

## Activitatea dezinfectantă și iritantă a unui detergent dezinfectant concentrat

### The disinfectant and irritant activity of a concentrated disinfectant detergent conditioning

Taysuke Fujiwara, Mihai Folescu, Romeo T. Cristina

Faculty of Veterinary Medicine Timisoara

**Cuvinte cheie:** *Agenți tensioactivi cationici, dezinfectant, activitate iritantă*

**Keywords:** *Cationic surfactants, disinfectant, irritant activity*

#### Rezumat

Prezenta cercetare are ca obiect studiarea eficacității și toxicității unui produs tensioactiv cationic indigen, DEO-SEPT®, un detergent dezinfectant concentrat (Producător: Pasteur S.A., filiala Filipești România), o asocieră de clorură de alchil dimetil benzil amoniu C12–C18 (C.A.S. 68391-01-5, E.C. 269-919-4) 5%, Clorură de didecil dimetil amoniu (C.A.S. 7173-51-5, E.C. 230-525-2), 5% și excipient q.s. ad 100 ml. Lucrarea este concepută ca o îmbinare armonioasă între partea de educație continuă, unde sunt prezentate informații succinte despre: structura morfo-histologică a pielii, despre cum penetrează substanțele medicamentoase pielea, proprietățile fizico-chimice ale substanței active și efectul excipientului, evaluarea toleranței pielii (cu descrierea patch test standard I - varianta I și II; patch test standard II - varianta I și II), apoi se face evaluarea efectelor toxice ale produsului din studio, conform fișei tehnice a producătorului. Obiectivele testării au fost: o sinteză bibliografică a componentelor produsului DEO-SEPT®, Evaluarea efectului dezinfectant al DEO-SEPT® în condiții de teren (Test I), Evaluarea efectului iritant cutanat soluțiilor DEO-SEPT® asupra pielii (Test II). Investigația histologică a fost efectuată pentru a determina gradul de afectare al straturilor cutanate. Rezultatele au relevat Produsul dezinfectant utilizat este adecvat pentru aplicarea în adăposturi de animale și alte incinte, cu posibilități de închidere etanșă, fiind ușor de manipulat, fără riscuri deosebite. Eficiența decontaminării este condiționată de o curățare mecanică și hidrosanitară corespunzătoare a suprafețelor, asigurarea unei temperaturi de cel puțin 10°C, a unei umidități relative de cel puțin 50% și a etanșeității incintei în care se realizează decontaminarea. Produsul testat s-a dovedit a fi tolerabil pe pielea epilată la concentrații ale soluției de 0,5% și/sau 2%. Contactul cutanat cu soluții cu concentrații mari (10% și 20%) determină iritații severe și de durată, precum și leziuni cutanate, situație confirmată prin examinarea histologică.

#### Abstract

The present research aims to study the efficacy and toxicity of an indigenous cationic surfactant product, DEO-SEPT®, a concentrated disinfectant detergent (Manufacturer: Pasteur S.A., Filipești Romania branch), an association of alkyl dimethyl benzyl ammonium chloride C12–C18 (C.A.S. 68391-01-5, E.C. 269-919-4) 5%, Didecyl dimethyl ammonium chloride (C.A.S. 7173-51-5, E.C. 230-525-2), 5% and excipient q.s. ad 100 ml. The work is designed as a harmonious combination between the continuing education part, where brief information is presented about: the morpho-histological structure of the skin, how medicinal substances penetrate the skin, the physico-chemical properties of the active substance and the effect of the excipient, the skin tolerance assessment (with the description of the standard patch test I - version I and II; standard patch test II - version I and II), then the toxic effects of the product in the studio are evaluated, according to the manufacturer's technical sheet. The objectives of the testing were: a bibliographic synthesis of the components of the DEO-SEPT® product. Evaluation of the disinfectant effect of DEO-SEPT® in field conditions (Test I), Evaluation of the skin irritant effect of DEO-SEPT® solutions on the skin (Test II). The histological investigation was carried out to determine the degree of damage to the skin layers. The results revealed that the disinfectant product used is suitable for application in animal shelters and other enclosures, with possibilities of airtight closure, being easy to handle, without particular risks. The efficiency of decontamination is conditioned by appropriate mechanical and hygienic cleaning of the surfaces, ensuring a temperature of at least 10°C, a relative humidity of at least 50% and the tightness of the enclosure in which the decontamination is carried out. The tested product has proven to be tolerable on epilated skin at solution concentrations of 0.5% and/or 2%. Skin contact with solutions with high concentrations (10% and 20%) causes severe and long-lasting irritations, as well as skin lesions, a situation confirmed by histological examination.

## 1. Introducere

### 1.1. Structura morfo-histologică a pielii

Pielea sau învelișul cutanat este un organ al corpului uman și animal. Ea separă mediul intern și organele interne de mediul extern. Rolul său protector este asigurat organismului de epitelii pavimentos stratificat, a cărui structură este în continuă evoluție atât din punct de vedere morfologic, cât și histochimic.

Numai organismele cu o integritate morfofuncțională a pielii pot menține „*crasisul*” mediului lor intern și pot utiliza energia rezultată din procesele de oxidare metabolică, în special cea calorică. Din aceste motive, pielea reprezintă oglinda stării de sănătate a animalului.

Din punct de vedere embriologic, pielea își are originea în ectoderm și mezoderm. Ectodermul dă naștere epidermei și formațiunilor sale anexe (glande și fanere), iar mezodermul, dermul și hipodermul. Ea are o structură epitelio-conjunctivă adaptată funcțiilor sale multiple și complexe.

Principalele structuri anatomice ale pielii sunt: *epiderma*, *dermul* și *hipodermul*, la care se adaugă structurile anexe (glandele sebacee și sudoripare), anexele (păr, unghii, coarne, penaj), formațiunile nervoase și vasele de sânge prin intermediul cărora îndeplinește și alte funcții care asigură desfășurarea normală a vieții.

Majoritatea autorilor sunt de acord cu următoarea structură a pielii:

1. *Epiderma*, alcătuită din *stratul cornos*, *stratul lucid*, *stratul granulos*, *stratul spinos* și *stratul bazal*;

2. *Dermul*, alcătuit din *stratul papilar* și *stratul reticular*;

3. *Hipodermul*.

Dezvoltarea pielii în timp diferă de la o specie la alta. La bovine și cabaline, în general, aceasta este deja formată până în luna a treia de gestație, dar glandele și părul lipsesc, acestea formându-se în lunile a patra și a cincea. În luna a treia are loc și migrarea melanoblastelor din creasta neurală către epidermă, în timp ce dezvoltarea aparatului enzimatic specific funcției melanogenetice se

încheie în lunile a cincea și a șasea. În general, la speciile cu perioadă lungă de gestație și dezvoltare corporală mare a fătului (în special la cabaline și bovine), pielea este complet formată la naștere, în timp ce la speciile cu perioadă scurtă de gestație și dezvoltare corporală redusă a fătului (de exemplu, iepuri, șoareci etc.), structura pielii și mai ales anexele acesteia continuă să se dezvolte după naștere.

Epiderma este componenta cea mai subțire a pielii, având o grosime variabilă între 0,1 mm și 3,0 mm, în funcție de specie, fiind alcătuită din cinci straturi de celule, a căror evoluție este din profunzime către exterior.

Celulele epiteliale se află într-un proces continuu de cheratinizare, epiderma fiind alcătuită la exterior din *stratul cornos* format din celule aplatizate și degenerate, impregnate cu lipide, cheratină și pigmenți, dezvoltarea acestui strat fiind foarte variată în funcție de regiunea anatomică.

Acest strat are rol protector și constituie o barieră împotriva pătrunderii substanțelor medicamentoase care nu sunt solubile în grăsimi. Resorbția substanțelor hidrosolubile prin pielea normală se poate realiza doar prin macerare prealabilă sau degresare cu apă, alcool, cloroform, săpun ori detergenți.

Resorbția este de asemenea favorizată de masajul energetic sau de tratamentul cu substanțe keratolitice, hiperemizante, vasodilatatoare, hialuronidază etc.

Dacă epiderma este lezată, resorbția substanțelor hidrofiele devine ușoară.

*Celulele stratului cornos*, descumate, formate din cele mai aplatizate și cheratinizate celule, aflate într-un stadiu avansat de deshidratare, constituie stratul disjunct.

*Stratul lucid* este un strat subțire, omogen, transparent, format din celule slab delimitate, cu nucleu aplatizat și cu incluziuni de keratină și eleidină.

*Stratul acantos* (spinos, corpusculii mucosi Malpighi) datorită structurii sale protejează dermul de agenții externi.

Grosimea acestui strat este variabilă în funcție de specie, celulele sale având o formă poliedrică, aplatizându-se pe măsură ce se apropie de stratul granulos.

**Stratul bazal** este format dintr-un singur strat de celule, strâns interconectate cu stratul dermic subiacent.

Deși nu conține vase de sânge, epiderma joacă un rol important în difuziunea percutanată a medicamentelor, prin canalele și porii glandelor sudoripare și foliculilor piloși, precum și prin terminațiile nervoase senzitive aflate la acest nivel.

Timpul necesar pentru reînnoirea epidermei reprezintă timpul necesar unei singure celule din stratul bazal pentru a traversa epiderma până la suprafață.

De fapt, acesta este o expresie a activității mitotice a celulelor și corespunde unei perioade de 25–28 de zile.

Procesul morfologic de migrare a celulelor din stratul bazal către suprafața stratului cornos se numește cheratinizare.

Potrivit lui Popovici cit. Cristina (11), în acest proces, o celulă inițială cu o lățime de 6 nm poate ajunge la 30 nm în stratul cornos. În funcție de zona corporală, s-au constatat diferențe mari în formarea materialului cornos, gradul de descuamare a celulelor fiind mai ridicat la nivelul autopodiului și genunchilor decât la nivelul axilei, feței sau scrotului.

Evaluarea cantitativă a celulelor descuamate din stratul cornos în diferite zone ale corpului este exprimată în medicina umană (cu aplicabilitate și în medicina veterinară) prin indicii de stripping.

**Dermul (corionul)** este stratul cel mai rezistent al pielii, fiind alcătuit din țesut conjunctiv. Datorită faptului că este foarte bine vascularizat, asigură funcția de nutriție a epidermei.

La rândul său, dermul este format dintr-un strat superficial bogat în colagen (un coloid hidofil cu un rol important în resorbția substanțelor hidrosolubile), fibre elastice și bine vascularizat, ceea ce conferă pielii elasticitatea sa caracteristică.

Între elementele fibrilare de colagen este intercalată o substanță amorfă numită substanță fundamentală, alcătuită dintr-un gel amorf format din mucopolizaharide.

Fibrele elastice sunt mai puțin numeroase decât cele conjunctive, dar ceva mai groase; ele nu sunt organizate în fascicule, ci se

anastomozează și se ramifică, constituind o masă lucioasă, refringentă (datorită conținutului de elastină și substanțe albuminoide cu structură diferită de cea a colagenului).

Stratul profund al dermului sau corionul, bine vascularizat și inervat (majoritatea organelor de simț ale pielii se află la acest nivel), găzduiește glandele sebacee și sudoripare.

**Hipodermul (tela subcutanată)**, format din țesut fibros și țesut conjunctiv lax care conține numeroase panicule adipoase cu rol în limitarea pierderilor de căldură și în depozitarea grăsimilor. La acest nivel, grăsimile (trigliceridele) se află într-o formă emulsionată de tip A/U, datorită colesterolului. La nivelul acestui ultim strat se găsesc glandele sudoripare cu canale excretoare. Aceste canale reprezintă căi potențiale de pătrundere a substanțelor medicamentoase aplicate pe epidermă.

Numărul **glandelor sudoripare** variază de la o specie la alta, fiind în general de ordinul a 2–3 milioane. Se disting două tipuri de glande sudoripare:

a) **glandele sudoripareocrine**, care sunt constituite în porțiunea lor glomerulară din celule contractile (mioepiteliale), celule secretoare (celule clare și întunecate) și celule de tranziție (a căror semnificație funcțională este încă necunoscută). Secreția acestor glande are o reacție puternic acidă (pH = 3,8), având rol în apărarea pielii împotriva agenților patogeni;

b) **glandele sudoripare apocrine** sunt alcătuite dintr-un singur strat de celule în care mitocondriile și aparatul Golgi sunt bine dezvoltate. Secreția acestor glande are o reacție alcalină (pH = 6,9), care favorizează dezvoltarea microbiană.

**Secreția sudorală** este un lichid clar, în general cu reacție acidă (pH = 4,5) și cu o greutate specifică de 1,004, care conține în mod normal 97–99% apă și 1–3% substanțe solubile (clorură de sodiu, clorură de potasiu, uree, amoniac, glucoză, albumine, acid uric, creatinină, vitamine hidrosolubile, precum și acizi grași volatili).

De asemenea, la acest nivel se află **foliculii piloși** prevăzuți cu fibre musculare și glandele

sebacee (glande acinoase), acestea din urmă fiind responsabile de secreția de sebum.

**Sebumul** este o substanță uleioasă, gălbuie, semilichidă, cu o greutate specifică de 0,9. Cantitatea eliminată de glandele sebacee este de 1-2 g/zi și este alcătuită din acizi grași saturați și nesaturați, trigliceride, esteri ai acizilor grași, colesterol și hidrocarburi.

Un rol important îl au acizii grași nesaturați (C<sub>7</sub>–C<sub>22</sub>). În cantități mici sunt prezenți și acizii grași linoleic și linolenic.

Înainte de secreție, toți acizii grași liberi se află sub formă de trigliceride, care ulterior sunt scindate în mono- și digliceride și acizi grași datorită activității enzimelor cu acțiune lipolitică.

pH-ul pielii variază de la un individ la altul și chiar în funcție de regiunea corporală, fiind rezultatul funcțiilor metabolice, proprietatea tampon a pielii fiind atribuită aminoacizilor amfoteri, bicarbonatelor și acidității derivaților sebumului.

După degresare, mantaua lipidică a pielii se reface în aproximativ 30 de minute.

Prin masarea unguentelor pe piele, absorbția foliculară va fi accelerată datorită eliminării aerului din cavitatea foliculară, rezultând o presiune negativă care absoarbe unguentul întins pe suprafața epidermei.

În cazul acțiunii prelungite a apei asupra pielii, grăsimile se emulsionează, iar keratina „se umflă”, permițând astfel pătrunderea apei prin epidermă.

Cele mai frecvente enzime întâlnite în piele sunt hidrolazele și oxidoreductazele.

Dintre hidrolaze, un rol important îl au proteazele care transformă albuminele în polipeptide și aminoacizi, amilazele care degradează polizaharidele și lipazele care acționează asupra grăsimilor.

**Oxidoreductazele** sunt reprezentate de dehidrogenaze, citocrom-oxidază și catalaze, care catalizează reacțiile de oxidare și reacțiile redox. Pe lângă aceste enzime, pielea mai conține colinesterază, tirozinază, fosfatază și hialuronidază.

Pielea conține vitaminele: A și D (provitamina D) în epidermă, B1, B2, B6, acid pantotenic, vitamina H și acid ascorbic în derm, iar vitamina P în peretele capilar.

Starea de eutrofie cutanată se realizează datorită funcțiilor specifice ale pielii și funcțiilor cutanate corelate cu procesele fiziologice generale ale organismului. Funcțiile specifice sunt constituite din funcțiile epidermice și dermice:

- funcția protectoare (formarea filmului hidrolipidic superficial, melanogeneză și cheratinizare);
- funcția secretorie (secreția sudorală și sebacee);
- pilogeneza;
- funcția mecanică (elasticitate, plasticitate, rezistență);
- funcția metabolică.

Funcțiile cutanate corelate cu procesele fiziologice generale ale organismului:

- termoreglarea;
- metabolismul local;
- reactivitatea (exteroceptoare, neurovasculare, imunologice).

## 2. Penetrarea substanțelor medicamentoase prin piele

**Eliberarea** unei substanțe medicamentoase dintr-o preparare se numește eliberarea substanței active. Aceasta este posibilă numai atunci când substanța activă nu interacționează cu vehiculul.

**Penetrarea** reprezintă pătrunderea intradermică a substanțelor active, fără resorbția lor prin vasele limfatice sau sanguine.

**Absorbția** este traversarea barierei cutanate și participarea substanțelor active la procesul metabolic. Absorbția este funcția de bază a tuturor celulelor vii.

Ea poate fi selectivă (când se realizează prin difuziune, osmoză, inhibiție) și activă (când se realizează prin procese vitale care utilizează energia produsă de respirație).

Noțiunea de absorbție include interrelațiile dintre vehicul și posibilitatea eliberării substanței active în straturile pielii, din punct de vedere dermatologic reprezentând, de fapt, afinitatea stratului cornos pentru substanțele topice.

**Resorbția** este un proces de trecere a unui lichid sau gaz dintr-o cavitate a organismului

(peritoneală, pleurală), dintr-un canal natural al corpului sau din interstițiul unui țesut în circulația sanguină sau limfatică. Resorbția substanțelor liposolubile se poate realiza prin dizolvare în stratul lipidic superficial al epidermei și apoi prin pătrunderea în straturile mai profunde. Medicamentele pot traversa pielea și prin canalele excretoare ale sistemului glandular sudoripar sau sebaceu, precum și de-a lungul foliculului pilos (transfolicular). Când substanțele sunt amfifile, ele pot fi resorbite prin piele deoarece se pot solubiliza atât în stratul lipidic al pielii, cât și în fluidele tisulare.

**Absorbția** percutanată definește procesul de pătrundere a substanțelor din exterior, prin piele, în fluxul sanguin și implică faptul că transferul substanței active are loc prin întreaga grosime a pielii.

**Penetrarea** definește fenomenul de eliberare a substanței active în straturile intradermice, fără efecte sistemice, iar resorbția percutanată este procesul de pătrundere a substanțelor active în organism prin piele.

Aceste două procese sunt, în practică, incluse în noțiunea de absorbție percutanată.

Procesul de absorbție percutanată este unul foarte complex, în care intervin procese de difuziune, forțe electrostatice, forțe capilare, reacții chimice și biologice. În concepția modernă, pielea este alcătuită dintr-un gel proteic protejat de o barieră dublă: filmul lipidic superficial și bariera hidro-electrolitică.

**Filmul lipidic superficial** este situat la „marginea” stratului cornos și lucid, fiind rezultatul emulsificării componentelor apoase și lipidice provenite din secreția glandelor sebacee și sudoripare, agenții emulsionanți în aceste situații fiind lipoidele (ca rezultat al cheratinizării). Se va forma o emulsie de tip ulei/apă (exces de apă) sau apă/ulei (exces de ulei).

**Alternanța spontană**, posibilă între cele două tipuri de emulsii, va determina fie un comportament de acumulare, fie, dimpotrivă, de eliminare a apei, în funcție de necesități și condițiile existente. În acest mod se creează un „sistem tampon” care asigură homeostazia suprafeței cutanate.

Acest film are capacitatea de a regla permeabilitatea pielii, asigurând hidratarea

pielii, impermeabilizarea față de substanțele hidrosolubile și creșterea rezistenței cutisului la acizi, baze, apă și substanțe hidrofile.

Datorită distribuției inegale a glandelor sebacee și sudoripare, precum și grosimii neuniforme a stratului cornos, filmul hidrolipidic prezintă variații regionale.

Cercetările au evidențiat diferențe legate de sex, vârstă și tip constituțional al animalelor (piele uscată, sebostatică, necesită grăsimi și emulsii tip A/U, în contrast cu cele seboreice) (16, 20, 29, 33, 43).

În cazul dermatozelor descuamative, al seboreei și al acneei, proporția acizilor grași cu mai puțin de 14 atomi de carbon este mai mare. Se pare că această proporție stă la baza patogenezei acestor dermatoze.

De asemenea, în cazul dermatozelor veziculoase, filmul hidrolipidic este distrus, exsudatele rezultate fiind coagulate și foarte bogate în fibrină, cu tendință de a forma cruste, care constituie altfel medii bune de cultură microbiană.

Restabilirea echilibrului în aceste situații se realizează prin alegerea celei mai adecvate substanțe active și a excipientului (19, 23, 47).

**Bariera hidro-electrolitică sau mantaua acidă (sau mantaua acidă Marchionini).** Această barieră, fără existență histologică propriu-zisă, este de fapt o barieră hidro-electrolitică ce se opune trecerii substanțelor hidrofobe.

Elementul constitutiv esențial al acestei bariere este apa provenită din perspirația cutanată (formată din perspiratio sensibilis: secreția sudorală vizibilă cu ochiul liber și din perspiratio insensibilis: apa provenită din derm care traversează epiderma prin forțe fizice).

Mantaua acidă, împreună cu filmul hidrolipidic, asigură protecția pielii împotriva agenților chimici nocivi și a agresiunii microbiene. Stratul lucid participă, de asemenea, la apărarea cutisului, care, datorită structurii sale chimice, contribuie la realizarea pH-ului acid al pielii, precum și la tranzitul apei prin epidermă, fiind un factor regulator al permeabilității cutanate.

Mecanismul absorbției cutanate este strâns legat de funcționalitatea membranelor celulare. Membrana celulară este alcătuită din

lanțuri fosfolipidice dublu stratificate, având capetele hidrofiele orientate către o proteină, iar capetele hidrofobe orientate în direcții opuse.

Această structură asigură atât elasticitatea, cât și plasticitatea membranelor.

Membranele sunt înconjurate de o teacă bogată în acid hialuronic, acid condroitin-sulfuric, elastină, collagen etc., funcționând ca o adevărată pompă ionică și ca un filtru molecular, reușind astfel să mențină mediul celular intern intact.

Cele mai importante proprietăți ale membranei sunt:

- *permeabilitatea,*
- *tensiunea superficială și*
- *proprietățile electrice.*

Pătrunderea substanțelor liposolubile și a gazelor este posibilă datorită componentei lipidice a membranei. Viteza de pătrundere va fi direct proporțională cu coeficientul lipide/apă; ionii mici (4Å) traversează membrana celulară.

Lipidele cu grupe acide permit trecerea cationilor, cele cu grupe bazice permit trecerea anionilor, iar lipidele neutre sunt impermeabile.

Permeabilitatea poate fi realizată și prin porii membranei, prin care pot trece particule cu dimensiuni de până la 10Å; particulele încărcate pozitiv (cationii nu pot trece, iar moleculele proteice legate favorizează trecerea). Membrana celulară are un potențial electric ridicat datorită lipoproteinelor. Acest potențial membranar este cuprins între 50–100 mV și compensează diferențele de concentrație dintre ionii de clor (Cl<sup>-</sup>) și potasiu (K<sup>-</sup>).

Fața internă a membranei, în repaus, are un potențial electric negativ, care, în prezența stimulilor asupra celulei (presiune, lumină, substanțe medicamentoase active, căldură), devine pozitiv, modificând permeabilitatea.

După excitarea celulei, modificarea potențialului acționează ca stimul, transmitând impulsuri către alte membrane care ajung la terminațiile nervoase, unde pot apărea descărcări de mediatori (noradrenalină, acetilcolină).

În concluzie, se poate afirma că factorii care favorizează absorbția percutanată sunt:

- *proprietățile fizico-chimice ale substanței active,*
- *efectul bazei de unguent,*

- *starea pielii și*
- *metoda de aplicare a unguentului.*

## 2.1. Proprietățile fizico-chimice ale substanței active

### Proprietățile termodinamice.

Higuchi a fost primul care a exprimat matematic dependența substanței active de proprietățile termodinamice în realizarea procesului de penetrare (considerând că excipientul care conține substanța activă nu afectează pielea):

$$\frac{d_q}{dt} = \frac{(P \times C)(\text{Concentrația medicament}) \times D \times A}{L}$$

#### Unde:

$dq/dt$  = viteza de absorbție;

$P \times C$  = coeficientul de distribuție al substanței active între vehicul și bariera cutanată;

Concentrația medicamentului = concentrația medicamentului în vehicul;

$D$  = difuzia substanței active în faza de barieră;

$A$  = aria secțiunii transversale;

$L$  = grosimea fazei de barieră.

Conform acestei ecuații, gradul de penetrare cutanată este determinat de coeficientul de distribuție efectiv și de difuzia în faza de barieră.

Factorul variabil al acestei constante este coeficientul de distribuție efectiv, deoarece difuzia unei substanțe cu masă moleculară și formă similare diferă foarte puțin.

O substanță poate pătrunde ușor prin membrane atunci când coeficientul de distribuție este mic (10, 47).

Într-o structură complexă cum este pielea (în care membrana poate fi nepolară, iar fluidele țesutului receptor polare), o substanță al cărei coeficient de partiție între solvenți polari și nepolari este apropiat de 1,0 va avea cel mai mare grad de penetrare.

Permeabilitatea este mai accentuată dacă există o afinitate între molecula care pătrunde și membrană (care va atrage molecula penetrantă), dar nu într-o asemenea măsură încât să nu o mai poată elibera.

De asemenea, se știe că liposolubilitatea este un factor decisiv în absorbție, mai ales

atunci când este asociată cu proprietatea de hidrofilie.

Pentru astfel de sisteme, gradul de absorbție percutanată va fi aproximativ constant numai în condițiile unei activități termodinamice constante în vehicul.

Astfel, unguentele care conțin suspensii micronizate vor avea același grad de penetrare ca și forma solidă a medicamentului, numai dacă activitatea termodinamică a celor două forme este aceeași.

### Dimensiunea moleculară a substanței active

Gradul de resorbție este influențat de dimensiunea moleculară a substanțelor active.

Substanțele active cu o greutate moleculară sub 20.000 sunt resorbite prin capilarele sanguine, iar cele cu o greutate mai mare vor fi resorbite în vasele limfatice.

**Efectul pH-ului.** Viteza de absorbție a substanțelor active, fie acide, fie bazice, este puternic influențată de pH-ul pielii.

Astfel, histamina este absorbită de 10 ori mai mult dacă este încorporată într-o bază de unguent tamponată la pH 7,5 decât dacă este încorporată într-o bază de unguent cu pH 5,5.

Activitatea locală maximă a benzocainei a fost stabilită (măsurată prin pragul durerii) la un pH între 6,0 și 7,0, eficacitatea scăzând semnificativ în afara acestor limite. Alcaloza sistemică crește de obicei absorbția percutanată și rata de excreție a diferitelor substanțe active, în timp ce acidoza scade viteza de absorbție percutanată.

**Gradul de dispersie** al substanțelor active încorporate în baza de unguent. Resorbția depinde foarte mult de starea fizică a substanței active.

Cele mai bine absorbite sunt substanțele medicamentoase încorporate în baza de unguent sub formă de dispersie moleculară, dizolvate în solvenți sau emulsionate.

Cristalele mari și aglomeratele încetinesc resorbția prin reducerea suprafeței de contact și pot chiar fi iritante. În tehnologia farmaceutică, dimensiunea cea mai recomandată a particulelor solide este de 5–10 micrometri

pentru unguentele oftalmice, iar pentru celelalte unguente dimensiunea poate crește până la maximum 200 micrometri.

### Concentrația substanței active.

Creșterea concentrației active modifică resorbția medicamentului.

S-a constatat că, în cazul concentrațiilor între 1 și max. 10%, proporția resorbită nu crește, acest fenomen fiind explicat prin faptul că, în cazul penetrării în cutis, chiar și la concentrații mici, diferența dintre concentrația externă și cea internă este atât de mare încât substanța pătrunde în piele cu o viteză crescută (acesta este cazul substanțelor insolubile în apă, deci hidrofobe). În cazul substanțelor hidrofile, resorbția va crește odată cu concentrația.

Rolul concentrației substanței active asupra gradului său de absorbție dintr-un unguent rezultă din relația lui Higuchi.:

$$\frac{d_q}{d_t} = \frac{A \times D \times C_s}{2t}$$

Unde:

A = concentrația medicamentului exprimată în unități/cm<sup>3</sup>;

CS = solubilitatea medicamentului în unități/cm<sup>3</sup> în faza externă a unguentului;

D = constanta de difuzie a medicamentului în faza externă;

dq/dt = viteza de absorbție.

Viteza de eliberare a medicamentelor din acest tip de preparat este o funcție de A, D și CS.

## 2.2. Efectul excipientului

Se pare că preponderența uneia dintre cele două componente (substanța activă și excipientul) în penetrarea și eficacitatea farmacologică a medicamentelor nu a fost încă stabilită. Totuși, majoritatea cercetărilor înclină spre bazele excipienților.

Acestea au rolul de a facilita contactul dintre substanța activă și piele, în alegerea excipienților ținându-se cont de scopul terapeutic urmărit, tipul pielii, localizarea și stadiul bolii, precum și de proprietățile fizico-chimice ale substanței active.

Un excipient bun nu trebuie să influențeze procesele metabolice, secreția și respirația pielii. Ideea terapeutică este de a trata „blând” o boală acută și mai „agresiv” cele cronice.

În cazul animalelor la care stratul pilos este mai abundent, se vor evita aplicațiile ocluzive. Pentru pielea grasă (cu secreție crescută de sebum), lipogelurile, emulsiile U/A și pastele nu sunt tolerate din cauza acțiunii lor de inhibare a secrețiilor.

Dimpotrivă, pentru pielea cu secreție redusă de sebum, este necesară utilizarea unguentelor grase (U/A) și a lipogelurilor.

Cea mai cunoscută clasificare a formelor farmaceutice în funcție de caracteristicile clinice ale dermatozelor este:

- **Dermatoze acute, inflamatorii, secretorii:** comprese umede, loțiuni, paste, linimente, emulsii, unguente emoliente, absorbante cu acțiune antiinflamatoare. Acestea permit eliminarea secrețiilor, sunt ușor de aplicat, emoliente și răcoritoare.
- **Dermatoze subacute sau cronice slab inflamatorii:** loțiuni, paste, unguente, creme, linimente, emulsii. Au acțiune antiinflamatoare și emolientă.
- **Afecțiuni uscate cu cruste groase:** unguente, paste, linimente, emulsii, loțiuni. Îndepărtează crustele, pot fi aplicate ușor și nu sunt iritante.
- **Erupții generalizate:** loțiuni, linimente, emulsii, unguente. Se aplică ușor și calmează pielea.

Gradul de penetrare transepidermică variază, fără a depăși o treime din grosimea stratului cornos, grăsimile animale penetrând cel mai eficient, urmate de uleiurile vegetale, în

timp ce uleiurile minerale nu favorizează penetrarea.

Emulsiile U/A (ulei / apă) sunt mai puțin ocluzive decât vehiculele grase, în timp ce emulsiile A/U (apă / ulei) tind să se inverseze (pe măsură ce faza apoasă se evaporă), lăsând un strat uleios pe piele.

Vehiculele grase și uleioase au cea mai mare capacitate ocluzivă, produc hidratare crescută și favorizează acumularea transpirației. Agenții umectanți reduc gradul de hidratare al stratului cornos.

Preparatele topice pot fi de asemenea combinate cu alte forme farmaceutice, devenind sisteme bifazice sau trifazice în funcție de stadiul bolii.

Ordinea crescătoare a gradului de eliberare a substanței active din excipient este: *hidrocarburi, grăsimi vegetale, grăsimi animale, emulsii A/U, emulsii U/A, baze hidrofile.*

Substanțele medicamentoase pentru care absorbția percutanată este mai pronunțată din baze grase sunt: acid salicilic, acetilcolină oleat, aconitină, benzocaină, deoxicorticosteron, iod, diiodofluoresceină, ezerină, hidrochinonă, salicilat de metil, morfină, nicotină, estrogeni, fenol, fenolsulfophtaleină, pilocarpină, progesteron, pirogalol, rezorcinol, sulfadiazină, sulfatiazol, stricnină, testosteron, vitaminele A, D și K.

O atenție deosebită trebuie acordată compatibilității fiziologice a excipienților cu pielea, indicele de acantoză. În funcție de acest criteriu, substanțele medicamentoase sunt clasificate în trei categorii (Tabelul 1).

**Tabelul 1.**

Clasificarea excipienților în funcție de indicele de acantoză.

non-acantogenic	semi-acantogenic	puternic-acantogenic
ulei de silicon, cetacee, ulei de susan, metilceluloză, alcool stearilic, alcool cetilic, parafină, glicerină, propilenglicol, stearină, lanolină hidratată (50%), ceară, PEG 400, 1500, 4000	vaselină, grăsimi animale	Eucerin anhidru și hidratat, vaselină galbenă, axungie, ulei de măsline, ulei de parafină, sorbitol (70%), acid undecilenic, unt de cacao (70%)

Modificările histologice observate după aplicarea emulsiilor sunt strict limitate la zona tratată în cazul emulsiilor U/A, dar mult mai intense în cazul emulsiilor A/U (care induc modificări la distanță în epidermă datorită difuziunii profunde).

Studiile au arătat că emulsiile U/A au capacitate stimulante asupra glandelor sebacee pe care emulsiile A/U nu le posedă, determinând o creștere a activității seboreice reactive. Dimpotrivă, emulsiile A/U sunt miscibile cu secrețiile grase și se emulsionează

cu cele apoase. Se formează un film lipidic artificial de suprafață, capabil să inhibe activitatea glandelor sebacee.

Utilizarea surfactanților în aplicațiile externe produce efecte secundare, fie prin acțiunea proprie, fie prin potențarea acțiunii toxice a substanțelor prezente.

Săpunurile și detergenții, datorită efectului lor degresant, produc degresarea pielii și dermatite. Săpunurile cu lanțuri scurte sunt mai iritante decât cele cu lanțuri lungi.

Substanțele cationice provoacă iritații la concentrații peste 1%, iar cele anionice la concentrații între 0,5 și 5%.

Toxicitatea scade de la cationice la anionice, cea mai mare toxicitate fiind întâlnită la cele neionice. Surfactanții ionici și neionici sunt frecvent utilizați în prepararea unguentelor cu absorbție crescută.

Creșterea absorbției poate fi realizată (cu excepția incompatibilităților de complexare) prin reducerea tensiunii superficiale, umezirea pielii și solubilizarea substanțelor active.

Capacitatea de penetrare a unguentelor depinde în mod direct de natura surfactantului. Astfel, surfactanții anionici și cationici au o capacitate de penetrare mai mare comparativ cu surfactanții neionici.

Un grad ridicat de penetrare poate fi obținut și prin activitatea sinergică a agenților de umezire, a solvenților organici și a solubilizanților (de exemplu, polietilenglicolul din baza de unguent este un bun emolient, umectant, are proprietatea de a inhiba

dezvoltarea microorganismelor, fiind în același timp un bun solvent pentru substanțele active).

O importanță deosebită în facilitarea penetrării și resorbției cutanate o are utilizarea amestecurilor de emulgatori care asigură obținerea unor valori HLB (hydrophilic-lipophilic balance) ale bazelor excipiente adecvate fiecărei substanțe active.

Un rol important în resorbția substanței active îl are conținutul de apă al stratului cornos.

Excipienții grași anhidri accelerează hidratarea stratului cornos prin prevenirea evaporării apei cutanate (efect ocluziv).

**Umectanții** (sorbitol, glicerină) produc efecte opuse, iar excipienții hidrofilii nu determină modificări ale hidratării stratului cornos. Un strat acoperit cu un pansament ocluziv va reține transpirația și va asigura o hidratare suplimentară. Grosimea filmului de unguent aplicat influențează direct hidratarea stratului cornos.

Umiditatea crescută favorizează absorbția transfoliculară. Aplicarea histaminei pe pielea ulterior acoperită a avut un efect prelungit (datorită împiedicării evaporării).

Este probabil ca proprietățile de transfer ale straturilor pielii să fie puternic influențate de prezența apei, deoarece aceasta este absorbită de proteinele cutanate.

Cea mai mare creștere a gradului de penetrare prin umiditate a fost observată pentru substanța cu cel mai mic coeficient de partiție ulei/apă.

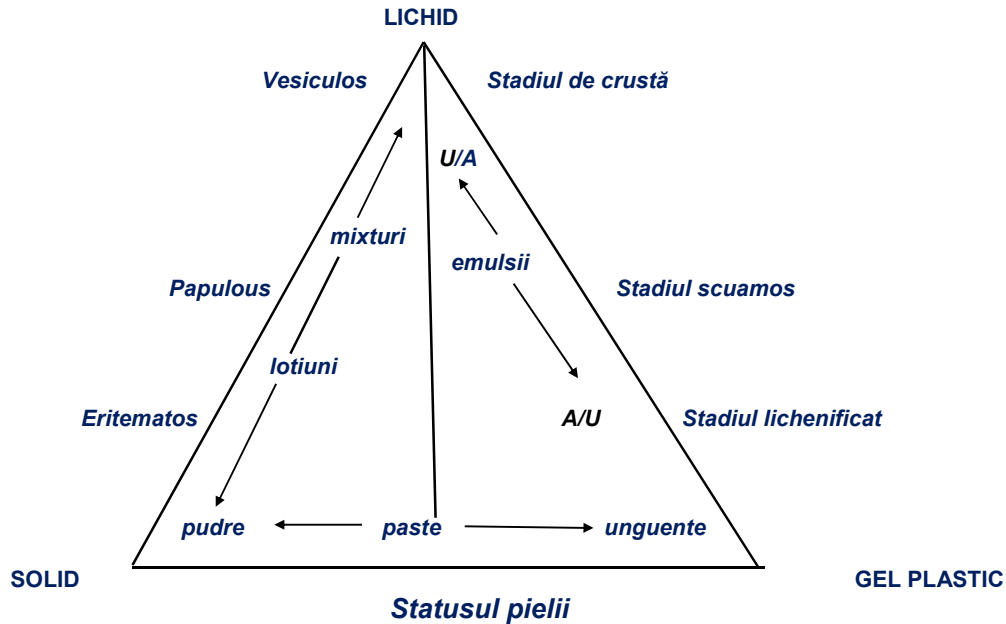
### Schema 1.

Clasificarea formelor farmaceutice în funcție de penetrare, acțiunea vehiculului și stadiul bolii (10,11)

Formă farmaceutică și metodă de aplicare	Gradul de acțiune în profunzime	Direcția curentă (fluxul)	Acțiunea vehiculului	Stadiul bolii
Pulbere Compresе deschise Compresе umede Soluție Emulsie U/A Suspensie-emulsie U/A (pastă emolientă) Unguente hidrofилe (emulsie U/A) Hidrogeli Paste Unguente emulsionante U/A Lipogele Pansamente ocluzive		Răcoritor Decongestionant Superficial Antiinflamator  Congestiv  Penetrarea accentuează inflamația	Acut  Subacut  Cronic	

**Schema 2.**

Utilizarea corectă a preparatelor constând din sisteme bifazice sau trifazice în tratamentul extern (10,11)



Dacă bariera epidermică prezintă discontinuități din cauza unor traumatisme de diverse origini (vezicule, eczeme, paraziți cutanați, plăgi), toate substanțele active vor pătrunde în derm.

Rezultă astfel importanța alegerii vehiculului în cazul unui strat cornos normal, deoarece diferențele de penetrare ale substanțelor active în funcție de vehicul sunt mai pronunțate.

Pielea animalelor în vârstă sau a celor într-o stare precară de întreținere determină rate de absorbție semnificativ mai scăzute, din cauza modificărilor atrofice ale aparatului pilosebaceu. Aplicațiile ocluzive produc intensificarea circulației cutanate, vasodilatație și creșterea temperaturii pielii, ceea ce va crește rata de absorbție.

Resorbția prin piele a substanțelor hidrosolubile este favorizată de macerarea pielii ca urmare a băilor de aburi sau a apei calde (când are loc o scădere a vâscozității sebumului), sebumul devenind miscibil cu unguentele.

### Metoda de aplicare

Proprietățile reologice ale bazelor excipiente permit aplicarea substanței

medicamentoase active într-un strat continuu pe suprafața pielii. Cantitatea de medicament din derm este proporțională cu cea utilizată, precum și cu durata și numărul aplicărilor.

Degresarea prealabilă a pielii cu solvenți (alcool, acetonă, benzină, clorofom) crește absorbția în majoritatea cazurilor. În general, utilizarea multor solvenți, cu excepția apei, poate produce modificări notabile legate de rezistența barierei cutanate.

Se pare că acest fenomen este cauzat de modificările produse de acești solvenți asupra coeficientului de activitate și constantei de difuzie. Adăugarea unor enzime (de exemplu, hialuronidază) facilitează penetrarea.

### Evaluarea toleranței pielii

Cea mai recomandată metodă pentru evaluarea toleranței pielii este testul patch, cunoscut în două variante.

#### a. Metoda patch test standard I - varianta I

Pielea va fi tunsă, iar pe aceasta se va aplica 0,5 ml din soluția examinată sau 0,5 g de unguent. Zona va fi acoperită cu o compresă pe o suprafață de 6/4,5 cm<sup>2</sup>. Animalele vor fi imobilizate, iar compresa va fi fixată cu bandă

adezivă. Citirile se vor efectua la 24 de ore după aplicare. Compresa va fi îndepărtată, iar rezultatele vor fi evaluate pe baza valorilor din Tabelul 2.

Următoarele citiri vor fi efectuate după 72 de ore, valoarea finală exprimată reprezentând media dintre 24 și 72 de ore.

**Tabel 2**  
Evaluarea reacției cutanate în funcție de reacțiile identificate

Reacții identificate	Scor
<b>1. Formarea eritemului și a escarelor</b>	
Fără eritem	0
Eritem ușor (durere vizibilă)	1
Eritem foarte vizibil	2
Eritem moderat – sever	3
Eritem sever (roșu închis până la formarea unei escare cu leziuni în profunzime)	4
Valoare maximă posibilă	4
<b>2. Formarea edemului</b>	
Fără edem	0
Edem ușor (durere vizibilă)	1
Edem ușor (la limita vizibilității)	2
Edem moderat (1 mm)	3
Edem sever (peste 1 mm)	4
Valoare maximă posibilă	4

#### b. Metoda testului patch standard I - varianta II

Procedura este similară primei variante, dar pielea, după epilare, va fi și scarificată. Leziunile de scarificare vor consta în incizii ușoare care nu ating dermul.

Valorile înregistrate la 24–72 de ore (timp necesar pentru apariția eritemului sau edemului, după caz) sunt ajustate prin media valorilor obținute pe pielea intactă și pe pielea scarificată. Valoarea obținută va reprezenta indicele primar de iritație și este utilizată pentru clasificarea produselor cu potențial acantogen în funcție de acest parametru (Tabelul 3).

**Tabel 3.**

Indicele primar de iritație determinat de produsele topice cu potențial iritant

Reacții identificate	scor
Ușor iritant pentru piele	2
Moderat iritant pentru piele	2-5
Foarte puternic iritant pentru piele	< 6

#### c. Metoda testului patch standard II – varianta I

Această metodă constă în aplicarea unui tampon îmbibat cu 0,5 ml din soluția de test, timp de 30 de minute, pe o suprafață depilată de 2/2 cm<sup>2</sup>. Reacția cutanată va fi monitorizată la 30 de minute, 8 ore, 24 de ore, 36 de ore și 48 de ore după aplicare.

#### d. Metoda testului patch standard II – varianta II

Este o variantă a metodei de mai sus, cu diferența că, în acest caz, pielea, după epilare, a fost și scarificată pe o suprafață de 2/2 cm<sup>2</sup>. Evaluarea reacției cutanate s-a realizat conform punctajului prezentat în Tabelul 4.

**Tabel 4.**

Evaluarea reacției cutanate pe piele epilată și scarificată

Reacții identificate	Scor
Fără reacție vizibilă, posibilă ușoară descumare	0
Congestie ușoară care a dispărut după 24 de ore	1
Congestie și inflamație care scade și dispare în decurs de 36 de ore	2
Congestie și inflamație care nu scade în decurs de 36 de ore	3
Congestie și pustule, extravazare limfatică, vindecare prelungită	4

#### Cuantificarea finală a testului patch

Se va realiza luând în considerare notele obținute de subiecții din studiu, prin însumarea

acestora și împărțirea la numărul de indivizi, valoarea rezultată fiind apoi evaluată conform Tabelului 5.

**Table 5.**  
Final quantification of the skin test

Reacții identificate	Limite
Tolerabil	0 – 0.99
Tolerabilitate medie	1.0 – 2.79
Iritant	2.80 – 3.69
Foarte iritant	3.70 – 4.0

### 3. Efectele toxice ale produsului în studiul propus

(Conform fișei tehnice a producătorului)

**DEO-SEPT®** - Detergent dezinfectant concentrat (TP2)

**Producător:** Pasteur S.A., filiala Filipești, Romania

Este o soluție transparentă, galben-aurie, cu miros plăcut, perfect solubilă în apă. (<https://farmavet.ro/images/catalog/nomenclator-pasteur-ro.pdf>)

**User categorie:** profesional, industrial.

#### Compoziția:

C12-C18 clorură de alchil dimetil benzil amoniu (C.A.S. 68391-01-5, E.C. 269-919-4) .. 5%  
clorură de didecil dimetil amoniu (C.A.S. 7173-51-5, E.C. 230-525-2) .....5%  
Excipienți q.s. ad..... 100 ml

**Domeniul de utilizare ECHA: Categoria TP2:** produse utilizate pentru dezinfectarea suprafețelor, materialelor, echipamentelor și mobilierului și care nu sunt utilizate în contact direct cu alimentele sau furajele.

Acestea sunt destinate în principal pereților și podelelor din spații private, publice și industriale și din alte spații destinate activităților profesionale.

(<https://echa.europa.eu/ro/regulations/biocidal-products-regulation/product-types>).

**Combate:** Bacterii Gram-pozitive și Gram-negative, micobacterii, virusuri lipofile și hidrofile cu și fără pericapsid, gripă aviară (H5N1), virusul febrei aftoase, fungi (Tabelul 6).

**Tabelul 6.**  
Activitate generală pe specii, concentrații și timp de acțiune al produsului DEO-SEPT®

Activitate	Specie	Concentrația	Timp acțiune
Virucid de necesitate	BVDV (HCV), Vaccinia Virus, HBV, HIV, H5N1, H1N1	2%	5 minute
Bactericid profilactic	Staphylococcus aureus	2%, 2,5%	10 minute 5 minute
Bactericid de necesitate	Pseudomonas aeruginosa	2%	15 minute
Antifungic profilactic	Candida albicans	2%	15 minute
Antifungic de necesitate	Aspergillus niger	2%, 2.5%	60 minute 30 minute

**Mod de utilizare:** Produsul se utilizează diluat în apă, la temperatura camerei, prin pulverizare pe suprafețe sau prin imersarea obiectelor în soluția dezinfectantă, respectând concentrațiile și timpii de contact specificați, în funcție de natura contaminantului și gradul de contaminare.

**Îndepărtarea mușegaiului (TP2):** se prepară soluții proaspete cu o concentrație de 2,5% (5:200) DEO-SEPT® în apă.

Se aplică soluția astfel încât să acopere complet suprafața afectată de mușegai. Se lasă să se usuce și se repetă tratamentul după 7 zile

dacă mușegaiul reapare. Nu este necesară clătirea.

**Dezinfectarea suprafețelor (TP2):** Cantitatea de soluție dezinfectantă aplicată depinde de natura suprafețelor:

- 100 ml soluție DEO-SEPT® / m<sup>2</sup> pentru suprafețe netede;
- 300 ml soluție DEO-SEPT® / m<sup>2</sup> pentru suprafețe poroase.

Înainte de utilizarea dezinfectantului, suprafețele trebuie curățate corespunzător.

**Depozitare:** la temperaturi sub 25 °C, în recipientele originale.

**Termen de valabilitate:** 2 ani.

**Număr de aprobare:** 1439BIO/02

**Prezentare:** flacoane x 1 litru / canistre x 5 litri.

### 3.1. Toxicitatea detergenților cationici

**Sinonime:** *Detergenți cationici, surfactanți cationici, compuși cuaternari de amoniu, germicide cuaternare de tip piridiniu, QAC (compuși cuaternari de amoniu).*

**Principalele structuri ale surfactanților cationici de pe piață:**

#### 1. Compuși cuaternari de amoniu:

- clorură de alchil-dimetil-benzil-amoniu (C12–C18);
- clorură de diizobutil-fenoxi-etoxi-etil-dimetil-benzil-amoniu;

- clorură de cetildimetil-benzil-amoniu;
- clorură de benzil-hexadecil-dimetil-amoniu.

#### 2. Compuși piridiniu:

- clorură de 1-hexadecil-piridiniu;
- clorură de stearyl-dimetil-benzil-amoniu;
- bromură de cetil-trimetil-amoniu;
- clorură de 2,3-epoxi-propil-trimetil-amoniu;
- clorură de didecil-dimetil-amoniu.

#### 3. Compuși chinolinium:

- clorură de qualiniu.

Efectele clinice toxice generale și locale cauzate de detergenții cationici sunt prezentate în Tabelele 7 și 8.

**Tabelul 7.**

Efecte toxice și clinice generale cauzate de detergenții cationici (Sinteză: 2,3,7,9,12, 29,38)

Efecte clinice generale	Tratamentul general în intoxicații
<p>Multe produse de consum și alte produse care conțin cantități mici de detergenți cationici sunt monitorizate pentru efecte, în principal din cauza potențialului lor de iritație oculară și cutanată.</p> <p>Detergenții cationici sunt oarecum mai toxici decât detergenții anionici/amfoteri sau neionici. Dacă sunt ingerați, soluțiile concentrate (peste 7,5% concentrație) de compuși cuaternari de amoniu pot produce arsuri corozive ale cavității bucale, faringelui și esofagului. Evaluarea medicală este în general necesară, cu excepția pacienților care au ingerat accidental o cantitate mică de soluție diluată de detergent cationic (sub 1%). Au fost observate: vărsături, diaree, necroză cutanată, dermatită, edem pulmonar, hipotensiune, acidoză metabolică și depresie a sistemului nervos central.</p>	<p>Lavajul gastric și administrarea de emetice nu sunt recomandate din cauza posibilelor efecte corozive și a riscului de instalare rapidă a depresiei sistemului nervos central. Totuși, administrarea promptă de cărbune activat este puternic recomandată, deoarece detergenții cationici sunt bine adsorbiți de acesta. Tratamentul inițial trebuie să includă diluarea cu lapte sau apă. În caz de ingestie, pacientul trebuie evaluat pentru posibile arsuri ale esofagului sau tractului gastrointestinal prin esofagoscopie. Dacă sunt prezente leziuni, tratamentul se va baza pe evaluarea clinică. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția convulsiilor, hipotensiunii sau edemului pulmonar și tratați corespunzător.</p> <p>Diureza forțată poate fi contraindicată. Ochii și pielea persoanelor expuse trebuie spălate cu cantități abundente de apă.</p>

**Tabelul 8.**

Efecte toxice locale cauzate de detergenții cationici (Sinteză: 2,6,8,12,16,23,24,29,33,40)

Efecte toxice locale	Tratament specific în intoxicații
<p>Ingestie locală. Ingestia soluțiilor concentrate poate provoca arsuri caustice ale buzelor, limbii, cavității bucale, faringelui și esofagului, cu severitate variabilă de la ușoară la severă.</p>	<p>După ingestia de soluții diluate: evacuarea gastrică reprezintă o prioritate, urmată de diluarea imediată cu 120–240 ml de lapte sau apă (nu mai mult de 15 ml/kg corp la copii).</p> <p>Cărbune medicinal activ (240 ml apă/30 g cărbune). Doze: 25–100 g la adulți/adolescenți, 20–50 g la copii (1–12 ani) și 1 g/kg la copiii sub 1 an.</p>
<p><b>La nivel ocular</b> Expunerea poate produce efecte variind de la disconfort ușor (soluții 0,1%) până la leziuni corneene foarte grave (soluții 10%).</p>	<p>Expunerea oculară variază de la disconfort ușor (soluție 0,1%) până la leziuni corneene severe (1–10%), în funcție de concentrație.</p> <p>Decontaminare: Ochii expuși trebuie irigați cu cantități abundente de apă caldă timp de cel puțin 15 minute. Dacă persistă iritația, durerea, edemul, lăcrimarea sau fotofobia, este necesară consultarea medicală.</p>
<p><b>Ototoxicitate</b> A fost observată la animale de laborator atunci când astfel de agenți au fost instilați în urechea internă; instilarea soluțiilor diluate în urechi cu membrane timpanice intacte nu este de așteptat să fie iritantă.</p>	-
<p><b>Efecte cardiovasculare</b> Hipotensiunea și stopul cardiac au fost observate rar.</p>	<p><i>Monitorizarea:</i> hipotensiune, tulburări de ritm cardiac, deprimare respiratorie și necesitatea intubației</p>

	endotraheale. Se evaluează hipoglicemia, dezechilibrele electrolitice și hipoxia. <i>Hipotensiune</i> : se administrează perfuzie cu 10–20 ml/kg soluții izotonice. Dacă hipotensiunea persistă, se administrează dopamină (2–20 mcg/kg/min) sau norepinefrină (0,1–0,2 mcg/kg/min) până la obținerea răspunsului dorit.
<b>Efecte respiratorii</b> Au fost observate paralizie a mușchilor respiratori, edem pulmonar, astm și hipoxemie.	<i>Decontaminare</i> : Pacienții trebuie scoși la aer curat și monitorizați pentru detresă respiratorie. Dacă apar tuse sau dificultăți de respirație, se evaluează iritația căilor respiratorii, bronșita sau pneumonia. Se administrează oxigen 100% umidificat, cu ventilație asistată, dacă este necesar. <i>Edem pulmonar (noncardiogen)</i> : Se menține ventilația și oxigenarea. Tratatamentul trebuie să includă recomandările din secțiunea privind expunerea orală sau parenterală, după caz.
<b>Efecte neurologice</b> La animalele de laborator s-au observat deprimare a SNC cu evoluție către comă, convulsii, șoc și paralizia mușchilor respiratori..	<i>În convulsii</i> : se administrează benzodiazepine i.v.; Diazepam (adulti 5–10 mg, repetat la fiecare 10–15 minute dacă este necesar); la copii (0,2–0,5 mg/kg, repetat la fiecare 5 minute dacă este necesar) sau Lorazepam (adulti 4–8 mg; copii 0,05–0,1 mg/kg). Dacă convulsiile nu pot fi controlate sau reapar după administrarea a 30 mg diazepam la adulți sau 10 mg la copii peste 5 ani, se ia în considerare administrarea de fenobarbital și/sau fosfenitoină.
<b>Efecte gastrointestinale</b> Pot apărea vărsături, diaree și dureri abdominale. De asemenea, au fost observate necroză hemoragică a tractului gastrointestinal și peritonită. <b>Limite de toxicitate</b> Sunt posibile arsuri esofagiene sau gastrointestinale chiar și în cazul ingestiei a doar câțiva mililitri de soluție concentrată. S-au raportat decese la adulți după ingestia a 30 mg/kg de compuși cuaternari. Doza letală la om pentru ingestia de detergenți cationici a fost estimată între 1–3 g.	În urma ingestiei de detergenți cationici concentrați (peste 7,5%), nu trebuie indusă vărsătura. Soluțiile concentrate trebuie tratate ca soluții corozive, prin diluarea cu lapte sau apă.
<b>Efecte hepatice</b> S-au observat necroză hepatică și creșterea transaminazelor. De asemenea, acidoza metabolică a fost observată ocazional.	Funcția hepatică trebuie monitorizată.
<b>Efecte hematologice</b> S-au observat hemoliză și methemoglobinemie în urma irigației peritoneale cu bromură de cetiltrimetilamoniu (cetrimoniu).	Gazele sanguine trebuie monitorizate din cauza posibilității apariției acidozei.
<b>Efecte dermatologice</b> Necroza cutanată a fost raportată în urma expunerii la bromură de cetiltrimetilamoniu în concentrații cuprinse între 2–17,5%. Unii dintre acești agenți au determinat dermatită de contact iritativă sau alergică.	<i>Decontaminare</i> : Se spală zona expusă cu cantități mari de apă. Dacă iritația sau durerea persistă, zona trebuie examinată de un medic.

### 3.2. Rezumatul proprietăților toxicologice ale halogenurilor de amoniu cuaternar

Pe baza datelor sigure din literatură, se poate afirma că halogenurile de amoniu cuaternar prezintă o toxicitate progresivă în cazul administrării orale, chiar la niveluri relativ scăzute de expunere, atât la diferite specii de animale, cât și la om.

Au fost demonstrate efecte de contact iritante asupra pielii și mucoaselor pentru ambii componenți ai asociației introduse în studiu. Expunerea externă prelungită sau repetată poate duce la reacții alergice, în

special la persoanele care utilizează acești agenți. Au fost evidențiate efecte mutagene, teratogene și citotoxice după aplicarea substanțelor. Pentru a evita contactul prelungit cu agentul respectiv este necesară purtarea echipamentului de protecție și asigurarea unui sistem adecvat de ventilație.

#### Testarea

#### 4. Obiective

Obiectivele testării au fost:

- O sinteză bibliografică a componentelor produsului DEO-SEPT®.
- Evaluarea efectului dezinfectant al DEO-SEPT® în condiții de teren (**Test I**)
- Evaluarea efectului iritant cutanat soluțiilor DEO-SEPT® asupra pielii (**Test II**).

#### 4.1. Date din bibliografie despre produsul DEO-SEPT®

Datele identificate au fost prezentate sintetic în Tabelele 9–18 și reprezintă o sinteză după sursele: 1, 4, 5, 13, 17, 18, 22, 26, 31, 32, 45, 49, 50 și 51 incluse în bibliografie.

Produsul analizat este o soluție transparentă, galben-aurie, cu miros plăcut, complet solubilă în apă.

Compoziție declarată de producător:

- Clorură de alchil dimetil benzil amoniu C<sub>12</sub>–C<sub>18</sub> (C.A.S. 68391-01-5, E.C. 269-919-4) – 5%
- Clorură de didecil dimetil amoniu (C.A.S. 7173-51-

5, E.C. 230-525-2) – 5%

- Excipienți q.s. ad 100 ml

##### 4.1.1. Acțiune farmacologică

Produsul este considerat un dezinfectant cu spectru larg, cu activitate împotriva bacteriilor, atât Gram-pozitive, cât și Gram-negative, virusurilor, fungilor, micoplasmelor și chiar protozoarelor.

Tabelul 9 evidențiază efectul sinergic al componentelor produsului QAC (clorură de alchil dimetil benzil amoniu C<sub>12</sub>–C<sub>18</sub> – componenta I și clorura de didecil dimetil amoniu – componenta II) atunci când sunt combinate în produs.

Tabelul compară coeficienții fenolici ai DEO-SEPT® și ai componentelor sale separate, suma componentelor fiind semnificativ mai mică decât coeficientul fenolic comparativ al DEO-SEPT®.

**Tabel 9.**

Activitatea sinergică comparativă a componentelor DEO-SEPT® (sinteză după mai mulți autori)

Microorganism	Coloratie	DEO-SEPT®	Component I.	Component II
<b>Bacterii</b>				
<i>H. paragallinarum</i>	G -	120	1.2	30
<i>P. multocida</i>	G -	40	1.2	20
<i>B. bronchiseptica</i>	G -	10	0.2	5
<i>K. pneumoniae</i>	G -	41	5.4	24
<i>E. coli</i>	G -	50	2.4	38
<i>S. aureus</i>	G -	110	4.8	56
<b>Funji</b>				
<i>C. albicans</i>	F	17	0.42	4
<i>A. flavus</i>	F	19	0.36	9
<b>Virusuri</b>				
<i>Por. Ent.</i>	Hidro	1:200	1:100	1:10
<i>T.G.E.</i>	Lipo	1:400	1:200	1:100

#### 4.1.2. Interacțiuni principale posibile

- interacțiune cu acizii nucleici din anumite tipuri de virusuri;
- interacțiune cu proteinele din enzimele metabolice;
- blochează aminoacizii, reacționând cu grupările R-NH<sub>2</sub>
- inhibă penetrarea virală în celulele gazdă;
- lipofilicitate;

Toate reacțiile sunt amplificate de efectul sinergic al combinației cuaternare de amoniu (QAC) = în interacțiune cu diferiți virusuri precum: *Arena*, *Bunya*, *Corona*, *Hepadna*, *Herpeto*, *Irido*, *Orthomyxo*, *Paramyxo*, *Retro*, *Rhabdo*, *Toga*.

**Manipulare:** toate substanțele chimice, dacă sunt utilizate incorect, pot prezenta riscuri pentru utilizator. Utilizate corect, acestea nu ar trebui să prezinte niciun pericol pentru persoana care le manipulează.

**Clasa de pericol UE:** „Iritant” Cod ONU 1760

**Protecția mediului:** Reziduurile și ambalajele nu vor fi utilizate după dezinfecție, respectând legile în vigoare, evitând răspândirea ambalajelor și reziduurilor în mediu.

**Cod C:** Maro.

**Fraze de risc R:**

**R 20/22** periculos în caz de înghițire și inhalare

**R 34** provoacă arsuri

**R 42/43** provoacă sensibilizare prin inhalare sau în contact cu pielea

**Fraze de siguranță S**

**S 1/2** a se păstra închis și a nu se lăsa la îndemâna copiilor

**S 36/37/39** trebuie purtat echipament de protecție

**S 45** în caz de accident, sunați la un medic. Arătați eticheta!

**S 61** trebuie evitat. Nu aruncați produsul în mediul înconjurător!

**Instrucțiuni de utilizare:**

Pentru dezinfectia generală în unitățile de creștere a animalelor, produsul se utilizează pentru dezinfectarea adăposturilor, pereților, inventarului din adăposturi, mijloacelor de transport, precum și în industria alimentară.

Aplicarea se face pe suprafețe uscate, o singură dată, pentru a putea vizualiza zonele acoperite cu dezinfectant și pentru a evita diluarea soluției.

Produsul se diluează 1:200 (soluție 0,5%) și se aplică prin pulverizare în cantitate de 100 ml produs diluat/m<sup>2</sup> pentru suprafețe neporoase (metal, beton, plastic, sticlă etc.) și 300 ml/m<sup>2</sup> pentru suprafețe poroase (lemn, sol, cărămidă).

Timpul minim de contact al soluției după aplicare este de 15 minute.

Pentru eficiență maximă, dezinfectia se realizează cu ușile și ferestrele închise, începând de la tavanul încăperii, operatorul luând măsurile de protecție necesare (halat, mască și ochelari).

Se recomandă, de asemenea, pulverizarea pereților exteriori ai adăposturilor.

După pulverizare, se lasă soluția să se usuce.

În industria alimentară, timpul de contact este de 15 minute pentru soluții 0,5% și 5 minute pentru soluții 1,5%, după care soluțiile pot fi îndepărtate prin simplă spălare cu apă din abundență, în special în zonele de contact direct cu materiile prime alimentare.

În cazul dezinfectiei de urgență, se utilizează o diluție 1:67 până la declararea focarului stins.

Pentru controlul fungilor (de exemplu trichofitoza), se utilizează diluția 1:67.

Soluția pentru băi podale se prepară în diluție 1:67. Pentru aerosolizare se utilizează o diluție 1:200, cu 1 litru produs diluat/100 m<sup>2</sup> de pardoseală; în mod obișnuit sunt suficiente 2 aplicări pe săptămână.

Utilizarea regulată a produsului previne acumularea agenților patogeni și asigură un mediu mai curat pentru animale și păsări.

**Termen de valabilitate:** în ambalajul original și nedeschis, timp de 2 ani.

**Tabel 10**

Eficacitate pe microorganisme (Sinteza multipli autori)

Activitate pe bacterii	
Concentratie eficace	
Gram negativ	
<i>Salmonella typhimurium</i>	1:267 -1:4666
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1:4666
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1:6665
<i>Escherichia coli</i>	1:2000
<i>Salmonella choleraesuis</i>	1:2000
<i>Salmonella enteritidis</i>	1:200
<i>Brucella suis</i>	1:80
<i>Pasteurella multocida</i>	1:4266
<i>Haemophilus pleuropneumoniae</i>	1:2133
<i>Yersinia enterocolitica</i>	1:267
<i>Proteus mirabilis</i>	1:267
<i>Proteus vulgaris</i>	1:133
Gram pozitiv	
<i>Str. agalactiae saitama</i>	1:2670
<i>Staphylococcus aureus</i>	1:2000
<i>Streptococcus faecalis</i>	1:667 -1:6665

<i>Bacillus anthracis</i>	1:80		
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	1:10666		
<i>Corynebacterium pyogenes</i>	1:9333		
<i>Micobacterium smegmatis</i>	1:667		
<i>Listeria monocytogenes</i>	1:267		
Activitate pe mycoplasme, clamidia and eimeria			
Organism	Concentratie eficace		
<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	1:1067		
<i>Mycoplasma hyorhinis</i>	1:2133		
<i>Mycoplasma gallisepticum</i>	1:2133		
<i>Mycoplasma synoviae</i>	1:2133		
<i>Eimeria tenella</i>	1:133		
<i>Chlamydia psittaci</i>	1:1333		
Activitate pe fungi			
<i>Penicillium verrucosum</i>	1:1333		
<i>Absidia corynbifera</i>	1:66,7		
<i>Cladosporium caldosporoides</i>	1:66,7		
<i>Candida albicans</i>	1:133 – 1:1067		
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	1:66,7		
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	1:267		
<i>Aspergillus flavus</i>	1:1333		
Activitate pe virusuri			
Virus	Dilutie	Tipe	Grup
<i>Parvovirus- canine</i>	1:66.7	H	Parvo +
<i>Parvovirus canine</i>	1:240	H	Parvo 0
<i>Paravyccinia</i>	1:133	H	Pox
TGE	1:118	L	Corona
<i>Parainfluenza type 3</i>	1:100	L	Paramyxo
<i>Aujeski</i>	1:186	L	Herpes
<i>Equine influenza virus</i>	1:200	L	Orthomyxo
SVD	1:400	H	Picorna
FMD	1:107	H	Picorna
<i>Newcastle disease</i>	1:200	L	Paramyxo
<i>Enterovirus (Polio 1)</i>	1:133	H	Picorna
<i>Orthopoxvirus</i>	1:667	H	Pox
<i>Classical swine fever</i>	1:267	L	Toga
<i>Bovine viral diarrhea</i>	1:267	L	Toga
<i>Swine enterovirus</i>	1:133	H	Picorna
<i>Rabies</i>	1:200	L	Rhabdo
<i>Adenovirus H5</i>	1:133	H	Adeno
<i>Rheovirus</i>	1:133	H	Reo
Gumboro	1:267	H	Rota

Tabel 11

Eficacitate în bolile păsărilor de curte (Sinteză multipli autori)

Virusuri			
Familia	Gen	Boala	Concentratie eficace
<i>Poxvirus</i>	<i>Avipox virus L</i>	Difterie aviara	1:200
<i>Herpesvirus</i>	<i>Herpesvirus L</i>	Boala lui Marek	1:1867
<i>Adenovirus</i>	<i>Adenovirus H</i>	Sindromul căderii de ovăz	1:667
<i>Rheovirus</i>	<i>Rotavirus H</i>	Tenosinovita infecțioasă	1:267
<i>Paramyxovirus</i>	<i>Paramyxovirus L</i>	Boala Newcastle	1:200
<i>Orthomyxovirus</i>	<i>Virusul Influenței L</i>	Gripă aviara	1:200
<i>Rheovirus</i>	<i>Reovirus H</i>	Rheovirus	1:267
Bacterii			
Microorganism	Coloratie	Boala	Concentratie eficace
<i>Mycoplasma spp.</i>	G -	Infecții respiratorii	1:267
<i>Escherichia coli</i>	G -	Colibaciloză	1:2000
<i>Salmonella enteritidis</i>	G -	Salmoneloză	1:200
<i>Chlamydia psittaci</i>	G -	Chlamydia	1:1333
<i>Pasteurella spp.</i>	G -	Pasteureloză	1:267
<i>Listeria monocytogenes</i>	G +	Septicemia	1:267
<i>Er. rhusiopathiae</i>	G +	Rubeola aviara	1:10666
<i>Staphylococcus spp.</i>	G +	Stafilococie	1:2000
<i>Streptococcus faecalis</i>	G +	Streptococie	1:667
Fungi and coccidii			

Microorganism	Tip	Boala	Concentratie eficace
<i>Aspergillus Flavus</i>	Fungi	Micotoxicoză	1:1333
<i>Eimeria Tenella</i>	Protozoa	Coccidioză	1:133

(H) = Hydrophilic virus (L) = Lypophilic virus

Tabel 12

Eficacitate în bolile porcine (Sinteză multipli autori)

Virusuri			
Familia	Gen	Boala	Concentratie eficace
<i>Picornavirus</i>	Porcine enterovirus H	SVD (Boala veziculoasă porcină)	1:400
<i>Parvovirus</i>	Porcine parvovirus H	Parvoviroză	1:240
<i>Adenovirus</i>	Porcine adenovirus type 1-4	Boală respiratorie, meningită	1:667
<i>Herpetovirus</i>	Herpes virus L	Boala Aujeszki	1:1867
<i>Coronavirus</i>	TGE virus L	Gastroenterită transmisibilă	1:1180
<i>Picornavirus</i>	Porcine enterovirus H	Poliomielita porcină	1:400
<i>Togavirus</i>	Pestivirus L	Pesta porcină clasică	1:267
<i>Thabdovirus</i>	Vesiculovirus L	Stomatită veziculoasă	1:2000
<i>Orthomyxovirus</i>	Influenza virus L	Gripă porcină	1:2000
<i>Poxvirus</i>	Suipoxvirus	Variolă porcină	1:667
<i>Reovirus</i>	Rotavirus H	Diaree	1:267
Bacterii			
Microorganism	Coloratie	Boala	Concentratie eficace
<i>Pasteurella spp.</i>	G -	Septicemie, rinită atrofică	1:267
<i>Streptococcus spp</i>	G +	Streptococie	1:66.7
<i>Staphylococcus spp.</i>	G +	Stafilococie	1:2000
<i>Escherichia coli</i>	G -	Colisepticemie porcină	1:2000
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	G -	Infecții localizate	1:4666
<i>Salmonella spp.</i>	G -	Salmoneloză, septicemie	1:200
<i>Corynebacterium pyogenes</i>	G +	Piobaciloză porcină	1:9333
<i>Mycoplasma spp.</i>	G -	Pneumonie, rinită atrofică, poliartrită	1:267
<i>A. pleuropneumoniae</i>	G -	Pleuropneumonie porcină	1:2133
<i>Pasteurella spp.</i>	G -	Septicemie, rinită atrofică	1:4266
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	G +	Erisipel	1:10666

Tabel 13

Eficacitate în bolile bovinelor (Sinteză multipli autori)

Virusuri			
Family	Genus	Boala	Concentratie eficace
<i>Adenovirus</i>	<i>Adenovirus H</i>	Pneumonie, pneumoenterită	1:133
<i>Herpetovirus</i>	<i>Herpesvirus bovin L</i>	Rinotraheită bovină	1:1867
<i>Picornavirus</i>	<i>FMD virus H</i>	Febră aftoasă	1:107
<i>Poxvirus</i>	<i>Orthopoxivirus L</i>	Variolă	1:667
<i>Paramyxovirus</i>	<i>Parainfluență virus 3 L</i>	Infecții respiratorii acute	1:1000
<i>Togavirus</i>	<i>Pestivirus L</i>	Diaree mucoasă	1:267
<i>Rheovirus</i>	<i>Rotavirus H</i>	Diaree	1:133
Bacterii			
Microorganism	Coloration	Boala	Concentratie eficace
<i>C. pyogenes</i>	G +	Mastită	1:9333
<i>Escherichia coli</i>	G -	Toxemie	1:2000
<i>Salmonella dublin</i>	G -	Septicemie	1:2000
<i>Haemophilus spp.</i>	G -	Septicemie	1:2133
<i>Bacillus anthracis</i>	G +	Antrax	1:80
<i>Brucella abortus</i>	G -	Bruceloză	1:4266
<i>Pasteurella multocida</i>	G -	Septicemie hemoragică	1:4266
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	G -	Mastită	1:6665
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	G -	Leziuni pulmonare	1:4666
<i>Staphylococcus aureus</i>	G +	Mastită	1:2000
<i>Streptococcus agalactiae</i>	G +	Mastită	1:2670
Fungi			

Microorganism	Type	Boala	Concentratie eficace
<i>T. mentagrophytes</i>	Fungi	Pecingine	1:66.7
<i>Aspergillus spp</i>	Fungi	Aspergillosis	1:1333

Tabel 14

Eficacitate în bolile ovinelor (Sinteză multipli autori)

Virusuri			
Familia	Gen	Boala	Concentratie eficace
<i>Porvirus</i>	<i>Capripovirus H</i>	Variolă	1:200
<i>Paramyxovirus</i>	<i>Morbillivirus L</i>	Viroza rumegătoarelor mici	1:1000
<i>Rheovirus</i>	<i>Rotavirus H</i>	Limba albastră	1:267
<i>Flavivirus</i>	<i>Flavivirus L</i>	Encefalomielită	1:267
Bacterii			
Microorganism	Coloration	Boala	Concentratie eficace
<i>Chlamydia spp.</i>	G -	Avort enzootic la ovine	1:1333
<i>Salmonella spp.</i>	G -	Enteritis	1:200
<i>Escherichia coli</i>	G -	Diaree	1:2000
<i>Staphylococcus aureus</i>	G +	Dermatite	1:2000
<i>Streptococcus agalactiae</i>	G +	Mastită	1:2670
Fungi			
Microorganism	Tip	Boala	Concentratie eficace
<i>Trichophyton verrucosum</i>	Fung	Pecingine	1:66.7

Tabel 15

Eficacitate în bolile leporidelor (Sinteză multipli autori)

Virusuri			
Familia	Gen	Boala	Concentratie eficace
<i>Poxvirus</i>	Orthopoxivirus	Variolă	1:667
<i>Poxvirus</i>	Myxoma virus	Mixomatoză	1:667
<i>Parvovirus</i>	VHD virus	Boală hemoragică	1:240
Bacterii			
Microorganism	Coloratie	Boala	Concentratie eficace
<i>Pasteurella spp.</i>	G-	Tularemie	1:4266
<i>Pasteurella multocida</i>	G-	Septicemie	1:4266
<i>Treponema spp.</i>	G -	Treponemoza	1:667
<i>Corynebacterium spp.</i>	G +	Mastită	1:9333
<i>Escherichia coli</i>	G -	Mastită	1:2000
<i>Klebsiella spp.</i>	G -	Mastită	1:4666
<i>Mycoplasma spp.</i>	G -	Mastită	1:667
<i>Pasteurella spp.</i>	G -	Mastită	1:267
<i>Pasteurella multocida</i>	G -	Mastită	1:4261
<i>Ps. aeruginosa</i>	G -	Mastită	1:6665
<i>Staphylococcus spp.</i>	G +	Mastită	1:2000
<i>Streptococcus</i>	G +	Tularemie	1:667
Fungi			
Microorganism	Tip	Boala	Concentratie eficace
<i>Aspergillus spp</i>	Fungi	Mastită	1:1333
<i>Candida spp.</i>	Drojdie	Mastită	1:533
<i>Saccharomyces spp.</i>	Drojdie	Mastită	1:267

Tabel 16

Eficacitate în bolile feline (Sinteză multipli autori)

Virusuri			
Family	Genus	Boala	Concentratie eficace
<i>Parvovirus</i>	<i>Parvovirus - feline H</i>	Panleucopenie felină	1:240
<i>Coronavirus</i>	<i>Coronavirus - feline L</i>	Peritonită infecțioasă felină	1:1180
<i>Picornavirus</i>	<i>Feline classification H</i>	Gripă felină	1:400
<i>Herpetovirus</i>	<i>Herpes - feline L</i>	Rinotraheită virală felină	1:1867
<i>Retrovirus</i>	<i>Virus of leukaemia L</i>	Leucemie felină	1:667
<i>Rhabdovirus</i>	<i>Lyssavirus L</i>	Leucemie rabică	1:200
Bacterii			
Microorganism	Coloratie	Boala	Concentratie eficace
<i>Chlamydia psittaci</i>	G -	Pneumonie, encefalomielită	1:1333
<i>Mycoplasma spp.</i>	G -	Infecții respiratorii	1:267
<i>Escherichia coli</i>	G -	Piometru	1:2000
<i>L. monocytogenes</i>	G +	Listerioză	1:667
<i>Streptococcus canis</i>	G +	Septicemie	1:667
Fungi			

Microorganism	Tip	Boala	Concentratie eficace
<i>T. mentagrophytes</i>	Fungi	Pecingine	1:66.7
<i>Aspergillus</i>	Fungi	Osteomieliță	1:1333

**Tabel 17**  
Eficacitate în bolile canine (Sinteză multipli autori)

Virusuri			
Familia	Gen	Boala	Concentratie eficace
<i>Paramyxovirus</i>	<i>Virusul parainfluenței canine L</i>	Tuse de canisă	1:200
<i>Paramyxovirus</i>	<i>Morbilivirus L</i>	Paramixoviroză	1:200
<i>Parvovirus</i>	<i>Parvovirusul canin L</i>	Parvovirus	1:240
<i>Rhabdovirus</i>	<i>Lyssavirus L</i>	Rhabdoviroza	1:200
<i>Adenovirus</i>	<i>Adenovirusul canin -1 H</i>	Hepatită infecțioasă canină	1:667
Bacterii			
Microorganism	Coloratie	Boala	Concentratie eficace
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	G -	Tuse de canisă	1:333
<i>Escherichia coli</i>	G -	Piometru	1:2000
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	G -	Boala lui Carré	1:267
<i>Staphylococcus spp.</i>	G +	Râie demodectică	1:2000
<i>Streptococcus canis</i>	G +	Septicemie	1:667
Fungi			
Microorganism	Tip	Boala	Concentratie eficace
<i>Tr. mentagrophytes</i>	Fungi	Pecingine	1:66.7
<i>Aspergillus</i>	Fungi	Osteomieliță	1:1333

**Tabel 18**  
Eficacitate în bolile ecvine (Sinteză)

Virusuri			
Familie	Genus	Boala	Concentratie eficace
<i>Adenovirus</i>	<i>Adenovirus Mast</i>	Adenovirus ecvin	1:667
<i>Herpetovirus</i>	<i>Herpes ecvin L tip 2,3,4 etc.</i>	Pneumonie rinocerica	1:1867
<i>Orthomyxovirus</i>	Influenta virus	Gripă ecvină	1:667
<i>Picornavirus</i>	Rhinovirus	Rinită, faringită	1:400
<i>Togavirus</i>	Alphavirus	Arterită virală, encefalită	1:267
<i>Coronavirus</i>	Torovirus	Infecții respiratorii acute	1:1200
<i>Paramyxovirus</i>	Virus parainfluențe 3 L	Infecții respiratorii acute	1:1000
<i>Poxvirus</i>	Orthopoxvirus H	Variolă	1:667
<i>Rotavirus</i>	Rotavirus H	Diaree virală	1:267
Bacterii			
Microorganism	Coloratie	Boala	Concentratie eficace
<i>Bacillus anthracis</i>	G +	Septicemie	1:60
<i>H. equigenitalis</i>	G -	Metrită contagioasă ecvină	1:2133
<i>Salmonella spp.</i>	G -	Salmoneloză	1:667
<i>Staphylococcus spp.</i>	G +	Stafilococ	1:200
<i>Corynebacterium equi</i>	G +	Râie demodectică	1:2000
<i>Streptococcuse equi</i>	G +	Pneumonie	1:9333
Fungi			
Microorganism	Tip	Boala	Concentratie eficace
<i>Aspergillus</i>	Fungi	Avort fungic	1:1333
<i>T. mentagrophytes</i>	Fungi	Pecingine	1:66.7

#### 4.2. Testarea I - efectul dezinfectant al soluției DEO-SEPT® în condiții de teren

Testarea a fost efectuată cu scopul de a evalua capacitatea de decontaminare a produsului, prin teste oficiale (NTGMA, testul bacteriilor coliforme, testul stafilococilor și testul microbiologic de teren – TMT) (14, 15, 25, 34–36, 44).

Au fost realizate trei experimente: unul într-un țarc de maternitate pentru vaci de lapte din Stațiunea Didactică a ULS Timișoara și două în două hale de găini ouătoare destinate populării cu pui de înlocuire, din Variaș, județul Timiș.

Probele au fost prelucrate în Laboratorul de Igienă Animală și de Mediu din cadrul Centrului de Cercetare pentru Igienă și Patologie Animală (Autorizație sanitar-veterinară de funcționare nr. 7/2003), aparținând F.M.V. Timișoara.

#### 4.3. Testarea II - efect iritant al soluției DEO-SEPT® asupra pielii

Efectul iritant și posibilele efecte nedorite ale soluțiilor dezinfectante asupra pielii au fost monitorizate clinic prin testul patch clasic, asociat cu examinarea histologică efectuată pe șobolani.

### 5. Materiale și Metode

#### 5.1. Testare I

Pentru a stabili eficiența decontaminării suprafețelor cu Deo-Sept®, au fost concepute următoarele experimente:

##### 5.1.1. Experimentul 1.

Într-o boxă cu o suprafață de 25 m<sup>2</sup>, la o temperatură a aerului de 22 °C și o umiditate relativă de 50%, s-au efectuat curățarea mecanică și hidrosanitară.

După evaporarea apei de pe aceste suprafețe, s-a pulverizat soluția de lucru 0,5%, în cantitate de 100 ml/m<sup>2</sup>.

După expirarea timpului de contact, au fost recoltate probe de sanitație prin raclarea a 100 cm<sup>2</sup> de suprafață cu tamponane sterile.

Din aceste probe s-a determinat prezența sau absența indicatorilor pentru evaluarea eficienței dezinfecției.

#### Inocularea s-a realizat pe:

- mediu Kessler pentru bacterii coliforme (figura 1),
- mediu Chapman pentru stafilococi (6) (figura 2),
- mediu Frazier cu TTC pentru enterococi (figura 3) și
- în flacon cu mediu concentrat TMT pentru enterobacterii producătoare de hidrogen sulfurat (21, 35) (figura 4).

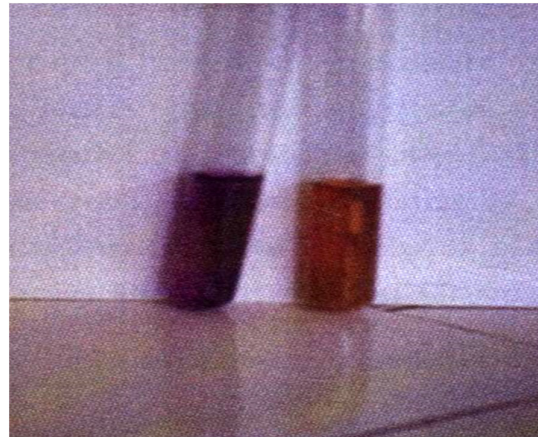
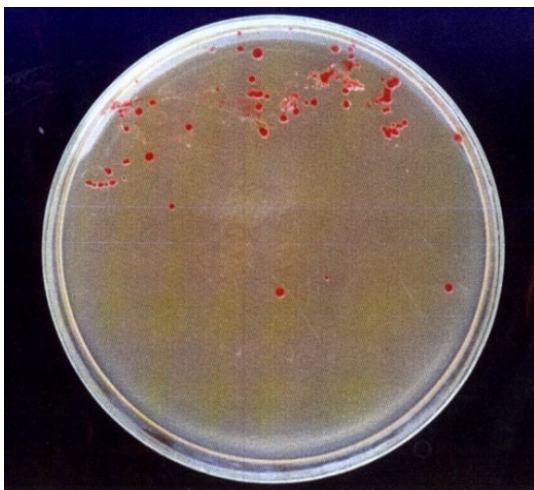


Figura 1. Eprubete cu mediu Chapman-Kessler-Swenarton pe care s-au dezvoltat colonii: stafilococi (stânga) și probă pozitivă (dreapta).



Figura 2. Placă Petri cu mediu pe care s-au dezvoltat colonii stafilococice



**Figura 3.** Placă Petri cu mediu Frasiere pe care s-au dezvoltat colonii stafilococice



**Figura 4.** Test microbiologic (stânga – probă negativă; dreapta – probă pozitivă).

### 5.1.2. Experimentul 2/a

#### Locatie

A avut loc într-un adăpost pregătit pentru popularea cu 3000 de găini ouătoare, cu o suprafață de 580 m<sup>2</sup>.

Temperatura aerului în adăpost a fost de 25 °C, iar umiditatea relativă de 60%.

După o curățare mecanică și hidrosanitară corespunzătoare, au fost recoltate probe de sanitație, ulterior realizându-se dezinfectia prin pulverizare cu Deo-Sept®, după care au fost recoltate din nou probe de sanitație. Indicatorii microbiologici și tehnica de lucru au fost aceiași ca în primul experiment.

### 5.1.3. Experimentul 2/b

#### Locatie

S-a efectuat într-un șopron de 280 m<sup>2</sup> pregătit pentru creșterea a 1500 de pui de înlocuire. Temperatura a fost de 22°C, iar umiditatea relativă a fost de 60%.

S-au efectuat aceleași operațiuni mecanice de curățare, spălare și fumigație ca și în cel de-al doilea experiment.

#### Metode

Evaluarea eficienței decontaminării a fost efectuată pe 12 probe de salubritate, colectate după fumigație, prin teste oficiale: testul pentru bacterii coliforme, testul pentru stafilococi și testul TMT.

## 5.2. Testarea II

Pentru evaluarea efectului iritant al soluțiilor **Deo-Sept®** asupra pielii, au fost formate trei grupe a câte trei șobolani albi și un grup de control. Animalele au fost epilate pe spate pe o suprafață de 2 cm<sup>2</sup>.

#### Metodă

Pe zonele epilate au fost aplicate, prin tamponare, soluții dezinfectante cu diferite concentrații de **Deo-Sept®**: 0,5% (concentrația de lucru), 2% (concentrația maximă recomandată), 10% (de 20 de ori concentrația de lucru) și 20% (soluție concentrată, de 40 de ori concentrația recomandată).

#### Evaluarea toleranței cutanate

Metoda aleasă pentru acest test a fost testul patch standard II – varianta II, considerată cea mai aplicabilă pentru pielea de șobolan.

Această metodă constă în aplicarea unui tampon îmbibat cu 0,5 ml din soluția investigată, timp de 30 de minute, pe o suprafață epilată și scarificată de 2/2 cm<sup>2</sup>.

Reacția cutanată a fost monitorizată la 30 de minute, 8 ore, 24 de ore, 36 de ore și 48 de ore după aplicare.

Evaluarea reacției cutanate pe pielea epilată și scarificată la șobolan s-a realizat conform punctajului prezentat mai jos:

Reactii identificate	Scor
Nicio reacție vizibilă, posibilă descumare ușoară	0
Congestie ușoară care a dispărut după 24 de ore	1
Congestie și inflamație care diminuează și dispăre în 36 de ore	2
Congestie și inflamație care nu diminuează în 36 de ore	3
Congestie și pustule, extravazare limfatică, vindecare prelungită 48 de ore	4

Cuantificarea finală a testului cutanat se va face luând în considerare scorurile obținute de subiecții din studiu, care sunt adunate și împărțite la numărul de indivizi, care sunt apoi evaluați conform tabelului de mai jos:

Reactii identificate	Limite
Tolerabil	0 – 0,99
Tolerabilitate medie	1 – 2,79
Iritant	2,80 – 3,69
Foarte iritant	3,70 – 4,0

### Investigația histologică

A fost efectuată pentru a determina gradul de afectare al straturilor cutanate.

Probele de piele au fost recoltate de la șobolanii din studiu, eutanasiați anterior cu cloroform, conform normelor etice de cercetare, iar fragmentele au fost introduse în soluții de formalină 5%.

Prelucrarea și colorarea probelor au fost realizate în cadrul disciplinei de Histologie din facultatea de Medicina Veterinara Timisoara.

Metoda de colorare utilizată a fost Hematoxilina-Eozină (H.E.), iar vizualizarea s-a efectuat la microscop, cu obiectivul x 400.

## 6. Rezultate și Discuții

### 6.1. Testarea I

#### 6.1.1. Experimentul I

Probele de sanitație recoltate au fost examinate prin teste microbiologice calitative (testul bacteriilor coliforme, testul stafilococilor, testul enterococilor și TMT) și au fost găsite negative, ceea ce indică o dezinfecție eficientă.

Analiza rezultatelor pentru determinarea NTGMA a evidențiat o reducere de peste  $10^6$  unități formatoare de colonii (UFC), ceea ce semnifică o dezinfecție corespunzătoare, conform SR EN 1040/2000 (10) (Tabelul 20).

**Tabel 20**

Rezultatele analizei NTGMA în evaluarea eficacității decontaminării suprafețelor

Proba Nr.	Înainte de dezinfecție	După dezinfecție	Grad de reducere
1.	$2,2 \times 10^6$	9	244
2.	$1,9 \times 10^6$	12	158
3.	$2,9 \times 10^6$	13	223
4.	$2,7 \times 10^6$	12	337
5.	$2,6 \times 10^6$	8	325
6.	$2,1 \times 10^6$	7	300
7.	$3,1 \times 10^6$	10	310
8.	$3,8 \times 10^6$	11	345
9.	$1,8 \times 10^6$	13	138
10.	$3,5 \times 10^6$	7	500
11.	$3,8 \times 10^6$	8	475
12.	$2,3 \times 10^6$	16	143

Pe baza rezultatelor obținute, se poate afirma că produsul Deo-Sept®, utilizat conform instrucțiunilor, în condiții optime de temperatură și umiditate relativă, asigură o decontaminare eficientă.

Conform SR EN 1040/2000 și având în vedere reducerea logaritmică de peste  $10^5$  a

numărului de UFC/ml, la concentrațiile utilizate și un timp de contact de 15 minute, probele de sanitație demonstrează o activitate antimicrobiană bună a produsului testat.

Rezultatele probelor de sanitație recoltate din cele două adăposturi de găini de înlocuire pentru ouă de consum au fost negative în

testele oficiale. Acest lucru permite concluzia că produsul Deo-Sept®, în concentrațiile și metoda de utilizare recomandate în prospect, prezintă un efect microbicid bun.

## 6.2. Testare II

Tabelul 21 prezintă valorile înregistrate pentru evaluarea toleranței cutanate conform metodei standard de testare pe piele II - varianta II pentru condiționarea testată.

**Tabel 21**

Valori determinate pentru evaluarea toleranței cutanate la Deo-Sept®

Deo-Sept®	0,5%			2%			10%			20%			Control
Concentrația utilizată	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	
Individual	0	0	0	0	1	0	3	3	3	4	3	4	---
Reacție identificată	0	0	0	0	da	0	da	da	da	da	da	da	
Medie	<b>0 = T</b>			<b>0.33 = M.T.</b>			<b>3.0 = I</b>			<b>3,66 = S.I.</b>			

Notă: Tolerabil - T, Tolerabilitate medie - M.T., Iritant - I, Puternic iritant - S.I.

După cum se poate observa, concentrațiile scăzute, respectiv cele recomandate și maxime pentru dezinfectări curente (0,5% și 2%), au determinat valori reduse ale scorurilor și ale mediilor reacțiilor cutanate. În schimb, în cazul concentrațiilor ridicate de 10% și 20%, s-au evidențiat reacții care încadrează toleranța cutanată în categoriile:

- **I** = iritant, valoarea medie pentru soluția concentrată (20%) fiind la limita încadrării în categoria
- **S.I.** = puternic iritant.

Examinarea histologică a pielii pe care au fost aplicate diferite concentrații de Deo-Sept® este prezentată în figurile 1, 2, 3 și 4.

### Figura 1.

În grupul de control, examinarea microscopică a secțiunilor histologice prelevate de la nivelul pielii a evidențiat că epidermul avea un aspect normal, cu epiteliu stratificat intact, în care au fost identificate și keratinocite vacuolizate, dar într-o proporție redusă (→). Grosimea epidermului se menține în limite normale. În derm a fost evidențiat un număr redus de celule inflamatorii (→). De asemenea, structurile glandulare (în special glanda sebacee) (→) și formațiunile cornoase (firele de păr) nu prezintă modificări histologice semnificative.

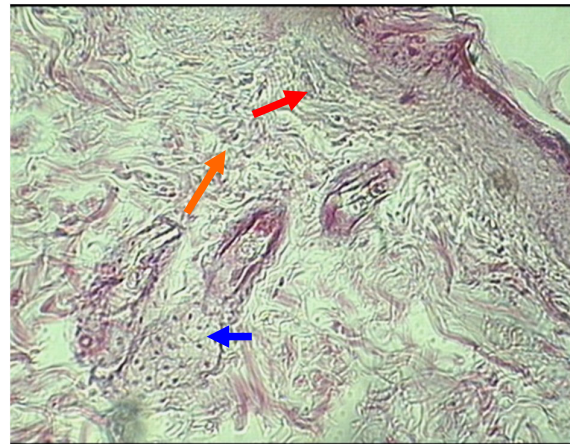


Figura 1 (col. H.E. × 400)

### Figura 2.

Examinarea histologică a pielii tratate cu soluția dezinfectantă Deo-Sept® la concentrația de 2% nu a evidențiat apariția unor modificări histopatologice semnificative, epidermul ne prezintă modificări de structură sau de grosime. Totuși, comparativ cu grupul de control, la nivelul dermului s-a observat un număr crescut de celule inflamatorii. (→)



Figura 2 (col. H.E. × 400).



Figura 3 (col. H.E. × 400).

Figura 4 (col. H.E. × 400).

Examinarea histologică a pielii tratate cu Deo-Sept®, în concentrație de 10%, a evidențiat apariția unor fenomene caracteristice dermatitei de contact. Fenomenele de necroză sunt evidente la nivelul epidermei (→), diskeratoză, hipo - (→) sau parakeratoză (→). De asemenea, în anumite zone s-a observat alterarea membranei bazale, care separă țesutul epitelial de țesutul conjunctiv, existând riscul diseminării agenților bacterieni și virali către structurile profunde ale pielii. La nivelul dermului a fost evidențiată apariția unor infiltrații celulare specifice unui proces inflamator.

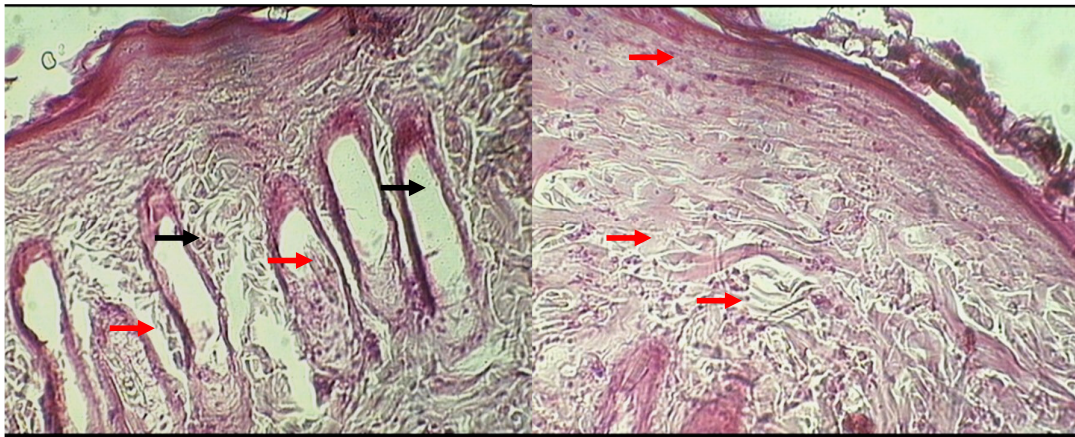


Figura 5 (col. H.E. × 400)

Figura 6 (col. H.E. × 400)

Examinarea histologică a pielii tratate cu Deo-Sept®, soluție concentrată (20%), a evidențiat o agravare a dermatitei de contact. În plus, majoritatea glandelor sebacee au prezentat necroză în diferite stadii, de la parțială la completă. (→) până la finalizare (→), a celulelor secretorii și a celulelor proliferative bazale, care se aplatizează. Sacii alveolari sunt goliți de celule și de produsul de secreție. Aceste aspecte indică o reducere severă a capacității funcționale a glandei sebacee. Astfel, cantitățile de sebum secretate sunt mult reduse, fenomen care explică uscăciunea și friabilitatea pielii la utilizarea soluțiilor concentrate ale produsului (figura 5). În derm s-a observat apariția unor infiltrații celulare masive, specifice proceselor inflamatorii. (→) (figura 6).

## 7. Concluzii

- Produsul dezinfectant utilizat este adecvat pentru aplicarea în adăposturi de animale și alte incinte, cu posibilități de închidere etanșă, fiind ușor de manipulat, fără riscuri deosebite.
- Având în vedere rezultatele obținute în cadrul testului, precum și datele din literatura de specialitate, produsul este recomandat

- pentru: dezinfecția profilactică prin pulverizare și aerosolizare a adăposturilor pentru animale, clinicilor veterinare, stațiilor de incubație și cuștilor pentru animale și păsări.
- Eficiența decontaminării este condiționată de o curățare mecanică și hidrosanitară corespunzătoare a suprafețelor, asigurarea unei temperaturi de cel puțin 10°C, a unei umidități relative de cel puțin 50% și a

etanșeității incintei în care se realizează decontaminarea.

- Produsul testat se dovedește a fi tolerabil pe pielea epilată la concentrații ale soluției de 0,5% și/sau 2%.
- Contactul cutanat cu soluții cu concentrații mari (10% și 20%) determină iritații severe și de durată, precum și leziuni cutanate, situație evidențiată și prin examinarea histologică.

## Bibliografie

1. Anderson, R.L., Holland, B.W., Carr, J.H., Bond, W.W., Favero, M.S. (1990). Effect of disinfectants on pseudomonas colonized on the interior surface of PVC pipes. *Am. J. Public-Health.*; 80, 17-21.
2. Ballantyne, B., Myers, R.C. Blaszczak, D.L. (1997). Influence of alkalization of glutaraldehyde biocidal solutions on acute toxicity primary irritancy, and skin sensitization. *Vet. Hum. Toxicol.*, 39, 340-346.
3. Beauchamp, R.O., St.Clair, M.B., Fennell, T.R., Clarke, D.O., Morgan, K.T. (1992). A critical review of the toxicology of glutaraldehyde. *Crit. Rev. Toxicol.*, 22, 143-174.
4. Bellinger H. (1987). Thirty years of disinfection 1955-1985. *Zentralbl. Bakteriol. Mikrobiol. Hyg.* 184, p. 95-107
5. Best, M., Springthorpe, V.S. Sattar, S.A. (1994). Feasibility of a combined carrier test for disinfectants: studies with a mixture of five types of microorganism. *Am. J. Infect. Control.* Jun; 22, 152-162.
6. Bodor, N., Kaminski, J.J., Selk, S. (1980) Soft drugs. 1. Labile quaternary ammonium salts as soft antimicrobials. *J. Med. Chem.*; 23, 469-474.
7. Brander, G.C., Pugh, D.M., Bywater, R.J., Jenkins, W.L. (1991) *Veterinary Applied Pharmacology & Therapeutics*, 5<sup>th</sup> Edition. Ed. Bailliere Tindall, London.
8. Brimblecombe, R.W., Rowsell, D.G. (1969). A comparison of the pharmacological activities of tertiary bases and their quaternary ammonium derivatives. *Int. J. Neuropharmacol.* 8, 131-141.
9. Cooper, J.C. (1988). Review of the environmental toxicity of quaternary ammonium halides. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* Aug; 16, 65-71.
10. Cristina, R.T. (2006). *Introducere în farmacologia și terapia veterinară*. Ed. Solness, Timișoara.
11. Cristina, R.T. (2001). *Receptură, calcul și interacțiuni medicamentoase în medicina veterinară*, Ed. Sedona, Timișoara,
12. Dailey, J.R., Parnes, R.E., Aminlari, A. (1993). Glutaraldehyde keratopathy. *Am. J. Ophthalmol.* Feb; 115. 256-258.
13. Davison, S., Benson, C.E., Eckroade, R.J. (1996). Evaluation of disinfectants against *Salmonella enteritidis*. *Avian Dis.* 40, 272-277.
14. Decun, M., Crăiniceanu, E., Falcă, C., Oprin, C., Pambucol, R., Almași, A. (1984). *Procedeu de dezinfecție generală a adăposturilor pentru animale*. *Rev. de creșterea animalelor*, București, 6, 51-55.
15. Decun, M., Oprin, Cr., Crăiniceanu, E., Țibru, I. (1991). *Procedeu microbiologic de teren pentru aprecierea eficienței dezinfecțiilor*, *Zoot. și Medicină veterinară*, 11-12, 3-6.
16. Fabreguette, A., Zhi-Hua, S., Lasne, F., Damour, O. (1994). Evaluation of the cytotoxicity of antiseptics used in current practice on cultures of fibroblast and keratinocytes. *Pathol. Biol. Paris.* 42, 888-892.
17. Griffiths, P.A., Babb, J.R., Fraise, A.P. (1998). *Mycobacterium terrae*: a potential surrogate for *Mycobacterium tuberculosis* in a standard disinfectant test. *J. Hosp. Infect.* 38, 183-192.
18. Gutierrez, C.B., Alvarez, D., Rodriguez-Barbosa, J.T., Tascon, R.I., De La-Puente, V.A., Rodriguez-Ferri, E.F. (1995). *In vitro* efficacy of N-duopropenide, a recently developed disinfectant containing quaternary ammonium compounds, against gram-positive and gram-negative organisms. *Am. J. Vet. Res.* 56, 1025-1029.

19. Jette, L.P., Ringuette, L., Ishak, M., Miller, M., Saint-Antoine, P. (1995). Evaluation of three glutaraldehyde-based disinfectants used in endoscopy. *J. Hosp. Infect.* 30, 295-303.
20. Jordan, S.L. (1995). The correct use of glutaraldehyde in the healthcare environment. *Gastroenterol. Nurs.* Jul-Aug; 18, 295-303.
21. Jordan, S.L., Russo, M.R., Blessing, R.L. Theis, A.B. (1996). Inactivation of glutaraldehyde by reaction with sodium bisulfite. *J. Toxicol. Environ. Health.* 47, 299-309.
22. Kennedy, M.A., Mellon, V.S., Caldwell, G., Potgieter, L.N. (1995). Virucidal efficacy of the newer quaternary ammonium compounds. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 31, 254-258.
23. Krysiak, B. (1996). Evaluation of the irritative action of formaldehyde and glutaraldehyde aldehyde. *Med. Pr.* 47, 143-149.
24. Lin, G.H., Hemming, M. (1996). Ocular and dermal irritation studies of some quaternary ammonium compounds. *Food. Chem. Toxicol.* 34, 177-182.
25. Lungeanu, L. (1991). Verificarea comparativă a unor metode de apreciere a calității dezinfecției în adăposturile de animale, propuse de către Decun Mihai. *Rev. Rom. Med. Vet.* 1 (3), 51-55.
26. Majtan, V., Majtanova, L. (1997) Antibacterial efficacy of new commercially manufactured disinfectant substances against *Salmonella typhimurium*. *J. Basic Microbiol.* 37, 41-44.
27. Matchette, L.S., Vegella, T.J. (1996). Glutaraldehyde retains its disinfectant properties in presence of hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC) gel. *J. Biomed. Mater. Res.* 33, 101-105.
28. Moga, R.M., și col. - Boli infecțioase ale animalelor. Bacterioze. 2001, Ed. Brumar Timișoara.
29. Prigent, F., Iborra, C. Meslay, C. (1996). Cuatenous necrosis secondary to topical treatment of wart with 20 p. 100 glutaraldehyde solution. *Ann. Dermatol. Venerol.* 123, 644-646.
30. Szekeres, L. (1980). Orvosi gyogyszertan, Ed. Medicina, Budapest.
31. Shirai, J., Kanno, T., Tsuchiya, Y., Mitsubayashi, S., Seki, R. (2000). Effects of chlorine, iodine, and quaternary ammonium compound disinfectants on several exotic disease viruses. *J. Vet. Med. Sci.* 62, 85-92.
32. Taylor, J.H., Rogers, S.J., Holah, J.T. (1999). A comparison on the bactericidal efficacy of 18 disinfectants used in the food industry against *Escherichia coli* 0157:H7 and *Pseudomonas aeruginosa* at 10 and 20 °C. *J. Appl. Microbiol.*, 87, 73-86.
33. Zissu, D., Bonnet, P., Binet, S. (1998). Histopathological study in B<sub>6</sub>C<sub>3</sub>F<sub>1</sub> mice chronically exposed by inhalation to glutaraldehyde. *Toxicol. Lett.* Mar 31; 95, 131-139.
34. \*\*\* Teste pentru evaluarea eficienței dezinfecției - Ministerul Agriculturii și Alimentației, Direcția Sanitară Veterinară, București. 1993.
35. \*\*\* Evidențierea prezenței enterobacteriaceelor prin testul microbiologic de teren (TMT), Comitetul Tehnic de Omologare a Metodelor de Diagnostic Paraclinic Medical Veterinar, Institutul de diagnostic și Sănătate Animală, Agenția Națională Sanitară Veterinară, Ministerul Agriculturii și Alimentației, București, 1999.
36. \*\*\* SR EN 1040/2000 (2000). *Antiseptice și dezinfectante chimice*. Activitate bactericidă de bază.- Asociația de standardizare din România (ASRO) București. Ediția I.
37. \*\*\* AGIM. Compendium des specialites pharmaceutiques veterinaires (1986). AGIM Bruxelles
38. \*\*\* NOAH. Compendium of data sheets for veterinary products (1993). Datapharm Publ. Ltd.UK
39. \*\*\* Selbst Medikations Liste (1995). Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, (BAH).
40. \*\*\* The Merk Index, An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals, Tweelfth Edition, Merck & Co., (1996) Whitehouse Station, N.J.

### Web sites

41. ABOUT DRUGS. Available at: [www.pharm.am/Drug%20Law](http://www.pharm.am/Drug%20Law). (consulted 20.01.2025).
42. British Poultry Science. Available at: [www.tandf.co.uk/JOURNALS/archive](http://www.tandf.co.uk/JOURNALS/archive) (consulted 20.01.2025).
43. Centre for Drug Evaluation and Research - List of Guidance Documents Available at: [www.cadreinc.com](http://www.cadreinc.com) (consulted 20.01.2025).
44. Drug Testing: Federal Programs Available at: [www.drugfreeworkplace.gov](http://www.drugfreeworkplace.gov) (consulted 20.01.2025).
45. Guidelines and recommendations for antimicrobial minimum inhibitory concentration (MIC). Available at: [www.edpsciences.org/articles/vetres/pdf/2000/04/v0402](http://www.edpsciences.org/articles/vetres/pdf/2000/04/v0402) (consulted 20.01.2025).
46. Internet Vets-Online Reference Of Veterinary Drugs. Available at: [www.internetvets.com/vetdrugs](http://www.internetvets.com/vetdrugs). (consulted 20.01.2025).
47. Publication récentes - Laboratoire de pharmacie galénique Available at: [www.unige.ch](http://www.unige.ch) (consulted 20.01.2025).
48. Veterinary Preparations. Available at: [www.ucsf.edu/dpsl/vet](http://www.ucsf.edu/dpsl/vet). (consulted 20.01.2025).
49. <https://farmavet.ro/images/catalog/nomenclator-pasteur-ro.pdf> (consulted 20.01.2025).
50. <https://echa.europa.eu/ro/regulations/biocidal-products-regulation/product-types> (consulted 20.01.2025).
51. <https://www.cdc.gov/infection-control/hcp/disinfection-sterilization/chemical-disinfectants.html> (consulted 20.01.2025).