

615.777[:547.233.4]—092.22

NĚKTERÉ PŘÍČINY DEZINFEKČNÍ NEÚČINNOSTI KVARTERNÍCH AMONIOVÝCH SOLÍ (AJATIN, SEPTONEX)

Pplk. MUDr. Josef ŠVÁB a mjr. MUDr. František UDRŽAL
Chirurgické oddělení vojenské nemocnice v Č. Budějovicích,
(náčelník plk. MUDr. Bedřich Pitra).
Epidemiologicko-mikrobiologické oddělení 4. OHEO,
(náčelník pplk. MUDr. Věnceslav Hušek).

Úvod

Objev nových, vysoce účinných dezinficiencí a antiseptik způsobuje v posledních desetiletích stejnou revoluci, jako byl vlastní objev asepse a antiseptiky. Na současném rozmachu chirurgie se podílel kromě antibiotik rozvoj prostředků a metod asepse a antiseptiky.

Pro klinické použití a především pro chirurgii je významná ta skupina dezinfekčních látek, která má na jedné straně vysoký dezinfekční účinek, avšak která na druhé straně co nejméně poškozuje lidskou tkáň. K tomu se nově objevená dezinficiencia stále více přibližují. Těmto ideálním požadavkům donedávna odpovídala nejlépe skupina látek, jejichž dezinfekční účinek byl založen na snížení povrchového napětí, zvýšení přilnavosti a na emulgačních schopnostech. I dnes v celém zdravotnictví, od hygienických oborů až např. po předoperační přípravu rukou chirurga, se tyto látky význačně uplatňují. A používají se i v takových postupech nebo i za takových okolností, kdy jejich dezinfekční účinek je snížen a nemůže se uplatnit. Tento stav je jenom důsledkem toho, že jsou obecně málo známy nebo se opomíjejí základní fyzikálně chemické vlastnosti dezinficiencí uvedené skupiny. Avšak právě na těchto vlastnostech spočívá jejich vlastní dezinfekční účinek.

Diskuse

Základem fyzikálně chemických vlastností těchto dezinfekčních látek jsou poměry při jejich elektrolytické disociaci ve vodním roztoku. Podle nich rozdělujeme tato dezinficiencia do těchto skupin:

A. iontogenní

- a) aniontově aktivní (např. sodné, draselné, amonné soli vyšších mastných kyselin, Dubaryl P.),
- b) kationtově aktivní (např. Ajatin, Septonex apod.),
- c) amfoterní (bílkoviny, aminokyseliny apod.),

B. neiontogenní (např. polyglykoletery).

Z těchto látek nás zaujala především skupina dezinficiencí s anionaktivním účinkem, neboť právě mýdla a kvarterní amoniové soli (Ajatin, Septonex) patří ve zdravotnictví a hlavně v chirurgii mezi nejvíce používané dezinfekční látky. Použití látek z obou skupin se v posledních letech vžilo. V současné době se v chirurgických oborech s naprostou samozřejmostí používá

kombinace mýdla a některé kvarterní amoniové soli v přípravě nemocného k operaci, k dezinfekci operačního pole, k sterilizaci a uchovávání sterilních chirurgických nástrojů, šicího materiálu a k předoperační přípravě rukou chirurga.

Je zajímavé, že na fyzikálně chemické vlastnosti uvedených dezinfekčních látek, které způsobují inkompatibilitu mezi mýdly a kvarterními amoniovými solemi, upozorňuje vždy a široce literatura chemických oborů, zatímco ve zdravotnické literatuře, je-li vůbec tato inkompatibilita uváděna, obvykle je jen na okraji sdělení. Podobně také prospekty látek ze skupiny kvarterních amoniových solí jen upozorňují, že před jejich použitím je nutno ruce umývané mýdlem dokonale opláchnout. Uvědomili jsme si, že je překvapující rozdíl mezi dokonale laboratorně prokázanými dezinfekčními účinky kvarterních amoniových solí a mezi skutečnými výsledky při jejich použití v chirurgické praxi. Vysoký dezinfekční účinek kterékoliv látky ze skupiny kvarterních amoniových solí v praxi vůbec nesnížil procento hnisavých komplikací. Položili jsme si tedy otázku: Do jaké míry může ovlivnit předchozí použití mýdla dezinfekční účinek kvarterních amoniových solí? Lze prostým opláchnutím vodou zcela vyloučit nepříznivý účinek mýdla?

Jaký je současný názor na dezinfekční mechanismus mýdel? Používaná mýdla, sodné nebo draselné soli vyšších mastných kyselin, jsou soli slabých kyselin a silných zásad, a proto ve vodném roztoku hydrolyzují a pak se chovají jako koloidní elektrolyty. To znamená, že jejich určitá část se disociuje jako elektrolyt a při překročení určité koncentrace je opět jistá část rozpuštěna ve formě koloidních micel. Molekula mýdla je tvořena jednak alkylovým řetězem o 10 — 18 uhlíků, který má charakter aniontu, jenž je hydrofobní a lipofilní. Druhá část molekuly je hydrofilní, tvoří jí kation alkálií, který je spojen s hydrofilním, negativně nabitým zbytkem karboxylu. Tyto chemické údaje jsou velmi důležité, neboť při účinku iontogeních dezinficiencí je v jejich molekulě rozhodující hydrofobní část, poněvadž usměrňuje polohu molekuly na rozhraní dvou fází tak, aby hydrofilní část zasahovala do vodné fáze.

Hydrofobní skupina je tedy skupinou aktivní. Podle toho, je-li aktivní (hydrofobní) skupinou anion či kation, dělíme iontogení dezinficiencia na aniontově aktivní a kationtově aktivní.

A právě u mýdel jsou uhlovodíkové řetězce nepolární, silně hydrofobní, kdežto skupina COOH způsobuje jen slabou polaritu a hydrofilii. Na + nebo K + zvýší polaritu (hydrofilii) COOH skupiny. Jednotlivé částice molekul se hromadí na povrchu, popřípadě na rozhraní dvou fází, kde se orientují vždy hydrofilní částí směrem k povrchu. Aktivita této části molekuly je tak silná, že je schopna udílet svůj náboj i povrchu látek, s nimiž přichází do styku, a to

bez ohledu na jejich náboj původní. Tím se nabíjejí jak nečistoty, tak i plochy, které mají být očištěny, negativně, — navzájem se odpuzují a nečistoty mohou být snadno odplaveny. Dezinfekční účinek mýdel tedy spočívá ve smáčení a vytěsňování nečistot negativně nabitými hydrofobními anionty mýdel. Absolutní počet bakterií na pokožce se tedy snižuje, ale počet bakterií odebíraných stěrem z pokožky by měl být větší.

Mýdlo proniká a emulguje kožní mazovou vrstvičkou a částečně ji také zmýdelňuje. Vodní roztok mýdla vzhledem k svému nízkému povrchovému napětí proniká velmi snadno hydrofobními nečistotami (mastnota, tuky oleje), rozptyluje a emulguje je a současně udržuje nemastné a nerozpustné látky (prach, saze) v suspenzi. Tím usnadňuje jejich spláchnutí a omytí vodou. Mýdlo maceruje, změkčuje a uvolňuje ztvrdlou vrstvu kůže tak, že vrstva se pak mechanicky snadněji odstraňuje společně s nečistotami.

Stratum disiunctum normální epidermis, provlhčené mazem a potem, je prostředím, které dává možnost růstu a rozvoji bakteriální flóry. Avšak tyto bakterie sama kůže svou samočisticí schopností (Mac Kenna, Marshall) postupně oslabuje a ničí nebo (Bošjan) mění vlastnosti mikroorganismů. Podle Paula jsou to především takové vlastnosti kůže, jako pH kožního povrchu, jakost mazu a potu, obsah lipidů apod., které pomáhají fixovat bakterie zachycené na kůži. Účinkem mýdla by tedy mělo dojít k paradoxnímu jevu, měl by se zvýšit počet bakterií odebíraných z umyté pokožky. Původní práce o účinku mýdel však vždy dokazovaly snížení počtu bakterií. Dnes však bylo prokázáno, že do původních pokusů byly brány osoby se silně znečištěnými rukama. Také Paul prokázal výrazné snížení hodnot množství bakterií (udávané např. Heinsisem nebo Fischerem na 26 — 43 %) pouze u osob s rukama již od počátku silně bakteriálně znečištěnými. V 54 % po pěti minutovém mytí mýdlem našel vzestup počtu bakterií až o tisícové rozdíly a došel k závěru, že mýdlo, zbavující kůži nečistoty, zbavuje ji současně přirozeného ochranného krytu a uvolňuje doposud fixované rezervy bakterií. Po deseti minutách mytí průměrná křivka ukázala proti začátku snížení jen nepatrné. Také mytí nad 10 minut nezmění již významné množství bakterií ve prospěch sterility (Heinsis), a to je proto zcela oprávněně považováno za škodlivé. Konečně Horáček uvádí, že již za dvě hodiny po intenzivním mytí nastává prudký vzestup zamoření mikroby, který se i u zdravé kůže jen pomalu upravuje. Podle něho počáteční pokles lipidů i kolonií stafylokoků, způsobený mytím mýdlem, byl rychle vystřídán prudkým vzestupem počtu kolonií. Opožděně a pomalu potom stoupalo též množství lipidů, provázené postupnou normalizací počtu kolonií.

Z toho lze dojít k závěru, že tedy dezinfekční účinek mýdla spočívá pouze v usnadnění me-

chanického očištění, ale na druhé straně má i četné neblahé jevy, jako zničení přirozeného ochranného krytu pokožky a její nepřirozenou alkalizaci. Zničení těchto přirozených ochranných a samočisticích schopností s následným rozvojem bakteriální kontaminace pokožky jistě hraje důležitou úlohu při rozvoji místní alergie a ta při vzniku nozokomiálních infekcí.

Na rozdíl od mýdel je skupina povrchově aktivních látek, jejichž aktivní a hydrofobní část tvoří kation, nazývaná mýdla invertní. Jsou to tedy látky kationaktivní. Tvoří je kvarterní amoniové soli.

Dezinfekční mechanismus kvarterních amoniových solí je takovýto:

Kladně nabité koloidní částice způsobují pevnou vazbu na záporně nabitým podkladu (např. na mikroorganismu, povrchu kůže a jiném biologickém materiálu). Vlivem své povrchové aktivity se kvarterní amoniové soli hromadí na povrchu mikroorganismů, smáčivostí pronikají do jejich nitra a způsobují v jejich jádře cytolýzu, jak bylo prokázáno elektronovým mikroskopem. Tedy mechanismus účinku kvarterních amoniových solí se v podstatě zakládá na absorpci těchto látek na kterémkoli biologickém materiálu, tedy i na mikroorganismech, odkud v důsledku sníženého povrchového napětí již lehceji pronikají do buněčného těla. Na základě svého kationaktivního charakteru vstupují do reakce s disociovanými anionaktivními funkčními skupinami enzymatického aparátu mikroorganismů, čímž vyvolávají ochabnutí nebo zastavení jejich metabolické schopnosti.

Původní zprávy zcela jasně prokázaly vysoký dezinfekční účinek kvarterních amoniových solí na všechny typy mikroorganismů. Hirsche se domníval, že působí hlavně vytvořením ochranného antiseptického filmu na povrchu pokožky, který všechny zárodky mechanicky a biologicky fixuje, a tak redukuje jejich výdej kůží. Později bylo dokázáno, že kvarterní amoniové soli neúčinkují stejně na všechny mikroorganismy, účinné jsou na grampozitivní koky, ale např. gramnegativní tyčky jsou proti nim odolné. To to zjištění je velmi zajímavé, vzhledem k tomu, že, jak známo, smáčecí schopnost mýdel se může uplatnit nebo projevit jen v alkalickém nebo neutrálním prostředí. Proto i jejich účinek je zaměřen hlavně proti grampozitivním mikroorganismům.

Do velké míry jsou překvapující výsledky, dosažené některými pracovníky (Anderson, Stock), kteří při zkoumání účinnosti dezinfekčních látek vykazovali i u látek typu kvarterních amoniových solí baktericidní účinek. Za nevýhodu všech látek typu kvarterních amoniových solí je nutno považovat i to, že se výrazně absorbují na jakoukoli biologickou tkáň, tedy i na usmrčené mikroorganismy, a kromě toho na soli vápníku, hořčíku a všechny typy aminokyselin. Tato okolnost podstatně snižuje jejich

dezinfekční účinek. Kationaktivní germicidy mohou být inaktivovány jinými látkami typu anionaktivních sloučenin (Vallo, Du Bois, Rahn). Du Boise našel, že bakterie, která byla zřejmě „usmrčena“ kvarterní amoniovou solí, může být oživena přidáním vysokomolekulárního aniontu, trvá-li aplikace této druhé látky určitý čas (10-30 minut). Lawrence ukázal, že větší část anionaktivních detergentů nespĺňuje požadavek na ideální inaktivátor dezinfekčního účinku kvarterních amoniových solí. Podobná pozorování neschopnosti anionaktivních sloučenin úplně neutralizovat kationaktivní germicidy ukázal Mueller, Seeley, Lartin, Klein, Kardon.

Lze tedy shrnout, že kation kvarterních amoniových solí je absorbován buněčnými stěnami a denaturuje životně důležité bílkoviny mikroorganismů tím, že vytváří s negativně nabitými ionty bílkovin na alkalické straně izoelektrického bodu těžce rozpustné soli, které se při dalším zvýšení koncentrace invertního mýdla rozpouštějí.

Jak je patrné, mechanismus účinku anionaktivních a kationaktivních látek je zcela protikladný. Při pochopení uvedených fyzikálně chemických procesů si musíme uvědomit, že jejich vzájemné spojení je inkompatibilní. Tato inkompatibilita je uváděna ve veškeré farmaceutické i chemické literatuře. Podle ní anion mýdla a kation invertního mýdla tvoří nerozpustné vysokomolekulární nedisociované neúčinné komplexy.

Nelze tedy potvrdit názor Hoffmanna, že jde spíše o mechanický účinek oplachu, který brání vytvoření filmu kvarterních amoniových solí. Také Metzl uvádí, že nesnášenlivost kationaktivních přípravků s anionaktivními projevuje se jejich vzájemným vysrážením z roztoků za vzniku povrchově inaktivních sraženin nerozpustných ve vodě.

Konečně i Domagk, který první ukázal na vysoký antiseptický účinek kvarterních amoniových solí, také první poukázal na jejich inkompatibilitu k anionaktivním detergentům. Inkompatibilita mýdel byla pak popsána Hornangem, Schneiderem, Hettchem, Neufeldem, Schiemanem, Kuhnem a Grumbachem. Před nedávnem to potvrdili svými výsledky i Schradie, Miller a bratři Richardsonové. V poslední době poukazuje např. Lawrence na fyzikální nestálost kvarterních amoniových solí (absorpce na povrch skla, na povrch nádoby, v níž jsou uloženy, na proteiny, na negativně nabitě molekuly), v důsledku čehož dochází k jakési mechanické zábraně protimikrobiálního působení. Z posledních prací tedy vyplývá, že se účinek kvarterních amoniových solí značně snižuje v kterémkoli biologickém prostředí a především tehdy, jsou-li kvarterní amoniové soli používány v podmínkách klinické praxe. Jejich dezinfekční účinek při výplachu zanícených prostor (močový měchýř, abscesové dutiny apod.) bude jistě problematický.

Metodika a výsledky

Abychom zjistili rozsah, v jakém dochází k inaktivaci roztoků kvarterní amoniové soli (Ajatinu, Septonexu) s roztokem sodného anebo draselného mýdla, ověřili jsme si dezinfekční účinek Septonexu a sodného mýdla v poměru 5:1, 2:1, 1:1 a 1:2.

Dezinfekční účinnost těchto roztoků jsme zjišťovali dvěma metodami:

1. metodou membránových filtrů (Potužník-Hausnerová), kterou jsme opakovali pětkrát.

Princip metody: k dezinfekčnímu roztoku se přidá testovací bakteriální suspenze. Po expozici za daných podmínek se zruší dezinfekční efekt dostatečným zředěním. Následuje filtrace membránovým filtrem vhodné porozity.

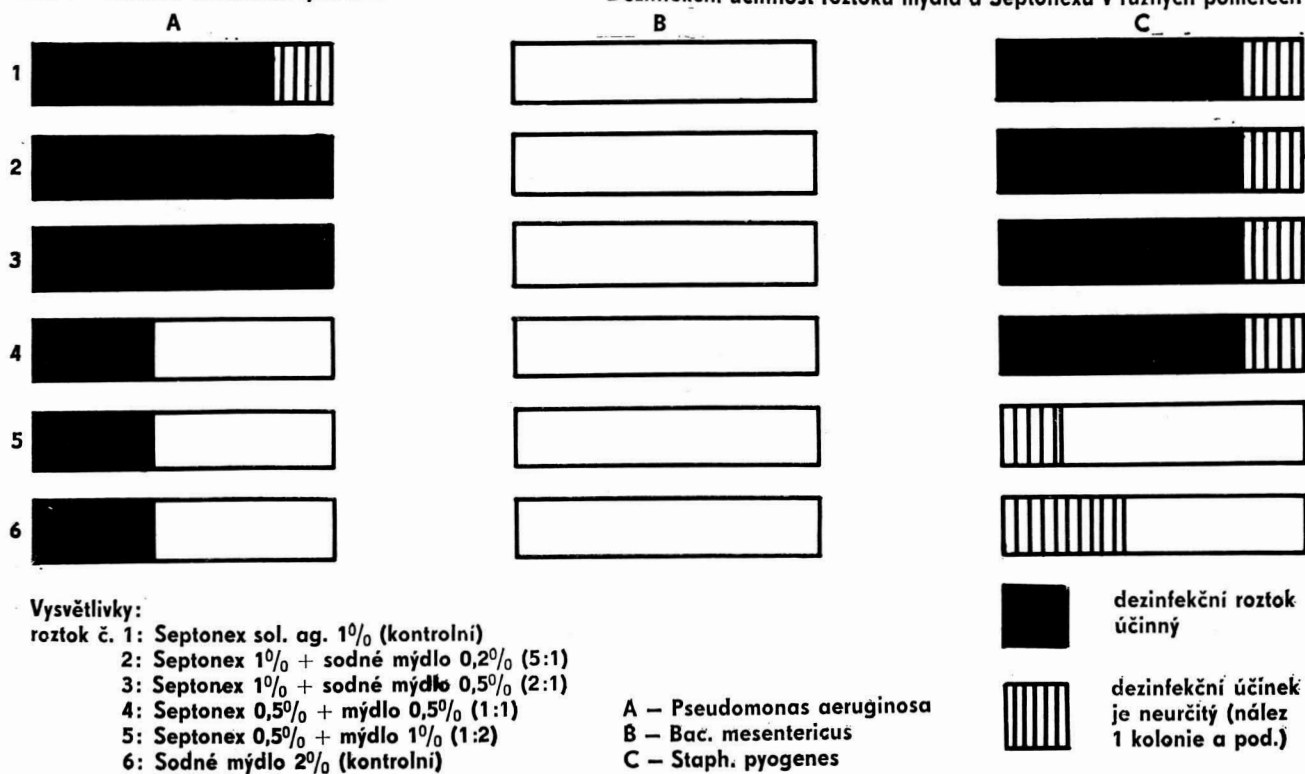
Použitý filtr se inkubuje na živé půdě. Dezinfekční efekt se zjišťuje po inkubaci srovnáním s filtrem, jímž byla profiltrována stejná suspenze bakterií, ale jež nebyla ve styku s dezinfekčním roztokem.

Provedení: použili jsme tyto druhy bakterií: *Stafylococcus pyogenes* fagotyp 71, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus mesentericus*. Nárůst příslušného kmene z krevního agarů jsme suspendovali ve sterilním fyziologickém roztoku na

denzitu odpovídající prvnímu stupni stupnice podle Mc Farlanda a pak ještě dále zředili v poměru 1:1000. Do sterilních zkumavek jsme odměřili 5 ml zkoušeného roztoku a přidali 0,5 ml bakteriální suspenze připravené ve fyziologickém roztoku. Po třicetiminutové expozici jsme tuto novou suspenzi přenesli kvantitativně do nádoby s 1000 ml destilované vody. Odtud jsme ji pak postupně přelili do sterilního Seitzova filtru, kam jsme předtím běžným způsobem vložili membránový filtr o průměru 60 mm a o středním průměru pórů 0,3 — 0,8 mikronů. Vše jsme profiltrovali a propláchlí profiltrováním ještě asi 500 ml sterilní destilované vody. Filtr po vyjmutí jsme obtiskli nejprve infikovanou stranou na krevní agar a pak jsme jej obrátili a přitiskli neinfikovanou stranou na jinou část Petriho misky. Tu jsme uložili na čtyřicet hodin do termostatu. Výsledek jsme hodnotili podle růstu souběžně prováděného kontrolního pokusu, tj. bakteriální suspenze, jež nebyla ve styku se zkoušeným dezinfekčním roztokem, ale s níž bylo postupováno tímtež způsobem.

Jak vyplývá z grafu 1, nelze považovat roztok za účinný, jestliže váhově převažuje množství mýdla nad Septonexem. Při stejném poměru mýdla se Septonexem není dezinfekční účinek dostatečný na *Pseudomonas aeruginosa*.

Graf 1 – metoda membránových filtrů



2. Metodu publikovanou dr. Přívorou a spolupracovníky jsme opakovali třikrát.

Princip metody: do vyšetřovaného dezinfekčního roztoku se přidá testovací bakteriální suspenze, která se po určité expozici vyočkovává na krevní agar.

Touto metodou jsme zkoušeli dezinfekční účinek výše uvedených roztoků na *Bacillus mesentericus*, *Stafylococcus pyogenes* fagotyp 71 a *Escherichia coli*.

Provedení: k 10 ml vyšetřovaného roztoku jsme přidali 0,1 ml bakteriální suspenze, kterou jsme připravili z kultur na krevním agaru suspendováním ve sterilní destilované vodě. Hus-tota suspenze odpovídala třetímu stupni podle stupnice Mc Farlanda. Vyočkování z každé zkumavky jsme provedli po 15, 30 a 60 minutách na krevní agar. Výsledky jsme odečítali po čtyřadvacetihodinové inkubaci. I zde jsme dospěli k podobnému závěru jako při předešlé metodě (viz graf 2). Roztoky, kde byl roztok mýdla silnější než Septonexu, byly neúčinné.

Při obou metodách jsme neprokázali v žádném případě účinnost kteréhokoliv v pokusech použitého dezinfekčního roztoku na sporulující *Bacillus mesentericus*.

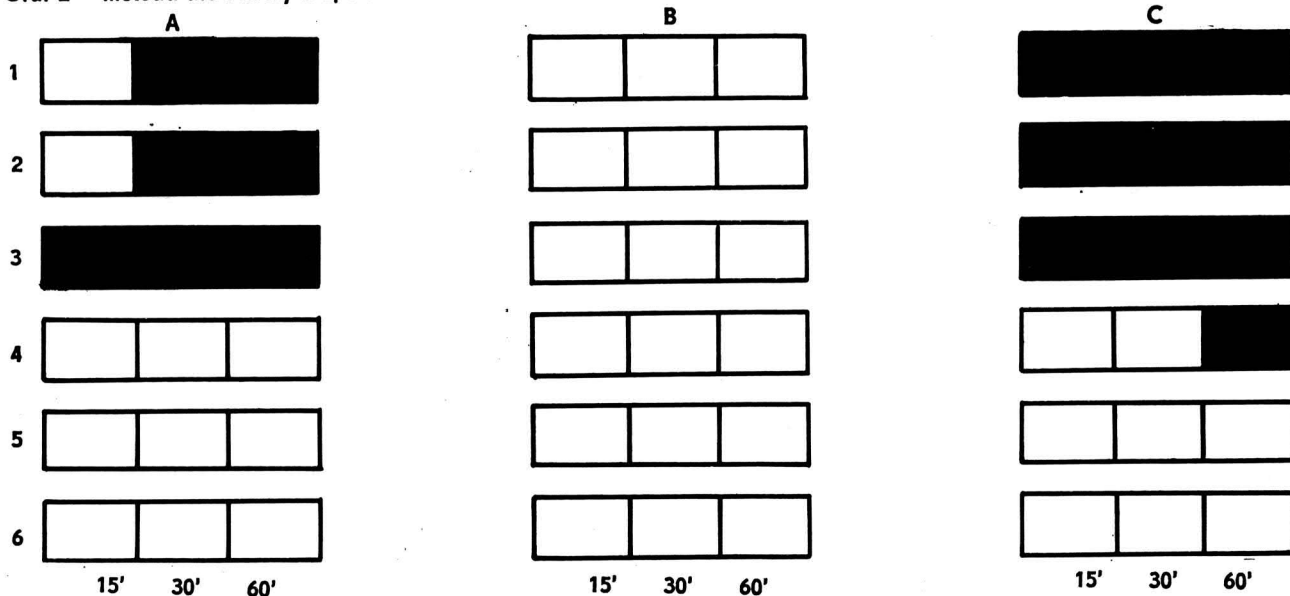
Z pokusů vyplývá, že výše uvedená nesnášenlivost mezi mýdlem a kvarterními amoniovými

solemi snižuje jejich dezinfekční účinek natolik, že by se jejich společných roztoků nemělo používat ani k přípravě operačního pole, ani k sterilizaci chirurgických nástrojů. Otázku, zda účinek kvarterních amoniových solí je snižován předchozím desetiminutovým předoperačním mytím rukou sodným mýdlem, nelze zodpovědět jednoznačně. Důkladné opláchnutí rukou po umývání mýdlem má jistě zásadní význam. Ale i tak podle uvedených fyzikálně chemických poznatků nelze popřít určité snížení dezinfekčního účinku kvarterních amoniových solí, zvláště oplachuje-li ruce mytí mýdlem v roztoku Ajatinu nebo Septonexu více osob. Proto i následné používání mýdla a roztoku kvarterních amoniových solí k předoperační přípravě rukou chirurga lze oprávněně považovat za mnohdy problematické.

Souhrn

Poukazujeme na některé protikladné fyzikálně chemické vlastnosti mýdel a kvarterních amoniových solí, které v konečném důsledku způsobují jejich vzájemnou dezinfekční neúčinnost. Poznatky jsme laboratorně ověřili. Z tohoto důvodu v chirurgických oborech doporučujeme nepoužívat vzájemné roztoky mýdel a kvarterních amoniových solí a vyvarovat se následného používání kvarterních amoniových solí po mytí mýdlem.

Graf 2 – metoda dle Přívory a spol.



Vysvětlivky: roztoky – viz graf 1
 A – *Escherichia coli*
 B – *Bac. mesentericus*
 C – *Staf. pyogenes*

dezinfekční roztok účinný
 dezinfekční roztok neúčinný

Literatura

1. Bean, H., S., Berry, H.: The bacterial activity of phenol in aqueous solutions of soap, J. Pharmacol., 1950, vol. II., 484-490.
2. Berry, H., Bean, H. S.: The structure and properties of aqueous solutions of soap, J. Pharm. Pharmacol., 1950, vol. II., 473-483.
3. Bolle, M. A., Mirimanoff, A. M.: Antagonism between non-ionic detergents and antiseptics, J. Pharm. Pharmacol., 1950, vol. II, 10:685-692.
4. Černá, M., Haller, A.: Benzalkoniumchlorid jako antimikrobiální prostředek, Stručná sdělení SÚKL, Praha, 1961, 1:4-5.
5. Georch, D., Fečák, B., Voldán, B.: Príspevok k otázke konservovania oftalmologických prípravkov, Farmaceutický obzor, 32, 1963, 2:58-62.
6. Georch, D., Fečák, B., Voldán, B.: Možnosť použitia septonexu ako konservačnej prísady pri príprave kolyrií, Farmaceutický obzor, 32, 1963, 4:157-163.
7. Heinsins, E., et al.: Bericht über die 58. Zusammend. der Deutschen Ophtal. Gesellschaft, Heidelberg, J. F. Bergmann, 1953.
8. Mayhew, R. L., Hyatt, R. C.: Nonionic, anionic and cationic emulsifiers in GR-S Polymerizations, Ing. Eng. Chem., 45, 1953, 6:1330-1336.
9. Horáček, J.: Mikroby kůže ve vztahu k lipidnímu profilu povrchu kožního, Bratislavské lékařské listy, 33, 1953, 9:687-695.
10. Klement, M., Honsa, Pospíšil, J.: Hodnocení nové desinfekční látky Septonexu, Farmakoterapeutické zprávy, 1961, 3:233-237.
11. Král, J., Přecechtěl, M., Smečka, V., Solich, J.: Farmaceutický provoz, Praha, SPN 1956.
12. Lacůška, A.: Septonex Spofa, antiseptikum a desinficiens, — hodnotenie výsledkov, Farmakoterapeutické zprávy, 1963, 4:460-463.
13. Lawrence, C. A.: Surfactant-Active Quaternary Ammonium Germicides, New York, Academic press. inc. publish., 1950.
14. Mac Kenna: Modern Trends in Dermatology, London, Butterworth, 1948.
15. Marshall, M. S.: Laboratory guide in elementary bacteriology, Toronto, Blakiston, 1947.
16. Melichar, M., Chalabala, M., Malý, J., Šanda, M.: Farmaceutické inkompatibility, Praha, SZdN 1961.
17. Metzl, K. Mafaš, M.: Technologie saponátů, Praha, SNTL 1956.
18. Paul, M.: Příspěvek k otázce sterility rukou při operacích. Čs. ophtal., 16, 1960, 6:383-387.
19. Potužník, V., Hausnerová, S.: Metodika zjišťování účinnosti desinfekčních roztoků pomocí membránových filtrů užívaná na mikrobiologickém odd. KHES v Č. Budějovicích, Zprávy z epidemiologie a mikrobiologie, 8, 1966, 2:41-43.
20. Potužník, V., Vychodil, J.: Návrh nové metody k zjišťování účinnosti desinfekčních roztoků Čs. Hyg., 1961, 5:325.
21. Přívora, M., Synek, J., Raubüchlová, E.: Metoda pro jednoduché stanovení účinnosti desinfekčních roztoků, Zprávy z epidemiologie a mikrobiologie, 8, 1966, 2:43-44.
22. Schradie, J., Miller, O. H.: J. Amer. Pharm. Ass., Pract. Pharm. Ed., 1959, 20:197.
23. Fractionation of serum proteins with a quaternary ammonium detergent. Nature (London), 166, 1950, 4231:951-952.
24. „Septonex“ Spofa, propagační leták Odborné informační služby Sdružení podniků pro zdravotnickou výrobu, Praha, 1964.