

Ministerul Sănătății al Republicii Moldova
CENTRUL NAȚIONAL DE SĂNĂTATE PUBLICĂ



A P R O B

**Director General al CNSP
dr.hab.st.med. conf. univ.**

Ion BAHNAREL

2011

R A P O R T U L

lucrării științifico-practice cu tematica:

**EVALUAREA TOXICOLOGICĂ A NOULUI PRODUS
DEZINFECTANT LICHID PENTRU MÎINI „FARMOL-CID”**

**Șef.secție controlul infecțiilor
nococomiale și dezinfectie**

**Executor responsabil
dr. șt. biol.**

Vadim Turcanu

Tatiana Stratulat

REFERAT

Raportul este prezentat pe 10 foi și în 7 tabele.

Cuvinte cheie: dezinfectant lichid pentru mâini, proprietățile toxice

Obiectul de studiu - noul preparat dezinfectant „FARMOL-CID” destinat pentru dezinfectarea igienică și chirurgicală a mâinilor. Preparatul posedă acțiune fungică, bacterică, inclusiv și tuberculocică.

Scopul cercetării - studiul capacităților toxice acute a preparatului „FARMOL-CID” în limitele înregistrării în Republica Moldova.

Rezultatele cercetărilor preparatului: 1) DL_{50} *per os* pentru șoareci masculi/femele – 6332 mg./kg masa corporală (toxicitate slabă), 2) DL_{50} *per cutanum* pentru șobolani depășește 6000 mg /kg m.c. (toxicitate slabă); 3) nu irită pielea la cobai, 4) nu irită mucoasa ochiului la iepuri.

Lista executorilor

Tatiana Stratulat



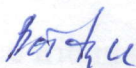
șef laboratorului științific
pericole chimice și toxicologie
doctor în științe biologice

Raisa Migalatiev



laborant cu studii superioare

Elena Boițu



laborant cu studii superioare

Ala Ouatu



laborant cu studii superioare

Svetlana Negru



laborant cu studii medii

Aliona Patlati



laborant cu studii medii

denumirea chimic	Conținutul
- alcool etilic	71%
- anuri cuaternare de amoniu	0,2%
- glicerină	2%
- albastru de metilen	0,001 g
- benzalconium clorid	

Conținutul componentelor active în produsul topic alcătuiește 71,2%.

Forma preparativă a produsului „FARMOL-CID” - soluție omogenă de culoare albastru deschis cu miros de alcool.

Proprietățile fizice:

densitate - 0,86 - 0,865 g/cm³.

pH - 6,5 - 7,5.

2.2. Animale de laborator

Încercările s-au efectuat pe 10 sobolani rasa Wistar de ambele genuri cu mase corporale 250-300 g, 42 zecare, doi fărâșpe de ambele genuri cu mase corporale 20-25 g, 10 cobai cu mase corporale 150-200 g, 3 iepuri albi cu mase corporale 3-3,5 kg. Toate animalele au fost primite din givernul CNSP. Animalele au fost ținute în condițiile vieții obișnuite, în căușe adecvate standard.

I. INTRODUCERE

În laboratorul științific pericole chimice și toxicologie al CNSP s-au efectuat cercetări experimentale cu scopul determinării parametrilor toxice acute a noului produs chimic - dezinfectant lichid pentru mâini „**FARMOL-CID**”, SF 40413114-011:2011. Solicitantul – firma producătoare SRL „LUXFARMOL”, Moldova.

Pentru îndeplinirea acestui scop au fost studiați următorii indici:

- 1) determinarea dozei letale 50% intragastrică pe animale de laborator (DL_{50} per os);
- 2) determinarea proprietăților dermato-rezorbitive pe animale de laborator (DL_{50} per cutanum);
- 3) estimarea gradului de acțiune iritantă asupra pielii și mucoasei ochiului.

II. MATERIALE ȘI METODE

2.1 Caracteristica produsului cercetat

Dezinfectantul „FARMOL-CID” este prezentat pentru dezinfectarea igienică și chirurgicală a mâinilor. Preparatul posedă acțiune fungică, bacterică (contra microorganismelor Gram-pozitive și Gram-negative) inclusiv și tuberculocidă.

Compoziția a preparatului:

<i>denumirea chimică</i>	<i>conținutul</i>
- alcool etilic	73%
- săruri cuaternare de amoniu	0,2%
- glicerină	2%
- albastru de metilen	0,001 g
- benзалconium clorid	

Conținutul componentelor active în produsul tehnic alcătuiește 73,2%.

Forma preparativă a produsului „FARMOL-CID” - soluție omogenă de culoare albastru deschis cu miros de alcool.

Proprietățile fizice:

densitate - 0,86 – 0,865 g/cm³,

pH – 6,5 – 7,5.

2.2. Animale de laborator

Investigațiile s-au efectuat pe 10 șobolani linia Wistar de ambele genuri cu masa corporală 250- 300 g, 42 șoareci albi fără specie de ambele genuri cu masa corporală 20-30 g, 10 cobai cu masa corporală 150-200 g, 3 iepuri-albinoși cu masa corporală 3-3,5 kg. Toate animalele au fost primite din vivariu CNSP. Animale au fost întreținute în condițiile vivariului, la o rație alimentară standard.

2.3. Metode de investigare

Investigațiile toxicologice experimentale s-au efectuat în conformitate cu cerințele IM 1.2.1105-02 "Оценка токсичности и опасности дезинфицирующих средств".

2.3.1. Conform indicațiilor metodice sus numite, cercetările experimentale toxicologice pentru determinarea DL_{50} *per os* s-au efectuat pe o specie de animale de laborator (șoareci) de ambele genuri. Grupa statistică a inclus a câte 7 șoareci de fiecare gen la o concentrație investigată. Experimentul pentru determinarea dozei letale medie intragastrică a preparatului „FARMOL-CID” s-a efectuat prin metoda de introducere a preparatului în tractul digestiv de o singură dată în mai multe concentrații. Concentrațiile la introducere s-au calculat reieșind din conținutul substanței active în produsul tehnic și densitatea preparatului. Dizolvarea produsului tehnic s-a efectuat în apă distilată. În timpul următoarelor 14 zile după introducere s-au efectuat observări asupra pieirii, apariția semnelor clinice de intoxicație, comportarea animalelor, starea lor generală, schimbări în masa corporală.

2.3.2. Studiarea proprietăților dermato-rezorbitive (determinarea DL_{50} *per cutană*) s-a efectuat prin metoda cufundării a 2/3 din lungimea cozilor șobolanilor experimentați în eprubete cu produsul studiat în stare nativă. Cozile animalelor din grupa martor s-au cufundat în același mod în eprubete cu apă distilată. Expoziția – 4 ore o singură dată. În timpul expoziției animalele au fost plasate în căsuțe speciale pentru imobilizare. După finisarea aplicării în timpul următoarelor 14 zile s-au efectuat observări asupra pieirii, apariția intoxicațiilor clinice, comportarea animalelor, starea lor generală, schimbări în masa corporală, schimbări a pielii cozilor animalelor (eritem, cianoză, decorticare, necroză).

3.3.3. Determinarea acțiunii iritante asupra pielii s-a efectuat pe cobai de ambele genuri prin metoda picătură. Principiul constă în aplicarea preparatului în stare nativă o singură dată pe sectorul de piele nelezată. Cu 24 de ore înainte de începerea experimentului blana animalelor minuțios s-a tuns simetric din ambele părți ale corpului. Numărul animalelor în grupa experimentală și martor - câte 5 indivizi. În timpul următoarelor 14 zile după aplicare s-au efectuat observări asupra comportării animalelor, starea lor generală, schimbări a pielii. Reacția pielii s-a estimat momentan după terminarea expoziției și în continuare – peste 3, 24, 48 și 72 ore. S-au constatat afecțiunile morfo-funcționale ale pielii: eritemă, edem, erupții, escoriție, necroză, descumare, grosimea pliului cutanat, care se transferă în puncte. Estimarea nivelului pronunțat a eritemei pielii s-a efectuat conform clasificăției generale după manifestarea acțiunii local-iritante a preparatului asupra pielii (tabelul 1).

Tabelul 1. Clasificarea după exprimarea proprietăților iritante a produselor chimice asupra pielii

Clasele de pericol	Manifestarea acțiunii iritante	Punctajul mediu sumar a eritemei pronunțate și mărimea edemului
1	Puternic pronunțată	Mai mult de 6
2	Pronunțată	4,1 – 6,0
3	Moderată	2,1 – 4,0
4	Slabă sau lipsă	0 – 2,0

3.3.4. Pentru determinarea acțiunii iritante locale asupra mucoasei ochiului la iepuri preparatul „FARMOL-CID” s-a introdus în sacul conjunctival al ochiului drept în cantitate de 0,05 ml soluție în stare nativă cu și fără spălare. Ochiul stâng a servit – martor, picurându-se 0,05 ml apă distilată. Starea mucoasei ochiului a fost evaluată peste o oră, 3 și 24 ore, 4, 7 zile. Acțiunea de iritare a preparatului asupra mucoasei ochilor animalelor de laborator se evaluează după gradul manifestărilor a: hiperemiei, edemului, injectării vaselor sclerei, starea corneei și membranei irisului, apariția cheratitei și conjunctivitei (superficiale, profunde), cantitatea și calitatea secrețiilor.

Rezultatele cercetărilor pentru fiecare animal se sumează și se face concluzia privind gradul și caracterul afectării ochiului la acțiunea preparatului cercetat. Clasificarea pronunțării acțiunii iritante a preparatului se estimează după tabelul 2.

Tabelul 2. Clasificarea după exprimarea proprietăților iritante a produselor chimice asupra mucoasei ochiului animalelor

Intensitatea acțiunii de iritare	Punctajul mediu sumar (conjunctiva + corneea)	Clasele
Puternic exprimat	Mai mult de 11	1
Exprimat	7-10	2
Moderat	4-6	3
Slab	1-3	4
Lipsește	0	5

IV. REZULTATELE INVESTIGAȚIILOR

4.1. Determinarea dozei letale 50% intragastrică

Experimentul pentru determinarea DL_{50} *per os* s-a efectuat pe șoareci albi fără specie de ambele genuri. Calcularea dozei la introducere s-a efectuat reieșind din componența substanței active la nivelul de 73,2% și densitatea preparatului - 0,865 g/cm³. Preparatul s-a introdus în tractul digestiv o singură dată în dozele 0, 3166, 6332 mg/kg masa corporală.

Introducerea preparatului „FARMOL-CID” la șoareci (femele, masculi) în ambele doze cercetate nu a dus la pieirea animalelor (tabelul 3). Manifestarea semnelor clinice de intoxicație la șoareci au lipsit. După 14 zile de observări asupra

stării generale, comportament, aspectul exterior, dinamica masei corporale animale experimentate nu s-au deosebit de cele martor (tabelul 4).

Tabelul 3. Dinamica pieirii șoarecilor după introducerea intragastrică a preparatului de o singură dată

doza mg/ kg	nr. mas/ fem	zile														% pieirii
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
martor	7/7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3166	7/7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6332	7/7	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabelul 4. Dinamica masei corporale la șoareci după introducerea preparatului

Doza mg/kg	Creșterea masei corporale, media pe grupă (g) după 14 zile de observații	
	masculi	femele
martor	1,84±0,87	1,62±0,76
3166	0,82±0,43	1,03±0,47
6332	0,33±0,28	0,66±0,03

În așa fel, doza letală 50% pentru șoareci (masculi, femele) a preparatului „FARMOL-CID” depășește 6332 mg/kg m.c.

4.2. Determinarea proprietăților dermato-rezorbitive și dozei letale medie dermală (DL₅₀ per cutanum)

Experimentul pentru determinarea proprietăților dermato-rezorbitive și DL₅₀ per cutanum s-a efectuat pe șobolani adulți, linia Wistar, de ambele genuri prin metoda cufundării o singură dată a 2/3 din lungimea cozilor animalelor în soluție apoasă a preparatului cu concentrația 0,6 g substanță activă / ml (starea nativă a preparatului), ce corespunde dozei 6000 mg/kg m.c. Expoziția - 4 ore.

În următoarele 14 zile de la expoziție nu s-a observat pierrea animalelor, nu s-au manifestat careva schimbări în starea pielii cozilor, exteriorul și masa corporală a animalelor din grupa experimentală și martor (tabelul 5).

Tabel 5. Dinamica masei corporale la șobolani după aplicarea dermală a preparatului „FARMOL-CID”

Doza mg/kg	Masa corporală, media pe grupă (g) la			
	0 zi		14 zi	
	masculi	femele	masculi	femele
martor	267,4	215,8	274,2	220,6
6000	277,5	250,3	275,2	256,7

Astfel, preparatul dezinfectant „FARMOL-CID” nu posedă acțiune dermato-rezorbivă, doza letală DL_{50} *per cutanum* pentru șobolani depășește 6000 mg/kg m.c.

4.3. Determinarea acțiunii dermato-iritante pe cobai

Pentru determinarea acțiunii local iritante pe cobai preparatul „FARMOL-CID” a fost aplicat pe sectorul de piele din partea dreaptă a corpului, în mod deschis, în cantitate de 0,5 ml o singură dată. Partea stângă a corpului a servit ca martor. Preparatul s-a lăsat pe piele fără spălare până la uscare. Reacția pielii s-a estimat momentan, după terminarea expoziției și în continuare – peste 3, 24, 48 și 72 ore.

Tabelul 6. Determinarea reacției pielii la aplicarea preparatului „FARMOL-CID” de o singură dată

№ d/o cobailor în grupa		hiperemie		erupții		edem	
martor	experimentală	Evoluarea reacțiilor asupra pielii după 3 ore					
1	1	0	0	0	0	0	0
2	2	0	0	0	0	0	0
3	3	0	0	0	0	0	0
4	4	0	0	0	0	0	0
5	5	0	0	0	0	0	0
Evoluarea reacțiilor asupra pielii după 24 de ore							
1	1	0	0	0	0	0	0
2	2	0	0	0	0	0	0
3	3	0	0	0	0	0	0
4	4	0	0	0	0	0	0
5	5	0	0	0	0	0	0
Evoluarea reacțiilor asupra pielii după 72 de ore							
1	1	0	0	0	0	0	0
2	2	0	0	0	0	0	0
3	3	0	0	0	0	0	0
4	4	0	0	0	0	0	0
5	5	0	0	0	0	0	0
Suma de puncte		0	0	0	0	0	0

Rezultatele studiului ne-au demonstrat lipsa proprietăților iritante. În timpul expoziției și după 72 ore după aplicarea preparatului reacția pielii la acțiunea iritantă, schimbări în starea generală a animalelor din grupa experimentată au lipsit, suma punctelor = 0 (tabelul 6).

În așa fel, preparatul „FARMOL-CID” nu posedă acțiune local iritantă asupra pielii la cobaii masculi și femele.

4.4. Determinarea proprietăților iritante asupra mucoasei ochiului

Studierea acțiunii locale asupra mucoasei ochiului s-a efectuat pe 3 iepuri de specie Șinșila, picurându-se în sacul conjunctival al ochiului drept o singură dată 0,05 ml a preparatului investigat în stare nativă cu și fără spălare. Ochiul stâng a servit martor, picurându-se 0,05 ml apă distilată. Starea mucoasei ochiului a fost evaluată peste o oră, 3 ore, 24 ore, 4 zile, 7 zile (tabelul 7.).

S-a determinat că preparatul „FARMOL-CID” în starea nativă (nedizolvată) în condiții experimentale cu și fără spălare nu posedă acțiune iritantă asupra mucoasei ochiului la iepuri, se atribuie la clasa preparatelor cu acțiune non-iritantă, suma punctelor = 0.

Tabelul 7. Studiarea acțiunii iritante asupra mucoasei ochiului la iepuri

Termene de observație	Doza	Suma baluri	Nr anima-lului	Conjunctivă			Irisul	Cornea (gradul opacității/area zonei opacității)
				secreție	edem	hiperemie		
3 ore	Martor	0	1	0	0	0	0	0/0
		0	2	0	0	0	0	0/0
		0	3	0	0	0	0	0/0
	fără spălare	0	1	0	0	0	0	0/0
		0	2	0	0	0	0	0/0
		0	3	0	0	0	0	0/0
	cu spălare	0	1	0	0	0	0	0/0
		0	2	0	0	0	0	0/0
		0	3	0	0	0	0	0/0
24 ore	Martor	0	1	0	0	0	0	0/0
		0	2	0	0	0	0	0/0
		0	3	0	0	0	0	0/0
	fără spălare	0	1	0	0	0	0	0/0
		0	2	0	0	0	0	0/0
		0	3	0	0	0	0	0/0
	cu spălare	0	1	0	0	0	0	0/0
		0	2	0	0	0	0	0/0
		0	3	0	0	0	0	0/0
4 zile	Martor	0	1	0	0	0	0	0/0
		0	2	0	0	0	0	0/0
		0	3	0	0	0	0	0/0
		0	3	0	0	0	0	0/0

7 zile	fără spălare	0	1	0	0	0	0	0/0
		0	2	0	0	0	0	0/0
		0	3	0	0	0	0	0/0
	cu spălare	0	1	0	0	0	0	0/0
		0	2	0	0	0	0	0/0
		0	3	0	0	0	0	0/0
	Martor	0	1	0	0	0	0	0/0
		0	2	0	0	0	0	0/0
		0	3	0	0	0	0	0/0
	fără spălare	0	1	0	0	0	0	0/0
		0	2	0	0	0	0	0/0
		0	3	0	0	0	0	0/0
	cu spălare	0	1	0	0	0	0	0/0
		0	2	0	0	0	0	0/0
		0	3	0	0	0	0	0/0

CONCLUZII

Dezinfectantul lichid pentru mâini „FARMOL-CID” este un preparat în componența substanței active a căruia întră : alcool etilic, săruri cuaternare de amoniu și albastru de metilen. Preparatul este produs intern, firma producătoare – SRL „LUXFARMOL”, r-nul Taraclia, s. Tvardița, Moldova.

Preparatul „FARMOL-CID” este destinat pentru dezinfectarea curativă și chirurgicală a mâinilor.

În laboratorul științific pericole chimice și toxicologie al Centrului Național de Sănătate Publică s-au efectuat investigații toxicologice a preparatului „FARMOL-CID”.

Introducerea intragastrică a preparatului „FARMOL-CID” în doza 6332 mg/kg m.c. (maxim posibilă pentru administrare) nu a dus la pieirea animalelor (șoareci). Investigațiile obținute denotă că doza letală 50% (DL_{50} *per os*) pentru șoareci masculi/femele – depășește 6000 mg./kg m.c.

Investigațiile pentru determinarea proprietăților dermato-rezorbtive la șobolani femele/masculi ne denotă lipsa proprietăților toxice la aplicarea dermală a preparatului. După criteriul “doza-efect-pieire” doza letală DL_{50} *dermală* depășește 6000 mg/kg m.c.

Pe parcursul investigării acțiunii local-iritantă asupra pielii la cobai și mucoasei ochiului la iepuri s-a determinat că preparatul „FARMOL-CID” în stare nativă nu irită pielea și mucoasa ochiului.

Preparatul dezinfectant lichid pentru mâini „FARMOL-CID” după clasificarea acceptată de OMS se atribuie:

- 1) la introducerea *per os* - la clasa IV (substanța slab toxică);
- 2) după acțiunea dermato-rezorbtivă - la clasa IV (substanța slab toxică);
- 3) după acțiunea iritantă asupra pielii - manifestarea acțiunii iritante lipsește (cl.IV);
- 4) după acțiunea iritantă asupra mucoasei ochiului - manifestarea acțiunii iritante lipsește (cl.IV).