

# Güçlendirilmiş Topikal Antibiyotiklerin Stabilitesi\*

M.Kemal ARICI\*, Cenap GÜLER\*\*, Orhan ELİBOL\*\*\*, Ayşen TOPALKARA\*\*\*, Salih ÇETİNKAYA\*\*\*\*

## ÖZET

*Bu çalışmada oftalmolojide sık kullanılan sefazolin, vankomisin, gentamisin ve tobramisin güçlendirilmiş topikal formlarının stabilitesi araştırıldı.*

*Sefazolin (33.3 mg/ml) ve vankomisin (31.2 mg/ml) serum fizyolojik ve suni gözyaşı ile hazırlanan, gentamisin ve tobramisin ise topikal oftalmik preparatlarına parenteral preparatlarının eklenmesi ile elde edilen 13.5 mg/ml'lik formların +4°C ve +24°C'de saklanan örneklerin stabiliteeleri absonbans spektrası ve pH değışimlerinin ölçümleri ile değeriendirildi.*

*4 haftalık çalışma süresi boyunca gentamisin ve tobramisin absonbans spektrasında bir değışiklik saptanmazken, çözücü farkına bakılmaksızın sefazolin ve vankomisin absonbans spektrasında +24°C'de saklanan örneklerinde yükselme görüldü (p<0.05). Her 4 antibiyotik için +24°C'de 7-10 günde pH değışikliği saptanırken, +4°C'de sadece tobramisinde 14.günde pH değışikliği saptandı (p<0.05).*

*Bu sonuçlar 7 günden uzun süre kullanılacak topikal güçlendirilmiş antibiyotik solüsyonlarının +4°C'de saklanmasının uygun olduğunu göstermektedir.*

Anahtar Kelimeler: Sefazolin, Vankomisin, Gentamisin, Tobramisin, İlaç stabilitesi, Güçlendirilmiş topikal antibiyotik

T Klin Oftalmoloji 1997, 6:14-17

## SUMMARY

### STABILITY OF FORTIFIED TOPICAL ANTIBIOTICS

*In this study, the stabilities of fortified topical antibiotics (Cefazolin, Vancomycin, Gentamicin, Tobramycin) were examined by evaluating the stability of absorbance spectra and pH values. We also examined the effect of storage temperature on these fortified solutions.*

*Cefazolin (33.3 mg/ml) and Vancomycin (31.2 mg/ml) were prepared by reconstituting the lyophilized powder with 0.9% Sodium chloride and artificial tear. Gentamicin and Tobramycin (13.5 mg/ml) were prepared with adding parenteral form into ophthalmic solution. The samples were preserved at +4°C and +24°C during the 4 weeks of study period, absorbance spectras of gentamicin and tobramycin were not changed, however the increases were found in Cefazolin and Vancomycin samples which were preserved at +24°C (p<0.05). pH changes were found between 7 and 10 days of study. In all of the samples preserved at +24°C. However the samples preserved at +4°C, pH change was found in only tobramycin on the 14th day of study (p<0.05).*

*The results suggest that the storage temperature must be +4°C, if the fortified topical antibiotics would be used more than a week.*

Key Words: Cefazolin, Vancomycin, Gentamicin, Tobramycin, Drug stability. Fortified topical antibiotics

T Klin J Ophthalmol 1997, 6:14-17

Geliş Tarihi: 06.01.1996

\* Uzm.Dr.Cumhuriyet Ü.T.F. Göz Hast. ABD,  
" Prof.Dr.Cumhuriyet Ü.T.F. Göz Hast. ABD,  
\*\* Yrd.Doç.Dr.Cumhuriyet Ü.T.F. Göz Hast. ABD,  
\*\*\*Yrd.Doç.Dr.Cumhuriyet Ü.T.F. Biyokimya ABD, SİVAS

**Yazışma Adresi:** Dr.M.Kemal ARICI  
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göz Hastalıkları ABD,  
58140 SİVAS

\*T.O.D. XXIX.Ulusal Kongresi, 17-21 Ekim 1995, Beldibi  
Antalya'da sunuldu.

## Giriş

Oftalmolojide antibiyotikler sistemik uygulamanın dışında perioküler, intravitreal enjeksiyon ve topikal olarak uygulanmaktadır. Topikal uygulanan antibiyotiklerin düşük konsantrasyondaki ticari preparatları gözün bir çok enfeksiyon hastalıklarında yeterli olmakla birlikte son yıllarda görme kaybına neden olabilecek ciddi enfeksiyonların tedavisinde antibiyotiklerin güçlendirilmiş topikal oftalmik formları kullanılmaya başlanmıştır (1-5).

Güçlendirilmiş topikal antibiyotikler genellikle standart parenteral liyofilize formuna suni gözyaşı preparat-

larınin veya topikal oftalmik formuna standart parenteral preparatların eklenmesiyle elde edilir (6-8). Bu şekilde elde edilen güçlendirilmiş topikal antibiyotiklerin tedavi süresince stabilitesinin korunması önemli bir sorundur.

Daha önce yapılan kısıtlı sayıdaki deneysel çalışmalarda bazı güçlendirilmiş topikal antibiyotiklerin bir hafta stabilitelelerini koruduğu bildirilmiştir (6,7). Ancak bu topikal antibiyotiklerin stabilitelelerinin farklı çözücü ve farklı saklama ısılarından ne düzeyde etkilendiği ve klinikte emniyetle ne kadar süre kullanılabileceği tam olarak açıklık kazanmamıştır.

Bu çalışmada oftalmolojide en çok kullanılan sefazolin, vankomisin, gentamisin ve tobramisin farklı ısı (+4°C ve +24°C) ve çözücülerde (serum fizyolojik ve suni gözyaşı) hazırlanmış güçlendirilmiş topikal oftalmik stok solüsyonlarının in vitro koşullarda 4 haftalık süre içerisindeki stabilitesi araştırıldı.

### Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı ve Biyokimya Anabilim Dalı tarafından ortaklaşa yapıldı.

Çalışmaya bakteriyel oküler enfeksiyonlarda sık olarak kullanılan sefazolin, vankomisin, gentamisin ve tobramisin alındı. Sefazolin ve vankomisin stok solüsyonları hem serum fizyolojik, hem de suni göz yaşı Liquifilm tears (Polyvinyl alcohol %1.4) ile sırasıyla 33.3 mg/ml ve 31.2 mg/ml konsantrasyonda olacak şekilde hazırlandı. Gentamisin ve tobramisin stok solüsyonları, %0.3'lük oftalmik solüsyonlarına parenteral formların eklenmesiyle 13.5 mg/ml konsantrasyonda olacak şekilde hazırlandı.

Hazırlanan bu stok solüsyonların her biri ikiye bölünüp yarısı +4°C'de (buzdolabında), yarısı da +24°C'de (oda ısısında) karanlık ortamda saklandı. Bu çalışma 4 haftalık süreyi kapsamaktadır. Çalışmanın 0, 3, 7, 10, 14, 21 ve 28.günlerinde hazırlanan güçlendirilmiş topikal antibiyotiklerin absorbens spektrasi ve pH'ları ölçüldü. Her test günü stok solüsyonlarının absorbens spektrasi, Hitachi 220 Spektrofotometre ile ölçüldü. Absorbans değerlerinin 1,00'in altında okumak için sefazolin stok solüsyonları 2000 kez, vankomisin stok solüsyonları 200 kez, gentamisin ve tobramisin stok solüsyonları 100 kez serum fizyolojik ile sulandırıldı. Absorbans değerleri sefazolinde 272 nm, vankomisinde 282 nm, gentamisinde 270 nm ve tobramisinde 269 nm dalga boyunda okundu. Her test günü stok solüsyonlarının pH'ları Jewco 672 dijital mikro pHmetre ile ölçüldü. Veriler aritmetik ortalama ve standart sapma olarak verildi, istatistiki analizi Epi info 5.0 programında Kruskal-Wallis testi ile yapıldı.

### Bulgular

Serum fizyolojik ile hazırlanan sefazolinin absorban-sı O.gün 0.62±0.03 olarak bulundu. Bu değer +4°C'de saklanan grupta 28.günde 0.64±0'a yükselirken (p<0.05, H=4.50), +24°C'de saklanan grupta ise 21.günde 0.65±0'a yükseldi (p<0.05, H=4.50). Farklı ısıda saklanan bu iki deney grubu absorbens açısından kar-

şılaştırıldığında, çalışmanın 21. gününden itibaren saptanan fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05, H=4.50),

Suni göz yaşı ile hazırlanan sefazolinin absorban-sı O.gün 0.60±0.03 bulundu. Bu değer +4°C'de saklanan grupta 28.günde 0.61±0.03'e yükseldi, fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.005). +24°C'de saklanan grupta ise 14.günde 0.62±0'a yükseldi ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05, H=5.00). Farklı ısıda saklanan bu iki deney grubu absorbens açısından karşılaştırıldığında, çalışmanın 14.gününden itibaren saptanan fark anlamlı bulundu (p<0.005, H=5.00).

Serum fizyolojik ile hazırlanan vankomisinin absorban-sı O.gün 0.88±0.03 bulundu. Bu değer +4°C'de saklanan grupta 28.günde 0.90±0'a yükselirken (p<0.05, H=4.50), +24°C'de saklanan grupta 7.günde 0.90±0'a yükseldi (p<0.05, H=5.00). Farklı ısıda saklanan bu iki deney grubu absorbens açısından karşılaştırıldığında çalışmanın 7.gününden itibaren saptanan fark anlamlı bulundu (p<0.05, H=5.00).

Suni göz yaşı ile hazırlanan vankomisinin absorban-sı O.gün 0.90±0 bulundu. Bu değer +4°C'de saklanan grupta 28.günde 0.91±0'a yükselirken (p<0.05, H=5.00), +24°C'de saklanan grupta 10.günde 0.91±0'a (p<0.05, H=4.50) çıktı. Farklı ısıda saklanan bu iki deney grubu absorbens açısından karşılaştırıldığında çalışmanın 10.gününden itibaren saptanan fark anlamlı bulundu (p<0.05, H=5.00).

Güçlendirilmiş topikal gentamisin absorban-sı O.gün 0.44±0.03 bulundu. Bu değer +4°C'de saklanan grupta 28.günde 0.46±0.03'e yükselirken, +24°C'de saklanan grupta 28.günde 0.45±0.03'e yükseldi. Fakat saptanan bu artışlar anlamlı bulunmadı (p>0.05). Farklı ısıda saklanan bu iki deney grubu absorbens açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05).

Güçlendirilmiş topikal tobramisin absorban-sı O.gün 0.25±0.00 bulundu. +4°C'de saklanan deney grubunda bir değişme saptanmazken, +24°C'de saklanan grupta 28.günde 0,26±0.03'e yükseldi ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05). Farklı ısıda saklanan bu iki deney grubu absorbens açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05). +4°C'de ve +24°C'de saklanan güçlendirilmiş topikal antibiyotiklerin absorbens değerleri Tablo 1 ve Tablo 2'de gösterilmiştir.

Serum fizyolojik ile hazırlanan sefazolinin pH'ı O.gün 4.40±0.05 bulundu. Bu değer +4°C'de saklanan grupta 28.günde 4.60±0'a yükselirken (p<0.05, H=4.35), +24°C'de saklanan grupta 7.günde 4.55±0.33'e (p<0.05, H=4.09). Farklı ısıda saklanan bu iki deney grubu pH açısından karşılaştırıldığında çalışmanın 10.gününden itibaren saptanan fark anlamlı bulundu (p<0.05, H=4.50).

Suni göz yaşı ile hazırlanan sefazolinin pH'ı O.gün 4.53±0.03 bulundu. Bu değer +4°C'de saklanan grupta 28.günde 4.70±0'a yükselirken (p<0.05, H=4.50),

Tablo 1. +4°C'de saklanan antibiyotiklerin absorpsiyon değerleri (n=3)

Gün	Sefazolin		Vankomisin		Gentamisin	Tobramisin
	Serum Fizyolojik	Suni Gözyaşı	Serum Fizyolojik	Suni Gözyaşı		
0	0.62±0.03	0.60±0.03	0.88±0.03	0.90±0.00	0.44±0.03	0.25±0.00
3	0.63±0.03	0.60±0.03	0.89±0.00	0.90±0.00	0.45±0.03	0.25±0.00
7	0.63±0.03	0.61±0.00	0.89±0.00	0.90±0.03	0.45±0.00	0.25±0.00
10	0.63±0.03	0.61±0.00	0.89±0.00	0.90±0.00	0.45±0.00	0.25±0.00
14	0.63±0.03	0.61±0.00	0.89±0.03	0.90±0.03	0.45±0.00	0.25±0.03
21	0.63±0.03	0.61±0.00	0.89±0.03	0.90±0.03	0.46±0.03	0.25±0.00
28	0.64±0.00*	0.61±0.03	0.90±0.00*	0.91±0.00*	0.46±0.03	0.25±0.00

\*:p&lt;0.05

Tablo 2. +24°C'de saklanan antibiyotiklerin absorpsiyon değerleri (n=3)

Gün	Sefazolin		Vankomisin		Gentamisin	Tobramisin
	Serum Fizyolojik	Suni Gözyaşı	Serum Fizyolojik	Suni Gözyaşı		
0	0.62±0.03	0.60±0.03	0.88±0.03	0.90±0.00	0.44±0.03	0.25±0.00
3	0.63±0.03	0.61±0.00	0.87±0.03	0.90±0.00	0.44±0.03	0.25±0.00
7	0.63±0.03	0.61±0.00	0.90±0.03*	0.90±0.03	0.44±0.03	0.25±0.00
10	0.63±0.03	0.61±0.03	0.90±0.00*	0.91±0.00*	0.45±0.00	0.25±0.00
14	0.64±0.03	0.62±0.00*	0.90±0.03*	0.92±0.03*	0.45±0.00	0.25±0.00
21	0.65±0.00*	0.62±0.00*	0.91±0.03*	0.92±0.03*	0.45±0.00	0.25±0.00
28	0.65±0.00*	0.63±0.03*	0.91±0.00*	0.92±0.00*	0.45±0.03	0.26±0.03

\*:p&lt;0.05

+24°C'de saklanan grupta 10.günde 4.70±0'a yükseldi (p<0.05, H=4.50). Farklı ısıda saklanan bu iki deney grubu pH açısından karşılaştırıldığında çalışmanın 10.gününden itibaren saptanan fark anlamlı bulundu (p<0.05, H=5.00).

Serum fizyolojik ile hazırlanan vankomisin pH'ı 0.gün 3.50±0.03 bulundu. Bu değer +4°C'de saklanan grupta 28.günde 3.60±0'a yükselirken (p<0.05, H=4.50), +24°C'de saklanan grupta 7.günde 3.60±0'a (p<0.05, H=5.00). Farklı ısıda saklanan bu iki deney grubu pH açısından karşılaştırıldığında çalışmanın 7.gününden itibaren saptanan fark anlamlı bulundu (p<0.05, H=5.00).

Suni göz yaşı ile hazırlanan vankomisin pH'ı 0.gün 3.60±0 bulundu. Bu değer +4°C'de saklanan grupta 28.günde 3.70±0'a yükselirken (p<0.05, H=5.00), +24°C'de saklanan grupta 10.günde 3.70±0'a yükseldi (p<0.05, H=5.00). Farklı ısıda saklanan bu iki deney grubu pH açısından karşılaştırıldığında çalışmanın 10.gününden itibaren saptanan fark anlamlı bulundu

(p&lt;0.05, H=5.00).

Güçlendirilmiş topikal gentamisin pH'ı 0.gün 6.23±0.03 bulundu. Bu değer +4°C'de saklanan grupta 28.günde 6.30±0'a yükseldi, fakat bu artış anlamlı bulunmadı (p>0.05). +24°C'de saklanan deney grubunun pH'ı 7.gün 6.46±0.03'e yükseldi (p<0.05, H=4.09). Farklı ısıda saklanan bu iki deney grubu pH açısından karşılaştırıldığında çalışmanın 10.gününden itibaren saptanan fark anlamlı bulundu (p<0.05, H=4.50).

Güçlendirilmiş topikal gentamisin pH'ı 0.gün 6.60±0 bulundu. Bu değer +4°C'de saklanan grupta 14.günde 6.75±0.03'e yükselirken (p<0.05, H=4.50), +24°C'de saklanan grupta 7.günde 6.90±0.03'e yükseldi (p<0.05, H=4.50). Farklı ısıda saklanan bu iki deney grubu pH açısından karşılaştırıldığında çalışmanın 7.gününden itibaren saptanan fark anlamlı bulundu (p<0.05, H=4.50). +4°C'de ve +24°C'de saklanan güçlendirilmiş topikal antibiyotiklerin pH değerleri Tablo 3 ve 4'de gösterilmiştir.

Tablo 3. +4°C'de saklanan antibiyotiklerin pH değerleri (n=3)

Gün	Sefazolin		Vankomisin		Gentamisin	Tobramisin
	Serum Fizyolojik	Suni Gözyaşı	Serum Fizyolojik	Suni Gözyaşı		
0	4.40±0.05	4.53±0.03	3.50±0.03	3.60±0.00	6.23±0.03	6.60±0.00
3	4.43±0.03	4.56±0.03	3.50±0.03	3.60±0.00	6.23±0.03	6.33±0.00
7	4.45±0.03	4.60±0.00	3.50±0.00	3.60±0.00	6.35±0.03	6.65±0.03
10	4.53±0.03	4.60±0.00	3.50±0.00	3.61±0.03	6.36±0.03	6.67±0.03
14	4.55±0.03	4.65±0.03	3.55±0.03	3.60±0.00	6.30±0.00	6.75±0.03*
21	4.55±0.03	4.65±0.03	3.55±0.03	3.65±0.03	6.30±0.00	6.80±0.00*
28	4.60±0.00*	4.70±0.00*	3.60±0.00*	3.70±0.00*	6.30±0.03	6.90±0.00*

: p&lt;0.05

Tablo 4. +24°C'de saklanan antibiyotiklerin pH değerleri (n=3)

Gün	Sefazolin		Vankomisin		Gentamisin	Tobramisin
	Serum Fizyolojik	Suni Gözyaşı	Serum Fizyolojik	Suni Gözyaşı		
0	4.40±0.05	4.53±0.03	3.50±0.03	3.60±0.03	6.23±0.03	6.60±0.03
3	4.40±0.00	4.60±0.00	3.50±0.00	3.60±0.00	6.30±0.00	6.77±0.03
7	4.55±0.03*	4.60±0.00	3.60±0.00*	3.65±0.03	6.46±0.03*	6.90±0.03*
10	4.70±0.00*	4.70±0.00*	3.60±0.00*	3.70±0.00*	6.50±0.00*	7.00±0.00*
14	4.70±0.00*	4.80±0.00*	3.70±0.00*	3.80±0.00*	6.43±0.00*	7.00±0.00*
21	4.80±0.00*	4.80±0.00*	3.70±0.00*	3.80±0.00*	6.50±0.00*	6.90±0.00*
28	4.90±0.00*	4.90±0.00*	3.75±0.00*	3.90±0.00*	6.50±0.00*	7.10±0.00*

\*: p&lt;0.05

### Tartışma

Güçlendirilmiş topikal antibiyotiklerin çalışma süresi içinde absorpsiyon spektrası ve pH değişiminin ölçülmesi ile değerlendirilen stabilite çalışmasında çözücü farkından çok, saklama ısısının daha etkili olduğu saptandı. Çalışmaya aldığımız güçlendirilmiş sefazolin, vankomisin, gentamisin ve tobramisin +4°C'de saklanan stok solüsyonlarının +24°C'de saklanana göre daha stabil kaldığı gözlemlendi. +24°C'de saklanan stok solüsyonlarının özellikle pH'larında çalışmanın 7.gününden itibaren anlamlı bir değişim olduğu saptandı. Aynı şekilde +24°C'de saklanan stok solüsyonlarının absorpsiyon spektrasının da +4°C'de saklanana göre daha kısa sürede değişmeye başladığı saptandı. Fakat bu değişimlerin pH değişikliğine göre daha geç ve genelde çalışmanın 10.gününden itibaren başladığı saptandı.

Osborn ve arkadaşları 7 günlük çalışmada +25°C'de sakladıkları vankomisin stok solüsyonu ve gentamisin oftalmik formunun pH'lannın stabil kaldığını bildirmişlerdir (7). Ahmed ve Day, yüksek performanslı likid kromatografi yöntemi ile sefazolinin +4°C, +24°C ve +35°C'de 7 gün saklanan asidik stok solüsyonlarının bazik stok solüsyonlarına göre daha stabil kaldığını bildirmişlerdir (8).

Bowe ve arkadaşları +4°C'de saklanan sefazolin ile +4°C ve +24°C'de saklanan tobramisin absorpsiyonları ve pH'larında anlamlı bir değişim saptamadıklarını, ancak +24°C'de saklanan sefazolin stok solüsyonunun absorpsiyonunun 10.gün, pH'ının ise 7.günden itibaren değiştiğini bildirmişlerdir (6). Çalışmamızda bu artışın 14.gününde olduğu saptandı ki bu dört günlük fark çözücü olarak kullanılan suni göz yaşı preparatlarının farklılığına bağlanabilir. Hem Bowe ve arkadaşlarının, hem de bizim çalışmamızdaki 4 haftalık takip süresi içindeki tobramisin absorpsiyon değişimliği saptanmaması uygunluk göstermektedir.

Çalışma süresinin bir hafta sürdüğü Osborn ve arkadaşları ile Ahmed ve Day'in çalışmalarında vankomisin, gentamisin ve sefazolindeki pH stabiliteyi bizim çalışmamızdaki ilk 7 günlük bulguları desteklemektedir. Ancak pH değişikliklerinin ilk 7 günden sonra ortaya çıktığı görülmektedir.

Çalışmamız sonuçlarını Bowe ve arkadaşlarının pH değerleri ile karşılaştırdığımızda sonuçlar benzerlik gös-

terirken, farklılıkların farklı çözücü kullanımından, stok ve solüsyonlarının farklı konsantrasyonda hazırlanmasından kaynaklanabileceği düşünüldü.

Güçlendirilmiş oftalmik preparatların stabilitelerini uzun süre koruyabilmesi, tedavide kullanılacak antibiyotik seçimini, kullanım süresini, tedavinin etkinliğini ve tedavi masraflarının en aza indirilmesi yönünden oldukça önemlidir. Fakat bunun yanında stabilitesi bozulmuş bir antibiyotik neden olduğu allerjik ve toksik komplikasyonlardan kaçınmak doğru ve etkin bir tedavi için gözönünde bulundurulması gereken önemli faktörlerdir.

Absorpsiyon spektrası ve pH'daki değişikliklerin ne gibi patolojilere neden olacağını bildiren klinik ve deneysel çalışmaların olmaması nedeni ile, çalışmaların bulgularına dayanarak 1 haftadan daha uzun süre kullanılması düşünülen antibiyotiklerin +4°C'de (buzdolabında) saklanması ve +24°C'de saklanan antibiyotiklerin ise 1 haftada değiştirilmesi gerektiği sonucuna varıldı.

### Kaynaklar

1. Baum JL, Antibiotic Use In Ophthalmology. ImDuane TD, ed. Clinical Ophthalmology. Philadelphia: Harper and Row Publishers, 1986; 26:1-20.
2. Axelrod J, Daly JS, Glew RH, Barza M, Barker AS. Antibacterials. In: Albert DM, Jakobiec FA, eds. Principles and Practice of Ophthalmology: Basic Science. Philadelphia: WB Saunders Co, 1994:940-61.
3. Çağlar Y, Güler C, Göz Enfeksiyonlarında Terapötik Ajanlar. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1991; 13:137-42.
4. Leibowitz HM, Kupferman A. Antibiotics. In: Leibowitz HM, ed. Corneal Disorders Clinical Diagnosis and Management. Philadelphia: WB Saunders Co, 1984:313-44.
5. Arfa R. Diseases of Corneas st. 3rd Louis: Mosby, 1991:163-98.
6. Bowe BE, Snyder JW, Eiferman RA. A In Vitro Study of the Potency and Stability of Fortified Ophthalmic Antibiotic Preparations. Am J Ophthalmol 1991; 111:686-9.
7. Osborn E, Baum JL, Ernst VC, Koch P. The stability of Ten Antibiotics in Artificial Tears Solutions. Am J Ophthalmol 1976; 82:775-80.
8. Ahmed I, Day P. Stability of Sefazolin Sodium in Various Artificial Tear Solutions and Aqueous Vehicles. Am J Hosp Pharm 1987; 44:2287-90.