铝产生白色沉淀, 而减低其防霉杀菌作用, 尤其是对革兰阴性菌影响更为明显。故不能用硬度较高的水配制, 也不能用铝制品作容器。如无其他办法解决配制水而用硬水配制时, 应增加 0.5~1 倍的浓度, 才可达到有效消毒的目的。

新洁尔灭对阴离子表面活性剂, 如肥皂、卵磷脂、洗衣粉、吐温 80 等都有拮抗作用。因肥皂是硬脂酸盐, 当二者相遇时, 肥皂的阴离子部分与新洁尔灭阳离子相互吸引, 从而影响新洁尔灭的阳离子与细菌结合, 影响杀菌效果。碘、碘化钾、蛋白银、硝酸银、水杨酸、枸橼酸、硫酸

锌、硼酸、过氧化物、升汞、磺胺药等对新洁尔灭有拮抗作用。

新洁尔灭是一种表面活性剂，它可吸附在微生物表面组成团，从而达到防霉杀菌作用。如果在溶液中加入纤维织物，则可吸附大量的药物。故对纤维的防霉消毒效果好，而溶液中药物的浓度就大大降低。同时，由于其吸附作用，当用高浓度的新洁尔灭进行消毒实验时，微生物与药物作用后，用稀释法无法减低其抑制微生物的作用。所以，微生物实验用器械不适宜用新洁尔灭消毒，否则对细菌有抑制作用，影响其实验效果。

④ 应用

a. 在皮肤消毒中的应用。过去用 0.1%~0.5% 新洁尔灭水溶液作注射部位皮肤消毒。近年来已不主张应用。原因一是新洁尔灭为低效消毒剂，消毒效果不可靠；二是目前有碘伏等效果更好的消毒剂可选用。

b. 对黏膜的消毒。新洁尔灭虽毒性甚低，刺激性小，可用于黏膜消毒。但黏膜组织细嫩，对药物的刺激耐受性差，故使用浓度应严格掌握，一般常用 1:5000 的溶液用于妇产科消毒。

c. 对器械的浸泡消毒。过去曾用 0.1% 的新洁尔灭溶液浸泡灭菌器械，这样使用显然是不合理的，因为新洁尔灭是低效消毒剂，不能用于灭菌，故不能用于医疗器械的灭菌，对此，我国消毒技术规范已作了明确规定。

d. 对感染伤口的应用。由于新洁尔灭具有抗菌谱广、无刺激性、毒性低、作用快、溶液无色，故对外伤性感染、血源性感染及手术感染的伤口，有人采用 (1:500)~(1:1000) 的新洁尔灭作为控制体表感染的伤口清洁剂。

e. 对食具和织物的消毒。对洗净的茶杯、食具可用 1:5000 溶液浸泡 5min 以上。并用开水冲洗后再用，对织物用 1:5000 溶液浸泡 15~30min，经过浸透、吸附等作用，充分发挥其杀菌力，对其他污染物可用 0.1%~0.5% 的溶液进行喷洒、擦抹处理作用 10~60min。

f. 其他应用。有报道将新洁尔灭用作增溶防腐剂。如用 0.02% 新洁尔灭配成 1%~2% 阿托品滴眼剂，溶液在室温下放置 3 个月，未见霉变混浊，临床也无不良反应。同时还可利用其减低界面张力的原理，在制剂中（复方硫磺洗剂等）加入 0.01% 新洁尔灭，可加速混合，防止制剂结块和漂浮。

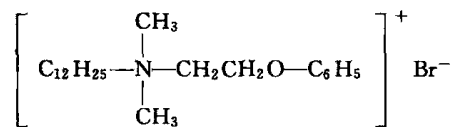
另外，新洁尔灭具有良好的脱脂去污、软化角质、浸润渗透作用。文献报道，用 1:1000 新洁尔灭治疗鳞屑性睑缘炎疗效甚佳。除个别连续用药 2 周以上，睑缘附近明显干燥外，无其他明显副作用。

⑤ 毒性 新洁尔灭毒性甚微，副作用小，通常只使部分过敏性体质的人出现荨麻疹或水肿，表现为轻度不适感。新洁尔灭可损害胶接剂、合成橡胶和铝。

⑥ 生产方法和厂家 生产方法主要有两种，一种是以十二醇和溴化氢为原料，先合成溴代十二烷，然后与氯代甲苯和二甲胺合成的 *N,N*-二甲基苄胺反应制得产品。第二种是由甲醛和甲酸的水溶液在 90℃ 与苄胺反应先制成二甲基苄胺，二甲基苄胺再与溴代十二烷在 90℃ 进行季铵化反应即得产品。也可用溴代十二烷与苄基二甲胺在水介质中于 95~110℃ 制成。

生产厂有上海第十七制药厂、上海合成洗涤剂厂等。

(2) 度米芬 (Domiphen bromide) 度米芬也叫杜米芬、消毒灵，是一种防霉杀菌作用较强的季铵盐类消毒剂，化学名称是十二烷基二甲基乙苯氧乙基溴化铵，相对分子质量为 400.46。结构式



为白色或微黄色结晶性片剂或粉剂。可溶于水和醇。1% 水溶液的 pH 值为 7，具有表面活性，性质稳定，耐储存，但需避光。

① 杀菌作用 可杀灭细菌繁殖体和亲脂病毒，对革兰阳性菌的杀灭作用比革兰阴性菌强，

对分枝杆菌和真菌的杀灭作用不好。用 0.1% 杜米芬，作用 3min，可杀灭金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、白色念珠菌和绿脓杆菌。对一般细菌的杀灭作用比新洁尔灭强。有机物对微生物的保护以及硬水和一些化学物质影响度米芬消毒效果。

② 应用

a. 表面消毒。对污染的表面消毒，可用 0.1%~0.5% 的溶液，作用时间 10~60min，喷洒、擦拭或对物品表面浸泡。

b. 皮肤黏膜消毒。可用于伤口冲洗、皮肤化脓炎的洗涤、妇产科阴道冲洗、手的卫生消毒和外科洗手消毒，一般用 0.02%~0.05% 水溶液。对眼、耳、鼻和口腔消毒，用 0.01%~0.05% 水溶液。

c. 水果、餐具消毒。一般可用 0.005%~0.05% 水溶液浸泡或擦拭。

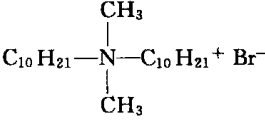
d. 食品工业和制药工业上的应用。可用 0.02%~0.05% 水溶液消毒盛器和操作人员皮肤。

③ 毒性 使用浓度的度米芬对皮肤黏膜无刺激作用，可以安全使用。

④ 生产厂家 上海美优制药厂、河北三九太行制药有限公司。

2. 胺类有机防霉抗菌剂

百毒杀 (Baidusha) 百毒杀为双十烷基二甲基溴化铵，是一种双链季铵盐类化合物，一般为含量 50% 的水溶液，使用时用蒸馏水或软水稀释。结构式为



① 防霉杀菌作用及影响因素 浓度为 0.05% 时作用 1min，0.025% 时 5min，0.0125% 时作用 10min，可杀灭大肠杆菌。浓度为 0.05% 时作用 0.5min，0.025% 时作用 2min，0.0125% 作用 10min，能杀灭金黄色葡萄球菌。浓度为 0.05% 作用 2min，0.025% 作用 10min 可杀灭绿脓杆菌。对芽孢有一定杀灭作用，浓度为 0.4% 时作用 5h，对枯草杆菌黑色变种芽孢的杀灭率可达 97%；0.2% 作用 5h 杀灭率为 95%。浓度为 0.4% 时作用 30min，对 HBsAg 有破坏作用。

有机物对微生物的保护对百毒杀的消毒效果有一定影响。能量试验证明，用百毒杀消毒非清洁物品，浓度要提高 3~4 倍。但影响程度次于新洁尔灭。其他影响新洁尔灭消毒效果的因素对百毒杀的消毒效果也有一定影响。

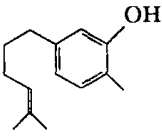
② 应用 百毒杀主要用于皮肤黏膜的卫生消毒、伤口的清洁消毒和环境物品及表面的消毒。一般来说，凡能用新洁尔灭消毒的均可用百毒杀消毒。使用浓度为 0.2%~0.4%。

③ 毒性 百毒杀是一种中度毒性的消毒剂，对雌性小白鼠经 LD₅₀ 为 681mg/kg，对雄性小白鼠 LD₅₀ 为 316mg/kg；豚鼠皮肤刺激强度为 9~0.4min，属对皮肤无刺激性。兔眼结膜刺激试验为强度刺激。一般应用浓度可以安全地使用。

四、药品工业天然防腐抑菌剂

1. 黄姜根醇 (xanthorrhizol)

黄姜根醇是一种萜类化合物，从印度尼西亚一种传统植物药物姜黄 [*Curcuma xanthorrhiza*，有时也称爪哇姜黄 (Java Turmeric)] 的块茎中提取得到，其分子式为 C₁₅H₂₂O，相对分子质量为 218.3。黄姜根醇一般需要在 -20℃ 下保存。传统中姜黄和姜黄根醇一般作为药物使用，在东南亚地区有悠久的历史，在印度尼西亚常用作肝病如黄疸肝炎等疾病的治疗，在新加坡姜黄常用作滋补品和治疗消化不良，在马来西亚人们用姜黄和姜黄根醇治疗风湿，在泰国则将其用作治疗产后出血的药物。姜黄结构式如下：



近年来，研究人员发现姜黄根醇具有很好的抗各种微生物的功能。Bol 等人研究姜黄根醇对人体肠道内常见有害微生物的抑制和杀灭的情况，发现姜黄根醇对肠道中有害细菌有良好的抑制和杀灭效果，其中对直接影响人体肠道代谢的可能是导致消化道癌变重要罪魁祸首的类腐败梭菌 (*Clostridium paraputrificum*) 的 MBC 为 600mg/kg，对嗜酸乳杆菌 (*Lactobacillus acidophilus*) 的 MIC 为 600mg/kg。Liang 研究表明姜黄根醇对霉菌和白色念珠杆菌等真菌类微生物也有良好的抑制效果。1993 年 Ilyas 研究了姜黄根醇对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的抑制作用，发现姜黄根醇对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌等细菌也有较低的 MIC。Park H K、Kim M M、Kim S N 等人则详细研究了姜黄根醇对口腔内常见细菌的抑制和杀灭作用，发现姜黄根醇对变异链球菌 (*Streptococcus mutans*)、表兄链球菌 (*Streptococcus sobrinus*)、牙根卟啉单孢菌 (*Porphyromonas gingivalis*) 等有明显的杀灭作用，其抗菌效果明显优于口腔相关药品中常用的抗菌剂三氯新。

姜黄根醇常用作药物和食品，具有极好的安全性和极低的毒性。据 Lin 等人对于姜黄根醇对大鼠的毒性研究表明，口服 2g/kg 的剂量对大鼠没有任何损害。而 Paget、Barnes 研究表明姜黄根醇对大鼠口服的 LD₅₀ 为 2160mg/10g，即姜黄根醇是完全无毒物质。姜黄根醇由于良好的抗菌性能及其优异的安全性，被人们普遍认为是新一代优异的抗菌剂，尤其是在和人体接触的材料物品以及和人体安全相关的场合，姜黄根醇有着无与伦比的优势。

2. 孟宗竹提取物

孟宗竹提取物是日本长野三洋化成株式会社开发的一种药品包装塑料工业用天然抗菌剂，该抗菌剂由天然植物孟宗竹中提取得到，正常情况下是液体。孟宗竹提取物具有较好的抗菌性，按照 JISL1902 用抑菌圈法测定得到该抗菌剂对大肠杆菌 O-81 的抑菌圈直径为 9.0mm，对金黄色葡萄球菌 IFO13276 的抑菌圈直径为 4.5mm（相应无机银沸石对大肠杆菌的抑菌圈直径为 1.6mm，对金黄色葡萄球菌的抑菌圈直径为 2.1mm）。NB 营养液中添加孟宗竹提取物的培养结果如表 1-2 所示。

表 1-2 孟宗竹提取物抗菌性能

试验对象	大肠杆菌 O-81		金黄色葡萄球菌 IFO13276	
	菌数/(cfu/mL)	抑菌率/%	菌数/(cfu/mL)	抑菌率/%
初期菌液	2.1×10 ⁶	—	8.9×10 ⁵	—
空白对照	1.3×10 ⁷	—	2.3×10 ⁷	—
含 0.48% 孟宗竹提取物	<10	99.9	<10	99.9
含 0.47% 孟宗竹提取物	<10	99.9	<10	99.9

注：培养条件为 35℃×20h，大肠杆菌的培养液为 1/100NB 培养液，金黄色葡萄球菌的培养液为 1/10NB 培养液。

长野三洋化成研究人员通过抗菌剂对微生物反应形态比较结果研究表明，孟宗竹提取物抗菌剂的抗菌作用机理为阻碍微生物 DNA 的合成。

3. 日柏醇

日柏醇具有广谱抗菌性，对真菌抗菌效果尤佳。其抗菌机制是二啉配位体的氧螯合作用，使微生物体内蛋白质变性，从而达到抗菌效果。日本联合化学工业公司的 UNIKAMCAS-25 抗菌剂和三木理研公司的抗菌剂都是微胶囊化的日柏醇。3% 该抗菌剂含量的纤维经热处理 30min，在 100℃ 干燥，制得纤维具有良好的抗菌性，应用于药品纤维工业。

五、药品工业防腐剂的特点

理想的防腐剂应该具有以下特性：防腐剂本身的理化性质和抗微生物性质稳定，在长期贮存过程中不分解、不沉淀；溶解度大，至少其溶解部分能达到有效的抑菌浓度；在抑菌浓度范围内其本身无特殊臭味，应对人体无毒、无刺激；抑菌谱广，抑菌力强，能在较广的 pH 范围内对大多数微生物（细菌、真菌、酵母）发挥抑菌效果。虽然能同时满足以上条件的防腐剂很难找到，但是通过合理使用防腐剂还是能保证临床用药安全的。

六、药品工业防腐剂的应用

下面介绍在药品研发过程中如何合理选择和使用防腐剂。

1. 防腐剂的使用浓度

由于防腐剂本身存在毒性，因此在制剂中使用时应尽量采用最低有效浓度。此最低有效浓度以保证药品在使用和有效期内微生物限度合格为前提。目前常见防腐剂有效浓度都有报道，可以作为制剂研发时的参考，但药品中最终有效浓度的确定应结合具体制剂并通过实验验证。防腐剂在规定的使用浓度范围内一般极少发生不良反应，但若增加用量则可发生原发性刺激及过敏反应。如季铵盐类防腐剂浓度在低于 0.1% 时几乎无刺激性，但在较高浓度时会引起明显的皮肤红肿、发干等现象。

2. 防腐剂与其他成分的相互作用

处方中使用的防腐剂应不与主药、其他辅料发生理化反应，并且应不与包装材料之间发生相互作用。值得注意的是，由于防腐剂本身所具有的化学结构，决定了它们一般会与特定的基团发生反应，若防腐剂与主药之间存在相互作用，不仅影响药品的临床疗效，而且削弱了防腐剂本身的防腐能力。如季铵盐类与水杨酸盐、磺胺类的钠盐、氯霉素类等存在配伍禁忌。因此处方筛选过程中应着重关注防腐剂与其他成分的相互作用。部分容器，特别是塑料容器不但能够吸附防腐剂，而且会因吸附而使防腐剂在容器内表面产生较高浓度，既腐蚀容器的材质，又会降低防腐剂的浓度，影响抑菌效果，因此，防腐剂与包装容器之间的相互作用也是处方研究工作的重要内容之一。

3. 防腐剂在液体制剂、半固体制剂的应用

一般来说，内服、外用各种类型的液体制剂、半固体制剂要求加入防腐剂，特别是以水为溶剂的液体制剂，易被微生物污染而发霉变质。另外，含有糖类、蛋白质等营养物质的液体制剂，更容易引起微生物的滋生和繁殖。抗菌药或抗生素类药物的液体制剂及半固体制剂也能滋生微生物，因为这些药物对它们的抗菌谱以外的微生物不起抑菌作用。

例如，某复方 O/W 型抗生素乳膏，主成分之一是硫酸新霉素，该处方组成中不含有防腐剂，药物研发中也未提供不加防腐剂的具体理由，稳定性研究中未考察样品的生物稳定性。尽管硫酸新霉素属于氨基糖苷类抗生素，对金葡菌、大肠杆菌等致病菌有良好的抗菌作用，但由于绿脓杆菌等对其耐药，故处方中不加防腐剂，处方组成不合理。因为此处方不能对绿脓杆菌等细菌的污染产生杀菌和抑菌作用。一般情况下 O/W 型乳膏通常需加入防腐剂，以防止霉变。若这类制剂处方中不加防腐剂，应该提供依据，证明其在放置和使用过程中生物稳定性。通常情况下，多剂量液体制剂与半固体制剂不加防腐剂有以下几种特例：单一用途的制剂，如细胞毒类药品；自身具有足够防腐能力的制剂；油性基质制剂。对于以上特例，均需在药品说明书及标签中明确标明本品未加防腐剂，因为这类药品使用时被污染的可能性增加，这一点尤其需要让医生了解。

4. 防腐剂在滴眼剂的应用

多剂量滴眼剂必须加入抑菌剂，以防止在多次使用时被微生物污染。但用于外科手术、供角膜穿通伤使用的滴眼剂及眼内注射用溶液目前一般均要求按无菌制剂操作，并采用单剂包装，不加抑菌剂，用过一次就应废弃。因为抑菌剂具有一定毒性，当眼部存在创伤面时，对抑菌剂的吸收会增加，而且更主要的是抑菌剂对创面具有刺激性，从而影响创面愈合。随着我国制剂工业的发展，单剂量包装生产工艺日趋成熟，从而为生产设备成本的降低和仪器设备的普及提供了可能，因此，用于眼部创伤的制剂及眼用注射剂中添加抑菌剂将受到严格控制。

如某抗生素滴眼液，研制时的适应证为结膜炎、角膜炎、角膜溃疡等，规格 8mL：24mg，处方中加有抑菌剂苯扎氯胺。该滴眼剂适应证包括用于“角膜溃疡”治疗，而角膜溃疡属于创面，对用于眼创面的制剂，一般要求采用单剂量无菌包装，不加抑菌剂。另一方面该滴眼剂的规格为 8mL：24mg，属多剂量包装，如果不加抑菌剂，滴眼剂在多次使用过程中易受到污染，制

剂质量就不能保证。因此，若该滴眼剂规格为 8mL：24mg，不加抑菌剂无法多次使用，只能在适应证中删除“用于角膜溃疡等的治疗”，修订为“临床上用于结膜炎、角膜炎的治疗”。若适应证不变，则只能采用单剂量无菌包装，不加抑菌剂。

5. 防腐剂在注射剂的应用

一般多剂量包装的注射剂宜加抑菌剂，但对于注射量超过 5mL 的注射剂添加抑菌剂必须特别慎重，供静脉或椎管注射用的注射剂均不得添加抑菌剂。

6. 其他

在应用防腐剂时还需注意以下几点：由于硫柳汞等有机汞类防腐剂本身的毒性较大，故在制剂处方中应尽量避免使用。当非胃肠道给药时，由于苯甲醇的降解和代谢产物是苯甲醛，它对中枢神经系统存在着毒性，欧盟规定禁止用于 2 岁以下儿童。防腐剂灭菌过程中可能会引起活性下降，不同的灭菌条件会对抑菌剂产生不同程度的灭活作用，在处方筛选过程中要特别关注。如果药品说明书及标签上明确处方中所加防腐剂的种类及浓度，那么医生和患者就能更好地了解药品的安全性，并有助于全面分析临床上药物不良反应的原因。

七、药品工业防腐剂的质量控制

1. 防腐剂的质量控制

防腐剂的质量控制包含两方面的内容，一是防腐剂自身质量的控制，二是对制剂中防腐剂的质量控制。

目前除少数防腐剂有了药用的国家标准外，大部分防腐剂尚无正式药用标准。因此为了保证制剂的质量和临床用药的安全性，对制剂中使用的防腐剂均应制订质量标准。通常应参照国内外药典收载的同类品种制定，作为内控药用标准，并在制剂生产过程中控制防腐剂的质量。内控质量标准项目涉及物理、化学、微生物等方面，一般包括防腐剂的物理特性、鉴别反应、杂质检查、含量测定等项目。

由于防腐剂本身的毒性，人用药品注册技术要求国际协调会（ICH）明确提出应制定防腐剂含量测定方法，但目前在我国药品研发过程中一般很少对防腐剂进行质量控制。中华人民共和国药典制剂通则中规定微生物限度的检查，虽然它能够确定药品中防腐剂的最低有效杀菌或抑菌浓度是否合理，但不能保证制剂中所含防腐剂的上限是否合理，故它不能替代防腐剂的含量测定。因此，从临床用药的安全性来说，制剂质量标准中制定防腐剂含量测定具有重要意义。

药品工业防腐剂的应用及质控是药品研发工作中重要组成部分，应该引起足够的重视。

药品研发是涵盖多专业、多学科的一项综合性系统工程，制剂的处方组成研究是其中最基础的研究工作。通过对制剂处方组成的全面研究，分析处方中各组分所起的作用，寻找处方中各组分之间的合理配比，从而获得科学、合理的制剂处方组成，保证临床用药的安全有效。防腐剂作为制剂处方中的重要组成部分之一，它的正确使用，在防止药品被微生物污染，确保药品质量方面起着重要作用。主要表现在以下两方面，一是如果制剂中应该加入防腐剂而没有加入，则药品在生产、运输、贮藏、使用过程中就会遭受微生物污染，导致发霉、酸败、变质，从而直接影响药品的质量，危害人们的身体健康；二是如果制剂中不应该加入防腐剂，而加入了防腐剂，由于防腐剂本身存在着一定的毒性，在被人体吸收后就会直接产生不良反应，同样会危害人们的身体健康。因此中华人民共和国药典、美国药典、英国药典等均对防腐剂的使用作出了具体的规定，制订了具体要求。ICH Q6a 规定了测定制剂中抗微生物防腐剂的含量要求。欧盟药品管理机构（The European Medicines Evaluation Agency, EMEA）对制剂中防腐剂的使用和质控也作了详细的要求。

2. 免疫检测试剂中常用的防腐剂

免疫检测试剂中常用的防腐剂有硫柳汞、叠氮钠、抗生素等。

叠氮钠是辣根过氧化物酶（HRP）的抑制剂，凡是和 HRP 接触的试剂，一定不能用。

硫柳汞在 ELISA 试剂中可普遍使用，但因其有毒，较少使用。

市面许多试剂盒产品，用抗生素做防腐剂较多，如庆大霉素等。

如果试剂仅在实验室短期使用，其实并不需加防腐剂，常规试剂放 4℃ 冰箱，抗体、酶等加甘油分装冻存即可。

梅里埃生产的 HIV 诊断试剂中提到：对照血清的防腐用 0.1g/L 硫酸庆大霉素和 0.2ml/L 肉桂醛。防污染可添加 0.02% 的叠氮钠，或 0.01% 的硫柳汞。叠氮钠在多数情况下有用且有效，但在有些实验中却不合适，因为它能阻断细胞的电子传递链，对许多生物体都有毒性，因此不能用于活体实验；因为含有氨基而能干扰许多标记方法；不能用于辣根过氧化物酶标记的抗体。而硫柳汞不含氨基，不影响基质的稳定性。如果将抗体应用于生物活性检测、体内实验，一般不使用任何防腐剂，这些实验用的抗体应少量分装冷存，切忌反复冻融。

3. 中药液体制剂中使用防腐剂问题

中药液体制剂多以水为溶剂，受现有生产条件的限制（特别是医院制剂室）以及中药原料本身洁净度等诸多因素的影响，易被微生物污染而发生质量变异（主要指生霉和发酵）。除了在生产中规范操作、严格控制、防止污染外，大多还使用防腐剂，然而有时使用了防腐剂，仍然发生变异现象，究其原因，与防腐剂的选择不合理或使用不当有关。

（1）用量 为了确保药品质量和用药安全，中药液体制剂大多需选用防腐剂，由一般使用浓度可知防腐剂的用量均有限度要求，因而不能无原则的大量使用，应在有效的前提下尽量少量，以利身体健康。

（2）介质 不同介质（指溶液 pH 值不同）对防腐剂的解离度有影响，从而影响抑菌效果，根据介质的 pH 值不同可调节防腐剂用量。一般可知防腐剂均在酸性介质中抑菌效果好，因而在偏酸性溶液中防腐剂可适当少用；在偏碱性溶液中，则要相对增加用量。

（3）要根据季节与气候的变化选用不同的防腐剂 一般抑菌效果的不同，在真菌易生长的季节，宜选用防腐效果好的尼泊金类；在气温较高易于发酵的季节，宜选用防止发酵作用强的苯甲酸类；凡长年贮备或用于春末夏初的药剂，既易长霉又易发酵，宜联合选用，即双向防腐。

（4）溶剂 使用溶解度 $\leq 0.5\%$ 的防腐剂时，由于溶解度较低，直接加入水溶性制剂，常不能均匀溶散而漂浮于液体表面，经搅拌仍聚集成团，或引起局部浓度过高，因此必须选择一种既能溶于水又能溶解防腐剂，同时具有挥发性的溶剂，以帮助防腐剂均匀分散。一般选用乙醇，将防腐剂配制成一定浓度的乙醇溶液后，再加入药液中搅拌均匀。

（5）量取含防腐剂乙醇溶液的注意事项 在量取含防腐剂的乙醇溶液时，应用干燥洁净或经乙醇冲洗后的量具量取，避免量具沾水，导致防腐剂部分被稀释而立即析出附于量具壁上，使实际加入防腐剂的量减少，达不到应有的浓度要求。同时注意量取后成细流缓缓加入热药剂中，边加边搅拌（沿同一方向），使其迅速溶解，切忌将药液倒入含防腐剂的醇溶液中，以免防腐剂遇水析出。

（6）温度 防腐剂的溶解度随温度的升高而增大，同时温度高利于乙醇尽快挥发，因此，加入防腐剂时，一般要求药液的温度越高越好，但苯甲酸（分子小）具有可挥发性，山梨酸 80℃ 以上有升华现象，因而加入时要控制药液的温度。

（7）其他 在选用防腐剂时，还需考虑成本及使用后药液的澄明度，可比较后再行选择。

第四节 化妆品工业中的防腐剂

一、化妆品工业防腐剂

化妆品工业防腐剂就是指添加于化妆品中可以阻止微生物生长的物质。在化妆品中，防腐剂的作用是保护产品，使之免受微生物污染，延长产品的货架寿命；确保产品的安全性，防止消费者因使用受微生物污染的产品而引起可能的感染。化妆品受到微生物污染引起变质，一般情况下，在外观就能够反映出来。如霉菌和酵母菌经常在产品的包装边沿等地方出现霉点；受微生物

污染的产品出现混浊、沉淀、颜色变化、pH 值改变、发泡、变味，如果是乳化体则可能出现破乳、成块等。如果防腐剂添加的量不够，则可能出现微生物适应周围的生长环境，产生抗药性，从而导致防腐失效。

二、化妆品工业防腐剂的作用机理

化妆品中微生物的生存和繁殖是依赖于一些环境因素的：物理方面的有温度、环境 pH 值、渗透压、辐射、静压；化学方面的有水源、营养物质（C、N、P、S 源）、氧、有机生长因子。基于此，可以简单总结防腐剂的作用机理有：

- ① 在一些油膏类等含水量很低的产品中，微生物一般情况下是很难生长的；
- ② 对于大多数细菌来说，最适合生长的 pH 范围是接近中性（6.5~7.5），强酸及强碱不适合微生物的生长，比如常见的果酸产品，防腐效果通常会平行好过中性产品；
- ③ 提高或降低渗透压会导致细胞膜的破裂，也可引起膜的收缩和脱水；
- ④ 另外表面张力也是影响微生物生长的原因之一，在一些表面活性剂用量很高的配方中，微生物也是不容易生长，在这个方面，阳离子表面活性剂表现比较突出，而阴离子及非离子对微生物的生理毒性则很小。
- ⑤ 在一般情况下，细菌最适宜生长的温度为 30~37℃，而霉菌及酵母菌为 20~25℃，所以可以采用高温消毒的方法，但个别芽孢菌在适应环境后，生成保护膜，即使 80~90℃ 高温下短时间内也无法将其杀灭。

三、化妆品工业防腐剂的分类

大多数的防腐剂都是通过与细胞膜接触后，与细胞壁的某些组分，主要是与蛋白质反应，破坏微生物细胞的保护结构或干扰细胞的新陈代谢，影响细胞的正常生长秩序，从而达到防腐的目的，阳离子则主要是通过影响其渗透压，使细胞膜破裂、收缩和失水，从而进行杀菌。

作为化妆品使用的防腐剂种类很多，按化学结构分，防腐剂可分为 4 类。

一类：醇类防腐剂，如苄醇、氯丁醇、2,4-氯苄醇、2-苯氧基乙醇等。

二类：甲醛的供体和醛类衍生物防腐剂，如 5-溴-5-硝基-1,3-二噁烷、2-溴-2-硝基丙烷-1,3-二醇、N-(羟甲基)-N-(二羟甲基-1,3-二氧化-2,5-咪唑-4)-N'-(羟甲基)脲、甲醛、4,4'-二甲基噁唑烷等。

三类：苯甲酸及其衍生物防腐剂，如苯甲酸、水杨酸、对羟基苯甲酸酯类（俗称：尼泊金酯）等。

四类：其他有机化合物防腐剂，如 5-氯-2-甲基异噁唑-3(2H)-酮和 2-甲基异噁唑-3(2H)-酮与氯化镁及硝酸镁的混合物、脱氧乙酸、山梨酸、2-氯乙酰胺、乌洛托品、十一烯酸及其衍生物、羟甲基甘氨酸钠等。

目前化妆品常用的防腐剂基本可覆盖市面上销售的化妆品中所用防腐剂使用频度的 85%。

这类防腐剂是：5-氯-2-甲基-4-异噁唑-3(2H)-酮和 2-甲基-4-异噁唑-3(2H)-酮与氯化镁及硝酸镁的混合物、溴硝丙醇、苯甲醇、苯氧基乙醇、对羟基苯甲酸甲酯、苯甲酸、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸异丙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸异丁酯、对羟基苯甲酸丁酯。

按目前典型化妆品领域并对其按活性物进行分类如下。

1. 咪唑烷基脲

ISP 公司和太仓市严林化工厂的 Germall115、Germall II、Germaben II-E、Germallplus、GermallIS-45。在杰美系列中，主要成分是咪唑烷基脲类，是一个甲醛的供体，在应用的过程中通过缓慢释放甲醛而达到杀菌的目的。Germall115 的主要成分为咪唑烷基脲，其抗菌活性比 Germall II（双咪唑烷基脲）差；Germaben II-E 为尼泊金酯类的复配物，在对付霉菌、酵母菌方面比单组分方面有优势；Germallplus、GermallIS-45 为碘代丙炔基丁基甲氨酸酯的复配物，市场反应效果也不错，但是注意避免配方中可能存在的抑制其活性的成分。另外防腐剂中 1% 的碘代

丙炔基丁基甲氨酸酯水溶性较差，在操作时，如果未用有机溶剂进行溶解，也可能会影响其防腐效果。GermallIS-45 是 ISP 公司销售的较新的品种，其中增含有尼泊金甲酯 5%，此举增强了对霉菌、酵母菌的抑制能力。

2. 己内酰胺

LONZA 公司的 glydantplus、DMDMH，NIPA 公司的 DMDMH。本类产品也是甲醛供体。glydantplus 是碘代丙炔基丁基甲氨酸酯的复配物，碘代丙炔基丁基甲氨酸酯的含量为 5%。此外 LONZA 还提供活性物达 50% 的 liquidglydantplus（丙二醇溶液），也需注意配方中的还原剂等组分可能会对其产生抑制作用。

3. 异噻唑啉酮

罗门哈斯和太仓市严林化工厂的 KathonCG、950，LONZA 公司的 isocilpc，S&M 公司的 EUXYL K100、EUXYL K727。本类产品也是甲醛供体。LONZA 公司的 isocilpc 是由两种异噻唑啉酮组成，配方中增加 23% 的镁盐进行增效，主要是改变渗透压。EUXYL K727 是甲基二溴戊二腈的复配物。而 EUXYL K100 则是苯甲醇的复配物，这对于气相部分也有相当的防腐能力。

4. 尼泊金酯类

浙江圣效、ISP 公司的 liquaparoil，S&M 公司的 EUXYL K300，NIPA 的 phenomp 等。

本类防腐剂是目前应用最广泛的防腐剂之一，但用量相对较大，随着碳链的增长，其水溶性逐渐变差，影响其在水相中的分配率。其防霉效果比较突出。尼泊金甲酯水溶性最好，常可以直接添加在水相；而尼泊金乙酯、丙酯、丁酯和异丁酯则倾向于溶解在油相中。

尼泊金甲酯是适用于酸性体系的防腐剂，当 pH5 时，本身具有 77% 的最高抑菌活性，pH7 时为 63%，当 pH8.5 时接近 50%。所以，体系中尼泊金酯的活性可以主要通过降低体系的 pH 值得到改善，通常是 7.0~6.5 或更低，虽然有时它们也能在 pH 值略高些的体系中保持其功效。

5. 季铵盐-15

这类产品目前只有 DowChemical 公司的 Dowicil200。Dowicil200 不会释放甲醛，但其抗氧化还原能力比 ISP 公司的杰美系列要好。在一些易变色的配方中通常的作法可以添加少量的亚硫酸盐进行预防。

6. 国产凯松-CG

化学结构同第 3 类。类似的有太仓严林的 CY-1（卡松），浙江圣效的 CY-1，山东明达的 MD-2000，江苏新科的新科-99，陕西华润的 KS-1，西安先锋的 XF-1。

本类产品也是甲醛的供体。在使用方面对 pH 值比较敏感，在偏酸性的环境中能发挥非常好的防腐作用，用量很少，大约 0.08% 就能发挥很好的作用。但在碱性环境中，则会失去其防腐活性。在本类产品中，为增加其防腐活性，其中会添加镁盐，以提高其渗透压，故在使用本产品的时候必须考虑原料之间的相容性问题，以免发生沉淀，特别是在透明产品中，要十分小心。此外，胺类、硫醇、硫化物、亚硫酸盐、漂白剂也可使凯松失活。

7. 苯甲酸/苯甲醇及衍生物

苯甲酸/苯甲醇及衍生物防腐剂、醇类及衍生物防腐剂，其中比较有代表性的有苯氧基乙醇，它是很好的溶剂和防腐剂，在防腐剂的配制中经常被作为溶剂来溶解其他油溶性的防腐剂，但它本身可作为一个乳化剂，所以在使用时要考虑其对产品自身的影响。而也需要注意苯氧乙醇在某些高 pH 值情况下出现不稳定的状况。

8. 苯甲酸/苯甲酸钠/山梨酸钾

苯甲酸/苯甲酸钠/山梨酸钾主要用在食品方面，所以把它们列在一起。其防腐作用机理是：苯甲酸类防腐剂是以其未离解的分子发生作用的，未解离的苯甲酸亲油性强，易通过细胞膜，进入细胞内，干扰霉菌和细菌等微生物细胞膜的通透性，阻碍细胞膜对氨基酸的吸收，进入细胞内的苯甲酸分子，酸化细胞内的储碱，抑制微生物细胞内的呼吸酶系的活性，从而起到防腐作用。

这类防腐剂也属于酸性体系有效的类别，山梨酸和苯甲酸于 pH7 时无活性，于 pH5 时分别呈现出 37% 和 13% 的活性，因此它们应在偏酸性的介质中应用。

9. 布罗波尔

布罗波尔 (Bronopol) 是 2-溴-2-硝基-1,3-丙二醇的简称, 具有广谱抑菌作用, 能有效地抑制大多数细菌, 特别是对革兰阴性菌抑菌效果极佳。在高温和碱性条件下不稳定, 在太阳光照下颜色变深。布罗波尔可与大多数表面活性剂配伍, 但当在化妆品原料中含有一-SH 基团的物质, 如半胱氨酸等, 会降低布罗波尔的抑菌活性。另外, 金属铝也能降低布罗波尔的抑菌活性。

10. IPBC

IPBC 的英文名称 3-iodo-2-propynyl-butyl-carbamate, 主要成分为碘代丙炔基氨基甲酸丁酯, 具有广谱抗菌活性, 尤其是对霉菌及酵母菌有很强的抑杀作用。配伍性佳, 可与化妆品中存在的各种组分相配伍, 试验结果表明其抑菌能力不受化妆品中表面活性剂、蛋白质以及中草药等添加物的影响。

11. 三氯新

三氯新的 INCI 命名为 Triclosan, 用量低时可作为防腐剂使用。用量高时, 由于对引起感染或病原性革兰阴性菌、真菌、酵母及病毒 (如甲肝、乙肝、狂犬病毒、艾滋病毒 HIV) 等具有广泛、高效的杀灭及抑制作用, 所以可也用在消毒类产品中。

在高浓度用量时, 作为杀菌剂使用, 其机理是可直接破坏细菌细胞膜, 造成胞质中蛋白质及核酸的不可逆变性, 导致低分子量的细胞内容物渗出, 细菌死亡。

在低浓度用量时, 作为抑菌剂使用, 其机理是作用在细菌细胞膜上, 阻碍细菌对生长必需的氨基酸、尿嘧啶等营养物质的吸收, 从而抑制细菌的产生, 在极低浓度时 (MIC, 最小抑菌浓度) 就能发挥这种作用。

四、化妆品常用工业防腐剂

防腐剂的种类繁多, 不胜枚举, 这里是列举了化妆品领域中比较常用的种类。总的来说, 大部分的防腐剂都对强氧化还原的化学试剂敏感, 因为它们是通过与微生物细胞中的各个靶点进行化学反应, 干扰细胞的新陈代谢, 破坏细胞的结构。而季铵盐类等是通过影响微生物细胞的渗透压进行防腐的。因而在使用防腐剂时, 应考虑配方中各个组分对防腐剂的影响, 才能使防腐剂发挥最大的作用。

按目前化妆品领域比较常用的几十种防腐剂, 分类介绍如下。

(1) 对羟基苯甲酸酯类 此系列防腐剂用于化妆品中已有很久历史, 现仍广泛应用。此系列物质不挥发、无毒性、稳定性好, 在酸性及碱性介质中都有效。而且颜色、气味都极微, 这些特征使它作为化妆品的防腐剂很适宜。其不足是水溶性差、非离子表面活性剂能使其失效, 对革兰阴性菌无效, 易出现皮肤过敏等。为此常与其他防腐剂配合使用。一般在产品中用量为 0.2% 以下。

(2) 邻苯基苯酚 ($C_6H_5C_6H_4OH$) 纯粹的邻苯基苯酚是白色的片状结晶, 略有极微的臭味, 不溶于水, 能溶于苛性碱溶液及大部分有机溶剂。它是一种效率很高的防腐剂, 当浓度 0.005%~0.006% 时显示出很好的杀菌效果, 较安息香酸和对羟基安息香酸的低级酯效果大很多倍, 化妆品配方中的用量一般为 0.05%~0.25%。

苯酚系粉 (S. A.) 是对金黄色葡萄球菌的试验结果的比数值, 以苯酚的防腐效为 1。其中最常用的是甲酯、丙酯和丁酯, 随着烃链的增长在水中的溶解度就减少。对羟基苯甲酸酯类除防腐的功效外, 还是很好的植物油抗氧化剂, 因此常用于油脂类的化妆品中。对羟基苯甲酸酯混合使用比单独使用的效果为佳, 其比例可以是对羟基苯甲酸酯: 甲酯: 乙酯: 丙酯为 70: 10: 10: 10, 也可改变比例。一般在产品中的总用量是 <0.2%, 不同介质的需要量应通过试验后确定。

(3) 季铵盐类表面活性剂 该类物质气味、色泽、毒性均极微, 且性质稳定, 是一种理想的抗菌剂。它们能溶于水及很多溶剂, 物理状态有结晶体、固体蜡、稠厚的油等。如十六烷基二甲基苄基溴化铵, 俗称新洁尔灭, 是一种具有芳香味的淡黄色胶体。易溶于水, 有去污、杀菌作用, 毒性低, 对组织无刺激性、化学性质稳定, 故应用较广。主要用于消毒液配制, 用量为

0.05%~0.1%，该品对乙肝病毒无杀灭作用，与高分子阴离子基团接触会产生沉淀而失活。因此与肥皂、洗衣粉不能同用，对金属有一定腐蚀性。

(4) 洗必泰 又名氯苯双胍己烷，为双胍类消毒剂。是一种毒性、腐蚀性和刺激性都很低的安全消毒剂。国内生产有双醋酸洗必泰和双盐酸洗必泰，国外用双葡萄糖酸洗必泰。后一种优于前两种。洗必泰为无色或白色粉末，无气味不吸湿、消毒作用好、成本低廉、性质稳定、使用方便、合成简单，属于低效消毒剂。广泛用于皮肤黏膜、创面及泌尿器官的消毒。洗必泰对皮肤、黏膜无刺激性，一般极少出现过敏现象。洗必泰是阳离子活性物质，使用时忌与肥皂或其它阴离子表面活性剂配伍，且不能杀灭结核杆菌、病毒和细菌芽孢。

(5) 咪唑烷类化合物 该类物质主要有二甲基咪唑烷和 7-乙基二环咪唑烷，该类化合物为液体，无臭，能溶于水、醇和油中，与各种离子表面活性剂互溶；抗菌谱广，对细菌、霉菌、病毒及藻类均有活性，适用 pH 范围广，用量 0.05%~0.2%。

(6) 咪唑烷基脲 商品名 Germall-115，化学名称 *N,N*-(亚甲基-2,5-二氧代-4-咪唑烷基)脲，外观为无色、无臭的粉状固体，极易溶于水中，这种防腐剂是化妆品工业继尼泊金酯后使用最为频繁的防腐剂，它无毒，不刺激皮肤，对各类表面活性剂都能配伍。咪唑烷基脲对各类表面活性剂都能配伍。酸碱度的适应范围 pH4~9。与尼泊金酯配合使用可大大提高抗菌活力。是抗菌活性的防腐剂，但其抗真菌作用不强，因此常与尼泊金酯复配使用，该类防腐剂添加量为 0.2%~0.3%。20 世纪 80 年代初，美国开发了 Germall II，化学名称 *N*-(羟甲基)-*N*-(1,3-二羟基-2,5-二氧代-4-咪唑烷基-*N*-羟甲基)脲，活性比 Germall-115 高 2~4 倍，该产品能与化妆品原料相容，抗菌广谱；对假单胞菌、细菌、霉菌、酵母及变异革兰阴性菌均有效。

(7) 甲基异噻唑啉酮及其氯代物（凯松） 主要成分为异噻唑啉酮类化合物的复配物，化学名称：5-氯-2-甲基-4-异噻唑啉-3-酮和 2-甲基-4-异噻唑啉-3-酮的混合物（3：1）。该产品为淡黄色液体，易溶于水、醇，不溶于油，室温下很稳定，可达一年时间，并可与其他原料配伍。它具有广谱高效、低毒，对环境安全，对人体无过敏等特点，可抑杀细菌、真菌、酵母菌等多种菌种，是国际上公认的广谱性杀菌防腐剂。该杀菌剂使用浓度在 0.003%~0.1% 范围内即有良好的抗菌杀菌作用，可用于膏霜、乳液、香波、护发剂、儿童用及眼用化妆品中。其生产成本仅为尼泊金酯的 1/3，因此得到了普遍重视。有可能作为尼泊金酯的替代品。美国已有 5% 的化妆品用它作防腐剂。

(8) 玉洁新 DP300 洁美新，化学名称：2,4,4-三氯-2'-羟基二苯醚，白色结晶粉末，熔点 55~60℃。玉洁新 DP300 与目前世界上常用的抗菌剂——洗必泰、PVP-碘及 TCC 等相比，具有广谱、高效、不沾染产品、无任何刺激味等突出优点，是当今世界首屈一指的抗菌剂。玉洁新 DP300 杀菌机理是先吸附于细菌细胞壁，进而穿透细胞壁，与细胞质中的脂质、蛋白质反应，产生不可逆变性，杀死细菌。因此杀菌效果好、具有速效作用。玉洁新 DP300 是一种非离子型化合物，与皮肤（蛋白质）有良好的亲和性，能与各种日化产品常用原料共同使用，对革兰阳性菌、革兰阴性菌、真菌、酵母、病毒等都具有广泛、高效的杀灭和抑制作用，具有杀菌持效作用好，与日化产品配伍性强的特点。另外，玉洁新 DP300 还具有显著的杀病毒、消炎、除体臭等多种功能。正是由于玉洁新 DP300 的高效、速效、多功能赋予了产品高附加值，良好的配伍性拓宽了应用领域，使近年来以玉洁新 DP300 为抗菌剂的日化产品以惊人的速度频频亮相于国内外市场。目前世界上已有 50 多个国家应用玉洁新 DP300 杀菌剂，开发出 200 余种日化产品，产品遍及日化、医药、材料等众多领域。其建议添加量为，口腔卫生品 0.3%，个人护理品 0.3%~0.5%，洗涤用品 0.15%~0.3%。

(9) 甘宝素 又名活性甘宝素、二唑酮；英文名为 Climbazole；化学名为 1-(4-氯-苯氧基)-1-(咪唑-1-基)-3,3-二甲基-2-丁酮。白色或灰白色晶体，熔点为 95~97℃，被称为第二代高效去屑止痒剂。甘宝素是德国 Bayer 公司 1977 年开发上市的高效杀菌剂新品，国内于 20 世纪 90 年代初研制开发。具显著的去屑止痒功能和良好的配伍性能，用其配制的香波不会产生沉淀、分层、变色、刺激皮肤等弊端，具有多种抗真菌性能，对产生人体头皮屑的主要真菌——卵形芽孢菌具

有独特作用，对引起人体口腔齿齦炎、牙周炎的白色念珠菌也有明显抑制作用。已成为中高档洗发香波、香皂、药皂、药物牙膏和漱口液等日化用品的首选杀菌剂之一。在香波等中推荐使用浓度为 0.5%~0.8%，可溶于醇类溶剂或非离子表面活性剂中使用，溶解温度 70℃。

(10) 三氯卡巴 又名三氯碳酸苯胺；英文名：Triclocarban；化学名称：3,4,4-三氯二苯基脲。白色结晶粉末，熔点 250~255℃。该杀菌剂在美国、欧洲、日本等国家和地区被广泛使用，国内于 20 世纪 90 年代初研制开发。该产品对革兰阳性菌、革兰阴性菌、霉菌等具有良好的杀灭和抑制作用。具有杀菌谱广、酸碱稳定性优良、与日化产品配伍性好、具有多功能性等特点。可用作各类日用化学品的杀菌有效成分。在日化产品中，推荐使用浓度为 0.2%~0.5%。

(11) 脱氢醋酸 (DHA) 白色或浅黄色粉末，无臭、无味，熔点 108~110℃，含量 >98.5%，溶于酒精，稍溶于水。

急性毒性：LD₅₀ (口服) 小白鼠 1.27g/kg。

慢性毒性：含 DHA 0.02%、0.05% 和 0.1% 的饲料喂大白鼠 2 年，0.02% 及 0.05% 组无异常发现，0.1% 组有肝脏脂肪性病变，其他器官无变化。猴子给予喂饲口服 0.05g/kg 及 0.1g/kg 体重，连续一年无异常发现。

在产品的 pH<5 时，DHA 加入量为 0.1%，即对抑菌有效，DHA 和苯甲酸钠对微生物的最低抑制量。

(12) Dowicil 200 是一种较新型的抑菌剂，一般用量 0.1%。

浅黄色粉末，无臭、无味，水溶解度 127g/100g (25℃)，甘油溶解度 12.6g/100g，白油溶解度 <0.1g/100g。

急性毒性：LD₅₀ (口服) 小白鼠 1.07g/kg。

Dowicil 200 在乳白色膏霜类中用量 0.1%，日久颜色泛黄，而且要在低于 50℃ 时加入产品中。酸碱度的适应范围为 pH4~9。

(13) 六氯酚 白色能流动的粉末，基本无臭味，相对分子质量 406.92，熔点 160.5℃，全溶于丙酮、乙醇和乙醚，溶于氯仿，不溶于水。

这一物质对革兰阳性菌有很好的杀菌效能，一般用于皂类、化妆品和油膏等，作为皮肤杀菌剂。但是在化妆品内作为主要防腐剂的作用是受到限制的，因为需要 1%~3% 的高浓度才能防止不受普通霉菌的感染。和这类物质相近似的还有二氯二苯酚基甲烷等，有较好的抗霉菌的效力。

(14) Bronopol 白色、无臭的结晶，易溶于水中，与尼泊金酯配合使用则抑菌效果更好。

本品对皮肤一般无刺激、无过敏，使用浓度低，是一种广谱抗菌剂，常用于膏霜、奶液和香波等产品中。

(15) 丁羟基茴香醚 本品为稳定的白色蜡状固体，熔点 60℃，高浓度时略有酚味，易溶于油脂，不溶于水。本品 20% 和没食子酸丙酯 6%、柠檬酸 4.0% 及丙二醇 70.0% 的制品，在食品工业中普遍采用。丁羟基茴香醚是一种很好的抗氧化剂，在有效浓度时没有毒性。

(16) 二叔丁基对甲酚 本品是白色至淡黄色的结晶，熔点 70℃，臭味微弱，易溶于油脂，不溶于碱，亦不呈苯酚的许多特殊反应。二叔丁基对甲酚久已采用于油脂工业作为油脂的抗氧化剂，它和丁羟基茴香醚的抗氧化效力接近，在高温和高浓度时二叔丁基对甲酚基本上是无臭的，而丁羟基茴香醚可能产生不好的苯酚气味。

(17) 2,5-二叔丁基对苯二酚 本品是微黄至白色的粉末，不溶于水及碱性溶液，因此，它可用于不适宜使用对苯二酚的场合。本品是植物油脂有效的抗氧化剂。

(18) 原二氢化愈创木脂酸 本品能溶于甲醇、乙醇及醚，微溶于油脂 (约为 0.5%，40℃)，能溶于淡碱液，变为深红色。本品也适宜用于稳定香精油。当柠檬酸和磷酸的浓度达到 0.005% 以下时对本品有协同效果。

(19) 没食子酸丙酯 本品是一种白色至乳白色的结晶粉末，熔点 150℃，溶于醇及醚，水中的溶解度约为 0.1%，加热时能溶于油类。没食子酸丙酯是食物的抗氧化剂，可以单用或混用，效果好而无毒性。

五、防腐剂在化妆品中的作用

大多数的防腐剂都是通过与细胞膜接触后，与细胞壁的某些组分，主要是与蛋白质反应，破坏微生物细胞的保护结构或干扰细胞的新陈代谢，影响细胞的正常生长秩序，从而达到防腐的目的，阳离子则主要是通过影响其渗透压，使细胞膜破裂、收缩和失水，从而进行杀菌。

化妆品中含有的油脂、胶质、多元醇、蛋白质以及水分为微生物的生长创造了条件。在制造过程、包装过程、包装物本身以及消费者使用化妆品时，都有可能使化妆品受到微生物污染。

在化妆品中使用防腐剂的目的是保护产品，使之免受微生物污染，延长产品的货架寿命和使用寿命，确保产品的安全性，防止消费者因使用受微生物污染的产品而引起可能的感染。第一次污染：某些生产条件和设备落后的生产厂家在生产过程中周围环境的污染，如空气、水源、包装容器、原料等，是化妆品在出厂前已被污染，因此信誉良好的化妆品厂对生产环节中的卫生环境要求很严，建立高级别的净化车间，追求无菌生产。

第二次污染：消费者在使用过程中用手挖取产品，会将手指上的微生物沾染到化妆品上，所以通常有些化妆品使用了半瓶后就开始变质了，因此，为防止化妆品在有效期内腐败变质，生产时配方中就需要添加合适的防腐剂。

由于防腐剂种类繁多且均有一定毒性，因此，我国化妆品卫生规范视其为限用物质，2007年7月1日起施行的《化妆品卫生规范》中列出了56种化妆品组分中规定使用的防腐剂及其最大允许使用浓度、使用范围和标签上必须标印的注意事项。

在化妆品中，防腐剂的作用是保护产品，使之免受微生物污染，延长产品的货架寿命；确保产品的安全性，防止消费者因使用受微生物污染的产品而引起可能的感染。

防腐剂是指可以阻止微生物生长或阻止产品反应的微生物生长的物质。化妆品受到微生物污染引起变质，一般情况下，在外观就能够反映出来。如霉菌和酵母菌经常在产品的包装边沿等地方出现霉点；受微生物污染的产品出现混浊、沉淀、颜色变化、pH值改变、发泡、变味，如果是乳化体则可能出现破乳、成块等。如果防腐剂添加的量不够，则可能出现微生物适应周围的生长环境，产生抗药性，从而导致防腐失效。

六、化妆品工业防腐剂的应用

化妆品的防腐是化妆品生产、流通过程中一个日渐引起重视的问题，防腐剂在化妆品配方中扮演着越来越重要的角色，能长久保持产品安全性稳定性的防腐剂是一个成功品牌必不可少的组分。随着化妆品行业的迅速发展，以及越来越多生化活性原料在化妆品中的应用，选择一个高效安全的防腐体系是配方师们建立一个稳定配方体系的关键。

每个国家对防腐剂的使用都有其独特的喜好或规定，这个对国内销售的化妆品厂家没有影响，但如果有出口产品的厂家，则应该寻找相关机构作进一步详细了解。

① 欧盟出台的化妆品法规 Annex VI 对异噻唑啉酮所有的使用都限制在 15×10^{-6} 之内；美国的 Cosmetic Ingredients Review (CIR) 则规定其在冲洗产品中的最高用量为 15×10^{-6} ，而在停留产品中的用量最高则为 7.5×10^{-6} ；而在日本则规定异噻唑啉酮只可使用在冲洗产品中。

② 从立法的角度来看将化妆品防腐剂规定最严格的是日本。

③ 德国和斯堪的纳维亚（瑞典、挪威、丹麦、冰岛的泛称）不喜欢使用异噻唑啉酮类防腐剂。

④ 法国则比较在意苯氧乙醇。

⑤ 大多数欧洲的产品都不使用含甲醛释放体的防腐剂。

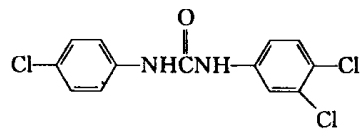
⑥ 布罗波尔（Bronopol）在英国得到普遍的使用，但是在美国却恰恰相反。

⑦ 在欧洲，甲基二溴戊二腈以后只能在冲洗产品中使用，但在美国无论是冲洗产品还是免洗产品中都可以使用甲基二溴戊二腈。

⑧ 欧洲法规将苯甲醇视为香精存在的致敏源。

1. 三氯均二苯脲

化学名称为 3-(4-氯苯基)-1-(3,4-二氯苯基) 脲 (Triclocarbon, TCC)，是一种 20 世纪 70 年代开发的新型抗菌剂，可广泛应用于香皂制备，日化用品如牙膏、化妆品的生产，制备儿童玩具，制备厨房、餐桌用塑料等。三氯均二苯脲是一种白色微细粉末，密度为 53g/cm³，熔点 250~255℃，闪点>300℃。不溶于水，溶于酯类溶剂。大鼠急性经口毒性大于 5600mg/kg，急性经皮毒性大于 8000mg/kg。结构式如下；



三氯均二苯脲很容易穿过细胞膜，一旦进入细胞膜就可以使细菌和真菌赖以生存的一种特殊酶——酰基菌蛋白还原酶中毒，阻碍细胞脂肪酸合成，导致微生物死亡。人类细胞没有这种酶，所以该化合物对人无毒。具有广谱抗菌性，对引起人体感染的革兰阳性菌和革兰阴性菌、真菌和部分病毒等病原性微生物都具有优异的抑制和杀灭效果，对光、热等环境因素稳定。表 1-3 列举了三氯均二苯脲对部分细菌和真菌的 MIC。

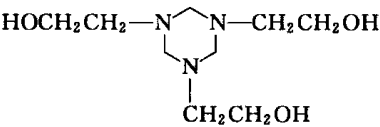
表 1-3 三氯均二苯脲对部分微生物的 MIC

微生物种类	MIC/(mg/kg)	微生物种类	MIC/(mg/kg)
金黄色葡萄球菌 ATCC6538	0.1	γ-溶血性链球菌	1.0
表皮葡萄球菌 ATCC155	0.1	阿拉伯糖乳杆菌	0.1
金黄色葡萄球菌(凝固酶阴性)	0.1	塞氏乳杆菌	0.1
肺炎链球菌 I 型 ATCC6301	0.1	松根层乳菌 FEL517	100
白喉棒状杆菌 ATCC296	0.1	石膏状发癣菌	500
枯草芽孢杆菌	0.5	腹股沟发癣菌	500
蜡状芽孢杆菌 FPL509	0.1	球毛壳菌 USCA1032.4	100
产氨杆菌 ATCC6871	0.5	刺黑乌菌 G-289	100
绿色链球菌	0.1	立枯丝核菌	100
β-溶血性链球菌	1.0		

三氯均二苯脲可广泛应用于香皂、香波、沐浴露、洗衣粉、创伤膏、化妆品、牙膏、餐具、织物整理剂、纤维纺织品及家用塑料制品等许多领域。根据产品类型和用途，一般推荐浓度为 0.2%~1.0%。

2. YN-215, Vantropol

又称 FF-01, Grotan; 分子式 C₉H₂₁O₃N₃; 相对分子质量 219.3; 结构式



① 理化性质 为透明、无色至浅黄色液体，易溶于水、醇和多种油。相对密度（25℃）为 1.06~1.12，沸点 100℃，闪点大于 55℃，0.2%蒸馏水溶液 pH 值为 9.0~11.0，室温下稳定性较好（12 个月稳定）。对金属无腐蚀性，是一种高效、低毒的乳化液杀菌防霉剂。本产品不能蒸馏，在 133Pa 压力下加热至 80℃即分解成 1,3-氧氮杂环。

② 杀菌抑菌性能 对各种革兰阳性或阴性菌、霉菌和酵母都有较强的抑杀力。它对常见微生物的最低抑制浓度一般为 (200~500)×10⁻⁶。

③ 毒性 大白鼠经口 LD₅₀ 为 940mg/kg，小白鼠经口 LD₅₀ 为 925g/kg。300mg/kg 的水溶液直接接触没有任何刺激性。本产品没有经过处理，不能排入下水道。使用过程中若附于黏膜、皮肤时应立即用水冲洗。

④ 应用情况 是一种价格相对较低、杀菌效果较好的工业杀菌抑菌剂。它适用于涂料、轻工、日化、纺织和感光材料等行业，可作为乳液、乳胶漆、洗涤剂、纸浆和金属加工液等产品的防腐剂。其使用量一般为 0.05%~0.5%，国外有多种牌号上市，如德国的古罗丹，日本的三爱 P 和三爱 F-1，美国 Groton BK、B 克杀和 SN-215 等。中国有纸防一号和 901 防腐剂，用于金属切削液、纺丝油、乳胶漆、造纸及化妆品防霉防腐。本产品与 A₂₆ 配合使用，对黑曲霉抑菌效果特别好。

⑤ 合成方法 在反应釜中加入适量的 90% 乙醇胺、30% 甲醛，不断搅拌加热至 40~45℃，维持 1~1.5h，生成黄色黏稠液体即为本品。

⑥ 生产厂和供应商 北京昌化精细化工厂、河北省保定市阳光精细化工有限公司、美国 Diamond Shamroeh 公司、捷利康特殊化学品有限公司、威来惠南集团（中国）有限公司、美国 Sterling 制药公司和日本三爱石油公司等。

七、化妆品工业防腐剂的标准与质量控制

现在全球在个人护理品中使用的防腐剂约有 60 余种，而广泛、主要被采用的种类，就更少了。此处种类指的是防腐剂的化学结构，而非供应商的商品名称，很多所谓的新产品，只不过是使用不同的防腐剂以不同的比例复配而得罢了。

化妆品尤其是护肤品，里面都有着很多的营养物质，再加上护肤品每天要被打开经常取用，就难以避免会被空气接触，即使它原来是在完全无菌的情况下生产的，但被打开后随着跟空气的接触细菌也开始落地生根，这就需要在里面添加防腐剂，这是必需的行为。

既然化妆品中添加防腐剂是必不可少的一环，那么各个国家对于防腐剂的使用标准都有严格的限制，不管是美国还是日本还是我国的卫生部，皆是如此。他们的限定使用浓度都不会很高，由于对不同的细菌产生作用，以及不同的酸碱环境，就需要使用不同的防腐剂，比较常见的一些防腐剂以及其限定浓度标准如下。

(1) 对羟基苯甲酸酯 也叫尼泊金酯，也就是 Paraben 类的防腐剂，常见的有甲酯、乙酯、丙酯、丁酯，这类防腐剂用于化妆品的历史很久，现在用得也是最广泛。这种防腐剂混合用比单独用的效果好，所以大家会经常看到产品里有好几个 Paraben 类的防腐剂。

(2) 苯氧基乙醇 即 Phenoxyethanol，最大允许浓度为 1%（质量分数）。

(3) 山梨酸钾 即 Potassium sorbate，食品级的防腐剂，安全性可以信赖。

(4) 咪唑烷基脲 即 Imidazoliding Urea，也是一种比较常见的防腐剂，商品名称为 Germall 115，一般用量为 0.2%，常与尼泊金丙酯（0.1%）一起使用。

(5) 凯松 Kathon，是一种高效防腐剂，用量极少，0.01%~0.05% 的限定浓度。

当然也会有一些相容增效的例子，比如配方中含有 15% 的乙醇就可以不用防腐剂，配方中含有氧化铁也可以抗微生物。

第五节 食品工业中的防腐剂

一、食品工业防腐剂的定义

为了防止各种加工食品、水果和蔬菜等腐败变质，可以根据具体情况使用物理方法或化学方法来防腐。化学方法是使用化学物质来抑制微生物的生长或杀灭这些微生物，这些化学物质即为防腐剂。

防腐剂可以有广义和狭义之不同：狭义的防腐剂主要指山梨酸、苯甲酸等直接加入食品中的化学物质；广义的防腐剂除包括狭义防腐剂所指的化学物质外，还包括那些通常认为是调料而具有防腐作用的物质，如食盐、醋等，以及那些通常不直接加入食品，而在食品贮藏过程中应用的消毒剂和防霉剂等。作为食品添加剂应用的防腐剂是指为防止食品腐败、变质、延长食品保存

期、抑制食品中微生物繁殖的物质，但食品中具有同样作用的调味品如食盐、糖、醋、香辛料等不包括在内。作为食品容器消毒灭菌的消毒剂亦不在此列。

国外用于食品的防腐剂，美国约有 50 种，日本约 40 种。我国允许使用的防腐剂为 32 种。

二、食品工业防腐剂的作用机理及防腐原理

1. 食品工业防腐剂的作用机理

食品在一般的自然环境中，因微生物的作用将失去原有的营养价值、组织性状以及色、香、味，变成不符合卫生要求的食品。食品防腐剂是指为食品防腐和食品加工、储运的需要，加入食品中的化学合成物质或天然物质。它能防止食品因微生物引起的腐败变质，使食品在一般的自然环境中具有一定的保存期。

在现代食物加工中，只有具有相当的保藏食品能力才有可能适应消费者的需求，所以，食品都必须使用适当的防腐技术。食品防腐剂的用途，广义地说，就是减少、避免人类的食品中毒。狭义地说，是防止微生物作用而阻止食品腐败的有效措施之一。

传统研究认为，食品防腐剂的作用机理主要表现在如下三个方面：

- ① 作用于细胞壁和细胞膜系统；
- ② 作用于遗传物质或遗传微粒结构；
- ③ 作用于酶或功能蛋白。

近年来，人们进一步研究发现，防腐剂主要是抑制微生物的呼吸作用，不同的抗菌剂的抗菌效力也存在差异。目前，食品防腐剂的防腐机理仍在研究之中。

食品防腐剂的用量逐年增加，如美国 20 世纪 80 年代以来的年增长率约 3.0%。山梨酸及其盐类的应用越来越广。在日本所用的防腐剂中，苯甲酸钠仅占约 3%，山梨酸及山梨酸钾已高达 90% 以上。新近开发的富马酸二甲酯用于面包防霉的效果大大优于丙酸钙。此外，人们还正在研究从天然的香辛料植物中提制具有防腐作用的物质用作食品防腐剂。

2. 食品工业防腐剂的防腐原理

食品防腐剂的防腐原理大致有如下三种：

- ① 干扰微生物的酶系，破坏其正常的新陈代谢，抑制酶的活性；
- ② 使微生物的蛋白质凝固和变性，干扰其生存和繁殖；
- ③ 改变细胞浆膜的渗透性，使其体内的酶和代谢产物溢出导致其失去活力。

防腐剂的安全系数，一直深受人们关注。根据食品添加剂的定义和管理规定，食品防腐剂的生产都需要经过严格的评价和毒性试验，在确认对身体没有安全隐患后才能被允许使用，然后在此试验的基础上，制定出防腐剂的一个安全使用范围，在此范围内，正确使用食品防腐剂对身体不会造成危害。

根据其防腐剂原理可以看出，防腐剂只是起到抑制细菌作用，而将细菌杀死的功效却是微乎其微。由于部分企业对食品防腐剂缺乏正确的认识，认为添得越多，其食品保质期就会越长，从而导致防腐剂超标。实际上，能抑制细菌不能杀细菌的防腐剂是需要与食品原料和清洁生产配合，才能达到食品的保质期效果。

三、食品工业防腐剂的作用、特点及危害性

1. 食品工业防腐剂的作用

食品防腐剂可以有效地解决食品在加工、储存过程中因微生物“侵袭”而变质的问题，使食品在一般的自然环境中具有一定的保存期。

- ① 能使微生物的蛋白质凝固或变性，从而干扰其生长和繁殖。

② 防腐剂对微生物细胞壁、细胞膜产生作用。由于能破坏或损伤细胞壁，或能干扰细胞壁合成的机理，致使胞内物质外泄，或影响与膜有关的呼吸链电子传递系统，从而具有抗微生物的作用。