

**Contributo alla diagnostica di laboratorio  
di candidosi vulvo vaginale**

BENIAMINO CACCIAPUOTI, EMANUELA BORRÉ (\*) e EGIDIO RIGOLI (\*\*)

*Laboratori di Microbiologia*

**Riassunto.** — È stato applicato alla diagnostica della candidosi vulvo vaginale un nuovo metodo di fermentazione degli zuccheri che consente la identificazione rapida di specie di microrganismi del genere *Candida*. La ricerca ha dimostrato come alcune specie di *Candida* (*C. guilliermondi*, *C. krusei*, *C. macedoniensis*, *C. pseudotropicalis*), considerate non patogene per l'uomo, sono causa di candidosi vulvo vaginali.

È stata dimostrata inoltre la possibilità di una associazione di due candide di specie diversa nelle candidosi vulvo vaginali.

**Summary** (*Laboratory diagnosis of vulvo-vaginal candidosis*). — A new method of sugar fermentation has been used for the diagnosis of vulvo-vaginal candidosis. This method allows a rapid identification of different microorganism species of the *Candida* genus.

It has been demonstrated that several *Candida* species, considered as non pathogenic for humans (*C. guilliermondi*, *C. krusei*, *C. macedoniensis*, *C. pseudotropicalis*), do cause vulvo-vaginal candidosis.

The possibility that two different species of *Candida* associate in vulvo-vaginal candidosis has been also demonstrated.

Le candide, microrganismi lievitiiformi, si isolano con discreta frequenza da cute e mucose sane dell'uomo e fanno pertanto parte della flora microbica normale dell'organismo (MARWIN, 1949). In particolari condizioni locali e generali possono virulentarsi dando origine a processi infiammatori localizzati. Nella donna sono particolarmente frequenti i casi di candidosi vulvo

(\*) Borsista dei Laboratori di Microbiologia.

(\*\*) Ospedale Civile di Vittorio Veneto - Laboratorio di Ricerche Cliniche e di Anatomia Patologica.

vaginale (PLASS, HESSELTINE & BORTS, 1931; WONG & KURETEHKIN, 1934; JONES & MARTIN, 1938; HESSELTINE, 1940; CARTER *et al.*, 1959; SCHAULOW, SPASSOWA & BOSCHIKOWA, 1967).

La letteratura è concorde nell'attribuire le candidosi essenzialmente a due specie di *Candida*: *C. tropicalis* e *C. albicans*. Sarebbero queste le due specie potenzialmente patogene per l'uomo. Non può affermarsi tuttavia che il problema della patogenicità delle differenti specie di *Candida* sia del tutto chiarito.

L'identificazione di specie di *Candida* si riduce essenzialmente alle prove di fermentazione degli zuccheri (STOVALL & BUBOLZ, 1932; MARTIN *et al.*, 1937; LANGERON & GUERRA, 1938; SKINNER, 1947; LODDER & KREGER-VAN RIJ, 1952; BENHAM, 1957); queste tuttavia si sviluppano lentamente (10-20 giorni) e i risultati sono spesso di lettura incerta. Altre prove biochimiche, utilizzazione degli zuccheri, dell'arbutina e di  $KNO_3$  (LANGERON & GUERRA, 1938; LODDER & KREGER-VAN RIJ, 1952), non sono dirimenti per il riconoscimento di specie.

In pratica la identificazione dei ceppi di *Candida* responsabili di candidosi si limita alla diagnosi di genere, e al saltuario riconoscimento di una sola specie, *C. albicans*, in base alla formazione di *clamidospore* (MARTIN *et al.*, 1937; LODDER & KREGER-VAN RIJ, 1952).

Le ricerche sulla azione patogena sperimentale delle candidi sugli animali di laboratorio indicano che questa è limitata ad alcune specie: *C. albicans*, *C. tropicalis* (alcuni ceppi), *C. stellatoidea* (HANSENCLEVER & WINNER, 1962; HURLEY & WINNER, 1962; HURLEY, 1965), mentre è discussa per altre: *C. krusei* e *C. guilliermondi* (GOLDSTEIN *et al.*, 1965).

In queste condizioni ci è sembrato interessante un contributo alla conoscenza delle specie patogene di *Candida* basato sulla identificazione delle specie isolate nel distretto vulvo vaginale in corso di candidosi vulvo vaginali e di vulvo vaginiti batteriche. Questa ricerca è stata resa possibile dall'applicazione di una recente tecnica di fermentazione (BORRÉ & ORTALI, 1967) che consente la identificazione rapida e sicura delle più comuni specie di *Candida* isolate nell'uomo.

#### MATERIALE E METODO

La ricerca è stata eseguita in donne affette da vulvo vaginite a cui è stato praticato un esame del secreto vaginale. La ricerca e la identificazione batteriologica di specie delle candidi si è articolata sui seguenti punti:

##### 1. - *Esame a fresco.*

La morfologia delle candidi, tipica delle cellule lieviformi, è facilmente riconoscibile con l'esame a fresco. Questo si effettua distendendo il

secreto vaginale su vetrino e chiarificandolo con una soluzione di lattofenolo addizionato di bleu cotone (\*). La presenza massiva nell'essudato di cellule lievitiformenti costituisce di per sè una diagnosi di candidosi.

### 2. - *Esame culturale.*

La cultura, su piastra, è stata fatta su terreni di Sabourand e Mycosel. Quest'ultimo, con antibiotici già incorporati, facilita l'isolamento di funghi patogeni in presenza di una forte contaminazione batterica.

I funghi lievitiformenti del genere *Candida* crescono su terreno solido in forma di colonie bianche o di lieve color crema, a superficie liscia e leggermente rilevata, che raggiungono in 24 ore di coltura a 37°C un diametro di 2 mm circa. In un secondo tempo, variabile da specie a specie, le colonie possono inviare nella profondità dell'agar « radici » costituite da pseudoife e caratteristiche del genere *Candida*. Le colonie delle specie di *Candida* di comune isolamento nell'uomo non producono pigmenti.

L'esame culturale ha lo scopo di isolare le candide dal secreto vaginale per la successiva identificazione di specie e fornisce inoltre un importante criterio per giudicare della partecipazione delle candide al processo flogistico: quello della *carica micotica*.

### 3. - *Prova di fermentazione degli zuccheri.*

L'identificazione di specie si è fatta applicando un metodo, recentemente proposto, di fermentazione su piastra (BORRÈ & ORTALI, 1967). Il metodo, particolarmente idoneo alle prove di fermentazione dei funghi lievitiformenti, identifica le specie del genere *Candida* di comune isolamento nell'uomo in base alle caratteristiche di fermentazione di cinque zuccheri: glucosio, galattosio, lattosio, maltosio, saccarosio.

Le caratteristiche del metodo, peculiari nei confronti dei metodi precedenti, sono la rapidità di sviluppo delle fermentazioni che si manifestano entro 20 ore dalla semina del germe e la ripetibilità e chiarezza dei risultati.

#### *Modalità di esecuzione.*

Per la preparazione delle colture si utilizzano:

a) Terreno all'agar con indicatore: estratto di carne, 1 g; peptone, 10 g; rosso fenolo, 0,025 g; agar, 15 g; acqua distillata, 1000 ml. Aggiustare il pH a 7,5-7,6. Sterilizzare a 118°-121°C per 15 min.

---

(\*) *Soluzione di lattofenolo-bleu-cotone*: Fenolo cristalli 20 g; acido lattico 20 g; glicerina 40 g; acqua distillata 20 ml. Sciogliere il fenolo in acqua distillata in bagno maria, poi aggiungere acido lattico, glicerina e bleu cotone 0,05 g.

Il liquido rischiarante va diluito al momento dell'uso al 5% in acqua distillata.

b) Estratto di lievito idrosolubile: preparare una soluzione all'1 % in acqua distillata e sterilizzare a 118°-121°C per 15 min.

In piastra sterile di 11 cm di diametro si versano 2 ml di estratto di lievito e vi si stempera una colonia di *Candida* prelevata dalla coltura isolante su terreno di Sabouraud o Mycosel agar. Si aggiunge il terreno a), previamente disciolto e raffreddato a 50°C, nella quantità di 5 ml, e si mescola uniformemente. A solidificazione avvenuta, si stratifica sull'agar-germi uno strato spesso di terreno a), nella quantità di 30 ml. Quando il secondo strato è solidificato si dispongono in superficie dischi «Taxos» degli zuccheri: glucosio, galattosio, lattosio, maltosio, saccarosio (\*).

La fermentazione avviene a 37°C in 20 ore e si manifesta con un ampio alone di viraggio al giallo dell'indicatore rosso fenolo intorno agli zuccheri fermentati.

Le caratteristiche di fermentazione delle specie di *Candida* di comune isolamento nell'uomo sono riportate nella Tab. 1.

TABELLA 1.

Caratteristiche di fermentazione di specie del genere «Candida».

SPECIE	Glucosio	Lattosio	Maltosio	Galattosio	Saccarosio
<i>C. albicans</i> . . . . .	+	—	+	+	—
<i>C. guilliermondi</i> . . . . .	+	—	—	—	+
<i>C. krusei</i> . . . . .	+	—	—	—	—
<i>C. macedoniensis</i> . . . . .	+	—	—	+	+
<i>C. parakrusei</i> . . . . .	+	—	—	+	—
<i>C. pseudotropicalis</i> . . . . .	+	+	—	+	+
<i>C. stellatoidea</i> . . . . .	+	—	+	—	—
<i>C. tropicalis</i> . . . . .	+	—	+	+	+

## RISULTATI E DISCUSSIONE

Si è proceduto alla identificazione di specie in 122 casi di vulvo vaginite in cui è stata isolata la *Candida* (vedi Tab. 2).

In 64 casi, pari al 52,4 % dei casi esaminati, la *Candida* era l'agente patogeno causale del processo flogistico, sola o associata ad altri microrganismi.

(\*) I dischi *taxos* possono essere sostituiti da dischi sterili di carta bibula imbevuti con una soluzione al 30 % degli zuccheri da saggiare.

TABELLA 2.

## Specie di «Candida» isolate nelle vulvo vaginiti.

S P E C I E	Candida in vulvo vaginiti batteriche		Candidosi vulvo vaginale	
	frequenza	percentuale	frequenza	percentuale
<i>C. albicans</i> . . . . .	16	26,7 %	10	15,6 %
<i>C. guilliermondi</i> . . . . .	3	5 %	1	1,6 %
<i>C. krusei</i> . . . . .	4	6,7 %	2	3,1 %
<i>C. macedoniensis</i> . . . . .	3	5 %	1	1,6 %
<i>C. pseudotropicalis</i> . . . . .	—	—	2	3,1 %
<i>C. stellatoidea</i> . . . . .	1	1,6 %	—	—
<i>C. tropicalis</i> . . . . .	33	55 %	48	75 %
TOTALE . . . . .	60	100 %	64 (*)	100 %

(\*) In due casi sono state isolate due specie di *Candida*; risp. *C. tropicalis* e *C. albicans*; *C. tropicalis* e *C. macedoniensis*.

Il criterio per considerare la *Candida* partecipe del processo flogistico è stato fornito dalla *carica micotica*. Dei restanti casi la bassa carica micotica ci ha fatto considerare la *Candida* un reperto occasionale in corso di vulvo vaginiti di origine batterica o protozoaria.

Nei 122 casi di vulvo vaginite abbiamo isolato 7 specie di *Candida*: *C. albicans*, *C. guilliermondi*, *C. krusei*, *C. macedoniensis*, *C. pseudotropicalis*, *C. stellatoidea*, *C. tropicalis*.

Tutte queste specie, ad eccezione della *C. stellatoidea*, isolata con una carica micotica molto bassa (2 colonie su terreno selettivo), in un caso di vulvo vaginite batterica, si sono dimostrate patogene, in grado cioè di dare una candidosi vulvo vaginale.

In due casi di candidosi abbiamo isolato e identificato due differenti specie di *Candida*: *C. tropicalis* associata rispettivamente con *C. albicans* e *C. macedoniensis*.

In una alta percentuale di casi la candidosi era sostenuta da *C. tropicalis*, 75 % e da *C. albicans*, 15,6 %, che da sole o in associazione sono risultate responsabili del 90,6 % dei casi esaminati.

Ma il fatto nuovo che emerge dalla presente ricerca è dato dall'isolamento di altre specie capaci di esplicare azione patogena. Questo risultato da un lato richiama l'attenzione sui fattori ambientali, di ospite, che favo-

riscono il manifestarsi della candidosi, dall'altro dimostra lo scarso valore pratico ai fini della patologia umana, da attribuire all'azione patogena sperimentale esplicita da alcune specie di *Candida* sugli animali di laboratorio.

Le possibilità attuali della diagnostica microbiologica di candidosi sono accresciute dall'uso della nuova tecnica di fermentazione che consente l'identificazione rapida di specie; è auspicabile che questa venga estesa e applicata sistematicamente alla diagnostica di candidosi di tutti i distretti cutanei e mucosi per una miglior conoscenza della patologia umana da *Candida*.

6 febbraio 1969.

#### BIBLIOGRAFIA

- BENHAM, R.W., 1957. Species of *Candida* most frequently isolated from man: methods and criteria for their identification. *J. Chronic Diseases*, **5**, 460.
- BORRÉ, E. & A. V. ORTALI, 1967. Contributo alla classificazione delle candide. *Quaderni Slavo Diagn.*, **3**, 225.
- CARTER, B., C.P. JONES, B.N. CREADICK, R.T. PARKER & V. TURNER, 1959. The vaginal fungi. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **83**, 265.
- GOLDSTEIN, E., M.H. GRIECO, G. FINKEL & D.B. LOURIA, 1965. Studies on the pathogenesis of experimental *Candida parapsilosis* and *Candida guilliermondi* infections in mice. *J. Infect. Diseases*, **115**, 293.
- HANSENCELEVER, R. & H. WINNER, 1962. The pathogenicity of *Candida tropicalis*. *J. Pathol. Bacteriol.*, **84**, 33.
- HESSELTINE, H.C., 1940. Nature of moniliasis (vulvar and vaginal). *Rept. Proc. Third Intern. Congr. Microbiol.*, p. 518.
- HURLEY, R., 1965. The pathogenicity of *C. stellatoidea*. *J. Pathol. Bacteriol.*, **90**, 351.
- HURLEY, R. & H. WINNER, 1962. The pathogenicity of *C. tropicalis*. *J. Pathol. Bacteriol.*, **84**, 33.
- JONES, C.P. & D.S. MARTIN, 1938. Identification of yeast-like organisms isolated from the vaginal tract of pregnant and non pregnant women. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **35**, 98.
- LANGERON, M. & P. GUERRA, 1938. Nouvelles recherches de zymologie médicale. *Ann. Parasitol. Hum. Comp.*, **16**, n. 1, 2, 5, 6.
- LODDER, J. & N.J.W. KREGER-VAN RIJ, 1952. *The yeasts: a taxonomic study*. North Holland, Publishing Co., Amsterdam.
- MARTIN, D.S., C.P. JONES, K.F. YAO & L.E. LEE, 1937. A practical classification of the monilias. *J. Bacteriol.*, **34**, 99.
- MARWIN, R. M., 1949. Relative incidence of *C. albicans* on the skin of persons with and without skin diseases. *J. Invest. Dermatol.*, **12**, 229.
- PLASS, E.D., H.C. HASSELTINE & I.H. BORTS, 1931. Monilia vulvovaginitis. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **21**, 320.
- SCHAULOW, I., P. SPASSOWA & A. BOSCHIKOWA, 1967. Investigations of the occurrence of yeast fungi in pregnant women and newborn infants. *Arch. Klin. Exptl. Dermatol.*, **227/2**, 985.
- SKINNER, C.E., 1947. The yeast like fungi: *Candida* and *Brettanomyces*. *Bacteriol. Rev.*, **11**, 227.
- STOVALL, W.D. & A. BUBOLZ, 1932. Identification of certain fungi pathogenic for man. *Am. J. Public Health*, **22**, 493.
- WONG, A. & T.J. KURETEHKIN, 1934. Monilia vulvo-vaginitis. *Chinese Med. J.*, **48**, 1058.

## Automazione nelle analisi. V. Controllo analitico automatico di specialità farmaceutiche contenenti acido pantotenico, pantotenato di calcio, pantotenato di sodio

GINO MORISI e GIUSEPPE GUALANDI

*Laboratori di Chimica Biologica*

**Riassunto.** — Sono riportati i risultati di un controllo sperimentale, con applicazione del metodo turbidimetrico automatico, delle specialità farmaceutiche contenenti acido pantotenico, pantotenato di sodio, pantotenato di calcio.

Sono stati analizzati 700 campioni di farmaci, corrispondenti a 442 specialità.

È riportata la distribuzione degli scarti fra titolo trovato e titolo dichiarato nella totalità dei campioni, nei diversi tipi di preparazione e nei diversi campi di concentrazione.

**Summary** (*Automation in analysis. V. Automatic analytical investigation of drugs containing pantothenic acid, calcium pantothenate, sodium pantothenate*). — Results of an investigation, carried out with automatic analytical method, on drugs containing pantothenic acid, sodium pantothenate, calcium pantothenate, are reported.

700 samples, corresponding to 442 drugs, have been analyzed.

Deviation from declared amount of vitamin, as well as the relationship between deviations and the kind of preparation and the range of concentration, are reported.

L'apparecchio per dosaggi microbiologici descritto nei precedenti lavori di questa serie (GUALANDI & MORISI, 1967; MORISI & GUALANDI, 1968a; b; c) è stato impiegato in una indagine di controllo sperimentale delle preparazioni farmaceutiche contenenti acido pantotenico, pantotenato di sodio, pantotenato di calcio.

Analogamente alle precedenti indagini relative alla vitamina B<sub>12</sub> ed alle tetracicline, il prelievo dei campioni è stato effettuato in differenti località e, normalmente, in due-tre esemplari, con la collaborazione della Direzione Generale dei Servizi Farmaceutici del Ministero della Sanità, tramite i Medici Provinciali.

Nel presente esame sono stati presi in considerazione anche i preparati farmaceutici che contenevano antibiotici associati al principio attivo vitaminico, perchè il loro numero incideva considerevolmente sul totale dei campioni pervenuti (oltre il 25 %), e si è arrivati, mediante separazioni preliminari semplici e rapide o mediante accorgimenti operativi, a poterne dosare soddisfacentemente una notevole aliquota. Sono stati analizzati 700 campioni (corrispondenti a 442 specialità), dei quali 596 contenenti pantotenato di calcio (o pantotenato di sodio, o acido pantotenico) normalmente associato a complessi polivitaminici, e 104 contenenti il principio attivo vitaminico associato ad antibiotici (Penicillina G, Fenossipenicillina, Novobiocina, Streptomina e Cloramfenicolo). Sono stati esclusi dalla analisi 104 campioni nella maggior parte dei quali la vitamina in esame era associata a tetraciclina.

#### APPARECCHIATURA, MATERIALI E METODI

L'apparecchio ed il metodo sono quelli indicati nei lavori precedentemente citati.

*Organismo.* — *E. coli*, ceppo 99/1 Davis.

*Terreno di coltura.* — Soluzione in acqua bidistillata di fosfato di potassio bibasico 7 g/l, fosfato di potassio monobasico 3 g/l, fosfato di magnesio (eptaidrato) 0,1 g/l, citrato di sodio (triidrato) 0,5 g/l, solfato di ammonio 1 g/l, glucosio 2 g/l, sterilizzata in autoclave per 20 minuti a 120° C. Immediatamente prima dell'analisi 400 ml del terreno di coltura vengono inoculati con 6 ml di una precoltura del germe cresciuto per 12-15 ore in acqua peptonata a 37°C su agitatore.

*Soluzioni standard.* — Soluzione in acqua distillata di pantotenato di calcio (Calcium Pantothenate U.S.P. Reference Standard) di concentrazione 0,3, 0,45, 0,6 µg/ml.

*Reattivi.* — Acetato di etile p.p.a.

*Procedura:*

a) Campioni contenenti pantotenato di calcio (o pantotenato di sodio o acido pantotenico), solo o in associazioni polivitaminiche. I campioni da analizzare si sciolgono in acqua distillata e vengono diluiti fino a raggiungere una concentrazione approssimativa di 0,45 µg/ml.



b) Campioni contenenti il principio attivo vitaminico associato a cloramfenicolo. Sperimentalmente si è verificato che la concentrazione massima di cloramfenicolo nella soluzione da analizzare, che non interferisce sulla crescita del germe, è di circa  $12,5 \mu\text{g/ml}$ . Spesso nelle soluzioni dei campioni si avrebbero concentrazioni di antibiotico superiori a questo valore. Pertanto questi campioni vengono sciolti in acqua fino ad avere una concentrazione approssimativa di pantotenato di calcio di  $50 \mu\text{g/ml}$ . Si estrae il cloramfenicolo con acetato di etile (un volume per volume di soluzione), e la fase acquosa si diluisce ad una concentrazione di circa  $0,45 \mu\text{g/ml}$ .

c) Campioni contenenti il principio attivo vitaminico associato a streptomina. Normalmente si sciolgono in acqua fino ad ottenere una concentrazione di pantotenato di calcio di circa  $0,45 \mu\text{g/ml}$ . Per qualche campione si verifica che il contenuto di streptomina della soluzione sia superiore al valore massimo tollerato dal germe senza manifestare interferenza (dato sperimentale:  $25 \mu\text{g/ml}$ ). In tali casi è sufficiente aumentare la diluizione del campione ed aggiungere una quantità nota di pantotenato di calcio fino ad avere ugualmente nella soluzione finale da analizzare una concentrazione di circa  $0,45 \mu\text{g/ml}$ .

d) Campioni contenenti il principio attivo vitaminico associato a penicillina G, fenossipenicillina, novobiocina. Dati sperimentali hanno con-

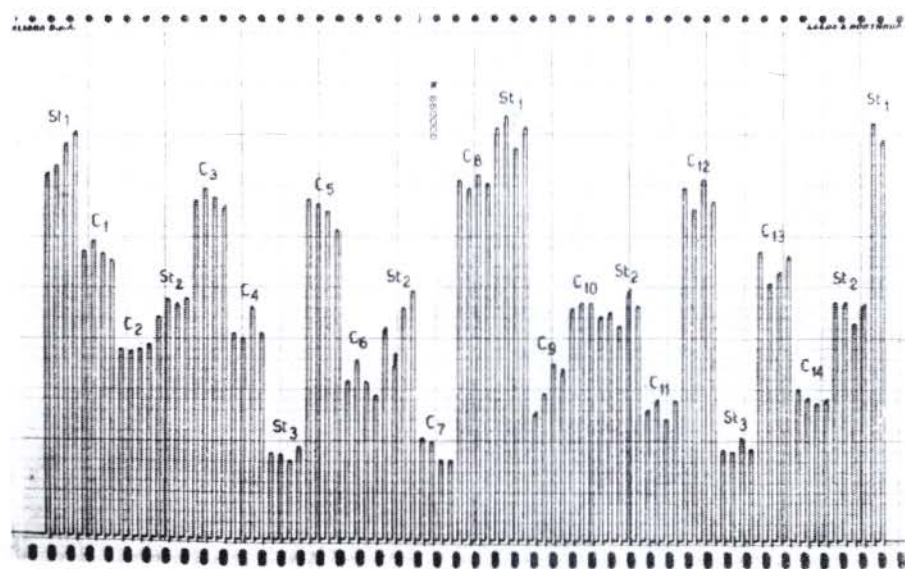


Fig. 1. — Tracciato di una determinazione di pantotenato di calcio. St<sub>1</sub>, St<sub>2</sub>, St<sub>3</sub> standard di concentrazione 0,3, 0,45, 0,6  $\mu\text{g/ml}$  rispettivamente. C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, . . . . C<sub>14</sub> campioni di specialità contenenti pantotenato di calcio.

fermato che il germe non è sensibile a questi antibiotici a concentrazioni inferiori rispettivamente a 30  $\mu\text{g/ml}$ , 20  $\mu\text{g/ml}$ , 20  $\mu\text{g/ml}$ . Poichè tali concentrazioni sono superiori alle massime riscontrate nel corso delle analisi, i campioni si sciogliono direttamente in acqua fino ad ottenere una concentrazione di calcio pantotenato di circa 0,45  $\mu\text{g/ml}$ .

Nelle cuvette portacampione vengono poste le soluzioni standard e le soluzioni dei campioni nella sequenza descritta nei precedenti lavori, e cioè: standard 0,3  $\mu\text{g/ml}$ , due campioni, standard 0,45  $\mu\text{g/ml}$ , due campioni, standard 0,6  $\mu\text{g/ml}$ , due campioni, standard 0,45  $\mu\text{g/ml}$ , due campioni, e così di seguito, ciascuno in quadruplicato. In tal modo con ogni piatto vengono determinati 14 campioni. Alla fine del campionamento il piatto contenente le celle di incubazione e di misura viene portato in termostato a 37°C. Dopo circa 5 ore esso può essere riportato sull'apparecchio per la misura turbidimetrica e la registrazione dei risultati. Un tipico tracciato è mostrato in Fig. 1.

#### RISULTATI E CONCLUSIONI

La Fig. 2 mostra la distribuzione delle concentrazioni di pantotenato di calcio (o acido pantotenico, o pantotenato di sodio), nei campioni analizzati.

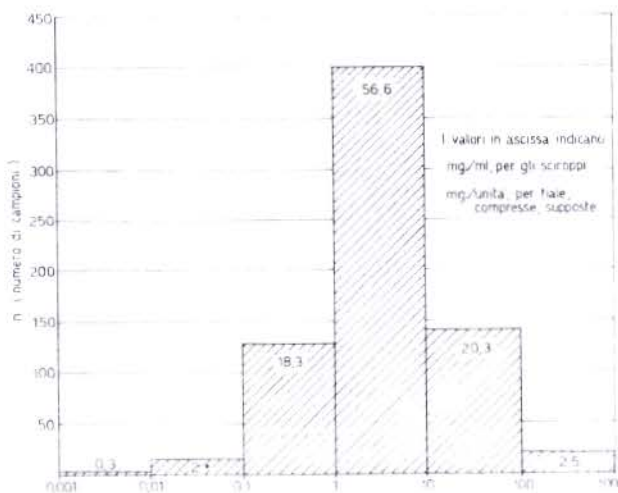


Fig. 2. — Distribuzione delle concentrazioni dichiarate di pantotenato di calcio (o pantotenato di sodio, o acido pantotenico) nei campioni analizzati. I numeri nelle colonne rappresentano la percentuale di campioni in ogni intervallo di concentrazione.

I risultati delle analisi sono riportati nelle Fig. 3, 4 e 5 e nella Tab. 1. Si può rilevare che :

a) sul totale dei campioni esaminati il 39,1 % è compreso entro uno scarto di  $\pm 10$  %, il 67,4 % è compreso entro uno scarto di  $\pm 20$  %, l'84,4 % è compreso entro uno scarto di  $\pm 30$  % :

b) entro uno scarto di  $\pm 30$  % è compreso l'88,6 % dei campioni contenenti oltre 10 mg/unità (\*) di vitamina, l'85,7 % di quelli

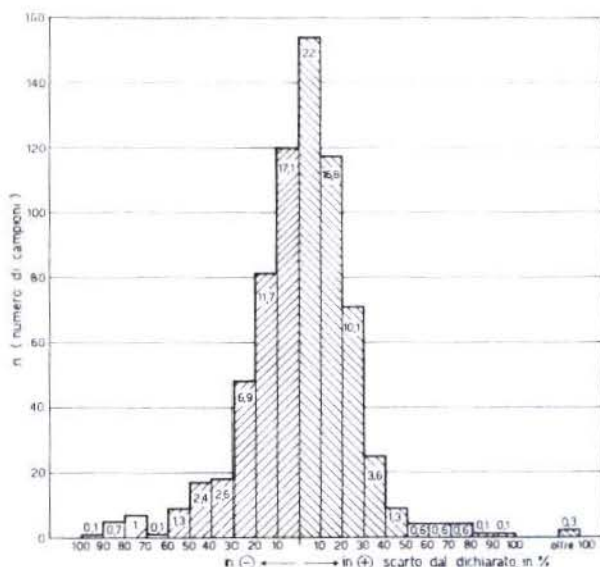


Fig. 3. — Distribuzione degli scarti tra concentrazioni trovate e dichiarate del pantotenato di calcio (o pantotenato di sodio o acido pantotenico) nei campioni analizzati. I numeri nelle colonne indicano la percentuale dei campioni in ogni intervallo di scarto.

contenenti da 1 a 10 mg/unità, l'80,4 % di quelli contenenti meno di 1 mg/unità ;

c) entro uno scarto di  $\pm 30$  % è compreso il 92,8 % dei campioni liofilizzati o in fiale, l'82 % dei campioni in compresse, supposte, granulari e pomate, il 75,2 % dei campioni in sciroppi ;

d) la distribuzione degli scarti per i campioni contenenti antibiotici ha un andamento analogo a quelle della totalità dei campioni.

(\*) Si intende per unità singola ogni fiala, compressa o supposta o grammo di granulari e pomate.

L'esame dei risultati conferma ancora una volta la buona prestazione dello strumento ed i vantaggi della metodologia automatica

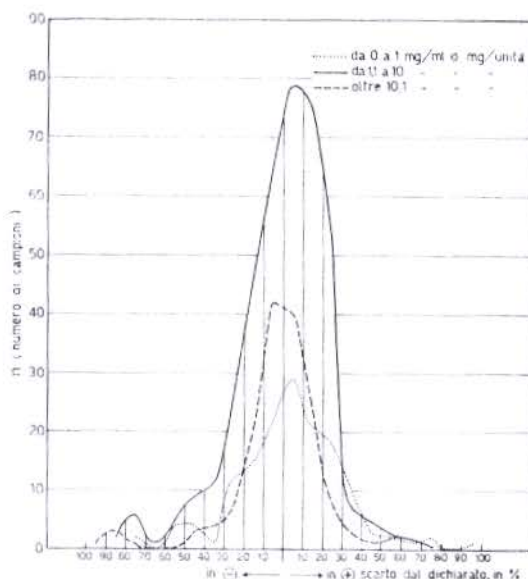


Fig. 4. — Distribuzione degli scarti tra concentrazioni trovate e dichiarate di pantotenato di calcio (o pantotenato di sodio, o acido pantotenico) nei campioni analizzati, in differenti campi di concentrazione.

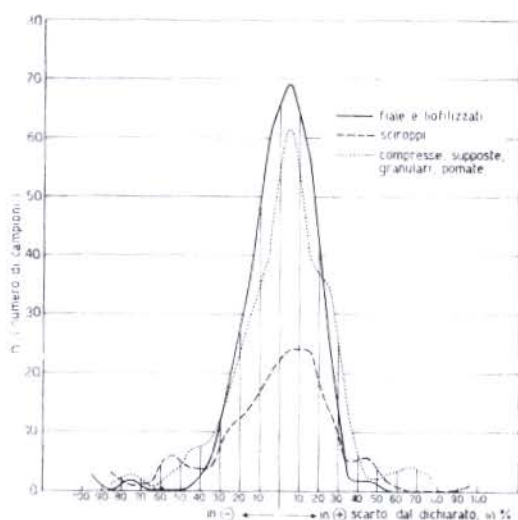


Fig. 5. — Distribuzione degli scarti tra concentrazioni trovate e dichiarate di pantotenato di calcio (o pantotenato di sodio, o acido pantotenico) nei campioni analizzati, secondo la forma di preparazione.

TABELLA I.

Distribuzione percentuale degli scarti fra titolo trovato e dichiarato  
nelle specialità esaminate contenenti antibiotici.

Scarto dal dichiarato	Totalità dei campioni analizzati %	Campioni contenenti antibiotici %
Entro il:		
± 10 % . . . . .	39,1	47,2
± 20 % . . . . .	67,4	81,8
± 30 % . . . . .	84,4	95,2
Oltre il:		
± 30 % . . . . .	15,6	4,8

adottata, come osservato in un caso particolare, da DE CARNERI & MEINARDI (1968).

Hanno collaborato alla esecuzione del lavoro i Signori A. Farina, G.B. Mochi, G. Ricciardi, R. Parlamenti, F. Viscardini.

3 marzo 1969.

#### BIBLIOGRAFIA

- DE CARNERI, I. & G. MEINARDI, 1968. *Farmaco, Ed. prat.*, **23**, 439-446.  
 GUALANDI, G. & G. MORISI, 1967. *Ann. Ist. Super. Sanità*, **3**, 589-612.  
 MORISI, G. & G. GUALANDI, 1968a. *Ann. Ist. Super. Sanità*, **4**, 351-357.  
 MORISI, G. & G. GUALANDI, 1968b. *Ann. Ist. Super. Sanità*, **4**, 596-601.  
 MORISI, G. & G. GUALANDI, 1968c. *Ann. Ist. Super. Sanità*, **4**, 602-607.