

## بررسی قدرت اثر مواد محافظ ضد میکربی در منتخبی از قطره های چشمی

دکتر فاطمه کمال\* - دکتر احمد دلسوز بحری

### خلاصه

قدرت اثر سه ماده محافظ ضد میکربی نیپاسپت، بنزالکانیم کلراید و تیمرسال در شش نوع قطره چشمی مورد مصرف در مقابل دو میکروارگانسیم پسودوموناس آئروژینوزا و استافیلوکوکوس ارئوس مورد بررسی قرار گرفت نتیجه نشان داد که نیپاسپت با غلظت ۰/۰۷٪ در قطره های آتروپین و نفازولین موثر بوده ولی سرعت عمل مطلوب را نداشته است این ماده در قطره سولفاستامید ۱۰٪ اثر ضد میکربی ضعیفی را داشته است بنزالکانیم کلراید با غلظت ۰/۰۲٪ در قطره بتامتازن دارای قدرت و سرعت عمل خیلی خوب بود. بنزالکانیم کلراید همراه با دی سدیم ادنات در قطره فلئورومتولن نیز دارای اثر خیلی مناسب بوده است تیمرسال همراه با دی سدیم یا ادنات در قطره سولفاستامید نیز دارای اثر ضد میکربی نسبتاً خوبی است ولی سرعت عمل دلخواه را ندارد.

بدین ترتیب احتمال آلوده شدن قطره های چشمی بخصوص در موقع مصرف وجود داشته و رعایت احتیاطات لازم برای نگهداری و مصرف آنها الزامی میباشد.

\* - دانشکده داروسازی - دانشگاه تهران.

### مقدمه

قطره های چشمی فرآورده هایی هستند استریل و عاری از ذرات خارجی که برای چکانیدن در چشم مورد استعمال دارند. قطره های چشمی که در ظرف multiple-dose (دسته بندی میگردند میبایستی علاوه بر اینکه بطور استریل تهیه میشوند دارای خصوصاتی نیز باشند که در تمام مدت نگهداری و همچنین در زمان استعمال استریلیتی خود را حفظ نمایند تا چنانچه میکروارگانسیم هایی در ضمن مصرف در قطره ها وارد شدند آنها را کشته و قطره ها مجدداً "استریلیتی خود را بازیابند (Self-sterilization).

در گزارشی که بوسیله Klein و همکارانش (۵) داده شده کراتیت های شدید ناشی از پسودوموناس آئروژینوزا که در اثر چکانیدن قطره پنیسیلین بداخل چشم بعد از آسیب های سطحی حاصل شده بود و همچنین ۴ مورد التهاب داخل چشم که در نتیجه ریختن محلول پروتئین سیلورتانات بعد از عمل آب مروارید اتفاق افتاده بود اشاره شده است و از آب مقطری که برای تهیه این محلولها بکار

و ارگانسیم های زنده می‌توانند از طریق خراشیدگی‌ها به استرمای (stroma) قرنیه راه یابند در آنجا بقایای جزئی مواد ضد میکروبی بوسیله بافت‌ها خنثی شده و میکروارگانسیم‌ها محیط کشت خیلی مناسبی برای رشد سریع پیدا نموده و بداخل قرنیه و قسمت قدامی چشم انتشار می‌یابند. باین جهت ماده و یا مواد محافظ ضد میکروبی که مورد استفاده قرار می‌گیرند باید دارای قدرت اثر سریع بوده و بتوانند در زمان کوتاهی سبب از بین بردن میکروارگانسیم‌های که بطور اتفاقی در قطره وارد شده اند بگردند (۹ و ۱۱ و ۱۲). باین منظور مطالعات زیادی در روی قدرت اثر و همچنین سرعت اثر مواد محافظ ضد میکروبی مختلف با غلظت‌های متفاوت و همچنین اثرات آن در چشم انجام گردیده است (۶، ۷، ۱۳، ۱۴، ۱۵ و ۱۶) با وجود این انتخاب مواد محافظ ضد میکروبی مناسب و موثر در فرمولاسیون تعدادی از قطره‌های چشمی دشوار بوده و در بسیاری از موارد با عدم موفقیت روبرو می‌باشد.

باتوجه به نکات فوق مطالعات زیر در روی منتهی از قطره‌های چشمی مورد مصرف در ایران بعمل آمد تا به قدرت و سرعت عمل ضد میکروبی مواد محافظ بکار برده شده در آنها آگاهی حاصل شود.

#### بخش تجربی\*

برای بررسی قدرت اثر مواد محافظ ضد میکروبی بکار برده شده در قطره‌های چشمی نمونه‌های زیر مورد آزمایش قرار گرفتند\*\*:

- ۱- قطره Atropine sulfate با ۰/۰۷ % نیپاسپت\*\*\* بعنوان محافظ ضد میکروبی.
- ۲- قطره Naphazoline hydrochloride با ۰/۰۷ % نیپاسپت\*\*\* بعنوان محافظ ضد میکروبی.
- ۳- قطره Betamethazone disodium phosphate با ۰/۰۲ % بنزالکانیم کلراید بعنوان محافظ ضد میکروبی.
- ۴- قطره Sodium sulfacetamide با

رفته بود اشربشیاکلی و استریپتوکوکوک غیر همولیتیک جدا گردید. در این گزارش از آلودگی‌های ویروسی که بوسیله قطره‌های چشمی انتقال یافته بودند و همچنین ۱۸ مورد عفونت پیوسیانیکی که ۵ مورد آن توسط قطره‌های چشمی آلوده صورت گرفته بود نام برده شده است. از آنجائیکه پسودوموناس آئروژینوزا جزو فلور طبیعی پوست انسان می‌باشد آلودگی می‌تواند از طریق پزشک، پرستار، بیمار و یا هوا نیز منتقل گردد.

محلول‌های چشمی آلوده در مطب پزشکان، درمانگاه‌های چشم پزشکی، بیمارستانها، بهداری کارخانجات یافت شده‌اند و میکروبی که غالباً بعنوان آلوده کننده مشاهده شده پسودوموناس آئروژینوزا و محلولی که اغلب بصورت آلوده مشاهده شده محلول سدیم فلورورسئین بوده است. البته بروز آلودگی با سایر میکروارگانسیم‌ها نیز امکان پذیر می‌باشد.

محلول‌های استریل چشمی که در یک ظرف برای چند بار مصرف (multiple-dose) تهیه شده‌اند ممکن است بطرق مختلف آلوده شوند مگر اینکه با دقت مورد استعمال قرار گیرند. بعنوان مثال اگر ظرف قطره چکان‌دار به کار برده شود نوک قطره چکان موقعیکه از ظرف خارج شده است ممکن است با سطح میز و یا قفسه دارو تماس پیدا کند و یا در اثر تماس با پلکها و یا مژه‌های بیمار در هنگام مصرف آلوده شود و چنانچه از ظرف قطره چکان سرخود استفاده شود نوک قطره چکان می‌تواند در تماس با مژه‌ها، و یا لبه‌های سر ظرف موقعیکه برای مصرف دارو برداشته شده و روی میز، یا قفسه دارو قرار می‌گیرد و یا با انگشتان تماس پیدا میکند آلوده شود و هنگامی که پس از مصرف دارو و سرپوش ظرف به محل اولیه خود برگردانده میشود لبه‌های آلوده آن در اثر تماس با قطره چکان سبب آلوده شدن آن گردد بنابراین افزودن مواد محافظ ضد میکروبی (antimicrobial preservative) باینگونه از فرآورده‌ها ضرورت پیدا میکند. یک محلول چشمی ممکن است دارای موثرترین ماده محافظ ضد میکروبی شناخته شده باشد ولی در فاصله یک مصرف تا مصرف بعدی محلول آلوده شده فرصت کافی نباشد که تمام ارگانسیم‌ها کشته شوند

\* در تمام آزمایشهای شرح داده شده استریل بودن مواد، محیط‌ها، وسایل لازم و همچنین انجام آزمایشها در شرایط آسپتیک از اصول کار بوده و بنابراین از اشاره مکرر بآن خودداری شده است.  
\*\* مطالعات جنبه تحقیقاتی داشته و ذکر نام کارخانجات سازنده ضرورتی ندارد.  
\*\*\* Nipasept مخلوطی از استرهای متیل، پروپیل و اتیل پاراهیدراکسی بنزوئیک اسید می‌باشد.

۰/۰۷% نیپاسپت بعنوان محافظ ضد میکربی .

۵ - قطره ۱۰% Sodium sulfacetamide یا Thimerosal ۰/۰۵% و Disodium edetate (مقدار آن از طرف کارخانه سازنده داده نشده است) بعنوان مواد محافظ ضد میکربی .

۶ - قطره ۱/۰% Fluorometholone با بنز-آلکانیم کلراید و Disodium edetate (مقادیر آنها از طرف کارخانه سازنده داده نشده است) بعنوان مواد محافظ ضد میکربی .

تذکر - نسبتهای ذکر شده وزن در حجم (W/V)

میباشند .

روش کار - قبل از انجام مطالعات آزمایشهای لازم جهت کنترل استریل بودن قطره های مورد آزمایش در روی هر یک از آنها بروشهای داده شده در USP (۱۷) انجام گردید تا به عدم وجود آلودگی قبلی در آنها اطمینان حاصل شود . سپس آزمایشهای لازم بر اساس روشهای داده شده در USP (۱۷) و BP (۲) و با دادن تغییرات لازم در آنها بشرح زیر انجام شد .

ابتدا از کشت ۲۴ ساعته هر یک از ارگانیسیم های استافیلوکوکوس رثوس (P-۶۵۳۸ ATCC\*) و پسودوموناس آئروزیبنوزا (سوش محلی) سوسپانسیونهای در محلول سدیم کلراید ۰/۹% استریل تهیه میگردد طوری که غلظت میکربی در هر میلی لیتر آن در حدود ۱۰۰ میلیون باشد . سپس سه حجم معینی از هر یک از قطره ها مقدار معینی از هر یک از سوسپانسیونهای میکربی بطور جداگانه اضافه و مخلوط کرده بطوریکه هر میلی لیتر هر یک از قطره ها با حدود یک میلیون میکروارگانیسیم آلوده شده باشد . بلافاصله در زمان صفر ( عملاً " در حدود ۱۰ - ۱۵ ثانیه بطول میانجامد ) و سپس بعد از ۲۴، ۴۸ و ۷۲، ۱۴۰، ۲۱ و ۲۸ روز نمونه ای از هر یک از قطره های آلوده شده برداشته و تعداد میکروارگانیسیم هایی که هنوز زنده مانده بودند به ترتیب زیر شمارش گردید :

در مورد قطره های نفازولین و آتروپین نمونه برداشت شده با محلول سدیم کلراید ۰/۹% استریل بطور سریال رقیق گردید و با رقتهای مناسب از آنها شمارش کلنی ها در پلیت

در محیط سوی بین کازئین دایجست آگار\*\* انجام شد و تعداد ارگانیسیم های زنده مانده در هر میلی لیتر از قطره ها در هر زمان مشخص گردید . نتایج در جدولهای شماره ۱ و ۲ مندرج است .

در مورد قطره های فلوئورومتولون و بتامتازن نمونه برداشت شده ابتدا با محلول LTB استریل لسیتین تنوعین با فریبافرمول : لسیتین ۲/۲۲۲ گرم ، تنوعین ۱۵/۸۸۰ میلی لیتر و محلول بافر پتاسیم فسفات با USP ۷/۲PH (۱۷) مقدار کافی تا ۱۰۰۰ میلی لیتر مخلوط و رقیق گردید و رقتهای بعدی با محلول سدیم کلراید ۰/۹% استریل فراهم شد .

شمارش کلنی ها در پلیت و در محیط سوی بین کازئین دایجست آگار انجام گردید . نتایج در جدول های ۳ و ۴ نشان داده شده است .

قدرت اثر غیر فعال کنندگی LTB بر روی بنز-آلکانیم کلراید بدین ترتیب با اثبات رسید که ۱ میلی لیتر از هر یک از قطره های بتامتازون و فلوئورومتولون را با ۹ میلی لیتر LTB مخلوط کرده آنگاه هر یک از آنها با مقدار معینی از سوسپانسیون میکربی هر یک از ارگانیسیم ها بطور جداگانه آلوده گردید . بلافاصله و همچنین پس از نیم ساعت مجاورت شمارش تعداد کلنی ها در پلیت و در محیط سوی بین کازئین دایجست آگار انجام شد . نتیجه نشان داد که ارگانیسیم های زنده مانده و بازیافته شده در حدود تعداد اولیه بوده است .

لازم بتذکر است که برای خنثی کردن اثر بنز-آلکانیم کلراید چند فرمول مختلف مورد بررسی قرار گرفت و فرمولی که در اینجا ذکر شده است بیشترین قدرت را برای خنثی کردن اثر ضد میکربی این ماده دارا بوده است .

در مورد دو نوع قطره سولفاستامید نمونه های برداشت شده با محلول سدیم کلراید ۰/۹% استریل بحد کافی رقیق گردید . سپس ارگانیسیم های موجود در آن بروش صاف کردن با غشاء membrane filtration در روی صافیهای غشائی با قطر منافذ ۰/۴۵ میکرومتر در دستگاه صاف کننده در خلا\*\*\* جمع آوری و صافی را دوباره هر بار با ۱۰۰ میلی لیتر از محلول شستشوی A شسته و با کشت در

\*\* - محیط Trypticase soy Agar از کارخانجات BBL یا Difco از نمایندگی های موجود در داخل کشور خریداری شد .  
\*\*\* - Filter Holder از جنس پیرکس به ظرفیت ۲۵۰ میلی لیتر و برای نگهداری صافیهای به قطر ۴۷ میلیمتر و بقطر منافذ ۰/۴۵ میکرومتر از کارخانه Millipore

محیط سوی بین کازئین دایجست آگار برای صافیه‌های غشائی (۴) و شمارش تعداد کلنی‌ها تعداد ارگانسیم‌های زنده مانده در هر زمان مشخص گردید. نتایج در جدولهای ۵ و ۶ نشان داده شده است.

مطالعات بیشتر در روی این دو قطره با دو میکرو-ارگانسیم اشریشیاکلی (سوش محلی) و استافیلوکوکوس-ایپیدرمیدیس (ATCC 12228) به ترتیبی که در بالا ذکر گردید انجام شد. نتایج در جدولهای ۷ و ۸ نشان داده شده است.

همچنین یک نمونه قطره سولفاستامید ۱۰٪ بدون ماده محافظ ضد میکربی در آزمایشگاه تهیه گردید و آزمایشهای لازم با دو میکروارگانسیم پseudomonas آئروژینا-سوزاوا استافیلوکوکوس ارغوس به ترتیبی که در بالا شرح داده شده انجام گردید. نتیجه در جدول شماره ۹ گزارش شده است.

تذکر - همراه با هر یک از آزمایشها از سوسپانسیون میکربی تهیه شده برای آن آزمایش شمارش تعداد کلنی‌ها در پلیت انجام و تعداد ارگانسیم‌های موجود در هر میلی لیتر قطره آلوده شده از روی آن محاسبه شده است.

بحسب - بنا بر روش داده شده در USP (۱۷) در مورد این دو میکروارگانسیم، ماده محافظ ضد میکربی در یک قطره چشمی وقتی میتواند موثر شناخته شود که پس از آلوده نمودن نمونه‌ای از فرآورده با تعداد تقریبی  $1 \times 10^5$  تا  $1 \times 10^6$  میکروارگانسیم در هر میلی لیتر بتواند پس از ۱۴ روز آنها را به کمتر از ۱/۱٪ تعداد اولیه کاهش دهد و پس از آن نیز تا ۲۸ روز تعداد میکروارگانسیم‌ها نسبت به چهاردهمین روز ثابت مانده و یا اینکه کاهش یافته باشند.

این روش ارزشیابی مواد محافظ ضد میکربی در فرآورده‌های چشمی که بایستی چنانچه در ضمن مصرف با میکروارگانسیم‌ها آلوده میگردند بتوانند بسرعت سبب انهدام آنها شده و در فاصله زمان کوتاهی که مجدداً مورد استعمال قرار میگیرند استریل باشند، چندان قابل اطمینان نیست زیرا نمیتواند وضعیت استریل بودن قطره را در زمان کوتاه که معمولاً ۳-۱ ساعت میباشد مشخص نماید.

محققین دیگر نیز در مورد عدم کفایت این روش برای ارزشیابی این گروه از فرآورده‌ها اظهار نظر نموده و حتی پیشنهاد نموده‌اند که در این موارد نمونه برداری بعد از ۳۰ دقیقه و چهار ساعت نیز باید انجام شود تا پی

سرعت عمل ماده محافظ ضد میکربی برده شود (۶). بنا بر استانداردهای داده شده در فارماکوپه انگلستان (۲)، در مورد قطره‌های چشمی چنانچه نمونه‌ای از فرآورده را با هر یک از دو میکروارگانسیم ذکر شده در بالا طوری آلوده نمایند که در هر میلی لیتر آن تقریباً  $1 \times 10^6$  میکروارگانسیم وجود داشته باشد، قدرت ماده محافظ ضد میکربی در فرآورده باید بقدری باشد که پس از ۶ ساعت مجاورت با آن بتواند تعداد میکروارگانسیم‌ها را به کمتر از  $10^3$  کاهش داده و پس از ۲۴ ساعت هیچگونه میکروارگانسیم زنده‌ای در آن یافت نشود.

بالاخره اکثر محققین عقیده دارند که ماده محافظ ضد میکربی مناسب برای فرآورده‌های چشمی باید دارای چنان قدرتی باشد که بتواند آنرا در مدت کمتر از یک ساعت مجدداً استریل نماید (۱۱ و ۱۰).

با توجه به مطالب بالا قدرت اثر نیپاسپست در فرمولاسیون دو قطره نفازولین و آتروپین جدولهای شماره ۱ و ۲ میتواند بعنوان یک ماده محافظ مناسب بشمار آید ولی با توجه به نظر اکثر محققین که اثر سریعی در حدود یک ساعت را انتظار دارند نمیتواند مطلوب باشد.

در مورد قطره فلورورومتولون همراه با بنزالکانیم کلراید و دی سدیم ادتات و قطره بتامتازن همراه با بنزالکانیم کلراید ۰۲/۰۵٪ هر دو این قطره‌ها در فاصله یک ساعت پس از مجاورت با دو میکروارگانسیم مورد آزمایش قادر به انهدام آنها بوده و توانسته‌اند قطره‌ها را مجدداً بصورت استریل درآورند و بنزالکانیم کلراید همراه با دی سدیم ادتات و یا به تنهایی در فرمولاسیون این قطره‌ها کاملاً موثر بوده است.

استفاده از بنزالکانیم کلراید در قطره‌های چشمی که با فرمولاسیون آن ناسازگاری نداشته باشد مورد مطالعه زیاد قرار گرفته است و بخصوص قدرت اثر آنرا در روی pseudomonas آئروژینوزا بررسی کرده‌اند. در اکثر کتابهای رسمی مصرف آنرا با غلظت ۰۱/۰۵٪ پیشنهاد نموده‌اند اما معتقدند که با این غلظت اثر آن در روی بعضی از گونه‌های pseudomonas آئروژینوزا مشکوک میباشد و با غلظتهایی که به بافتهای چشمی صدمه نمیرسانند در مقابل بعضی از سوسپانسیون‌های این باکتری بی اثر است (۱۱ و ۱۲).

در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۶۳ انجام شد و در آنجا ۲۲

ملاحظه می‌شود و این قطره‌ها علاوه بر اثر نامطلوبی که می‌توانند برای مصرف کننده داشته باشند خود در معرض تخریب بتوسط میکروارگانیسم‌ها نیز می‌باشند. در آزمایش دیگری که بر روی یک نمونه قطره سولفاستامید ۱۰٪ بدون محافظ ضد میکربی بعمل آمد، جدول شماره ۹، ملاحظه شد که قدرت اثر سولفاستامید بخودی خود نیز تا حدودی مشابه این قطره‌ها که حاوی مواد محافظ ضد میکربی ذکر شده در قبل بوده‌اند می‌باشد و در حقیقت وجود و عدم این مواد در این قطره‌ها تقریباً "یکسان" بوده است.

در Martindale (۸) در مورد استفاده از پارابن‌ها بعنوان مواد محافظ ضد میکربی برای قطره‌های سولفاستامید ذکر شده است ولی استفاده از فنیل مرکوریک نیترات را بردیگر مواد محافظ ضد میکربی ترجیح داده‌است. استرهای پاراهیدراکسی بنزئیک اسید اصولاً "باکتریسیدهای مناسبی برای محلولهای تزریقی و چشمی نمی‌باشند و اثرشان برضد قارچها، کپکها و مخمرها خوب بوده اما فعالیت کمتری برضد باکتریها دارند. مخلوط متیل و پروپیل پارابن به نسبت ۱ به ۲ در غلظت ۰/۵٪ برضد پ سودوموناس آئروژینوزا، اثر باکتریواستاتیک داشته و بمنظور سیدن به فعالیت باکتریسیدی که بتواند در مدت ۳۰ دقیقه در حرارت محیط موثر باشد احتیاج به ترکیبی با غلظت ۰/۲٪ می‌باشد که در این غلظت باعث تحریک چشم می‌گردد.

آزمایشهای انجام شده در این تحقیقات با چند سوش محلی از پ سودوموناس آئروژینوزا انجام گرفت که هیچکدام از مقاومت زیاد برخوردار نبودند و سپس یکی از آنها جهت ادامه و تکمیل کارهای عملی بکار برده شد. متأسفانه در زمان انجام این مطالعات تهیه سوش استاندارد لازم که دارای مقاومت زیاد و پیش بینی شده باشد میسر نبوده است. با توجه باین نکته چنانچه قسمتی از بررسی‌ها که مربوط به این باکتری می‌باشد با سوشهای مناسب انجام شود قدرت اثر مواد محافظ ضد میکربی در مقابل این میکروارگانیسم بهتر روشن خواهد شد.

نتیجه - ۱- اضافه نموده مواد محافظ ضد میکربی به قطره‌های چشمی که در ظروف برای چند بار مصرف (multiple-dose) تهیه و بسته بندی می‌گردند ضروری و انتخاب ماده یا مخلوطی از مواد محافظ ضد میکربی که در مورد هر قطره بکار برده میشود بایستی براساس خصوصیات

این ماده با غلظت ۱:۵۰۰۰ دارای سریعترین اثر در برابر پ سودوموناس آئروژینوزا و حتی گونه‌های مقاوم آن می‌باشد ولی بنظر میرسد که این غلظت بالاترین غلظتی است که بایستی در محلولهای چشمی بکار برده شود زیرا که چنین محلولهایی بچشم صدمه میرسانند (Riegelman و همکاران ۱۶).

با غلظت ۱:۳۵۰۰ ایجاد تغییرات قابل برگشت در ملتحمه و با غلظت ۱:۲۰۰۰ یا بیشتر اگر بطور مکرر مورد استفاده قرار گیرد باعث دناتوره کردن پروتئین‌های قرینه و صدمه زدن غیر قابل برگشت خواهد شد (۱۱ و ۱۰).

دی سدیم ادتات ۰/۵٪ و یافن اتیل الکل ۰/۴٪ با بنزالکانیم کلراید دارای اثر Sinergism بوده و سرعت عمل کشندگی را بر روی میکروارگانیسم‌ها افزایش میدهد. طی مطالعات انجام شده، ملاحظه گردیده است که حتی بعضی از سوشهای پ سودوموناس آئروژینوزا که در مقابل ۲۰۰۰ PPM از بنزالکانیم کلراید مقاوم بوده‌اند در مقابل بنز - آلکانیم کلراید همراه با دی سدیم ادتات بخوبی کشته شده‌اند (۱۵ و ۱۰).

در مورد قطره‌های سولفاستامیدی با ۰/۰۷٪ نیپاسپت و دیگری با ۰/۰۵٪ تیمروسال و دی سدیم ادتات بعنوان مواد محافظ ضد میکربی، بطوریکه در جدولهای شماره ۵ و ۶ ملاحظه میشود پ سودوموناس آئروژینوزا در هر دو مورد بلافاصله از بین رفته است بطوریکه در زمان صفر که عملاً "در حدود ۱۰ - ۱۵ ثانیه از مجاورت میکروارگانیسم‌ها با قطره میگذشت تعداد آنها به ترتیب به ۰/۰۲۷٪ و ۰/۰۴۱٪ کاهش یافته است ولی استافیلوکوکوس ارئوس به ترتیب بعد از ۲۴ ساعت به ۰/۰۰۲٪ و در مورد قطره دوم بعد از ۶ ساعت به ۰/۰۰۳٪ کاهش یافته است. این ارقام از نظر فارماکوپه امریکا قابل قبول است ولی از نظر فارماکوپه انگلستان در مورد قطره اول قابل قبول نمی‌باشد. با توجه باینکه تعداد زیادی از میکروارگانیسم‌ها به ترتیب ۲۷/۵۰۰٪ و ۲۶/۹۲۳٪ بعد از یکساعت قابل بازیابی بوده‌اند نمیتوان آنها را قطره‌های مناسبی تلقی نمود. برای مطالعه بیشتر آزمایشهای لازم با دو میکروارگانیسم استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس و اشیریشیاکلی انجام گردید و بطوریکه در جدولهای ۷ و ۸ ملاحظه میشود بخوبی قدرت اثر بطئی مواد محافظ ضد میکربی در مجاورت سولفاستامید در این قطره‌ها

ماده موثره و سایر مواد افزودنی موجود در آن قطره پس از مطالعات لازم انجام شود تا تداخلات و ناسازگاریهای ممکن از میان برداشته شود و مواد محافظ ضد میکربی بتوانند بخوبی قدرت خود را اعمال نمایند. همچنین آزمایشهای میکروبیولوژیکی جهت کفایت قدرت اثر این مواد در شرایط فرمولاسیون و ظروف و سرهای انتخاب شده برای بسته بندی آنها انجام و قدرت اثر این مواد باثبات برسد.

۲- نظر باینکه تمام مواد محافظ ضد میکربی موجود با غلظتهایی که به بافتهای چشم آسیب نمیرسانند کم و بیش نمیتوانند بر روی تمام میکروارگانیزم ها و بخصوص بعضی از سوشهای مقاوم پseudomonas آئروژینوزا موثر باشند احتمال آلوده شدن قطره ها در موقع باز شدن سر ظروف و در ضمن مصرف وجود دارد. بدین جهت بایستی به مصرف کننده

روش صحیح استفاده از قطره های چشمی تذکر داده شود. ۳- برای مصرف قطره های چشمی تاریخ انقضای مصرف بمدت تقریباً "یکماه از زمانی که سر ظروف باز میگردد در نظر گرفته شود. و بنا به توصیه BPC (۳) این مسئله در مورد مصرف دارو در منازل بوده و بایستی توجه شود که در بیمارستانها وقتی که دارو در بخشها مورد استعمال قرار میگیرد این زمان به یک هفته کاهش یافته و همچنین از یک قطره برای یک چشم یک بیمار استفاده شود. در مورد بیماران سرپایی، قطره ها در درمانگاهها بایستی پس از یک روز که از باز شدن سر آنها گذشت باقی مانده آن دو ریخته شود زیرا امکان آلوده شدن قطره ها در بیمارستان ها و در درمانگاهها بیشتر بوده و آلودگی ممکن است از یک بیمار به بیماران دیگر انتقال یابد.

جدول شماره ۱ - قدرت اثر نیپاسپت در قطره نفازولین در برابر پseudomonas آئروژینوزا و استافیلوکوکوس ارئوس

زمان	پseudomonas آئروژینوزا در $1 \times 10^6$ میلی لیتر قطره		استافیلوکوکوس ارئوس در $1/64 \times 10^6$ میلی لیتر قطره	
	تعداد میکروارگانیزم های باز یافته	%	تعداد میکروارگانیزم های باز یافته	%
ساعت	$8 \times 10^5$	۸۰	$1/6 \times 10^6$	۹۷/۵۶۰
" ۱	$2/5 \times 10^2$	۰/۰۲۵	$4 \times 10^5$	۲۴/۳۹۰
" ۲	۰	۰	$4/7 \times 10^3$	۲/۸۶۴
" ۳	۰	۰	$4 \times 10^1$	۰/۰۰۲
" ۶	۰	۰	۰	۰
" ۲۴	۰	۰	۰	۰
" ۴۸	۰	۰	۰	۰
۷ روز	۰	۰	۰	۰
" ۱۴	۰	۰	۰	۰
" ۲۱	۰	۰	۰	۰
" ۲۸	۰	۰	۰	۰

جدول شماره ۲ - قدرت اثر نیپاسیت در قطره آتروپین در برابر پسودوموناس آتروپینوزا  
و استافیلوکوکوس ارتوس

استافیلوکوکوس ارتوس		پسودوموناس آتروپینوزا		زمان
%	تعداد میکروارگانیسم های باز یافته	%	تعداد میکروارگانیسم های باز یافته	
۳۳/۰۰۳	۳ × ۱۰ <sup>۵</sup>	۴۴/۹۱۰	۷/۵ × ۱۰ <sup>۵</sup>	۵ ساعت
۱۶/۵۰۱	۱/۵ × ۱۰ <sup>۵</sup>	۰/۰۱۲	۲/۱ × ۱۰ <sup>۲</sup>	" ۱
۰/۴۴۰	۴ × ۱۰ <sup>۳</sup>	۰	۰	" ۳
۰/۰۰۷	۷ × ۱۰ <sup>۱</sup>	۰	۰	" ۶
۰/۰۰۳	۳ × ۱۰ <sup>۱</sup>	۰	۰	" ۲۴
۰	۰	۰	۰	" ۴۸
۰	۰	۰	۰	۷ روز
۰	۰	۰	۰	" ۱۴
۰	۰	۰	۰	" ۲۱
۰	۰	۰	۰	" ۲۸

دکتر کمال و دکتر دلسوز بحری - بررسی قدرت اثر مواد محافظ ضد میکروبی ...

جدول شماره ۳ - قدرت اثر بنزآلکانیم کلراید همراه با دی سدیم ادنات در قطره فلوئورومتولون در برابر پ سودوموناس آکروئیتوزا و استافیلوکوکوس ارت...

استافیلوکوکوس ارتوس		پ سودوموناس آکروئیتوزا		زمان
%	تعداد میکروارگانسیم های باز یافته	%	تعداد میکروارگانسیم های باز یافته	
۱۰۰	۱ × ۱۰ <sup>۶</sup>	۷/۰۸۶	۹ × ۱۰ <sup>۴</sup>	۵ ساعت
۰/۰۰۱	۱ × ۱۰ <sup>۱</sup>	۰	۰	" ۱
۰	۰	۰	۰	" ۳
۰	۰	۰	۰	" ۶
۰	۰	۰	۰	" ۲۴
۰	۰	۰	۰	" ۴۸
۰	۰	۰	۰	۷ روز
۰	۰	۰	۰	" ۱۴
۰	۰	۰	۰	" ۲۱
۰	۰	۰	۰	" ۲۸



جدول شماره ۴ - قدرت اثر بنزآلکانیم کلراید در قطره بتا متازن در برابر پ سود و مونس  
آرئوزینوزا و استافیلوکوکوس ارئوس

استافیلوکوکوس ارئوس ۹/۰۹ × ۱۰ <sup>۵</sup> در میلی لیتر قطره		پ سود و مونس آرئوزینوزا ۲/۱۸ × ۱۰ <sup>۶</sup> در میلی لیتر قطره		زمان
%	تعداد میکروارگانسیم های باز یافته	%	تعداد میکروارگانسیم های باز یافته	
۰/۰۲۲	۲ × ۱۰ <sup>۲</sup>	۰/۰۰۳	۸ × ۱۰ <sup>۱</sup>	۰ ساعت
۰	۰	۰	۰	" ۱
۰	۰	۰	۰	" ۳
۰	۰	۰	۰	" ۶
۰	۰	۰	۰	" ۲۴
۰	۰	۰	۰	" ۴۸
۰	۰	۰	۰	۷ روز
۰	۰	۰	۰	" ۱۴
۰	۰	۰	۰	" ۲۱
۰	۰	۰	۰	" ۲۸

جدول شماره ۵ - قدرت اثر نیپاسپت در قطره سولفاستامید در برابر پسودوموناس آئروژینوزا و استافیلوکوکوس ارئوس

استافیلوکوکوس ارئوس $1/6 \times 10^6$ در میلی لیتر قطره		پسودوموناس آئروژینوزا $7/2 \times 10^6$ در میلی لیتر قطره		زمان
%	تعداد میکروارگانیزم های باز یافته	%	تعداد میکروارگانیزم های باز یافته	
۷۵	$1/2 \times 10^6$	۰/۰۲۷	$2 \times 10^3$	۰ ساعت
۳۷/۵	$6 \times 10^5$	۰	۰	" ۱
۲۱/۸۷۵	$3/5 \times 10^5$	۰	۰	" ۳
۴/۹۳۷	$7/9 \times 10^4$	۰	۰	" ۶
۰/۰۰۲	$4 \times 10^1$	۰	۰	" ۲۴
۰	۰	۰	۰	" ۴۸
۰	۰	۰	۰	۷ روز
۰	۰	۰	۰	" ۱۴
۰	۰	۰	۰	" ۲۱
۰	۰	۰	۰	" ۲۸

جدول شماره ۶ - قدرت اثر تیمرسال همراه با دی سدیم ادتات در قطره سولفاستامید در برابر پسودوموناس آئروژینوزا و استافیلوکوکوس ارئوس

استافیلوکوکوس ارئوس $2/6 \times 10^6$ در میلی لیتر قطره		پسودوموناس آئروژینوزا $1 \times 10^7$ در میلی لیتر قطره		زمان
%	تعداد میکروارگانیزم های باز یافته	%	تعداد میکروارگانیزم های باز یافته	
۹۶/۱۵۳	$2/5 \times 10^6$	۰/۰۴۱	$4/1 \times 10^3$	۰ ساعت
۲۶/۹۲۳	$7 \times 10^5$	۰	۰	" ۱
۲/۳۰۷	$6 \times 10^4$	۰	۰	" ۳
۰/۰۰۳	$8 \times 10^1$	۰	۰	" ۶
۰	۰	۰	۰	" ۲۴
۰	۰	۰	۰	" ۴۸
۰	۰	۰	۰	۷ روز
۰	۰	۰	۰	" ۱۴
۰	۰	۰	۰	" ۲۱
۰	۰	۰	۰	" ۲۸

جدول شماره ۷ - قدرت اثر نیپاسیت در قطره سولفاستامید در برابر اشیشیاکلی و استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس

استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس ۱/۴۵×۱۰ <sup>۵</sup> در میلی لیتر قطره		اشیشیاکلی ۴/۵×۱۰ <sup>۵</sup> در میلی لیتر قطره		زمان
%	تعداد میکروارگانیسم های باز یافته	%	تعداد میکروارگانیسم های باز یافته	
۹۶/۵۵۱	۱/۴×۱۰ <sup>۵</sup>	۱۰۰	۴/۵×۱۰ <sup>۵</sup>	۰ ساعت
۹۶/۵۵۱	۱/۴×۱۰ <sup>۵</sup>	۳۴/۴۴۴	۱/۵۵×۱۰ <sup>۵</sup>	" ۱
۸۹/۶۵۵	۱/۳×۱۰ <sup>۵</sup>	۳۰/۸۳۷	۱/۴×۱۰ <sup>۵</sup>	" ۳
۸۹/۶۵۵	۱/۳×۱۰ <sup>۵</sup>	۹/۹۱۱	۴/۵×۱۰ <sup>۴</sup>	" ۶
۴۸/۲۷۵	۷×۱۰ <sup>۴</sup>	۰/۳۷۴	۱/۷×۱۰ <sup>۳</sup>	" ۲۴
۳۴/۴۷۲	۵×۱۰ <sup>۴</sup>	۰	۰	" ۴۸
۵/۵۱۷	۸×۱۰ <sup>۳</sup>	۰	۰	۷ روز
۴/۱۳۷	۶×۱۰ <sup>۳</sup>	۰	۰	" ۱۴
۳/۳۷۹	۴/۹×۱۰ <sup>۳</sup>	۰	۰	" ۲۱
۲/۷۵۶	۴×۱۰ <sup>۳</sup>	۰	۰	" ۲۸

جدول شماره ۸ - قدرت اثر تیمرسال همراه با دی سدیم ادتات در قطره سولفاستامید در برابر اشیشیاکلی و استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس

استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس ۵/۴۵×۱۰ <sup>۵</sup> در میلی لیتر قطره		اشیشیاکلی ۹/۳×۱۰ <sup>۵</sup> در میلی لیتر قطره		زمان
%	تعداد میکروارگانیسم های باز یافته	%	تعداد میکروارگانیسم های باز یافته	
۹۷/۲۴۷	۵/۳×۱۰ <sup>۵</sup>	۹۶/۷۷۴	۹×۱۰ <sup>۵</sup>	۰ ساعت
۱۱۰/۰۹۱	۶×۱۰ <sup>۵</sup>	۶۴/۵۱۶	۶×۱۰ <sup>۵</sup>	" ۱
۱۰۰/۹۱۷	۵/۵×۱۰ <sup>۵</sup>	۴۳/۰۱	۴×۱۰ <sup>۵</sup>	" ۳
۱۰۶/۴۲۲	۵/۸×۱۰ <sup>۵</sup>	۸/۶۰۲	۸×۱۰ <sup>۴</sup>	" ۶
۷۳/۳۹۴	۴×۱۰ <sup>۵</sup>	۰/۱۳۹	۱/۳×۱۰ <sup>۳</sup>	" ۲۴
۱۱/۰۰۹	۶×۱۰ <sup>۴</sup>	۰	۰	" ۴۸
۰/۸۲۵	۴/۵×۱۰ <sup>۳</sup>	۰	۰	۷ روز
۰/۵۵	۳×۱۰ <sup>۳</sup>	۰	۰	" ۱۴
۰/۳۸۵	۲/۱×۱۰ <sup>۳</sup>	۰	۰	" ۲۱
۰/۲۷۵	۱/۵×۱۰ <sup>۳</sup>	۰	۰	" ۲۸

جدول شماره ۹ - قدرت اثر سولفاستامید در برابر پسودوموناس آئروژینوزا و استافیلوکوکوس ارئوس

استافیلوکوکوس ارئوس $10^6 \times 1/1$ در میلی لیتر قطره		پسودوموناس آئروژینوزا $10^7 \times 1$ در میلی لیتر قطره		زمان
%	تعداد میکروارگانسیم های باز یافته	%	تعداد میکروارگانسیم های باز یافته	
۱۰۹/۰۹	$1/2 \times 10^6$	۰/۳۸	$3/8 \times 10^4$	۰ ساعت
۳۳/۶۳۶	$3/7 \times 10^5$	۰/۰۵	$5 \times 10^3$	" ۱
۰/۶۳۶	$7 \times 10^3$	۰/۰۴۴	$4/4 \times 10^3$	" ۳
۰	$1 \times 10^1$	۰/۰۱	$1 \times 10^3$	" ۶
۰	۰	۰	۰	" ۲۴
۰	۰	۰	۰	" ۴۸
۰	۰	۰	۰	۷ روز
۰	۰	۰	۰	" ۱۴
۰	۰	۰	۰	" ۲۱
۰	۰	۰	۰	" ۲۸

### References

- 1- Block S. S.: Disinfection, Sterilization and Preservation, Second Ed., Lea and Febiger, Philadelphia, 1977.
- 2- British Pharmacopoeia, The Pharmaceutical Press, London, 1980.
- 3- British Pharmaceutical Codex, The Pharmaceutical Press, London, 346-347, 1979.
- 4- Handbook Culture Media Merck, E. Merck, Frankfurter Strabe 250, D-6100 Darmstadt 1, 1981.
- 5- Klein, M., Millwood, E. G. and Walther, W. W.: J. Pharm. Pharmacol., 6, 725-732, 1954.
- 6- Kohn, S. R., Greshenfeld, L. and Barr M.: J. Pharm. Sci., 52, 967-974, 1963.
- 7- Lawrence, C.A.: J. Am. Pharm. Ass., Sci. Ed., 44, 454-464, 1955.

- 8- Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 28th Ed., The Pharmaceutical Press, London, 1975, 1982.
- 9- Martin, EW. Ed.: Husa's Pharmaceutical Dispensing, 7th Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA., 1971.
- 10-Mac Gregor, D.R. and Elikor, P. R.: Can. J. Microbiol., 4, 499-503. 1958.
- 11-Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA., 1985.
- 12-Report of Public Health Laboratory Service Party Work: Pharmaceutical J.,207, 96-99, 1971.
- 13-Richards, R. M. E., Suwanprokorn, P., Neawanij, S. and Surasdikul: J. Pharm. Pharmacol., 21, 681, 1969.
- 14-Richards, R.M.E., and Mc Bride, R.J.: J. Pharm. Pharmacol., 24 Supp. 84P, 1972.
- 15- Richards, R.M. E. and Mc Bride, R.J.: J. Pharm. Pharmacol., 23 Supp., 235S, 1981.
- 16-Riegelman, S., Vaughan, D. G. Jr. and Okumoto, M.: J. Am. Pharm. Assoc. Sci : Ed., 45, 93-98,1956.
- 17- The United States Pharmacopoeia XXI and National Formulary XVI: Mack Printing Co., Easton PA., 1985.