

## 防止克霉唑软膏长菌的方法

刘贤英 林文红 黄俊明 王淑卿

(广东顺德顺峰药业有限公司, 顺德 528300)

我厂生产的克霉唑软膏92年前因未能解决软膏的防腐作用, 导致大批退货。为解决此生产技术难题, 我们对克霉唑的生产工艺、生产环境、包装灭菌, 特别是防腐剂的选用等影响产品防腐效果的各种因素进行了探讨。

### 1 生产工艺:

对克霉唑软膏的配方、工艺进行筛选、调整, 特别是筛去可降低尼泊金乙酯的抑菌作用的吐温类作乳化剂, 但效果不理想。

### 2 生产环境及包装灭菌:

我厂生产软膏的车间, 乳化、分装间均达到10万级洁净度(现按92年版GMP要求改为1万级)。为进一步确保生产环境洁净, 我们定期对各生产间进行放碟做细菌培养以作监督。同时对分装用的塑料管子, 在使用前一晚用丙二醇蒸灭菌过夜; 并改用铝管包装, 均不能解决难题。

### 3 防腐剂的选择:

防腐剂是否能成功地保护制剂不受细菌损坏取决于很多因素。我们选用①0.2%尼泊金乙酯, ②0.1%尼泊金乙酯+0.1%尼泊金丁酯, ③0.1%尼泊金乙酯+0.3%苯甲酸, ④对氯间二甲苯酚, ⑤山

梨酸, ⑥醋酸洗必泰等六组防腐剂, 基质选择3种不同乳化剂或油相成分, 同时做对照试样, 样品经接种微生物进行细菌培养及留样观察试验, 结果证明加醋酸洗必泰作防腐剂的产品可保持2.5年以上不长菌斑。

### 4 讨论:

4.1 克霉唑本身为杀霉菌药, 醋酸洗必泰对霉菌的抑杀活性较其对其他革兰氏细菌的抑杀活性差, 但却能在克霉唑软膏中起到防止长菌的作用, 说明引起产品长菌斑的可能不是霉菌, 应为其其他细菌。

4.2 醋酸洗必泰对革兰氏阴性、阳性细菌均有较强的抑杀作用, 特别对后者作用更强, 广泛用作消毒剂和防腐剂, 其对细菌低浓度有抑制作用, 用于防腐抗菌的常规浓度有快速杀菌作用, 其MIC一般范围为1~10 $\mu$ g/ml, 故用其作软膏防腐剂可快速杀菌而起到防腐作用。

4.3 自从使用醋酸洗必泰作克霉唑软膏防腐剂2.5年以来, 从未出现过长菌退货现象, 解决了生产难题。至于醋酸洗必泰是否都适宜作所有软膏的防腐剂则应进一步进行探讨。