Archive of SID

نمایه سازی شد

مقایسه اثرات محافظتی سدیم متیل پارابن و بنزوات سدیم بر علیه استافیلوکوک ارئوس، اشرشیاکلی، پسودوموناس ائروژینوزا در سوسپانسیون خوراکی آموکسی سیلین

دکتر سیدمنوچهر غروی*، دکتر روحا کسری کرمانشاهی**، دکتر علیرضا کمالی زاده***

خلاصه:

سوسپانسیون خوراکی آموکسی سیلین یکی از پرمصرف ترین مشتقات پنی سیلین است، که به صورت فرآورده های چند بار مصرف بسته بندی و عرضه می گردد. معمولا" احتمال آلودگی پس از ساخت این نوع فرآورده‌ها توسط مصرف کننده وجود دارد. با توجه به اینکه مصرف کننده اصلی این فرآورده‌ها اطفال فاقد سیستم ایمنی کامل می باشند، بنابراین آلودگی می تواند در آنها ایجاد عفونتهای ثانویه بنماید، مزید بر آنکه پی آمدهای اقتصادی نامطلوبی را نیز به همراه خواهد داشت. به همین جهت در این مطالعه از حد مطلوبی از مواد محافظ (سدیم متیل پارابن و بنزوات سدیم) برای جلوگیری از خطرات ناشی از میکروارگانیسم های مورد اشاره در فارماکوپه های انگلستان و آمریکا استفاده گردید، سپس با تلقیح میکروارگانیسم ها به داخل فرآورده و کشتهای مکرر بین ٦ ، ٢٤ و ٤٨ ساعت و ٧، ١٤، ٢١ و ٢٨ روز برای هر باکتری در سه نوبت نشان داد که سوسپانسیون ١٢٥ میلی گرمی خوراکی آموکسی سیلین کارخانه فارابی نیازی به ماده محافظ ضدباکتریایی ندارد، اما برای کپک ها و قارچ ها باید ماده محافظ مناسب به فرآورده افزوده شود. از طرفی برای جلوگیری از آلودگیهای مراحل ساخت فرآورده های غیراستریل خوراکی نیز وجود مواد محافظ ضرورت دارد. در این مطالعه به علت اثر ضدباکتریایی آموکسی سیلین اثر محافظتی متیل پارابن مشخص نشد.

واژه‌های کلیدی: آموکسی سیلین، سوسپانسیون، مواد محافظ

مقدمه:

منابع آلودگی در فرآورده‌های دارویی بسیار متنوع و متعدد است، به همین جهت برای عرضه یک فرآورده با کیفیت مطلوب باید از یک سیستم مطمئن مواد محافظ کمک گرفت. انتخاب مواد محافظ و غلظت آنها باید با توجه به مواد موجود

* دانشیار دانشگاه علوم پزشکی اصفهان.

** دانشیار دانشکده داروسازی دانشگاه اصفهان.

*** دکتر داروساز

دریافت مقاله: ٨٠/٤/١٨ دریافت مقاله اصلاح شده: ٨١/٢/٣٠ اعلام قبولی: ٨١/٣/١٨

www.SID.ir

Archive of SID

در فرمولاسیون انجام گردد، تا بتوان سترون بودن فرآورده را در طول زمان مصرف (فرآورده های تزریقی و چشمی) حفظ کرد. برای فرآورده های غیراستریل امکان آلودگی میکربی در مراحل ساخت و هنگام مصرف وجود دارد، بنابراین استفاده از سیستم مواد محافظ برای این فرآورده‌ها الزامی است. معمولاً" به کمک آزمایش های مختلف کمترین غلظت مواد محافظ با بیشترین اثر مشخص می گردد، تا بدینوسیله از بروز مسمومیت و سایر اثرات جانبی این مواد جلوگیری گردد (۱). مهمترین فاکتورهای مؤثر در فساد میکروبی فرآورده های دارویی، بهداشتی و آرایشی عبارتند از: تعداد میکروب تلقیح شده، فاکتورهای غذایی فرآورده، عمر نگهداری، فعالیت آب، پتانسیل احیاء، درجه حرارت نگهداری، PH، نوع بسته بندی و محافظت فرآورده در مقابل میکروارگانیسم (۲). پس از عرضه فرآورده های دارویی چند مرتبه مصرف به بیمار، فرآورده ها معمولاً" در معرض تخریب یا آلودگی توسط منابع متفاوتی قرار می گیرند از جمله: نگهداری در محیط گرم، آلودگی فرآورده به هنگام مصرف با قاشق یا قطره چکان آلوده یا به هنگام تهیه سوسپانسیون از پودرهای لیوفیلیزه (۲) مواد محافظ باید فرآورده ها را در برابر تهاجم میکروارگانیسم ها (برای ایمنی مصرف کننده و پایداری فرآورده تا زمان انقضاء) محافظت نمایند (۳). بنابراین مواد محافظ موجب افزایش نیمه عمر فرآورده ها شده تا آنها به صورت مطلوبی عرضه گردند (۳). از مواد محافظ ضدمیکروبی متداول می توان از استرهای پاراهیدروکسی بنزوئیک اسید (پارابن ها) نام برد (٤)، که با مکانیسم اختلال در دیواره سلولی میکروبها و بنزوات سدیم با کاهش و تخریب ATP از رشد آنها جلوگیری می نمایند (۵).

مواد و روشها:

مواد:

سوسپانسیون آموکسی سیلین ۱۲۵ میلی گرمی، اشرشیاکلی[1]، پسودوموناس آئروژینوزا[2] و استافیلوکوک ارئوس[3] از کارخانه فارابی اصفهان و کلرور سدیم، سدیم بنزوات، سدیم متیل پارابن، اسیدسولفوریک، نوترینت آگار، ایوزین متیل بلو، مک کانکی آگار، نوترینت براث از کارخانه مرک، سوی بین کازئین دایجست آگار، شهرداروی آب پپتون از کارخانه اصطلک تهیه گردید. انکوباتور ساخت سوئیس[4]، اتوکلاو ساخت ایران شرکت طب تکنیک[5]، کلنی شمار ساخت ایران، اسپکتروفتومتر ساخت آمریکا[6] و PH متر ساخت سوئیس[7].

روش کار:

سوشهای باکتریایی معمولاً به شکل آمپول های لیوفیلیزه در دسترس است،که در مجاورت شعله در لامینار فلو باز شده و پس از رقیق شدن با سرم فیزیولوژی به صورت سوسپانسیون تهیه گردید.

1- NCIB 8545
2- PTCC 1074
3- NCTC 10788
4 - Electrolux
5 - Lab oven
6 - Junior II Model b/20
7 - Metrohm-639

www.SID.ir

Archive of SID

سوسپانسیون حاصله به محیط مایع[1] و محیط جامد[2] منتقل گردید و پس از کشت باکتریها در حرارت ۳۷ °C (٦) برای مدت زمان ٤٨-٢٤ ساعت به صورت معکوس در داخل انکوباتور قرار داده شد (تا آب روی محیط کشت جمع نگردد). پس از تهیه محیط کشت خالص، نمونه های حاصل از آنها در داخل لوله های آزمایش محتوی محیط کشت شیب دار کشت شدند، (معمولا هر ماه باکتریها از محیط های قدیمی به محیط های تازه تر منتقل شدند). پس از نگهداری در حرارت ۳۷ °C و ظهور کلنی در دمای ٤ °C در یخچال نگهداری شد. پس از ظهور کلنی روی پتریهای محتوی محیط جامد، ابتدا رنگ آمیزی برای اطمینان از خلوص انجام شد، بعد از تهیه سوسپانسیون میکروبی از محلول ۰/۹ درصد نمک بلافاصله از آن استفاده گردید، البته محلول ۰/۱ درصد پپتون در آب حاوی ۰/۸۹ درصد نمک با PH= ۷/۳ برای جمع آوری میکروارگانیسم ها از سطح محیط آگار، و تهیه سوسپانسیون و رقیق کردن مناسب است (۷). سوسپانسیون میکربی پس از تهیه، غلظت آن طوری تنظیم شد (با استفاده از کدورت سنجی) که در هر میلی لیتر 10^{6}-10^{5} میکروارگانیسم وجود داشته باشد، (البته حجم اضافه شده سوسپانسیون یک صدم حجم فرآورده مورد آزمایش بود) (۷). روش شمارش برای سوسپانسیونهای میکروبی مطابق استاندارد مک فارلند انجام شده، و با سرم فیزیولوژی تا حدی رقیق شد که، در طول موج ۵۸۰ نانومتر عبوردهی معادل ۹۰ درصد داشتند. سپس با روش شمارش در پلیت هم تعداد باکتریها در هر میلی لیتر شمارش شدند.

کنترل سوسپانسیون آموکسی سیلین از نظر آلودگی میکروبی مطابق استانداردهای ذکر شده در فارموکوپه آمریکا[3] می‌باشد (شمارش کلنی میکروارگانیسم های هوازی بیش از ۵۰۰ در هر گرم، کپک ۱۰۰ عدد در هر گرم، تعداد مخمر ۱۰۰ عدد در هر گرم کلی فرم ۹۰ عدد و حضور سالمونلا، اشرشیاکلی و پسودوموناس آئروژینوزا ممنوع است) (۸). برای تهیه غلظتهای مواد محافظ، محلول ذخیره ای با غلظت ۲ گرم درصد تهیه شد (۲گرم سدیم بنزوات و ۲/۳ گرم سدیم متیل پارابن) بطور جداگانه داخل دو بالن ۱۰۰ میلی لیتری با آب استریل سرد به حجم رسید). از این محلول ذخیره بر حسب غلظت ماده محافظ مورد نظر به لوله های محتوی سوسپانسیون آموکسی سیلین و باکتری افزوده می شد. برای تهیه رقتهای مختلف مواد محافظ در فرآورده مورد آزمایش، ابتدا مطابق دستور سوسپانسیون آموکسی سیلین تهیه و سپس از هر یک از ١٤ شیشه مقدار ۱۵ میلی لیتر برداشته شد، و به ١٤ لوله آزمایش استریل دربدار وارد گردید. هرگروه ١٤ عددی لوله های فوق مربوط به یکی از باکتریهای مورد آزمایش بود، که در نتیجه در هر بار آزمایش برای سه باکتری مورد نظر، از دسته ١٤ عددی لوله آزمایش استریل استفاده شد. هر گروه ١٤ عددی لوله آزمایش به دو گروه ۷ عددی تقسیم شد (هر کدام از لوله محتوی ۱۵ میلی لیتر سوسپانسیون بودند) که برای تهیه غلظتهای صفر، ۰/۰۵، ۰/۱، ۰/۲، ۰/۲۵ و ۳ گرم درصد ماده محافظ به ترتیب

1 - (Nutrient Broth) NB
2- (Nutrient Agar) NA

3- U.S.P

www.SID.ir

Archive of SID

مقادیر صفر، ۱، ۱/۵، ۲، ۲/۵ و ۳ میلی لیتر از محلول ذخیره مواد محافظ سدیم بنزوات و سدیم متیل پارابن بطور جداگانه اضافه شد. و در نهایت حجم کلیه لوله ها با سوسپانسیون آموکسی سیلین به حجم ۲۰ میلی لیتر رسانده شد. برای تلقیح میکروارگانیسم مورد آزمایش به لوله های محتوی فرآورده، مقدار ۰/۱ میلی لیتر از سوسپانسیونهای میکروبی تازه تهیه شده (که عبور دهی آنها در طول موج ۵۸۰ نانومتر برابر با ۹۰ درصد و محتوی 10^8 میکروب در هر میلی لیتر بود) به ۱٤ لوله اضافه شد، سپس درب آنها بسته و در حرارت ۲۵°C-۲۰ قرار داده شد، که در این حالت غلظت باکتریها در نمونه و کنترل حدود 10^6 میکروارگانیسم در هر میلی لیتر بود. سپس شمارش در زمانهای ٦، ۲٤، ٤۸ ساعت و ۷، ۱٤، ۲۱ و ۲۸ روز از هر یک از لوله ها پس از رقیق شدن با آب ۰/۱ درصد پپتون با روش شمارش پلیت[1] تعداد میکروارگانیسم شمارش شد. تفسیر نتایج آزمایش،برای هر یک از فرآورده های مورد آزمایش متفاوت می باشد، بطوری که در مورد سوسپانسیون خوراکی غلظتی از ماده محافظ مورد نیاز است که بتواند باکتریهای تلقیح شده به فرآورده را با فاکتوری که کمتر از 10^2 نباشد در مدت ۷ روز کاهش دهد و پس از آن نیز تا پایان دوره ۲۸ روزه هیچ افزایش در تعداد باکتریها ملاحظه نشود (۹).

نتایج:

سوسپانسیون میکروبی از استافیلوکوک ارئوس با T= ٪۹۰ در طول موج ۵۸۰ نانومتر تهیه شد. پس از شمارش با روش پلیت پس از ٤۸ ساعت تعداد کلنی ها برابر با $10^2 \times 145$ بود، که پس از اضافه شدن بنزوات سدیم و سدیم متیل پارابن و گذشت ٦ ساعت فقط تعداد ناچیزی میکروارگانیسم شمارش شدند که در زمانهای بیشتر هیچگونه باکتری برای شمارش وجود نداشت (۹).

اشرشیاکلی : پس از انجام مراحل مقدماتی میکروارگانیسم ها در زمان شروع (صفر) برابر با $10^6 \times 89$ عدد در میلی لیتر بود، که پس از گذشت ٦ ساعت و ۲٤ ساعت در غلظتهای مختلف سیستم متیل پارابن و سدیم بنزوات فقط تعداد ناچیزی میکروارگانیسم شمارش شد، که در زمان طولانی تر، میکروارگانیسم دیده نشد.

پسودوموناس آئروژینوزا: غلظت باکتری در زمان صفر و بدون ماده محافظ برابر با $10^6 \times 119$ عدد در میلی لیتر بود، نتایج بعدی که حاصل میانگین سه مرحله در ارتباط با غلظتهای مختلف سدیم متیل پارابن و بنزوات سدیم است در جداول ۱ و ۲ ملاحظه می گردد.

میانگین شمارش سه مرحله کشت نمونه استافیلوکوک ارئوس در حضور غلظتهای مختلف سدیم متیل پارابن در همان ساعات اولیه بسیار ناچیز بود. میانگین شمارش سه مرحله کشت استافیلوکوک ارئوس در حضور غلظتهای مختلف سدیم بنزوات و مقایسه میانگین با میانگین نتایج شمارش کشت کنترل بسیار ناچیز و حدود ۲۳/۵۷ ± ۱٦ بود.

میانگین شمارش سه مرحله کشت نمونه اشرشیاکلی در حضور غلظتهای مختلف سدیم متیل پارابن و غلظتهای مختلف سدیم بنزوات در مقایسه با شمارش کشت کنترل پس از ۲٤ ساعت برابر با ٤۷/۱٤ ± ۳۳ بود.

1- Plate count

www.SID.ir

Archive of SID

بحث و نتیجه گیری:

مواد محافظ را نباید صرفاً" برای کاهش تعداد میکروارگانیسم زنده به علت عدم رعایت دقیق مراحل ساخت GMP[1] مصرف کرد، بلکه این مواد به منظور جلوگیری از تکثیر میکروارگانیسم ها در طول زمان مصرف و نگهداری به کار می روند. با توجه به این مطلب که هر یک از مواد ضدمیکربی اختصاصات محافظت کنندگی یک ماده محافظ را نشان می دهند، بنابراین تمام این مواد ضد میکربی مؤثر مواد سمی می باشند، پس برای ایمنی بیماران باید غلظت آنها در فرآورده ها به حداقل ممکن با حفظ خاصیت ضد میکروبی کاهش یابد (۸). فارماکوپه آمریکا استفاده از مواد محافظ را برای فرآورده های خوراکی غیراستریل توصیه کرده و برای انتخاب ماده محافظ مطلوب آزمایشهای مبارزه ای را پیشنهاد می کند. میکروارگانیسم‌های مورد آزمایش عبارتند از استافیلوکوک ارئوس، پسودوموناس آئروژینوزا، اشرشیاکلی، کاندیدا آلبیکنس و آسپرژیلوس نیجر. در سوسپانسیونهای خوراکی حداقل غلظتی از ماده محافظ ضروری است که بتواند باکتریها را با فاکتوری که از 10^2 کمتر نباشد در مدت یک هفته کاهش دهد و تا مدت چهار هفته هیچ گونه افزایشی در تعداد میکروارگانیسم ها مشاهده نشود. البته این غلظت برای قارچها و مخمرها باید پس از دو هفته افزایش نداشته و تا پایان ۲۸ روز نیز افزایش نشان ندهد. در این پژوهش به طور جداگانه برای سه باکتری مورد نظر هر کدام سه آزمایش ۲۸ روزه انجام شد که در مورد باکتری استافیلوکوک ارئوس پس از گذشت ٦ ساعت در لوله آزمایش فاقد ماده محافظ کلیه باکتریها از بین رفت، بنابراین آموکسی سیلین بدون کمک ماده محافظ برای این میکروارگانیسم مؤثر است.

برای اشرشیاکلی پس از گذشت ٤٨ ساعت در لوله فاقد ماده محافظ کلیه باکتریهای تلقیح شده از بین رفته بود، پس آموکسی سیلین قادر است اشرشیاکلی را نیز حذف نماید. برای پسودوموناس آئروژینوزا در روز هفتم در لوله فاقد ماده محافظ میکروارگانیسمی مشاهده نشد و برای سدیم بنزوات تعداد ۵۲ و برای سدیم متیل پارابن تعداد ۳۲ عدد میکروارگانیسم در میلی لیتر مشاهده گردید (جدول ۱ و ۲). با توجه به تفسیر آزمایش چون باکتریها با فاکتوری بیش از 10^2 کاهش یافته است، بنابراین سوسپانسیون آموکسی سیلین به تنهایی و بدون نیاز به هیچ ماده محافظی قادر است میکروارگانیسم های مورد آزمایش را از بین ببرد، ولی نتایج نشان می دهد که اثر متیل پارابن مؤثرتر از سدیم بنزوات می باشد. با توجه به تحقیق مشابهی که در مورد کاندیدا آلبیکنس و آسپرژیلوس نیجر انجام شده است (۹) آموکسی سیلین روی قارچها و کپک ها مؤثر نبوده، بنابراین ماده محافظ به اندازه لزوم باید در فرآورده وجود داشته باشد. یادآور می گردد که در این پژوهش سوسپانسیونهای آموکسی سیلین (مورد آزمایش) خارج از خط تولید انحصاراً" برای این مطالعه تهیه شده بود. نکته دیگر آنکه در صورت امکان توصیه می گردد که برای هر مرحله آزمایش یک آمپول لیوفیلیزه محتوی باکتری مورد نظر باز شده و مورد استفاده قرار گیرد (۱۰). از طرفی در تمام مراحل این پژوهش سه باکتری مورد نظر توسط آموکسی سیلین از بین رفته، بنابراین تعیین غلظت مناسب مواد محافظ ضدمیکروبی برای این فرآورده امکان پذیر نبود.

1- Good Mannfacturing Practice

www.SID.ir

جدول ۱. میانگین نتایج سه مرحله کشت نمونه پسودوموناس آئروژینوزا در حضور غلظت های مختلف سدیم متیل پارابن و میانگین نتایج کشتهای کنترل آن در محیط ۰/۱ درصد آب پپتون

لوله کنترل (محتوی باکتری و محیط آب پپتون)	۰/۳ درصد w/w[1]	۰/۲۵ درصد w/v[2]	۰/۲ درصد w/v	۰/۱۵ درصد w/v	۰/۱ درصد w/v	۰/۰۵ درصد w/v	صفر w/v	محافظ غلظت ماده زمان کشت
$۳۸۹ \times ۱۰^{۶} \pm ۳۷۶۱۹۴۹۸۵$ باکتری در هر میلی لیتر	$۳۸۹ \times ۱۰^{۶} \pm ۳۷۶۱۹۴۹۸۵$	$۳۸۹ \times ۱۰^{۶} \pm ۳۷۶۱۹۴۹۸۵$	$۳۸۹ \times ۱۰^{۶} \pm ۳۷۶۱۹۴۹۸۵$	$۳۸۹ \times ۱۰^{۶} \pm ۳۷۶۱۹۴۹۸۵$	$۳۸۹ \times ۱۰^{۶} \pm ۳۷۶۱۹۴۹۸۵$	$۳۸۹ \times ۱۰^{۶} \pm ۳۷۶۱۹۴۹۸۵$	$۳۸۹ \times ۱۰^{۶} \pm ۳۷۶۱۹۴۹۸۵$	ساعت شروع (صفر)
$۳۷۶ \times ۱۰^{۶} \pm ۳۵۸۵۰۸۹۴۹$ باکتری در هر میلی لیتر	$۹۵ \times ۱۰^{۵} \pm ۲۰۵۴۸۰$	$۹۱ \times ۱۰^{۵} \pm ۳۷۶۱۹۴۹۸۵$	$۱۱۵ \times ۱۰^{۵} \pm ۳۷۶۱۹۴۹۸۵$	$۱۲۵ \times ۱۰^{۵} \pm ۳۷۶۱۹۴۹۸۵$	$۱۴۰ \times ۱۰^{۵} \pm ۳۷۶۱۹۴۹۸۵$	$۱۱۹ \times ۱۰^{۵} \pm ۳۷۶۱۹۴۹۸۵$	$۱۰۸ \times ۱۰^{۵} \pm ۳۷۶۱۹۴۹۸۵$	۶ ساعت بعد
$۵۴۴ \times ۱۰^{۶} \pm ۲۸۴۲۸۶۲۴۱$ باکتری در هر میلی لیتر	$۴۷ \times ۱۰^{۳} \pm ۳۳۴۰۹$	$۷۰ \times ۱۰^{۳} \pm ۵۰۳۷۴$	$۷۱ \times ۱۰^{۳} \pm ۲۷۱۰۹$	$۱۲۰ \times ۱۰^{۳} \pm ۵۲۸۲۳$	$۱۴۴ \times ۱۰^{۳} \pm ۱۳۸۶۰۸$	$۱۲۳ \times ۱۰^{۳} \pm ۱۱۳۱۳۸$	$۱۰۳ \times ۱۰^{۳} \pm ۸۰۲۴۲/۶۹$	۲۴ ساعت بعد
$۵۹۱ \times ۱۰^{۶} \pm ۲۸۴۲۸۶۲۴۱$ باکتری در هر میلی لیتر	$۲ \times ۱۰^{۲} \pm ۱۵۷۷$	$۳ \times ۱۰۲^{۳} \pm ۱۹۶۸$	$۲۶ \times ۱۰۲^{۳} \pm ۳۱۲۸$	$۳۲ \times ۱۰^{۲} \pm ۳۶۲۹$	$۲۵ \times ۱۰^{۲} \pm ۵۸۲۹$	$۲۳ \times ۱۰^{۲} \pm ۱۴۳۵/۲۷$	$۱۱ \times ۱۰^{۲} \pm ۱۰۰۷/۷۵$	۴۸ ساعت بعد
$۵۵۳ \times ۱۰^{۶} \pm ۲۵۳۹۰۱۵۵۶$ باکتری در هر میلی لیتر	-	۱۶ $\pm$ ۲۳/۵۷	۱۶ $\pm$ ۲۳/۵۷	۳۳ $\pm$ ۴۷/۱۴	۴۱ $\pm$ ۱۵/۴۶	۱۲۰ $\pm$ ۱۴۸/۵۵	۵۳ $\pm$ ۱۶/۹۹	هفت روز بعد
$۵۳۱ \times ۱۰^{۶} \pm ۲۱۱۲۰۰۲۷۴$ باکتری در هر میلی لیتر	-	۳ $\pm$ ۴/۷۱	۳ $\pm$ ۴/۷۱	-	-	-	-	چهارده روز بعد
$۵۵۳ \times ۱۰^{۶} \pm ۲۲۹۴۲۰۰۴۲$ باکتری در هر میلی لیتر	-	-	-	-	-	-	-	بیست و یک روز بعد

(-) عدم رشد

1- Weight/Weight
2- Weight/Volume

Archive of SID
www.SID.ir

جدول ۲. میانگین نتایج سه مرحله کشت نمونه پسودوموناس آئروژینوزا در حضور غلظت های مختلف سدیم بنزوات و میانگین نتایج کشتهای کنترل آن در محیط ۰/۱ درصد آب پپتون

لوله کنترل (محتوی باکتری و محیط آب پپتون)	۰/۳ درصد w/w	۰/۲۵ درصد w/v	۰/۲ درصد w/v	۰/۱۵ درصد w/v	۰/۱ درصد w/v	۰/۰۵ درصد w/v	صفر درصد w/v	محافظ غلظت ماده زمان کشت
$۱۰^{۶} \times$ ۳۸۹ ± ۳۷۶۱۹۴۹۸۵ باکتری در هر میلی لیتر	$۱۰^{۶} \times$ ۳۸۹ ± ۳۷۶۱۹۴۹۸۵	$۱۰^{۶} \times$ ۳۸۹ ± ۳۷۶۱۹۴۹۸۵	$۱۰^{۶} \times$ ۳۸۹ ± ۳۷۶۱۹۴۹۸۵	$۱۰^{۶} \times$ ۳۸۹ ± ۳۷۶۱۹۴۹۸۵	$۱۰^{۶} \times$ ۳۸۹ ± ۳۷۶۱۹۴۹۸۵	$۱۰^{۶} \times$ ۳۸۹ ± ۳۷۶۱۹۴۹۸۵	$۱۰^{۶} \times$ ۳۸۹ ± ۳۷۶۱۹۴۹۸۵	ساعت شروع (صفر)
$۱۰^{۶} \times$ ۳۷۶ ± ۳۵۸۵۰۸۹۴۹ باکتری در هر میلی لیتر	$۱۰^{۵} \times$ ۹۵ ± ۲۹۱۰۱۳۶	$۱۰^{۵} \times$ ۱۷۹ ± ۱۰۲۰۹۹۰۰	$۱۰^{۵} \times$ ۲۳۲ ± ۱۵۸۹۱۵۷۷	$۱۰^{۵} \times$ ۲۷۶ ± ۲۳۱۳۰۴۹۹	$۱۰^{۵} \times$ ۲۹۲ ± ۲۵۳۸۵۹۵۴	$۱۰^{۵} \times$ ۲۶۸ ± ۲۳۸۸۷۰۱۸	$۱۰^{۵} \times$ ۲۵۰ ± ۱۹۷۹۸۹۹۰	۶ ساعت بعد
$۱۰^{۶} \times$ ۵۴۴ ± ۲۵۶۷۵۲۷۹۹ باکتری در هر میلی لیتر	$۱۰^{۳} \times$ ۱۰۹ ± ۱۴۲۶۷	$۱۰^{۳} \times$ ۱۰۷ ± ۸۷۵۲۳	$۱۰^{۳} \times$ ۱۸۷ ± ۲۷۱۰۹	$۱۰^{۳} \times$ ۲۷۷ ± ۲۴۶۵۴۲	$۱۰^{۳} \times$ ۲۵۳ ± ۲۲۲۹۶۸	$۱۰^{۳} \times$ ۲۰۷ ± ۱۱۳۱۲۸	$۱۰^{۳} \times$ ۱۹۵ ± ۱۹۷۳۲۹	۲۴ ساعت بعد
$۱۰^{۶} \times$ ۵۹۱ ± ۲۸۴۲۸۶۲۴۱ باکتری در هر میلی لیتر	$۱۰^{۲} \times$ ۵ ± ۱۲۷۹	$۱۰^{۲} \times$ ۴۹ ± ۳۵۳۲	$۱۰^{۲} \times$ ۲۴ ± ۲۹۶۸	$۱۰^{۲} \times$ ۳۵ ± ۲۹۵۹	$۱۰^{۲} \times$ ۳۷ ± ۲۴۲۱	$۱۰^{۲} \times$ ۵۰ ± ۳۶۹۸	$۱۰^{۲} \times$ ۱۹ ± ۱۸۶۳	۴۸ ساعت بعد
$۱۰^{۶} \times$ ۵۵۳ ± ۲۵۳۹۰۱۵۵۶ باکتری در هر میلی لیتر	۱۶ ± ۲۴	۱۶ ± ۲۴	۶۶ ± ۴۷	۸۳ ± ۲۴	۱۱۶ ± ۶۲	۱۱۶ ± ۶۲	۳۶ ± ۱۹	هفت روز بعد
$۱۰^{۶} \times$ ۵۳۱ ± ۲۱۱۲۰۰۲۷۴ باکتری در هر میلی لیتر	–	–	–	–	–	–	–	چهارده روز بعد

(–) عدم رشد

Archive of SID

www.SID.ir

Archive of SID

طرح شماره ۷۷۰۹٤ که هزینه آن از طرف دفتر هم‌آهنگی امور پژوهشی، معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان پرداخت شده است.

منابع:

۱- کمال فاطمه. کنترل میکربی فرآورده های دارویی. تهران. انتشارات دانشگاه تهران. ۱۳۷۱، ص ۸-۱، ٤۲-۳۲، ٦۱-٤٦، ۹۰-٦٤.

۲- هوگو، و ب، راسل آدد. میکروب شناسی دارویی، ترجمه فضلی بزاز، مشهد، انتشارات دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ۱۳٦۷، ص ۳۳۱-۳۰۵، ٤۵۵-٤۳۳، ۱۳٦۷.

3- Wilkinson M A, Harry's Cosmeticology. 7th ed. New York: Chemical pub. 1992: 675-705.

4- Martindale the extra pharmacopeia. 31th Ed. London: The pharmaceutical press. 1996: 1136-1137, 1183-1184.

5- Krebs HA. biochemistry. J. va. 1983. 214(36): 657.

6- Ross FC. Introductory microbiology, New York Charls & Merill Pub Co. 1983: 186-198.

7- Brithish pharmacopeia 1993. Addendum 1944. London: HMSP pub. Co. 1994. A 194-A202.

8- The United State Pharmacopeia. 23th ed National Formulary 18th ed. United state Pharmacopeial Convention. 1995: 1681.

۹- دیناروند، علی‌اکبر. مقایسه اثر محافظتی سدیم بنزوات و پارابن ها بر علیه آسپرژیلوس نیجر و کاندیدا آلبیکنس در فرآورده های دارویی پنی سیلی، پایان نامه دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ۱۳۷۵، ص ۲۲،-۱ و ۸۱-۷٦.

10- Havaei S A. Biochemical and immunological studies of Staphylococcus Aureus capsular polysaccharides (Ph.D Thesis). University of Newcastle. 1994: 20-55.

www.SID.ir