

Attualità

PRODOTTI CHIMICI CONTRO BATTERI, VIRUS, FUNGHI E SPORE. NOTA 1 - PRINCIPI ATTIVI DEGLI ANTISETTICI

Ferruccio Trifirò

In questa nota vengono descritti i principi attivi delle sostanze utilizzate come antiseptici sui tessuti viventi (cute integra, lesa e mucose). I più usati sono: la clorexidina, il clorossidante elettrolitico, lo iodopovidone, l'acqua ossigenata e gli alcoli etilico e isopropilico. Quelli meno impiegati sono la tintura di iodio, l'eosina, la cloroamina T, il benzalconio cloruro, il triclosan e l'argento.



In questo articolo vengono riportati i principi attivi contenuti nei prodotti farmaceutici e chimici utilizzati per prevenire la crescita o provocare la distruzione di batteri patogeni e non, virus, micobatteri, funghi e spore. Questi prodotti si differenziano in tre classi: antiseptici, disinfettanti e sterilizzanti.

Gli antiseptici e i disinfettanti sono attivi nei riguardi di alcune o di tutte le prime quattro famiglie di microrganismi, gli sterilizzanti distruggono, invece, tutti i microrganismi, comprese le spore batteriche [1-6].

Gli antiseptici vengono impiegati solo sulla cute e sui tessuti viventi, come cute lesa, cute integra (prima di interventi medici e chirurgici) e mucose di essere umani e animali (antiseptici per uso veterinario), per distruggere o evitare la moltiplicazione di quasi tutti microrganismi patogeni ad eccezione delle spore. Un requisito necessario dell'antiseptico è l'assenza di tossicità acuta e cronica e di azione irritante sull'organismo su cui viene impiegato ed essere attivo anche in presenza di sostanze organiche. Gli antiseptici per cute lesa e mucose sono registrati come specialità medicinali. Tutti gli antiseptici per la cute integra nel passato erano considerati presidi medico-chirurgici, ma dal 2016 l'Agenzia Regolatoria del Farmaco (HMRA) ha deciso che anche alcuni prodotti che trattano la cute integra, come gli antiseptici per la pre-operatori, devono essere considerati specialità medicinali.

I disinfettanti vengono impiegati su oggetti, superfici inanimate, ambiente e attrezzature sanitarie, sono registrati come presidi medici e inibiscono o uccidono quasi tutti i microrganismi patogeni, ma non le spore.

Gli sterilizzanti sono usati per disinfettare le apparecchiature mediche e chirurgiche, sono registrati come dispositivi medico-chirurgici e uccidono tutti le forme di vita microbica comprese le spore.

Quasi tutti gli antiseptici, in aggiunta, hanno capacità disinfettanti, ma a più alta concentrazione. Alcuni antiseptici e disinfettanti possiedono anche proprietà sterilizzanti (ad es. acqua ossigenata e glutaraldeide). Altri prodotti, infine, hanno solo azione sterilizzante (ad es. ossido di etilene).

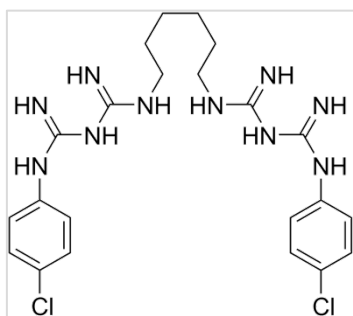
I prodotti che tratteremo in questo articolo sono anche aggettivati come battericidi quando sono capaci di uccidere i microrganismi, o batteriostatici quando sono in grado solo di prevenire lo sviluppo dei batteri e, quindi, ne inibiscono la moltiplicazione.

Due categorie che non saranno oggetto di questa nota sono i disinfestanti, in grado di uccidere i microrganismi, ma anche gli insetti, e i sanificanti, che, non solo eliminano i microrganismi, ma hanno anche proprietà detergenti.

Antisettici

I principi attivi degli antisettici sono dei formulati (cioè contengono altre sostanze, oltre ai principi attivi) e hanno la proprietà di bloccare la riproduzione o uccidere i microrganismi patogeni presenti sulle superfici viventi per prevenire la setticemia, che può portare alla morte [7-15]. La maggiore parte degli antisettici è utilizzata in ospedale e quelli per la cute integra possono essere chiamati biocidi. Sono utilizzati per evitare infezioni, putrefazione e sepsi nell'antisepsi della cute lesa, in particolare nel trattamento di ferite traumatiche e non, ustioni, bruciature, abrasioni ed escoriazioni; nell'antisepsi della cute integra, in particolare nel lavaggio antisettico delle mani e chirurgico degli operatori sanitari; nell'antisepsi pre-operatoria dei pazienti, prima di terapie iniettive intramuscolari o endovenose, di prelievi venosi e arteriosi, per il posizionamento di cannule centrali o periferiche; per l'antisepsi di mucose (che sono una struttura stratificata che tappezza la superficie interna delle cavità e dei canali dell'organismo comunicanti con l'esterno), in particolare nelle disinfezioni nasali, vaginali, uretrali, orali, dell'apparato respiratorio, visivo e auricolare, nella preparazione delle mucose prima di interventi chirurgici e di esami invasivi, medicazione del cordone ombelicale, nell'inserimento di cateteri venosi e vescicali, nell'antisepsi del perineo, nell'antisepsi pre-operatoria del taglio cesareo e della vagina (antisepsi della puerpera).

Gli antisettici attualmente più utilizzati sono la clorexidina, il clorossidante elettrolitico, lo iodopovidone, gli alcoli C2-C3 e l'acqua ossigenata. Altri antisettici, ora poco utilizzati, sono la tintura di iodio, il cloruro di benzalconio, la cloroamina T, l'eosina, l'acido borico, il triclosan e l'argento. I settori di utilizzo dei singoli antisettici dipendono dalla loro natura chimica, ma anche dalla loro concentrazione e dal solvente utilizzato, in genere acqua o alcoli, dove, questi ultimi potenziano, l'azione biocida. Questi antisettici possono essere dei liquidi, sostanze saponose ed anche salviette.



Clorexidina

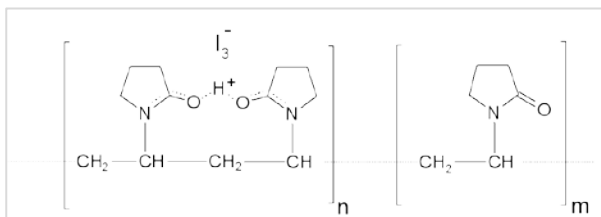
La clorexidina è un principio attivo, una biguanide cationica lipofila, impiegata salificata con acido gluconico (per questo viene chiamata clorexidina gluconato) per renderla solubile in acqua o alcoli. È attiva contro batteri gram positivi e gram negativi, sui virus lipofili, moderatamente contro i funghi, e poco sui micobatteri [7, 8, 12]. La sua attività antimicrobica è dovuta alla capacità di disorganizzare la struttura proteica della membrana cellulare dei batteri, in quanto le cariche positive della clorexidina gluconato reagiscono con le cariche negative

delle cellule batteriche alterandole. La clorexidina a bassa concentrazione (0,5-1%) è batteriostatico, mentre ad alta concentrazione (>2%) è battericida, ed è usata nelle diverse attività di antisepsi con le seguenti composizioni: sulla cute integra allo 0,5% in soluzione alcoolica al 70%; sulla cute lesa (piccole abrasioni, ustioni) allo 0,05% in soluzione acquosa; per il lavaggio antisettico e chirurgico delle mani al 4% saponoso (insieme ad un detergente); per l'inserimento di cateteri aghi e cannule, punture terapeutiche molto invasive e come antisettico pre-operatorio (non su cute lesa) al 2% in soluzione di alcool isopropilico; per l'antisepsi di mucose del cavo orale, come collutorio, allo 0,1-0,2% in acqua.

È utilizzata anche insieme alla cetrimide (tetracitrilmetilammonio bromuro) per aumentarne la potenzialità antimicrobica. La cetrimide possiede attività antibatterica ed è impiegata allo 0,5% per disinfezione di ustioni e detersione pre-operatoria della cute integra. Viene usata allo



0,015% di clorixidina gluconato + 0,15% di cetrimide in soluzione acquosa per le seguenti antisepsi: cute lesa, mucose, lavaggio pre e post operatorio, cateterismo vescicale, antisepsi esterna in urologia, ginecologia e ostetricia, prima dell'inserimento dei cateteri e per la pulizia esterna dei genitali. Alcuni prodotti sul mercato sono la Neoxina, l'Hibiscrub, il Baxidin concentrato e il Farvicett concentrato. La clorexidina gluconato è anche utilizzata come disinfettante e sterilizzante per le apparecchiature medicali.



Clorossidante elettrolitico

Il clorossidante elettrolitico è un ipoclorito di sodio all'1,1% in acqua denaturata, ottenuto per elettrolisi parziale del NaCl. Presenta maggiore purezza, stabilità e istocompatibilità (in quanto opera a pH neutro), rispetto all'ipoclorito di sodio

ottenuto per diluizione di un ipoclorito industriale (utilizzato come disinfettante) [7, 8, 12]. Questo antisettico agisce decomponendosi in NaCl e ossigeno radicale che ossida i gruppi sulfidrici dei sistemi enzimatici, necessari per il metabolismo delle cellule batteriche, rendendosi efficace contro batteri gram positivi e gram negativi, micobatteri, virus e, in misura minore, contro i funghi, ed è attivo anche sulle spore ad alta concentrazione.

La sintesi dell'ipoclorito sodico come disinfettante per via elettrochimica è stata brevettata nel 1923 da Oronzio De Nora, ingegnere elettrotecnico, al quale è stata conferita a Bologna, nel 1989, la laurea *honoris causa* in Chimica Industriale. Il clorossidante elettrolitico viene utilizzato nelle seguenti composizioni: con una concentrazione dello 0,05% per la disinfezione e la pulizia della cute lesa e delle mucose (orale, genitale, cateterismo vescicale, ecc.), per la disinfezione dei genitali esterni e dei capezzoli nell'allattamento; con una concentrazione dello 0,1% nel trattamento di tutte le antisepsi della cute integra. Come disinfettante di superfici, di dispositivi medici e dell'acqua viene utilizzato in concentrazione dell'1,1%, mentre a concentrazioni inferiori allo 0,015% è impiegato per il lavaggio antisettico di frutta e verdura. Alcuni prodotti sul mercato sono DECS cute e Amukine Med.

Iodopovidone

Lo iodopovidone è un complesso solubile di iodio con una molecola organica ad alto peso molecolare (un polimero neutro di polivinil-pirrolidone), che funziona da trasportatore di iodio [7, 8, 12]. Sostituisce la vecchia tintura di iodio, essendo, rispetto a questa, meno tossico, è solubile in acqua, rilascia lo iodio gradualmente e, essendo un tensioattivo, penetra più facilmente nelle pareti cellulari dei microrganismi. L'azione antisettica è dovuta all'azione ossidante dello iodio libero che blocca i gruppi N-H degli amminoacidi, con sovertimento delle strutture proteiche, ossida i gruppi S-H delle proteine e rompe i ponti disolfuro S-S. Uccide batteri gram positivi e gram negativi, virus, micobatteri, e funghi. In soluzione al 10% contiene l'1% di I₂. È utilizzato in tutte le diverse attività antisettiche, ad eccezione delle ferite traumatiche, con le seguenti composizioni: in concentrazione del 5-10% in acqua nella pulizia e nella disinfezione della cute lesa (abrasioni, escoriazione, piccoli tagli, ferite superficiali e ustioni), nell'antisepsi delle mucose ed in molti degli impieghi sulla cute integra; in concentrazione del 7,5% in acqua (soluzione saponosa) per il lavaggio antisettico e chirurgico delle mani; all'1% in alcool etilico e isopropilico (>60%) per la preparazione pre-operatoria della cute integra; con concentrazione del 10% in alcool etilico o isopropilico per antisepsi della cute integra, per terapia iniettiva intermuscolare ed endovenosa, per prelievi venosi e

arteriosi, preparazione alla biopsia e alla puntura esplorativa (anche in acqua); al 10% in polietilenglicole all'85% per piaghe da decubito, piccole ferite, tagli, abrasioni e ustioni superficiali; in concentrazione del 5% contro infezioni da funghi o batteriche.

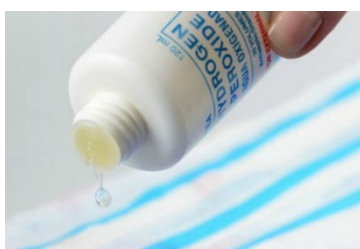
Alcuni prodotti sul mercato sono Povidone Scrub, Iodopovidone Unguento, Betadine e Braunol con diversa composizione. Lo iodopovidone è utilizzato anche come disinfettante delle superfici, particolarmente nell'industria alimentare.



Alcoli C2-C3

Sono utilizzati l'alcool etilico, l'alcool isopropilico e l'alcool propilico (non in Europa), anche in miscela fra loro, con una concentrazione in acqua dal 60 all'80%. La concentrazione dell'alcool etilico è, in genere, del 70%, mentre per la disinfezione da coronavirus è stato consigliato al 75%, quella usata per l'alcool isopropilico è pari al 60%, perché più

potente [8, 12]. L'azione antibatterica degli alcoli deriva dalla loro capacità di denaturare le proteine delle cellule dei microrganismi, eliminando batteri gram positivi e negativi, micobatteri, molti funghi e inattivando i virus lipofili. Gli alcoli da soli vengono utilizzati solo per antisepsi della cute integra e, soprattutto, per il lavaggio antisettico delle mani al 70-75%, del cavo orale e delle labbra al 70% e per il trattamento del moncone ombelicale e della cute prima di iniezioni con una concentrazione dell'80%. Per tutti gli altri usi per la cute integra sono preferite miscele di alcoli con altri antisettici, come clorexidina, iodopovidone e sali di ammonio quaternario, dei quali potenziano l'azione battericida e batteriostatica. Gli alcoli non sono utilizzati nell'antisepsi della cute lesa e delle mucose per la loro azione irritante e disidratante, oltre che per la possibile formazione di coaguli che facilitano la proliferazione dei germi. Gli alcoli sono utilizzati, inoltre, come disinfettanti delle superfici. Alcuni prodotti sul mercato sono: Esosan e Sanigel per il lavaggio delle mani, contenenti alcool etilico al 75%, Disinfect Puravir Gel all'80% per la cute prima di iniezioni e STI soluzione alcoolica spray al 70% per la disinfezione del cavo orale e della bocca. L'OMS ha fornito recentemente indicazioni per ottenere un liquido disinfettante "fai da te", contenente alcool, acqua ossigenata, glicerina e acqua distillata.



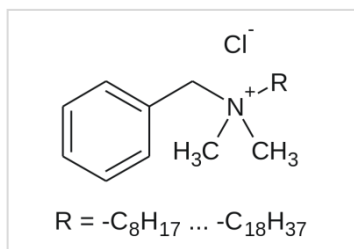
Acqua ossigenata

L' H_2O_2 è molto attiva solo contro batteri gram positivi e negativi, e meno contro virus micobatteri e funghi ed è più utilizzata come disinfettante per superfici e come sterilizzante, che come antisettico [7, 8, 12]. È usata come antisettico in concentrazione del 3% in peso (10% in volume di ossigeno liberato) in soluzione acquosa ed agisce sviluppando OH^- (reazione catalizzata dagli ioni Fe^{2+} e Cu^{2+} presenti nei batteri),

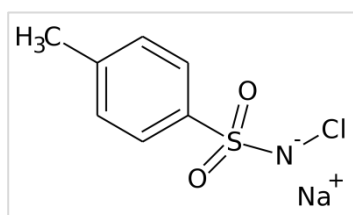
che elimina i microrganismi e producendo bollicine di ossigeno che puliscono le superfici contaminate. È poco attiva sui tessuti viventi, ma presenta un'efficace detersione meccanica con rimozione di piccoli detriti e tessuti necrotici nella cute lesa: per questo viene utilizzata per disinfettare ulcere, ferite sporche, piccole ferite, escoriazioni e ferite ritenute infettate da spore tetaniche. Tuttavia la sua azione disinfettante è breve, perché è una sostanza volatile, quindi occorre, dopo il suo uso, procedere con altri antisettici. Può essere utilizzata come collutorio per la detersione efficace del cavo orale in concentrazione dell'1,5%, per schiarire i denti, per i pazienti affetti da gengiviti ed herpes labiale. È pure usata come sterilizzante e disinfettante di alcuni presidi medici (lenti a contatto ecc.).

Antisettici meno utilizzati

La tintura di iodio è una miscela di iodio e di ioduro di potassio in acqua e trova impiego come disinfettante della pelle integra e orale con composizione al 7% di I_2 e al 5% di KI in 47% di etanolo in acqua, mentre è utilizzata con composizione al 2% di I_2 e 2,4% di KI, sempre in etanolo ed acqua, per la disinfezione del cavo orale [16]. La tintura di iodio cede iodio a seguito della reazione: $I_2 + I^- \rightarrow I_3^-$.



Il benzalconio cloruro è una miscela di cloruri di alchil-benzil-dimetilammonio, con il gruppo alchile che va dall'ottile all'ottadecile [17]. È in grado di reagire rapidamente con superfici cariche negativamente, come le membrane batteriche, intercalandosi alle membrane stesse, alterandone la normale struttura e conducendo alla loro distruzione. È attivo nei confronti di batteri gram positivi e gram negativi e di alcuni funghi. Viene usato alle seguenti composizioni: in concentrazione allo 0,1% in acqua per l'antisepsi della cute lesa (ferite, abrasioni, escoriazioni) e mucose ; allo 0,1-0,2% in alcool per la cute integra (disinfezione e detersione delle mani e della cute dei pazienti anche prima di interventi chirurgici) e per pulizia e antisepsi esterna in ostetricia e ginecologia; allo 0,005% per sciacqui oculari, del cavo orale e irrigazioni vaginali. Alcuni prodotti sul mercato sono Citrosil, Benalcon, LH disinfettante antisettico e Iridina light.



La cloramina T (toluen-*p*-sulfoncloramide sodica) è il principio attivo ad esempio dell'Euclorina (che è il nome dell'antisettico) ed è attiva contro batteri gram positivi e negativi e pure contro alcuni funghi. La sua azione è prevalentemente batteriostatica e, in parte, battericida, ed è dovuta all'attività ossidante dell'ipoclorito di sodio che si libera in seguito all'interazione con i residui sulfidrici degli amminoacidi, alterando la funzionalità delle proteine dei microrganismi patogeni [18]. La cloramina T è utilizzata in concentrazioni dall'1 al 2,5% per i seguenti usi: per la disinfezione della cute integra prima di interventi operatori, nella medicazione di ferite, abrasioni, piaghe infette, ascessi, foruncoli, paterecci, vescicole e di ulcere cutanee e disinfezione delle mucose.

L'eosina (tetrabromofluoresceina) è un batteriostatico ed esercita la sua attività essenzialmente sui batteri gram positivi e negativi e sui funghi e sembra che agisca interagendo con alcuni canali ionici della membrana cellulare dei microrganismi [7]. L'eosina al 2% in soluzione acquosa è utilizzata nelle seguenti attività antisettiche: come cicatrizzante sulla cute lesa solo su piccole ferite, scottature, punture d'insetti, eritemi da pannolini, decubiti e piaghe; sulla cute integra sull'area interglutea e inguinale dei lattanti e nei solchi sottomammari; nell'antisepsi di pseudo mucose, come labbra e genitali. Alcuni prodotti sul mercato sono: Novalcol ed Eosina NA 2%.

L'acido bórico (H_3BO_3) è utilizzato in concentrazioni del 3%, come antisettico nella disinfezione di cuti irritate o screpolate, lievi scottature solari e nella disinfezione di ustioni minori, punture di insetti e nel trattamento dell'acne [19]. La sua funzione consiste nel denaturare le proteine intracellulari e di membrana dei microrganismi patogeni, tuttavia non possiede attività battericida, ma solo batteriostatica. L'acido bórico è inoltre utilizzato come bagno oculare a auricolare, ma diluito. L'acido bórico è presente in commercio per esempio come Acido bórico Sella soluzione cutanea.



Il triclosan è un fenolo clorurato che agisce bloccando un enzima necessario alla crescita dei batteri [20]. Era impiegato nelle seguenti antisepsi: con una concentrazione dello 0,2-2% per la cute integra, in particolare per il lavaggio antisettico e chirurgico delle mani e la disinfezione della cute pre-operatoria al 1% ; con una concentrazione dello 0,1% per l'antisepsi di mucose e di cute lese; con una concentrazione dello 0,005% per irrigazioni vaginali.

Il triclosan era utilizzato per i pazienti che avevano casi di intolleranza verso la clorexidina e lo iodopovidone ed era usato in gran parte nella cosmesi e nei detergenti allo 0,3%. Dal 2016 la Commissione Europea ne ha vietato l'uso a causa della sua tossicità per l'uomo e per l'ambiente, essendo una sostanza POP. Un esempio di prodotti sul mercato che lo contenevano sono il Citrosil e l'Irgasan.

L'argento, come Ag^+ , è attivo nei riguardi di batteri, miceti e virus. È relativamente inerte, ma la sua interazione con l'umidità delle lesioni porta al rilascio di ioni argento che si legano al DNA o RNA dei microrganismi, oppure alterano la struttura delle loro pareti, bloccandone la moltiplicazione. In particolare, è l'ambiente della lesione cutanea a determinare la quantità di Ag^+ attivo. L'argento è utilizzato sotto forma di argento proteinato, (legato a sostanze organiche, da 0,5 a 2%) [21] e argento colloidale (ioni argento in acqua bi-distillata con particelle di Ag di dimensioni da 1 a 500 nm, da 5 a 40 ppm) [22], usati come antisettici per ustioni e ferite, del cavo orale, nasale, disinfettanti auricolari, gengivali, rettali, vaginali e per le mani.

BIBLIOGRAFIA

- [1] B.J. Katzung, A.J Trevor, Farmacologia Generale e Clinica, Cap. 50, XII edizione, 2017, Editore. Piccin.
- [2] <http://www.simpiois.eu/wp-content/uploads/2017/12/CROSASSO.pdf>
- [3] <https://innovareacademics.in/journals/index.php/ajpcr/article/view/21218>
- [4] <https://www.my-personaltrainer.it/benessere/antisettici.html>
- [5] https://opbgfad.acmed.org/file.php/1/12FE0262_demo/ata/n/010620_prontuario_antisettici_disinfettanti.pdf
- [6] <https://www.aslteramo.it/wp-content/uploads/2018/05/Linee-Guida-sull%C2%B4uso-dei-disinfettanti.pdf>
- [7] www.aslcn2.it/media/2013/07/PRONTUARIO-disinfettanti-2015-rev-5.pdf
- [8] <https://www.anmdo.org/wp-content/uploads/2016/10/Linee-guida-per-il-corretto-utilizzo-degli-antisettici---disinfettanti.pdf>
- [9] www.aslal.it/allegati/Prontuario%202015.pdf
- [10] internetsfn.aslme.it/cio/pdf/Protocolli/110714%20prontuario_antisettici_disinfettanti.pdf
- [11] <https://www.galliera.it/files/documenti/cio/pdf/prontuario.pdf>
- [12] http://www.ausl.vda.it/elementi/www/strategica/comunicazione/pubblicazioni/disinfettanti_2pagine.6
- [13] <https://www.farmaermann.it/farmaci-sop-e-otc/antisettici.html>
- [14] <https://www.area-c54.it/public/antisettici%20e%20disinfettanti.pdf>
- [15] <https://silvanomonarca.files.wordpress.com/2012/05/29-disinfezione.pdf>
- [16] https://www.torrimedica.it/schede-farmaci/iodio_afom_7pc_5pc_soluzione_cutanea_alcolica/
- [17] <https://www.codifa.it/farmaci/b/benalcon-benzalconio-cloruro-antisettici>
- [18] <https://www.codifa.it/farmaci/e/euclorina-clorammina-antisettici>
- [19] https://www.torrimedica.it/schedefarmaci/acido_borico_marco_viti_3pc_soluzione_cutanea/
- [20] [https://www.news-medical.net/health/What-is-Triclosan-and-Why-is-it-Banned-\(Italian\).aspx](https://www.news-medical.net/health/What-is-Triclosan-and-Why-is-it-Banned-(Italian).aspx)
- [21] https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_002812_031314_Fl.pdf&retry=0&sys=m0b113
- [22] https://www.scienzaeconoscenza.it/blog/medicina-non_convenzionale-che-cos-e-argento-colloidale-come-si-usa