



## Scheda Tecnica

# Lysoform Medical Impression

Dispositivo Medico di Classe IIb  
Direttiva 93/42/CEE - Marchio CE

Revisione n°

00

Data

05-04-2017

### Soluzione acquosa concentrata a base di aldeide glutarica e benzalconio cloruro

#### 1. COMPOSIZIONE

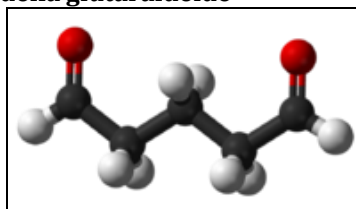
100 g di soluzione contengono:

	Ingrediente	g
Principi attivi	Aldeide glutarica purificata (1,5-pentadienale)	2,00
	Benzalconio cloruro (alchilbenzildimetilammonio cloruro)	2,00
Eccipienti	Coformulanti e acqua depurata q.b. a	100,00

#### 2. PRESENTAZIONE DEL PRODOTTO (CARATTERISTICHE CHIMICO-FISICHE E INCOMPATIBILITÀ)

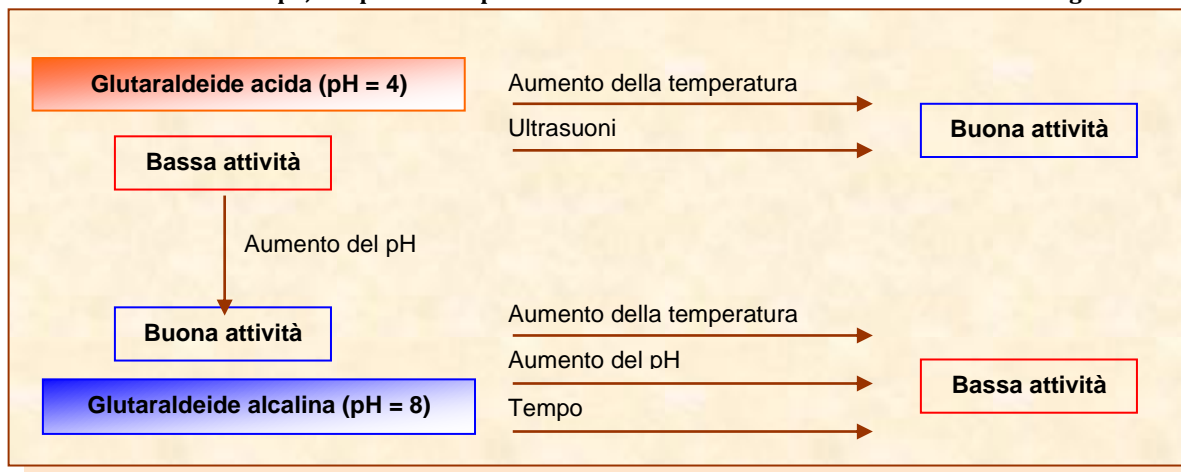
Soluzione acquosa concentrata, color ambra, a base di **Aldeide Glutarica Purificata** e benzalconio cloruro avente pH acido. L'ingrediente attivo della soluzione è un'aldeide satura con formula di struttura indicata nella *figura A* e un peso molecolare di 100,12.

**Figura n. 1: Formula di struttura della glutaraldeide**



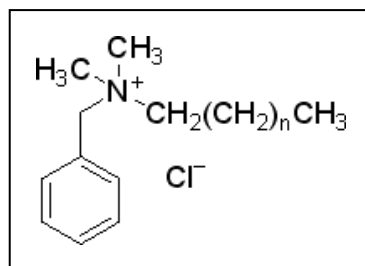
L'elemento ritenuto essenziale per garantire una buona attività germicida è la presenza nella molecola dei gruppi aldeidici liberi. L'ambiente acido garantisce sotto quest'aspetto la stabilità della soluzione. unisce utili azioni detergenti ed emulsionanti. È, inoltre, un composto molto stabile, attivo sia in ambiente acido che alcalino, anche se con preferenza per quest'ultimo.

**Figura n. 2: Influenza del tempo, temperatura e pH sull'attività biocida di soluzioni acide e alcaline di glutaraldeide**



La glutaraldeide utilizzata come materia prima per la fabbricazione di questo formulato è sottoposta a un esclusivo trattamento di purificazione che ne esalta la qualità e la stabilità.

Il **Benzalconio cloruro** è un composto dell'ammonio quaternario, chimicamente definito come monoalchil-dimetil-benzil-ammonio cloruro: in esso, un atomo d'idrogeno dello ione ammonio è sostituito da un radicale benzilico, due atomi d'idrogeno da un radicale metilico (-CH<sub>3</sub>), mentre l'ultimo idrogeno è sostituito da un gruppo alchilico a lunga catena (R), che comprende le catene lineari da C<sub>8</sub> a C<sub>18</sub> e corrisponde, nella distribuzione della lunghezza delle catene, all'acido grasso di cocco con circa il 50% di C<sub>12</sub>.



Si tratta di un agente tensioattivo cationico, dal momento che il suo elemento funzionale è dotato di carica positiva, caratterizzato da un bilancio strutturale tra la parte idrofoba, rappresentata dalla lunga catena alchilica R, e la rimanente parte idrofila. Il Benzalconio cloruro, alla buona azione disinfettante,

Le caratteristiche chimico-fisiche del preparato sono riassunte nella tabella seguente.

**Tabella n. 1: Caratteristiche chimico-fisiche**

Parametro	Unità di misura	Valori standard
Aspetto	-----	Soluzione Limpida
Colore	-----	Incolore a giallo paglierino
Peso specifico	g/ml a 20 °C	0,995 - 1,005
pH	U di pH a 20 °C	5,00 - 7,00
Aldeide glutarica purificata	% p/p	2,00
Benzalconio cloruro	% p/p	2,00

### 3. CAMPO E MODALITÀ D'IMPIEGO

LYSOFORM MEDICAL IMPRESSION è una soluzione concentrata da diluire con acqua al 25% v/v al momento dell'uso.

**Tabella n. 2: Esempificazione delle quantità necessarie per la preparazione della soluzione di utilizzo**

SOLUZIONE PRONTA ALL'USO	LYSOFORM MEDICAL IMPRESSION	ACQUA DI RETE
1000 ML (1 LITRO)	250 ML	750 ML
500 ML	125 ML	375 ML
300 ML	75 ML	225 ML

È di facile impiego, indicato per la pulizia e la disinfezione delle impronte in silicone per addizione e condensazione, alginati, polieteri e polisolfuri, nello studio odontoiatrico e nel laboratorio odontotecnico.

#### Modalità d'impiego

Lavare accuratamente l'impronta con acqua per eliminare l'eccesso di residui organici aderenti e sgocciolarla; preparare la soluzione diluita, come sopra esemplificato, in apposita vaschetta e immergervi le impronte per 10 minuti. Trascorso il tempo di contatto, prelevare l'impronta e risciacquare accuratamente con acqua, lasciando poi asciugare sotto un getto d'aria.

### 4. COMPATIBILITÀ CON I MATERIALI

**LYSOFORM MEDICAL IMPRESSION** presenta un'elevata compatibilità con tutti i materiali di cui sono fabbricate le impronte dentali. Non ha azione corrosiva nei confronti di metalli, gomme e plastiche. La soluzione d'uso è priva di effetti dannosi anche su mastice e prodotti cementanti e lenti degli endoscopi. Accurate prove di laboratorio condotte con il prodotto, nelle condizioni pratiche d'impiego, confermano la sua capacità nel conservare l'integrità di superficie e la stabilità dimensionale delle impronte trattate, permettendo, successivamente, di riprodurre con precisione i dettagli.

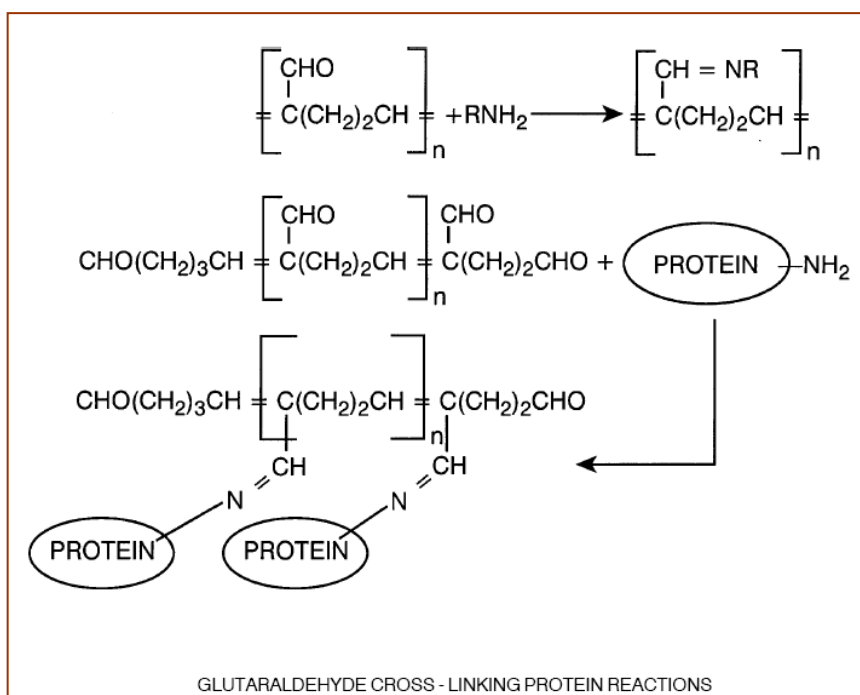
### 5. MECCANISMO D'AZIONE

#### ALDEIDE GLUTARICA

La reazione con le proteine, sebbene non ancora definitivamente chiarita, sembra essere all'origine dell'attività microbica della glutaraldeide, principio attivo di **LYSOFORM MEDICAL IMPRESSION**. La velocità di questa reazione è pH-dipendente e aumenta all'aumentare del pH. Nel caso dei batteri vegetativi tale reazione porta alla formazione di legami crociati intermolecolari e intramolecolari tra le lipoproteine della membrana citoplasmatica. Ne consegue un irrigidimento ed effetto di chiusura dello strato esterno della cellula che ne limita gli scambi. Oltre a questo, anche l'inattivazione degli enzimi periplasmatici porta alla rapida morte delle cellule batteriche. I legami crociati sopramenzionati, coinvolgono anche i gruppi  $\alpha$ -NH<sub>2</sub> del peptidoglicano che costituisce lo scheletro della parete batterica.

La chimica di reazione della glutaraldeide con le proteine continua ancor oggi a essere studiata; è probabile che alcune reazioni avvengano portando all'aumento del numero di prodotti. Alcuni studi d'interazione della glutaraldeide con le proteine in vitro sono stati pubblicati<sup>1</sup> portando una certa chiarezza sul tema. La composizione/purezza della soluzione di glutaraldeide è riconosciuta dettare il tipo di prodotto di reazione formato con gli aminoacidi. La velocità di reazione con le proteine è pH dipendente e aumenta considerevolmente al di fuori dell'intervallo 4-9. È riconosciuto che la reazione porta alla formazione di prodotti stabili all'idrolisi acida e a un cromoforo con un massimo di assorbimento a 265 nm. La stabilità del legame crociato all'idrolisi acida suggerisce l'esclusione della formazione di una base di Schiff<sup>2</sup>. Monsan<sup>3</sup> ha stabilito che i polimeri di tipo aldolico, formati in soluzione alcalina, reagiscono con gli amminogruppi per portare a un legame imminico, stabilizzato, mediante risonanza, con il doppio legame etilenico (vedasi figura n. 2), e ha proposto che la glutaraldeide non reagisce con le proteine nella sua forma libera, ma come polimero insaturo.

**Figura n. 3: Reazioni di legame crociato tra proteine e polimero aldolico della glutaraldeide**



Dall'altra parte gli effetti d'imbrunimento di soluzioni acquose a base di glutaraldeide purificata e non purificata sono quasi identici, indicando che una possibile reazione di legame incrociato non dipende dalla presenza iniziale di composti insaturi. In uno studio<sup>4</sup> sul meccanismo di legame crociato delle proteine, impiegando pericardio bovino, si è suggerito che la glutaraldeide si fissa principalmente sulla superficie delle fibre e crea un reticolo polimerico che ostacola l'ulteriore formazione di legami crociati nell'interstizio della fibra. Le proteine sono composte di aminoacidi, alcuni dei quali contengono gruppi amminici liberi che facilmente reagiscono con la glutaraldeide. In particolare, la Lisina possiede un  $\epsilon$ -ammino che è il principale gruppo della catena laterale della molecola e pertanto accessibile alla glutaraldeide. Hardy e colleghi<sup>5</sup> hanno proposto nel 1979 un ulteriore meccanismo, per spiegare la natura dei legami crociati

<sup>1</sup> Kirkeby S. et al.; Glutaraldehyde pure and impure. A spectroscopic investigation of two commercial glutaraldehyde solutions and their reaction products with amino acids; Anal. Lett., 20, 303-315 (1987).

<sup>2</sup> Reichlin, M. Use of glutaraldehyde as a coupling agent for proteins and peptides; Methods Enzymol., 70, 159-165 (1980).

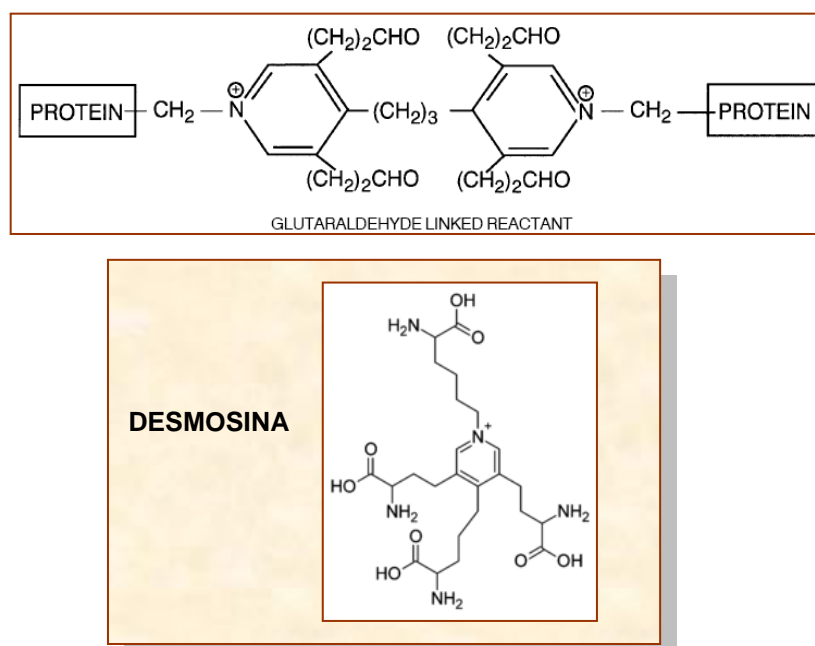
<sup>3</sup> Monsan et al.; Etude du mécanisme d'établissement des liaisons glutaraldehyde-protéines; Biochimie, 57, 1281-1292 (1975).

<sup>4</sup> Cheung et al., Mechanism of crosslinking of proteins by glutaraldehyde III. Reaction with collagen in tissues; Conn. Tiss. Res., 13, 109-115 (1985).

<sup>5</sup> Hardy et al.; The nature of the cross-linking of proteins by glutaraldehyde. Part 2; J. Chem. Soc. Perkin, 1, 2282-2288 (1979).

glutaraldeide-proteine. La reazione dell'aldeide libera con un'ammina primaria della proteina, è seguita da condensazione di ulteriore glutaraldeide libera per portare alla formazione di un sale piridinico 1,3,4,5 sostituito, analogo all'amminoacido desmosina (vedasi figura successiva).

**Figura n. 4: Legame crociato proteico di tipo piridinio risultante dalla reazione di glutaraldeide con i gruppi amminici delle proteine (confronto strutturale con l'amminoacido Desmosina)**



Questo meccanismo è legato alla comparsa di un nuovo picco di assorbimento a 265 nm e la labilità del legame crociato tipo piridinio all'idrolisi alcalina è simile a quella del legame crociato proteina-glutaraldeide trattato nel medesimo modo. Il legame piridinio non è il solo tipo di legame crociato nelle proteine trattate con glutaraldeide, ma esso, molto probabilmente, rappresenta una porzione significativa di questo. La reazione della glutaraldeide con adenosina, citosina e guanosina e con gli equivalenti desossiribonucleosidi è stata studiata da Hemminki e Suni nel 1984<sup>6</sup>. Diversi prodotti sono stati osservati, mediante HPLC, per i nucleosidi adenina e guanina. In ciascun nucleoside il sito di reazione è stato dimostrato essere l'amminogruppo esociclico. Chimicamente i legami sono stati trovati essere le basi di Schiff. Interazioni glutaraldeide-proteina, come sopra descritte, suggeriscono un effetto della dialdeide sulla superficie delle cellule batteriche. Le conclusioni da una serie di studi sul meccanismo d'azione, indicano un potente legame della glutaraldeide sugli strati più esterni della cellula. Due ricercatori<sup>7</sup> nel 1970, hanno scoperto che la dialdeide reagiva con il 30%-50% degli amminogruppi in peptidoglicani isolati ed è stato proposto che due catene laterali tripeptidiche potrebbero essere unite quando degli  $\alpha$ -ammino gruppi liberi sono disponibili. Il trattamento di cellule e pareti di E. coli con glutaraldeide alcalina riduce fortemente o previene completamente la lisi mediante 2% di sodio laurilsolfato a 35 - 40 °C ed il pretrattamento di Staphylococcus aureus e Pseudomonas aeruginosa con glutaraldeide riduce la successiva lisi operata da lisostafina e EDTA-lisozima. È stato anche riportato il consolidamento degli strati più esterni di sferoplasti e protoplasti mediante trattamento con glutaraldeide. L'agglutinazione cellulare, mostrata avvenire dopo l'aggiunta di glutaraldeide a vari microrganismi è stata considerata da Navarro e Monsan<sup>8</sup> essere dovuta alla formazione di legami intracellulari, pertanto confermando l'ipotesi di azione preferenziale della glutaraldeide sugli strati esterni delle cellule. L'effetto biocida della glutaraldeide è improbabile essere dovuto solo a una sigillatura del rivestimento cellulare, in accordo agli studi eseguiti da Gorman e Scott nel 1977<sup>9</sup>. Il trasporto di aminoacidi a basso peso molecolare, come ad esempio acido  $\beta$ -ammino-isobutirrico-1-14C (14C-AIB) è stato messo a confronto in cellule di E. coli trattate e non con glutaraldeide e si è scoperto essere ridotto solo del 50% nelle cellule trattate. L'effetto inibitorio dell'aldeide su RNA, DNA e sintesi proteica in E. coli è praticamente completo entro 10 minuti dall'aggiunta del disinfettante ed è dovuto all'inibizione dell'assorbimento "uptake" di precursori, come conseguenza della reazione glutaraldeide-proteina nelle

<sup>6</sup> Hemminki et al., Sites of reaction of glutaraldehyde and acetaldehyde with nucleosides; Arch. Toxicol., 55, 186 - 190 (1984).

<sup>7</sup> Hughes R. C. and Thurman P. F., Cross-linking of bacterial cell walls with glutaraldehyde. Biochem. J., 119, 925-926 (1970).

<sup>8</sup> Navarro W. And Monsan P., Etude du mécanisme d'interaction du glutaraldehyde avec les micro-organismes. Ann. Microbiol. (Paris), 127B, 295-307 (1976).

<sup>9</sup> Gorman and Scott. Transport capacity, alkaline phosphatase activity and protein content of glutaraldehyde-treated cell forms of Escherichia coli. Microbios, 19, 205-212 (1977).

Scheda Tecnica	<b>LYSOFORM MEDICAL IMPRESSION</b>	Revisione n°	0	Data ultima revisione	05-04-17
----------------	------------------------------------	--------------	---	-----------------------	----------

strutture esterne della cellula. La reazione dell'aldeide con acidi nucleici segue una cinetica di pseudo primo ordine ad alte temperature, ma c'è una piccola evidenza per la formazione di legami crociati intermolecolari, anche a più alte temperature. Comparativamente pochi studi hanno esaminato gli effetti della glutaraldeide sull'attività enzimatica. L'attività della deidrogenasi è inibita da concentrazioni che hanno un piccolo effetto sulla vitalità cellulare. Questo è possibile perché la materia attiva consolida o fortifica mediante la formazione di legami crociati la superficie cellulare esterna e previene il facile accesso del substrato all'enzima. A tale riguardo un gruppo di ricerca<sup>10</sup> nel 1971 ha scoperto che la glutaraldeide previene il rilascio selettivo di certi enzimi dalla membrana citoplasmatica di *Micrococcus lysodeikticus*. Varie concentrazioni di glutaraldeide inattivano alcuni enzimi periplasmatici includendo ATPase. Cheng et al. nel 1970<sup>11</sup> ha dimostrato che la fissazione della glutaraldeide causa uno spostamento dell'enzima ATPase dallo spazio periplasmatico alla superficie cellulare. Pertanto, in aggiunta all'effetto di consolidamento dello strato cellulare esterno, la glutaraldeide inattiva anche gli enzimi cellulari per ottenere il suo rapido effetto battericida.

**Interazioni con le spore batteriche:** L'importanza legata all'interazione della glutaraldeide con le spore batteriche è testimoniata dal continuo interesse dei ricercatori in questo campo. Thomas e Russel nel 1974<sup>12</sup> hanno dimostrato che basse concentrazioni di glutaraldeide (0,1% w/v) inibiscono la germinazione di spore di *Bacillus subtilis* e *B. pumilus*, mentre concentrazioni più alte (2% w/v) sono sporicide. L'aldeide, a pH acido e alcalino, appare interagire in misura considerevole, con gli strati più esterni delle spore batteriche. Questa interazione riduce il rilascio di acido dipicolinico (DPA) dal *B. pumilus* e la lisi indotta da perossidi di spore successivamente trattate con acido tioglicolico. Ciononostante, le piccole differenze nei risultati ottenuti con aldeide acida e alcalina, per quanto concerne l'interazione con gli strati più esterni, non si correlano con il più elevato effetto sporicida della glutaraldeide alcalina. I dati raccolti hanno indicato che mentre la glutaraldeide acida potrebbe interagire con la superficie delle spore e qui rimanere, quella alcalina penetra all'interno. Uno studio eseguito nel 1975<sup>13</sup> ha permesso di scoprire che le spore di *Bacillus cereus* diventano sensibili al calore in presenza di alte concentrazioni di sali. Gli autori hanno supposto che i cationi interagiscano con lo scarsamente legato ed elettronegativo peptidoglicano per causare collasso della corteccia.

**Interazioni con funghi e virus:** L'inibizione della germinazione, il rigonfiamento delle spore, la crescita del micelio e la sporulazione nelle specie fungine a varie concentrazioni di glutaraldeide è stata dimostrata da Gorman e Scott nel 1977. La chitina, il principale componente strutturale della parete di molte muffe e lieviti, che assomiglia al peptidoglicano di batteri, rappresenta il sito potenzialmente reattivo per l'azione della glutaraldeide. Altri siti attivi potrebbero includere i complessi polisaccaride-proteina, scoperti nelle cellule di lievito, e nei quali residui di cisteina, legami S-S, sono abbondanti. La formazione di legami intercellulari nei lieviti causanti agglutinazione delle cellule possono essere un ulteriore fattore causativo della morte cellulare. Vi sono pochi studi relativi al meccanismo d'inattivazione virale da parte della glutaraldeide. Un gruppo di ricerca nel 1973 ha scoperto che le particelle virali trattate con glutaraldeide hanno un più piccolo coefficiente di sedimentazione rispetto a quello delle particelle normali. Inoltre si sono osservate considerevoli alterazioni nella struttura del RNA e subunità proteiche. La completa integrità strutturale delle particelle virali non si mantiene. Alcuni ricercatori hanno poi mostrato che prolungate esposizioni del poliovirus alla glutaraldeide aumenta la sua densità e permeabilità all'acido fosfotungstico. Si è suggerito che l'interazione tra glutaraldeide e residui di lisina sulla superficie dei virus di epatite A può avvenire, poiché questo amminoacido è presente sulla proteina strutturale la più esposta del virus. Studi eseguiti con il virus dell'epatite B hanno indicato che la glutaraldeide non provoca la distruzione del virus, ma una reazione di "fissazione" avviene in maniera analoga a quella osservata per i batteri.

### **BENZALCONIO CLORURO**

Molte delle ricerche inerenti il meccanismo d'azione dei composti d'ammonio quaternario sono state condotte negli anni 60 e 70 e non sono state sottoposte a estesa revisione. L'analisi delle pubblicazioni disponibili suggerisce che i composti d'ammonio monoquaternario (cetrimide, benzalconio cloruro), biquaternario e bisbiguanidi (clorexidina) e biguanidi polimerici, mentre hanno somiglianza nel meccanismo d'azione, differiscono sostanzialmente nella natura della loro interazione con l'involucro cellulare. Questo ha profonde implicazioni in termini di resistenza crociata, dove cambiamenti nella suscettibilità verso i sali d'ammonio monoquaternario non si riflettono in cambiamenti rispetto agli altri agenti cationici. La superficie più esterna delle cellule batteriche, generalmente, ha una carica negativa, spesso stabilizzata da cationi bivalenti come  $Mg^{2+}$  e  $Ca^{2+}$ . Questa carica è associata con l'acido teicoico ed elementi polisaccaridi di batteri gram-positivi, lipopolisaccaridi di batteri gram-negativi, e la membrana

<sup>10</sup> Ellar et al., The effect of low concentrations of glutaraldehyde on *Micrococcus lysodeikticus* membranes. *Biochem. Biophys. Acta*, 225, 140-150 (1971).

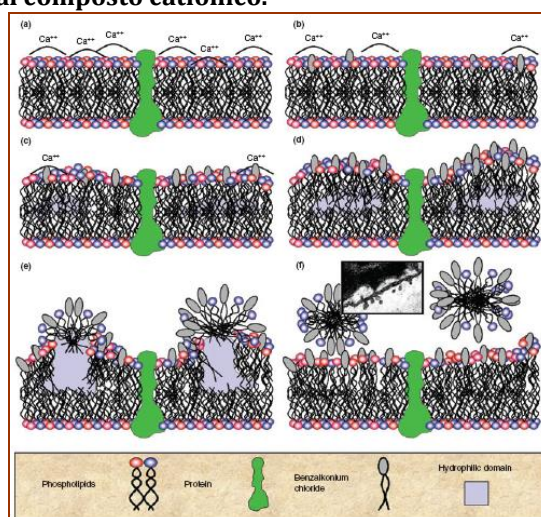
<sup>11</sup> Cheng et al., Alkaline phosphatase localisation and spheroplast formation of *Pseudomonas aeruginosa*. *Can. J. Microbiol.*, 16, 1319-1324 (1970).

<sup>12</sup> Thomas S. and Russel A. D., Studies on the mechanism of the sporicidal action of glutaraldehyde. *J. Appl. Bacteriol.*, 37, 83-92 (1974).

<sup>13</sup> Gould G. W. E Dring G. L., Heat resistance of bacterial endospores and concept of an expanded osmoregulatory cortex. *Nature*, 258, 402-405 (1975).

citoplasmatica di per sé. Non è pertanto sorprendente che molti agenti antimicrobici siano cationici e abbiano un'alta affinità di legame per le cellule batteriche. Spesso, gli antimicrobici cationici richiedono solo una forte carica positiva insieme con una regione idrofobica al fine d'interagire con la superficie cellulare e integrarsi con la membrana citoplasmatica. Tale integrazione all'interno della membrana è sufficiente a perturbarne la crescita e ai livelli di trattamento associati con le formulazioni disinfettanti e antisettiche è sufficiente a causarne la perdita di fluidità con conseguente morte della cellula. Il modo d'azione dei composti d'ammonio quaternario contro le cellule batteriche è scoperto coinvolgere una generale perturbazione del doppio strato lipidico che costituisce la membrana citoplasmatica batterica e la membrana più esterna dei batteri gram-negativi. Tale azione porta a una generalizzata e progressiva liberazione di materiale citoplasmatico verso l'ambiente esterno. Basse concentrazioni di composto d'ammonio quaternario si legano saldamente ai siti anionici presenti sulla superficie della membrana, causando a carico della cellula sia la perdita della sua capacità osmoregolatoria sia la liberazione di ioni potassio e protoni<sup>14</sup>. Livelli intermedi perturbano la fisiologia localizzata a livello di membrana, come respirazione, trasporto di soluti e biosintesi della parete cellulare<sup>15</sup>. Le alte concentrazioni usate in molte formulazioni biocide, uccidono le cellule, mediante solubilizzazione delle membrane, per rilasciare tutti i contenuti cellulari, da qui il loro appellativo di detergenti biologici. Anzi, le proprietà tensioattive dei sali d'ammonio quaternario sono spesso usate come ulteriore vantaggio nelle formulazioni disinfettanti con potere pulente<sup>16</sup>. A livello molecolare, l'azione coinvolge un'associazione degli azoti quaternari caricati positivamente con i gruppi di testa dei fosfolipidi acidi all'interno della membrana (Figura n. 1). La coda idrofobica, successivamente si interpone all'interno del cuore idrofobico di membrana. Pertanto, a bassa concentrazione (approssimativamente la minima concentrazione inibitoria), un'interazione con la membrana cellulare, come questa, può ridurne la fluidità e influenzare la capacità osmoregolatoria e metabolica della membrana stessa e degli enzimi in essa contenuti. Questi effetti sono stati variamente riportati come rilascio cellulare di ioni potassio e protoni e inibizione della respirazione e trasporto di soluti. A più alte concentrazioni in uso, le interazioni sono più intense e tali da portare la membrana ad assumere uno stato liquido cristallino, perdere la sua integrità strutturale e permettere la catastrofica perdita di materiali intracellulari. Mentre l'azione di pompe di efflusso multifarmaco è capace di moderare l'azione dei sali d'ammonio quaternario a basse concentrazioni, essi non hanno alcun effetto sotto l'azione dei bisbiguanidi. Questo è presumibilmente dovuto al fatto che i bisbiguanidi non sono solubilizzati all'interno del cuore della membrana. Questo è anche il motivo per il quale tra i sali d'ammonio quaternario e la clorexidina non si sviluppa nei microrganismi una resistenza crociata. Anzi i meccanismi di resistenza messi in atto dai batteri contro l'azione dei sali d'ammonio quaternario sono molto più efficienti rispetto a quelli esercitati contro la clorexidina.

**Figura n. 5: Rappresentazione diagrammatica dell'interazione del benzalconio cloruro (sale d'ammonio quaternario) con la membrana citoplasmatica batterica. Il diagramma mostra la progressiva diminuzione nella fluidità dello strato esterno con la crescente esposizione al composto cationico.**



<sup>14</sup> Lambert, P.A. and Hammond, S.M. (1973). Potassium fluxes, first indications of membrane damage in microorganisms. *Biochem Biophys Acta* 54, 796-799.

<sup>15</sup> Salt, W.D. and Wiseman, D. (1970). Relationship between uptake of cetyltri-methylammonium bromide by *Escherichia coli* and its effects on cell growth and viability. *J. Pharm Pharmacol*, 22, 261-264.

<sup>16</sup> Hugo, W.B. The action of phenol and 2-phenoxyethanol on the oxidation of various substances by *Escherichia coli* and by a disrupted cell preparation of the organism. *J. Gen. Microbiol.* 15, 315-323.

## 6. ATTIVITÀ GERMICIDA

La necessità di un agente chimico avente capacità sterilizzante è sempre più sentita da tutti gli operatori sanitari. Mentre la sterilizzazione di dispositivi medici in acciaio (bisturi, pinze ecc.) può essere eseguita mediante trattamento fisico come l'uso di vapore sotto pressione o calore secco a più alte temperature, molti altri dispositivi sensibili al calore come endoscopi o strumenti a fibre ottiche devono essere trattati con "disinfettanti chimici" a temperatura ambiente. Il potere di sterilizzazione di un agente chimico può essere misurato dalla sua capacità di uccidere le spore come il *Clostridium tetani*, il *Clostridium welchii*, il *Bacillus subtilis* e *Bacillus globigii*. La glutaraldeide ha un ampio spettro e un'elevata velocità d'azione. È stata classificata come "sterilizzante chimico", agente in grado di distruggere tutte le forme di vita compresi batteri, le spore batteriche e fungine, i bacilli tubercolari e i virus (HIV, HBV, HCV). La capacità della glutaraldeide di uccidere le spore è senza dubbio la sua proprietà più importante. Usando il test sporicida dell'Association of Official Analytical Chemistry (AOAC) detto anche "carrier test", si è trovato che la glutaraldeide al 2% opera una completa distruzione dopo 10 ore di contatto, nonostante studi precedenti avessero dimostrato la sua efficacia su sospensioni di spore in 3 ore. Pertanto, per una maggiore prudenza, la maggior parte della letteratura scientifica raccomanda, un tempo di contatto di **10 ore** per assicurare la **sterilizzazione**. I batteri in fase vegetativa sono facilmente colpiti dall'azione della glutaraldeide. Per l'attività tubercolicida, e quindi per la disinfezione chimica di livello intermedio-alto di endoscopi a fibre ottiche si raccomanda un trattamento con glutaraldeide al 2% per un tempo di contatto di **20 minuti**.

**Tabella n. 3: Effetto letale di soluzioni alcaline al 2% di glutaraldeide** (Borik, 1968).

Gruppo di microorganismi	Tipo specifico	Tempo di uccisione
<b>Batterio vegetativo</b>	Staphylococcus aureus Streptococcus pyogenes Escherichia coli Pseudomonas aeruginosa Serratia marcescens Proteus vulgaris Klebsiella pneumoniae Micrococco lysodeikticus	<b>&lt; 1 minuto</b>
<b>Bacillo tubercolare</b>	Mycobacterium tuberculosis H37Rv	<b>&lt; 10 minuti</b>
<b>Spore batteriche</b>	Bacillus subtilis B. megaterium B. globigii Clostridium tetani C. perfringens	<b>&lt; 10 ore (carrier test)</b>
<b>Virus</b>	Polio tipo I e II Epatite murina (MHV3) Herpes simplex Influenza A-2 (Asiatica) HIV	<b>&lt; 10 minuti</b>

## 7. DATI TOSSICOLOGICI E IMPATTO AMBIENTALE

L'uso della glutaraldeide come disinfettante di alto livello di dispositivi medico-chirurgici, può comportare effetti tossici per:

1. chi maneggia i dispositivi;
2. il paziente su cui vengono impiegati i dispositivi trattati.

Nel primo caso, una soluzione di glutaraldeide al 2% è considerata irritante per la pelle e le vie respiratorie e molto irritante per gli occhi. Si raccomanda, pertanto, che durante l'uso si eviti il contatto con la pelle e le mucose oculari, indossando guanti pesanti ed altri indumenti protettivi adatti a proteggere la pelle e il viso. Si consiglia, inoltre di tenere coperte le soluzioni e di usarle in ambienti ben ventilati o sotto cappa di aspirazione per evitare l'inalazione protratta dei suoi vapori. I valori di TLV/TWA per la glutaraldeide sono estremamente bassi e pari a 0,05 ppm. Nel secondo caso, sono state valutate le concentrazioni di glutaraldeide residua in plastiche e gomme dopo trattamento in soluzioni di glutaraldeide attivata. Un numero di pubblicazioni scientifiche, ha considerato il rischio del paziente su cui sono utilizzati i dispositivi medici trattati con glutaraldeide. In particolare, un gruppo di ricerca<sup>17</sup> nel 1971 ha mostrato che circa il 10% di glutaraldeide assorbita da parti in gomma o plastica è stata liberata in 24 ore. Un utile e completo studio eseguito nel 1978<sup>18</sup>, ha esaminato i residui di glutaraldeide nelle plastiche e gomme dopo l'esposizione alla glutaraldeide alcalina. Il grado di assorbimento di glutaraldeide nei vari materiali è stato correlato con il tempo di contatto tra il materiale e la soluzione. La glutaraldeide assorbita è stata confinata sulla superficie del materiale esposto e un singolo risciacquo di 2 min ne ha significativamente ridotto la

<sup>17</sup> Varpela et al., Liberation of alkalinized glutaraldehyde by respirators after cold sterilization. Acta Anaesthesiology. Scand., 15, 291-298 (1971).

<sup>18</sup> Osterberg B., Residual glutaraldehyde in plastics and rubbers after exposure to alkalinized glutaraldehyde solution and its importance on blood cell toxicity, Arch. Pharm. Chem. Sci. Ed., 6, 241-248.

concentrazione. Un ulteriore risciacquo ha portato a minimi effetti, nonostante un'estesa immersione nella soluzione di risciacquo abbia causato un considerevole desorbimento. Dopo ripetute esposizioni alla glutaraldeide, come accade nella pratica, un aumento nei livelli di glutaraldeide si è registrato solo nel lattice. Pertanto, per questo materiale, sono state raccomandate estese immersioni e procedure di risciacquo. In uno studio inerente l'uso della glutaraldeide per trattare i tessuti delle valvole cardiache, Woodroff nel 1978<sup>19</sup> ha determinato la concentrazione di glutaraldeide superiore a 10 ppm come causante effetti tossici sulle cellule di ogni tipo. È stato raccomandato un protocollo di tre separati risciacqui con 500 ml di soluzione salina sterile per 2 minuti ciascuno con gentile agitazione. Questo ha portato le concentrazioni di glutaraldeide nel risciacquo finale a meno di 1 ppm. Il rilascio di glutaraldeide dalle bioprotesi può indurre reazioni di citotossicità<sup>20</sup>. Varie procedure di risciacquo sono state raccomandate per ridurre i livelli di glutaraldeide, includendo il risciacquo seguito da conservazione in soluzioni libere da glutaraldeide<sup>21</sup>. *Stonehill e coll.* hanno ottenuto, dopo la sperimentazione su topi e ratti, per la glutaraldeide i valori di LD<sub>50</sub> indicati nella tabella seguente.

**Tabella n. 4: LD<sub>50</sub> orale in mg/Kg di peso corporeo**

Topi	Ratti
15	5,8

La glutaraldeide non si è dimostrata cancerogena né teratogena per i topi, nonostante le dosi relativamente alte impiegate nei test. Le soluzioni esauste di glutaraldeide sono considerate come **rifiuti speciali pericolosi**, e, pertanto, per lo smaltimento devono seguire quanto previsto dalla vigente normativa. Per lo scarico in acque superficiali e in fognature la normativa stabilisce per la glutaraldeide un limite molto basso che va da **3,3 a 6,6 mg/l**. La diluizione di soluzioni concentrate al fine dello smaltimento, è vietata dalla legge. Per ulteriori informazioni tossicologiche consultare la "Scheda dati di sicurezza".

## 8. CONFEZIONI

Tutti gli imballi primari sono fabbricati con polietilene ad alta densità (PEHD) secondo le specifiche tecniche previste dalla Farmacopea Europea edizione vigente. Tale materiale **non contiene lattice** ed è perfettamente compatibile con tutti i componenti del formulato. Il sigillo a ghiera applicato su ciascuna confezione rende impossibile la manomissione del prodotto prima dell'impiego.

## 9. STOCCAGGIO E STABILITÀ

Conservare il prodotto a temperatura ambiente. Evitare temperature elevate. Durante lo stoccaggio, la polimerizzazione non avviene. Gli alcali forti catalizzano una polimerizzazione di tipo aldolico della glutaraldeide. Tale reazione pur essendo esotermica non è violenta.

Le soluzioni di utilizzo devono essere conservate in bacinelle con coperchio al fine di evitare un'eccessiva dispersione nell'aria dei loro vapori. In confezionamento integro la soluzione ha una stabilità di **36 mesi**. Una volta aperta la confezione, la sua stabilità si riduce a **12 mesi**.

## 10. CONTROLLI QUALITÀ

I componenti (materie prime, contenitori, etichette, ecc.) e le fasi di lavorazione intermedie di ogni singolo lotto di produzione vengono puntualmente ed accuratamente controllati seguendo le procedure previste dalle norme di certificazione UNI EN ISO 9001 e 13485.

## 11. AUTORIZZAZIONI E CERTIFICAZIONI

Certificato  Organismo Notificato n° 0476 - KIWA CERMET

Classe del Dispositivo Medico	Classificazione CND
<b>Ib</b>	<b>D01010101</b>

N. GMDN	GMDN	DESCRIZIONE
45057	<b>DISINFECTANT, MEDICAL DEVICE, GLUTARALDEHYDE</b>	A liquid substance that includes glutaraldehyde as its primary agent to destroy harmful microorganisms or inhibit their activity on a medical device (e.g. surgical or dental instrument). The medical device is typically bathed by the substance for a specified period of time in order to achieve disinfection.

## INFORMAZIONI RISERVATE AGLI OPERATORI SANITARI E UTILIZZATORI PROFESISONALI

<sup>19</sup> Woodroff E. A., Use of glutaraldehyde and formaldehyde to process tissue heart valves, J. Boeing., 2, 1-9 (1978).

<sup>20</sup> Wiebe et al., Glutaraldehyde release from vascular prostheses of biologic origin., Surgery, 104, 26-33 (1988).

<sup>21</sup> Gendler et al., Toxic reactions evoked by glutaraldehyde-fixed pericardium and cardiac valve bio prosthesis, J. Biomed. Mater. Res., 18, 727-736 (1984).