مجله دانشکده پزشکی تهران
فروردین و اردیبهشت ــ ۱۳۶۶صفحه ۳۱

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

دکتر فاطمه کمال* ــ دکتر احمد دلسوز بحری

خـلاصـــــــه

قدرت اثر سه ماده محافظ ضد میکربی نیپاسپـــت ، بنزالکانیم کلراید و تیمرسال در شش نوع قطره چشمی مورد مصرف در مقابل دو میکروارگانیسم پسودوموناس آئروژینوزا و استافیلوکوکوس ارئوس مورد بررسی قرار گرفت نتیجه نشـان داد که نیپاسپت با غلظت ۰/۰۷% در قطره های آتروپیـن و نفازولین موثر بوده ولی سرعت عمل مطلوب را نداشتـــه است این ماده در قطره سولفاستامید ۱۰% اثر ضد میکربـی ضعیفی را داشته است بنزالکانیم کلراید با غلظت ۰/۰۲% در قطره بتامتازن دارای قدرت و سرعت عمل خیلی خـوب بود . بنزالکانیم کلراید همراه با دی سدیم ادتات در قطره فلئورومتولن نیزدارای اثر خیلی مناسب بوده است تیمرسال همراه بادی سدیم با ادتات درقطره سولفاستامید نیز دارای اثر ضد میکربی نسبتا " خوبی است ولی سرعت عمل دلخواه را ندارد .

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

مقدمـــه

قطره های چشمی فرآورده هائی هستند استریـل و عاری از ذرات خارجی که برای چکانیدن در چشم مـــورد استعمال دارند . قطره های چشمی که در ظـــروف multiple-dose) تهیه و بسته بندی میگردند میبایستی علاوه براینکه بطور استریل تهیه میشوند دارای خصوصیاتی نیـز باشندکه در تمام مدت نگهداری وهمچنین در زمان استعمال استریلیتی خودرا حفظ نمایندتا چنانچه میکروارگانیسم هائی در ضمن مصرف در قطره هاوارد شدند آنها را کشتـــه و قطره ها مجددا " استریلیتی خـــود را بـــازیابنـــد (Self-sterilization) .

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

* ــ دانشکده داروسازی ــ دانشگاه تهران .

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-09-19]

رفته بود اشریشیاکلی واسترپتوکوکوک غیر همولیتیک جـــدا گردید . دراین گزارش از آلودگیهای ویروسی که بوسیلـــه قطره های چشمی انتقال یافته بودند و همچنین ۱۸ مـورد عفونت پیوسیانیکی که ۵مورد آن توسط قطره های چشمـــی آلوده صورت گرفته بود نام برده شده است . از آنجائیکـــه پسودوموناس آئروژینوزا جزو فلورطبیعی پوست انسان میباشد آلودگی میتواند از طریق پزشک ، پرستار ، بیمار و یا هوا نیز منتقل گردد .

محلولهای چشمی آلوده در مطب پزشکـــــان ، درمانگاههای چشم پزشکی ،بیمارستانها ، بهداری کارخانجات یافت شده‌اند و میکربی‌که غالبا "بعنوان آلوده کننده‌مشاهده شده پسودوموناس آئروژینوزا ومحلولی که اغلب بصورت‌آلوده مشاهده شده محلول سدیم‌فلوئورسئین بوده‌است . البته‌بروز آلودگی با سایر میکروارگانیسم هانیز امکان پذیر میباشد .

محلولهای‌استریل چشمی که دریک ظرف برای چند بار مصرف (multiple-dose) تهیه شده‌اند ممکن است بطرق مختلف آلوده شوند مگر اینکه با دقت مورد استعمـال قرار گیرند . بعنوان مثال اگر ظرف قطره‌چکـــان‌دار به کـار برده شود نوک قطره چکان موقعیکه از ظرف خارج شده است ممکن است با سطح میز و یاقفسه دارو تماس پیدا کند و یا در اثر تماس با پلکها و یا مژه های بیمار در هنگام مصرف آلوده شود و چنانچه از ظرف قطره چکان سرخود استفاده شود نوک قطره چکان میتواند در تماس با مژه ها ،و یا لبه های سرظرف موقعیکه برای مصرف دارو برداشته شده و روی میز ، یا قفسه دارو قرار میگیرد و یا با انگشتان تماس پیدا میکند آلوده‌شود و هنگامی که پس از مصرف دارو وسرپوش ظرف به محل اولیه خود برگردانده میشود لبه های آلوده آن در اثر تماس بـــا قطره چکان سبب آلوده شدن آن گردد بنابراین افزودن‌مواد محافظ ضد میکربی (antimicrobial preservati) باینگونه از فرآورده هاضرورت پیدامیکند .یک محلول چشمی ممکن است دارای موثرترین ماده محافظ ضد میکربی شناخته شده باشد ولی در فاصله یک مصرف تا مصرف بعدی محلـــول آلوده شده فرصت کافی نباشد که تمام ارگانیسم هاکشته‌شوند و ارگانیسم های زنده میتوانند از طریق خراشیدگی ها بـه استرمای (stroma) قرنیه راه‌یابند در آنجا بقایای جزئی موادضد میکربی بوسیله بافتهاخنثی‌شده‌و میکروارگانیسم‌ها محیط کشت خیلی مناسبی برای رشد سریع پیدا نموده و بداخل قرینه و قسمت قدامی چشم انتشار میابند . بایـــن جهت ماده و یا مواد محافظ ضد میکربی که مورد استفاده قرار میگیرند باید دارای قدرت اثر سریع بوده وبتوانند‌در زمان کوتاهی سبب از بین بردن میکروارگانیسم هائی کـــه بطور اتفاقی در قطره واردشده اند بگردند (۹و ۱۱و ۱۲) .

باین منظور مطالعات زیادی در روی قدرت اثـرو همچنین سرعت اثر مواد محافظ ضد میکربی مختلف بـــا غلظت های متفاوت و همچنین اثرات آن در چشم انجـام گردیده است (۶،۷،۱۳،۱۴ و ۱۵ و ۱۶) با وجود ایـــن انتخاب موادمحافظ ضدمیکربی مناسب‌و موثردر فرمولاسیون تعدادی از قطره های چشمی دشوار بوده ودر بسیاری از موارد با عدم موفقیت روبرو میباشد .

باتوجه به نکات فوق مطالعات زیر در روی‌منتخبی از قطره های چشمی مورد مصرف در ایران بعمل آمد تا بـه قدرت و سرعت عمل ضد میکربی مواد محافظ بکار برده‌شده در آنها آگاهی حاصل شود .

بخـــش تجـــربـــی*

برای بررسی قدرت اثر مواد محافظ ضد میکربـی بکار برده شده در قطره های چشمی نمونه های زیر مـــورد آزمایش قرار گرفتند**:

۱ــ قطره ۱٪ Atropine sulfate با ۰/۰۷ % نیپاسپت*** بعنوان محافظ ضد میکربی .

۲ــ قطره ۱٪ Naphazoline hydrochloride با ۰/۰۷ % نیپاسپت*** بعنوان محافظ ضد میکربی .

۳ ــ قطـــره Betamethazone disodium phosphate ۱% با ۰/۰۲% بنزآلکانیم کلراید بعنـوان محافظ ضد میکربی .

۴ــ قطره ۱٪ Sodium sulfacetamide بـــا

---

* ــ در تمام آزمایشهای شرح داده شده‌استریل بودن مواد ، محیط ها ، وسائل لازم و همچنین انجام آزمایشها در شرایـــط آسپتیک از اصول کاربوده و بنابراین از اشاره مکرر بآن خودداری شده است .

** ــ مطالعات جنبه تحقیقاتی داشته و ذکر نام‌کارخانجات سازنده ضرورتی ندارد .

*** ــ Nipasept مخلوطی ازاسترهای متیل ، پروپیل و اتیل پاراهیدراکسی بنزوئیک اسید میباشد .

*** American Type Culture Collection 12301, Parklawn Drive, Rockville, MD.20

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-09-19]

۰/۰۷% نیپاسپت بعنوان محافظ ضد میکربی .

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

۶ ــ قطره ۰/۱%Fluorometholone با بنزآلکانیم کلراید و Disodium edetate (مقادیر آنها از طرف کارخانه سازنده داده نشده است) بعنوان مواد محافظ ضدمیکربی .

تذکر ــ نسبتهای ذکر شده وزن در حجم (W/V) میباشند .

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

ابتدا ازکشت ۲۴ ساعته هریک از ارگانیسم های استافیلوکوکوس ارئوس (P ــ ATCC۶۵۳۸ *) و پسودوموناس آئروژینوزا (سوش محلی) سوسپانسیونهائی در محلول سدیم کلراید ۰/۹% استریل تهیه میگردد طوری که غلظت میکربی در هرمیلی لیتر آن در حدود ۱۰۰ میلیون باشد . سپس به حجم معینی از هریک از قطره ها مقدار معینی از هریک از سوسپانسیونهای میکربی بطور جداگانه اضافه و مخلوط کرده بطوریکه هر میلی لیتر هریک از قطره ها با حدود یک‌میلیون میکروارگانیسم آلوده شده باشد . بلافاصله در زمان صفر (عملا" در حدود ۱۰ ــ ۱۵ ثانیه بطول میانجامد) وسپس بعد از ۱، ۳، ۶، ۲۴ و ۴۸ ساعت و ۷، ۱۴، ۲۱ و ۲۸ روز نمونه ای از هریک از قطره های آلوده شده برداشته و تعداد میکروارگانیسم هائی که هنوز زنده مانده بودند به ترتیب زیر شمارش گردید :

در مورد قطره های نفازولین وآتروپین نمونه‌برداشت شده با محلول سدیم‌کلراید ۰/۹% استریل بطور سریال رقیق گردید و با رقتهای مناسب از آنها شمارش کلنی ها در پلیت درمحیط سوی بین کازئین‌دایجست آگار** انجام شدو تعداد ارگانیسم های زنده مانده در هر میلی لیتر ازقطره ها در هر زمان مشخص گردید . نتایج در جدولهای شماره ۱ و ۲ مندرج است .

در مورد قطره های فلوئورومتولون و بتامتازن‌نمونه برداشت‌شده ابتدابا محلول LTBاستریل لسیتین ـ توئین با فربافرمول : لسیتین ۲/۲۲۲ گرم ، توئین ۸۰ ۱۵/۸ میلی‌لیتر ومحلول بافرپتاسیم‌فسفات با pH ۷/۲ USP(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 LTBبر روی بنزآلکانیم کلراید بدین ترتیب باثبات رسید که ۱ میلی لیتر از هریک از قطره های بتامتازون و فلوئورومتولون را با ۹ میلی لیتر LTB مخلوط کرده آنگاه هریک از آنها با مقدار معینی ازسوسپانسیون میکربی هریک از ارگانیسم ها بطور جداگانه آلوده گردید . بلافاصله و همچنین پس از نیم ساعت مجاورت شمارش تعدادکلنی ها در پلیت و در محیط سوی بین کازئین دایجست آگارانجام شد . نتیجه نشان‌داد که ارگانیسم‌های زنده مانده و بازیافته شده درحدود تعداد اولیه بوده است .

لازم بتذکر است که برای خنثی کردن اثر بنزآلکانیم کلراید چند فرمول مختلف مورد بررسی قرار گرفت و فرمولی که دراینجا ذکر شده است بیشترین قدرت رابرای خنثی کردن اثر ضد میکربی این ماده دارا بوده است .

در مورد دو نوع‌قطره سولفاستامید نمونه های برداشت شده با محلول سدیم کلراید ۰/۹% استریل بحد کافی رقیق گردید . سپس ارگانیسم های موجود درآن بروش صاف کردن با غشاء membrane filtrationدر روی صافیهای غشائی با قطر منافذ ۰/۴۵ میکرومتر در دستگاه صاف‌کننده در خلاء*** جمع آوری و صافی را دوباره هربار با ۱۰۰ میلی لیتر از محلول شستشوی Aشسته و با کشت‌در

** ــ محیط Tryticase soy Aagar از کارخانجات BBL یا Difcoاز نمایندگی های موجود درداخل کشور خریداری شد .
*** ــ Filter Holder از جنس پیرکس به ظرفیت ۲۵۰ میلی لیتر و برای نگهداری صافیهای به قطر ۴۷ میلیمتر و بقطرمنافذ ۰/۴۵ میکرومتر از کارخانه Millipore

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-09-19]

محیط سوی بین کازئین دایجست آگار برای صافیهای غشائی (۴) وشمارش تعداد کلنی ها تعداد ارگانیسم های 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- ارگانیسم اشریشیاکلی (سوش محلی) واستافیلوکوکوس اپیدرمیدیس (ATCC 12228) به ترتیبی که در بالا ذکر گردید انجام شد. نتایج در جدولهای ۷ و۸ نشان داده‌شده است.

همچنین یک نمونه قطره‌سولفاستامید ۱۰% بدون ماده محافظ ضدمیکربی درآزمایشگاه تهیه گردیدوآزمایشهای لازم با دو میکروارگانیسم پسودوموناس آئروژینوزاو استافیلوکوکوس ارئوس به ترتیبی که در بالا شرح داده شده انجام‌گردید. نتیجه در جدول شماره ۹ گزارش شده است.

تذکر ـ همراه با هریک ازآزمایشها از سوسپانسیون میکربی تهیه شده برای آن آزمایش شمارش تعداد کلنی ها در پلیت انجام و تعداد ارگانیسم های موجود در هر میلی لیتر قطره آلوده شده از روی آن محاسبه شده است.

بحث ـ بنابرروش داده شده‌در USP (۱۷) درمورد این دو میکروارگانیسم، ماده محافظ ضد میکربی در یک‌قطره چشمی وقتی میتواند موثرشناخته شود که پس از آلوده‌نمودن نمونه‌ای از فرآورده با تعداد تقریبی 1×10^{5} تا 1×10^{6} میکروارگانیسم در هر میلی لیتر بتواند پس از ۱۴ روز آنها را به کمتر از ۰/۱% تعداد اولیه کاهش دهد و پس از آن نیزتا ۲۸ روز تعداد میکروارگانیسم ها نسبت به چهاردهمین روز ثابت مانده و یا اینکه کاهش یافته باشند.

این روش ارزشیابی مواد محافظ ضد میکربی در فرآورده های چشمی که بایستی چنانچه در ضمن مصرف با میکروارگانیسم هاآلوده میگردند بتوانندبسرعت‌سبب انهدام آنها شده و درفاصله زمان کوتاهی که مجددا" مورد استعمال قرار میگیرند استریل باشند، چندان قابل اطمینان نیست زیرا نمیتواند وضعیت‌استریل بودن قطره را در زمان کوتاه‌که معمولا" ۳ـ۱ ساعت میباشد مشخص نماید.

محققین دیگر نیز در مورد عدم کفایت این روش برای ارزشیابی این گروه از فرآورده ها اظهار نظر نموده و حتی پیشنهاد نموده‌اندکه دراین موارد نمونه برداری بعداز ۳۰ دقیقه و چهار ساعت نیز باید انجام شود تا پی به سرعت عمل ماده محافظ ضد میکربی برده شود (۶).

بنابر استانداردهای داده شده در فارماکوپه انگلستان (۲)، در مورد قطرهای چشمی چنانچه نمونه ای از فرآورده را با هریک‌از دو میکروارگانیسم ذکر شده در بالا طوری آلوده نمایندکه درهر میلی لیتر آن تقریبا" 1×10^{6} میکروارگانیسم وجود داشته باشد، قدرت ماده محافظ ضد میکربی در فرآورده باید بقدری باشد که پس از ۶ ساعت مجاورت با آن بتواند تعداد میکروارگانیسم ها را به کمتراز 10^{3} کاهش‌داده و پس از۲۴ ساعت هیچگونه میکروارگانیسم زنده‌ای درآن یافت نشود.

بالاخره اکثر محققین عقیده دارند که ماده محافظ ضد میکربی مناسب برای فرآورده های چشمی باید دارای چنان قدرتی باشد که بتواند آنرا در مدت کمتر از یکساعت مجددا" استریل نماید (۶و ۱۱).

با توجه به مطالب بالا قدرت اثر نیپاسپت در فرمولاسیون دو قطره نفازولین و آتروپین جدولهای شماره ۱ و ۲ میتواند بعنوان یک‌ماده محافظ مناسب بشمار آیدولی با توجه به نظر اکثر محققین که اثر سریعی در حدود یکساعت را انتظار دارند نمیتواند مطلوب باشد.

درمورد قطره فلوئوورومتولون همراه بابنزآلکانیم کلرایدودی‌سدیم‌ادتات وقطره بتامتازن همراه با بنزآلکانیم کلراید ۰/۰۲% هردو این قطره ها در فاصله یکساعت پس از مجاورت‌با دو میکروارگانیسم‌مورد آزمایش قادر به‌انهدام آنهابوده و توانسته اند قطره ها را مجددا" بصورت‌استریل درآورند و بنزآلکانیم کلراید همراه با دی سدیم ادتات و یا به تنهائی در فرمولاسیون این قطره ها کاملا" موثر بوده است.

استفاده از بنزآلکانیم کلراید در قطره های چشمی که با فرمولاسیون آن ناسازگاری نداشته باشد مورد مطالعه زیاد قرار گرفته است و بخصوص قدرت اثر آنرا در روی پسودوموناس آئروژینوزا بررسی کرده اند. در اکثر کتابهای رسمی مصرف آنرا با غلظت ۰/۰۱% پیشنهاد نموده‌اند اما معتقدندکه با این غلظت اثر آن در روی بعضی از گونه های پسودوموناس آئروژینوزا مشکوک میباشد و با غلظتهائی که به بافتهای چشمی صدمه نمیرساندر مقابل‌بعضی‌ازسوشهای این باکتری بی اثر است (۱۱ و ۱۷).

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-09-19]

این ماده با غلظت ۱:۵۰۰۰ دارای سریعترین اثر در برابر پسودوموناس آئروژینوزا وحتی گونه های مقاوم آن میباشد ولی بنظرمیرسد که این غلظت بالاترین غلظتی است که بایستی در محلولهای چشمی بکار برده شود زیرا کهچنین محلولهائی 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 پروتئین های قرنیه‌و صدمه زدن غیر قابل برگشت خواهد شد (۱و ۱۱) .

دی سدیم ادتات ۰/۰۵% و یافن اتیل الکل ۰/۴% با بنزآلکانیم کلراید دارای اثر Sinergism بوده و سرعت عمل کشندگی را بر روی میکروارگانیسم ها افزایش میدهد . طی مطالعات انجام شده ، ملاحظه گردیده است که حتی بعضی ازسوشهای پسودوموناس آئروژینوزا که در مقابل ۲۰۰۰ PPM از بنزآلکانیم کلراید مقاوم بوده‌اند در مقابل بنز ــ آلکانیم کلراید همراه با دی سدیم ادتات بخوبی کشته شده‌اند (۱۰ و ۱۵) .

در مورد قطره های سولفاستامیدیکی با ۰/۰۷% نیپاسپت و دیگری با ۰/۰۵% تیمروسال و دی سدیم‌ادتات بعنوان مواد محافظ ضد میکربی ، بطوریکه در جدولهای‌شماره ۵ و ۶ ملاحظه میشود پسودوموناس آئروژینوزا در هر دومورد بلافاصله از بین رفته است بطوریکه در زمان صفر که عملا" در حدود ۱۰ ــ ۱۵ ثانیه از مجاورت میکروارگانیسم ها با قطره میگذشت تعدادآنها 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 امریکاقابل قبول است ولی‌از نظرفارماکوپه انگلستان در مورد قطره اول قابل قبول نمیباشد . با توجه باینکه تعداد زیادی از میکروارگانیسم ها به ترتیب ۳۷/۵۰۰% و ۲۶/۹۲۳% بعد از یکساعت قابل بازیابی بوده اند نمیتوان آنها را قطره های مناسبی تلقی نمود . برای مطالعه بیشتر آزمایشهای لازم با دو میکروارگانیسم استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس و اشریشیاکلی انجام گردید و بطوریکه‌در جدولهای ۷ و ۸ ملاحظه میشود بخوبی قدرت اثر بطئی مواد محافظ ضد میکربی در مجاورت سولفاستامید در این قطره ها ملاحظه‌میشود و این قطره ها علاوه بر اثر نامطلوبی که میتوانند برای مصرف کننده داشته باشند خود در معرض تخریب بتوسط میکروارگانیسم ها نیز میباشند . درآزمایش دیگری که بر روی یک نمونه قطره سولفاستامید ۱۰% بدون محافظ ضد میکربی بعمل‌آمد . جدول شماره ۹ ، ملاحظه شد که قدرت اثر سولفاستامیدبخودی خود نیز تا حدودی‌مشابه این قطره ها که حاوی مواد محافظ ضد میکربی ذکر شده در قبل بوده‌اند میباشد و در حقیقت وجود و عدم‌این موادد‌ر این قطره هاتقریبا" یکسان بوده است .

در Martindale (۸) در مورد استفاده از پارابن ها بعنوان مواد محافظ ضد میکربی برای قطره های سولفاستامید ذکری نشده است ولی استفاده‌ازفنیل مرکوریک نیترات را بردیگرمواد محافظ ضد میکربی‌ترجیح داده‌است . استرهای پاراهیدراکسی‌بنزئیک اسید اصولا "باکتریسیدهای مناسبی برای محلولهای تزریقی و چشمی نمیباشند واثرشان برضد قارچها ، کپکها و مخمرها خوب بوده اما فعالیت کمتری برضد باکتریها دارند . مخلوط متیل و پروپیل‌پارابن به نسبت ۱ به ۲ در غلظت ۰/۰۸% برضد پسودوموناس آئروژینوزا ، اثر باکتریواستاتیک داشته و بمنظور سیدن به فعالیت باکتریسیدی که بتواند درمدت ۳۰ دقیقه درحرارت محیط موثر باشد احتیاج به ترکیبی با غلظت ۰/۲% میباشد که دراین غلظت باعث تحریک چشم میگردد .

آزمایشهای انجام شده در این تحقیقات با چند سوش محلی از پسودوموناس آئروژینوزا انجام‌گرفت که هیچکدام‌ازمقاومت‌زیاد برخوردار نبوده‌اند و سپس یکی از آنها جهت ادامه وتکمیل کارهای عملی بکار برده شد . متاسفانه در زمان انجام‌این 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 موادمحافظ ضد میکربی در مقابل این میکروارگانیسم بهتر روشن خواهد شد .

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

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-09-19]

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

۲ــ نظر باینکه تمام مواد محافظ ضد میکربی موجود با غلظتهائی که به بافتهای چشم آسیب نمیرسانند کم وبیش نمیتوانند بر روی تمام میکروارگانیسم ها و بخصوص بعضی از سوشهای مقاوم پسودوموناس 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 .

۳ــ برای مصرف قطره های چشمی تاریخ انقضاء مصرف بمدت تقریبا "یکماه از زمانی که سر ظروف بازمیگردند در نظر گرفته شود . و بنابه 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 یکهفته کاهش یافته و همچنین از یک قطره برای یک چشم یک بیمار استفاده شود .در موردبیماران سرپائی ، قطره ها در درمانگاهها بایستی پس از یک روز که از باز شدن‌سرآنها گذشت باقی مانده آن دو ریخته شود زیرا امکان آلوده شدن قطره هادر بیمارستان ها و در درمانگاهها بیشتر بوده وآلودگی ممکن است از یک بیمار به بیماران‌دیگر انتقال یابد .

جدول شماره ۱ ــ قدرت‌اثر نیپاسپت در قطره نفازولین در برابر پسودوموناس آئروژینوزا و استافیلوکوکوس ارئوس

زمان	پسودوموناس آئروژینوزا 1×10^{6} در میلی لیتر قطره		استافیلوکوکوس ارئوس $1/64\times10^{6}$ در میلی لیتر قطره	
	تعداد میکروارگانیسم های باز یافته	%	تعداد میکروارگانیسم‌های باز یافته	%
۰ساعت	8×10^{5}	۸۰	$1/6\times10^{6}$	۹۷/۵۶۰
۱ "	$2/5\times10^{2}$	۰/۰۲۵	4×10^{5}	۲۴/۳۹۰
۲ "	۰	۰	$4/7\times10^{3}$	۲/۸۶۴
۳ "	۰	۰	4×10^{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

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-09-19]

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-09-19]

جدول شماره ۲ ــ قدرت اثر نیپاسپت در قطره آتروپین در برابر پسودوموناس آئروژینوزا و استافیلوکوکوس ارئوس

زمان	پسودوموناس آئروژینوزا $1/67 \times 10^{6}$ در میلی لیترقطره		استافیلوکوکوس ارئوس $9/09 \times 10^{5}$ در میلی لیتر قطره	
	تعداد میکروارگانیسم های بازیافته	%	تعداد میکروارگانیسم های باز یافته	%
۰ ساعت	$7/5 \times 10^{5}$	۴۴/۹۱۰	3×10^{5}	۳۳/۰۰۳
۱ "	$2/1 \times 10^{2}$	۰/۰۱۲	$1/5 \times 10^{5}$	۱۶/۵۰۱
۳ "	۰	۰	4×10^{3}	۰/۴۴۰
۶ "	۰	۰	7×10^{1}	۰/۰۰۷
۲۴"	۰	۰	3×10^{1}	۰/۰۰۳
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

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-09-19]

جدول شماره ۳ ــ قدرت اثر بنزآلکانیم کلراید همراه با دی سدیم ادتات در قطره فلوئورومتولون در برابر پسودوموناس آئروژینوزا و استافیلوکوکوس ارئوس

زمان	پسودوموناس آئروژینوزا $1/27\times10^{6}$ در میلی لیتر قطره		استافیلوکوکوس ارئوس 1×10^{6} در میلی لیتر قطره	
	تعداد میکروارگانیسم های بازیافته	%	تعداد میکروارگانیسم‌های بازیافته	%
۰ ساعت	9×10^{4}	۷/۰۸۶	1×10^{6}	۱۰۰
۱ "	۰	۰	1×10^{1}	۰/۰۰۱
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 "	۰	۰	۰	۰

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-09-19]

جدول شماره ۴ ــ قدت اثر بنزآلکانیم کلراید در قطره بتامتازن در برابر پسودوموناس آئروژینوزا و استافیلوکوکوس ارئوس

زمان	پسودوموناس آئروژینوزا $2/18 \times 10^{6}$ در میلی لیتر قطره		استافیلوکوکوس ارئوس $9/09 \times 10^{5}$ درمیلی لیتر قطره	
	تعداد میکروارگانیسم های بازیافته	%	تعداد میکروارگانیسم های بازیافته	%
۰ ساعت	8×10^{1}	۰/۰۰۳	2×10^{2}	۰/۰۲۲
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 "	۰	۰	۰	۰

جدول شماره ۵ ــ قدرت اثر نیپاسپت در قطره سولفاستامید در برابر پسودوموناس آئروژینوزا و استافیلوکوکوس ارئـــوس

زمان	پسودوموناس آئروژینوزا $7/2\times10^{6}$ در میلی لیتر قطره		استافیلوکوکوس ارئوس $1/6\times10^{6}$ در میلی لیتر قطره	
	تعداد میکروارگانیسم های بازیافته	%	تعداد میکروارگانیسم های بازیافته	%
۰ ساعت	2×10^{3}	۰/۰۲۷	$1/2\times10^{6}$	۷۵
۱ "	۰	۰	6×10^{5}	۳۷/۵
۳ "	۰	۰	$3/5\times10^{5}$	۲۱/۸۷۵
۶ "	۰	۰	$7/9\times10^{4}$	۴/۹۳۷
۲۴ "	۰	۰	4×10^{1}	۰/۰۰۲
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 ۶ ــ قدرت اثر تیمرسال همراه با دی سدیم ادتات در قطره سولفاستامیـــــد در برابر پسودوموناس آئروژینوزا و استافیلوکوکوس ارئـــوس

زمان	پسودوموناس آئروژینوزا 1×10^{7} در میلی لیتر قطره		استافیلوکوکوس ارئوس $2/6\times10^{6}$ در میلی لیتر قطره	
	تعداد میکروارگانیسم های بازیافته	%	تعداد میکروارگانیسم های بازیافته	%
۰ ساعت	$4/1\times10^{3}$	۰/۰۴۱	$2/5\times10^{6}$	۹۶/۱۵۳
۱ "	۰	۰	7×10^{5}	۲۶/۹۲۳
۳ "	۰	۰	6×10^{4}	۲/۳۰۷
۶ "	۰	۰	8×10^{1}	۰/۰۰۳
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

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-09-19]

جدول شماره ۷ ــ قدرت اثر نیپاسپت در قطره سولفاستامید در برابر اشریشیاکلی و استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس

زمان	اشریشیاکلی $4/5\times10^5$ در میلی لیتر قطره		استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس $1/45\times10^5$ در میلی لیتر قطره	
	تعداد میکروارگانیسم های بازیافته	%	تعداد میکروارگانیسم‌های بازیافته	%
۰ ساعت	$4/5\times10^5$	۱۰۰	$1/4\times10^5$	۹۶/۵۵۱
۱ "	$1/55\times10^5$	۳۴/۴۴۴	$1/4\times10^5$	۹۶/۵۵۱
۳ "	$1/4\times10^5$	۳۰/۸۳۷	$1/3\times10^5$	۸۹/۶۵۵
۶ "	$4/5\times10^4$	۹/۹۱۱	$1/3\times10^5$	۸۹/۶۵۵
۲۴ "	$1/7\times10^3$	۰/۳۷۴	7×10^4	۴۸/۲۷۵
۴۸ "	۰	۰	5×10^4	۳۴/۴۷۲
۷ روز	۰	۰	8×10^3	۵/۵۱۷
۱۴ "	۰	۰	6×10^3	۴/۱۳۷
۲۱ "	۰	۰	$4/9\times10^3$	۳/۳۷۹
۲۸ "	۰	۰	4×10^3	۲/۷۵۶

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

زمان	اشریشیاکلی $9/3\times10^5$ در میلی لیتر قطره		استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس $5/45\times10^5$ در میلی لیتر قطره	
	تعداد میکروارگانیسم های بازیافته	%	تعداد میکروارگانیسم های بازیافته	%
۰ ساعت	9×10^5	۹۶/۷۷۴	$5/3\times10^5$	۹۷/۲۴۷
۱ "	6×10^5	۶۴/۵۱۶	6×10^5	۱۱۰/۰۹۱
۳ "	4×10^5	۴۳/۰۱	$5/5\times10^5$	۱۰۰/۹۱۷
۶ "	8×10^4	۸/۶۰۲	$5/8\times10^5$	۱۰۶/۴۲۲
۲۴ "	$1/3\times10^3$	۰/۱۳۹	4×10^5	۷۳/۳۹۴
۴۸ "	۰	۰	6×10^4	۱۱/۰۰۹
۷ روز	۰	۰	$4/5\times10^3$	۰/۸۲۵
۱۴ "	۰	۰	3×10^3	۰/۵۵
۲۱ "	۰	۰	$2/1\times10^3$	۰/۳۸۵
۲۸ "	۰	۰	$1/5\times10^3$	۰/۲۷۵

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-09-19]

جدول شماره ۹ ــ قدرت اثر سولفاستامید در برابر پسودوموناس آئروژینوزا و استافیلوکوکوس ارئـــــــوس

زمـان	پسودوموناس آئروژینوزا 1×10^{7} در میلی لیتر قطره		استافیلوکوکوس ارئوس $1/1\times10^{6}$ در میلی لیتر قطره	
	تعداد میکروارگانیسم های بازیافته	%	تعداد میکروارگانیسم های بازیافته	%
۰ ساعت	$3/8\times10^{4}$	۰/۳۸	$1/2\times10^{6}$	۱۰۹/۰۹
۱ "	5×10^{3}	۰/۰۵	$3/7\times10^{5}$	۳۳/۶۳۶
۳ "	$4/4\times10^{3}$	۰/۰۴۴	7×10^{3}	۰/۶۳۶
۶ "	1×10^{3}	۰/۰۱	1×10^{1}	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

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.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-09-19]

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 Eliker, 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 Pharmacopoiea XXI and National Formulary XVI: Mack Printing Co., Easton PA., 1985.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-09-19]