



Scheda Tecnica

Lysoform Medical Spray-S

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

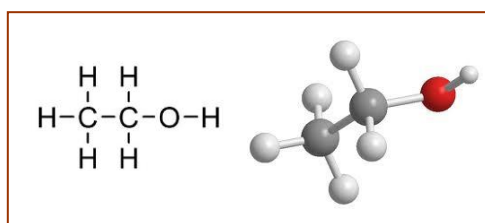
Revisione n°

00

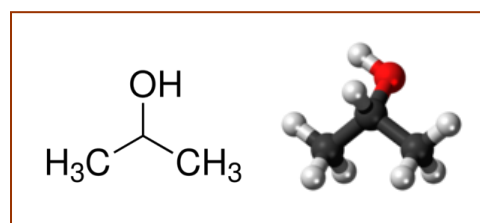
Data

03-03-2017

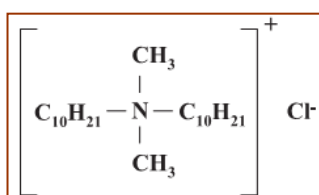
Soluzione alcolica disinfettante pronta all'uso



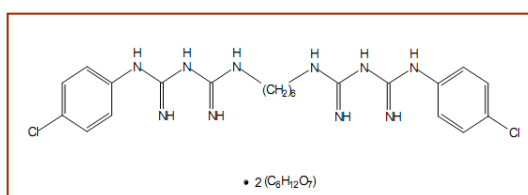
Alcol etilico



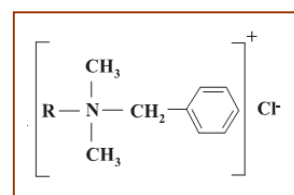
Alcol isopropilico



Didecildimetilammonio cloruro



Clorexidina digluconato



Benzalconio cloruro

1. COMPOSIZIONE

100 g di soluzione contengono:

	Ingrediente	g
Principi attivi	Benzalconio cloruro	0,040
	Didecildimetilammonio cloruro	0,060
	Clorexidina digluconato	0,050
	Alcool isopropilico	31,000
	Alcool etilico	31,500
Eccipienti	Coformulanti, denaturanti e acqua depurata q.b. a	100,000

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

LYSOFORM MEDICAL SPRAY-S è una soluzione idroalcolica (grado alcolico 70°) disinfettante ad ampio spettro d'azione, costituita dall'associazione razionale di diversi agenti biocidi che tra loro manifestano azione sinergica. Tra tutti i sali d'ammonio quaternario il **benzalconio cloruro** è sicuramente il più attivo per quanto riguarda l'attività germicida. I radicali alchilici legati all'azoto sono catene alchiliche lineari a 12, 14 e 16 atomi di carbonio. Trattandosi di un tensioattivo cationico presenta incompatibilità con l'esametafosfato sodico, il metafosfato sodico e i tensioattivi anionici. Il **didecildimetilammonio cloruro** è anch'esso un sale d'ammonio quaternario con proprietà chimico-fisiche analoghe al precedente, ma con uno spettro d'azione germicida leggermente diverso. La

IL PRESENTE DOCUMENTO E' PROPRIETA' AZIENDALE. NON PUO' ESSERE IN ALCUN MODO DIVULGATO O RIPRODOTTO NEMMENO PARZIALMENTE.

clorexidina digluconato è un bisbiguanuro cationico solubile in acqua e alcool, compatibile con i sali d'ammonio quaternario e, per la sua carica positiva, incompatibile con anioni inorganici e organici come saponi, tannini, alginati, carbossimetilcellulosa e gomma adragante.

Le principali proprietà del prodotto, accanto all'elevata e rapida efficacia germicida e all'ampio spettro d'azione, sono:

- l'alto potere detergente, che facilita il distacco delle particelle organiche;
- la capacità di distribuirsi in modo uniforme su tutte le superfici degli strumenti;
- il pieno rispetto dell'affilatura degli strumenti taglienti;
- la capacità di proteggerli dall'ossidazione, grazie alla presenza di un antiossidante.

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

Tabella n. 1: Caratteristiche chimico - fisiche

Parametro	Unità di misura	Valori standard
Aspetto	-----	Soluzione limpida
Colore	-----	Incolore
Densità	g/ml a 20°C	0,850 - 0,910
Grado alcolico	°	66,5 - 73,5
Benzalconio cloruro	% p/p	0,040
Didecildimetilammonio cloruro	% p/p	0,060
Clorexidina digluconato	% p/p	0,050

3. CAMPO E MODALITÀ D'IMPIEGO

LYSOFORM MEDICAL SPRAY-S è indicato per la disinfezione, rapida, efficace e persistente con contemporanea pulizia tra un paziente e l'altro in ambito medico sanitario e odontoiatrico di superfici di dispositivi medici (manipoli, ripiani, contrangoli, portastrumenti, porta pellicole, maniglie delle lampade, lettini operatori, sedie, poltrone, monitor di apparecchiature elettromedicali). Prima dell'applicazione verificare la compatibilità delle superfici da trattare con prodotti contenenti alcol.

L'abbinamento della matrice alcolica con la clorexidina digluconato e i due sali d'ammonio quaternario in quest'applicazione consente di ottenere un'attività biocida rapida e duratura nel tempo. Si rammenti che gli eventuali residui di clorexidina rimasti adesi alla superficie dello strumentario dopo l'evaporazione della matrice alcolica sono così limitati da non costituire assolutamente un rischio d'irritazione per il paziente trattato in seguito. A tale riguardo si precisa che la clorexidina digluconato è un principio attivo particolarmente caldeggiato nell'antisepsi della cute lesa (Es. soluzione alcolica con 2% di clorexidina digluconato è usata nel cateterismo venoso centrale) e come materiale d'impregnazione di apparecchiatura endoscopica. Pertanto, gli eventuali residui, sulla base di una valutazione dei rischi, non costituiscono alcun problema per la salute del paziente; anzi l'effetto benefico supera di gran lunga l'eventuale effetto irritativo che si può manifestare solo su persone ipersensibili.

Il prodotto è pronto all'uso e pertanto non richiede alcuna diluizione.

Per il suo impiego come disinfettante si consiglia di:

- disperdere (nebulizzare) abbondantemente e diffusamente (talora con l'ausilio di un panno monouso) su superfici e oggetti,
- lasciare agire almeno 5 minuti a seconda dello stato di pulizia della superficie (attività virucida, battericida, fungicida e tubercolicida),
- se necessario asciugare,
- non risciacquare con acqua per mantenere un effetto residuo sulle superfici.

Si raccomanda di applicarlo solo su materiali compatibili con alcool. Il prodotto va utilizzato da personale specializzato, con appropriate norme di sicurezza, esclusivamente nell'ambiente ospedaliero/ambulatoriale. Non spruzzare su fiamma o su oggetti incandescenti. Se spruzzato negli occhi, risciacquare immediatamente e abbondantemente con acqua e contattare un medico.

4. COMPATIBILITÀ CON I MATERIALI

La soluzione deve essere applicata solo su materiali compatibili con gli alcoli. Il prodotto va utilizzato da personale specializzato esclusivamente in ambiente sanitario pubblico e privato (ospedali, case di cura, ambulatori). Non sono stati osservati effetti corrosivi a carico dei materiali di cui sono costituiti i dispositivi medici o apparecchiature biomedicali.

5. MECCANISMO D'AZIONE

IL PRESENTE DOCUMENTO E' PROPRIETA' AZIENDALE. NON PUO' ESSERE IN ALCUN MODO DIVULGATO O RIPRODOTTO NEMMENO PARZIALMENTE.

I principi attivi di **LYSOFORM MEDICAL SPRAY-S** presentano il seguente meccanismo d'azione biocida.

Clorexidina Digluconato

Il meccanismo d'azione della clorexidina e relativi biguanidi è stato verificato da Woodcock nel 1988 e recentemente rivisto da Gilbert nel 2005¹. A concentrazioni relativamente basse, l'azione della clorexidina è batteriostatica, mentre a concentrazioni più alte l'azione è rapidamente battericida. Il processo letale è stato mostrato consistere di una serie di cambiamenti fisiologici e citologici correlati, alcuni dei quali sono reversibili e che culminano nella morte della cellula. La sequenza è stata scoperta essere come segue:

- a) rapida attrazione verso la cellula batterica;
- b) specifico e forte adsorbimento a determinati composti contenenti gruppi fosfati sulla superficie batterica;
- c) resistenza al meccanismo di esclusione della parete cellulare batterica;
- d) attrazione verso la membrana citoplasmatica;
- e) liberazione di componenti citoplasmatici a basso peso molecolare (es. ioni potassio) e inibizione di determinati enzimi legati alla membrana come adenosintrifosfatasi;
- f) precipitazione del citoplasma mediante la formazione di sali complessi con entità fosfate come adenosina trifosfato e acidi nucleici.

Generalmente, una cellula batterica è caricata negativamente, con una variabilità della natura dei gruppi anionici in funzione della specie batterica. È stato mostrato che data sufficiente clorexidina, la carica di superficie della cellula batterica è rapidamente neutralizzata e quindi invertita. Il grado d'inversione della carica è proporzionale alla concentrazione della clorexidina, e raggiunge un equilibrio stabile entro 5 minuti. L'attrazione elettrostatica rapida delle molecole cationiche di clorexidina e la carica negativa delle cellule batteriche indubbiamente contribuisce alla rapida velocità di uccisione associata con questo principio attivo. Microscopia elettronica e prove di caratterizzazione dei componenti esterni di membrana come la 2-cheto-3-deossiottonato dimostrano che concentrazioni sottoletali di clorexidina determinano cambiamenti nell'integrità del rivestimento esterno di cellule gram-negative. Un efflusso di cationi bivalenti, specialmente ioni calcio, avviene prima di o durante tali cambiamenti. Le molecole di clorexidina sono scoperte competere per i siti negativi sul peptidoglicano, spostando di conseguenza i cationi metallici. In termini di sequenza letale, la membrana citoplasmatica batterica appare essere il più importante sito di azione. Alcuni cambiamenti, indicativi di danno alla membrana citoplasmatica sono stati osservati nelle popolazioni batteriche trattate con livelli batteriostatici e battericidi di clorexidina. La perdita del contenuto citoplasmatico è un'indicazione classica di danni alla membrana citoplasmatica e questa inizia con molecole di basso peso molecolare rappresentate dagli ioni potassio. Micrografie elettroniche di queste cellule trattate subletalmente mostrano un rimpicciolimento o plasmolisi del protoplasto. Le cellule trattate con livelli batteriostatici di composto possono recuperare la loro vitalità, nonostante abbiano perso meno del 50% del loro contenuto in K⁺. Questo è particolarmente vero se l'eccesso di clorexidina è rimosso mediante un agente neutralizzante, come avviene in molte situazioni di test in vitro. Quando la concentrazione di clorexidina è aumentata, i contenuti a più alto peso molecolare, come nucleosidi, compaiono nel fluido soprannatante attorno alle cellule. Le cellule batteriche mostranti più di un 15% di perdita di nucleosidi, sono state scoperte essere irreversibilmente danneggiate; livelli di clorexidina, produttori questo effetto sono pertanto battericidi. Sulla base di quanto sopra esposto, appare evidente che la clorexidina ha un meccanismo d'azione simile a quello dei sali d'ammonio quaternario, soprattutto nel fatto che i gruppi biguanidici si associano fortemente con i siti anionici esposti sulla membrana e parete cellulare, in particolare fosfolipidi acidi e proteine². Il legame a tali siti è molto più forte rispetto a quello dei sali d'ammonio quaternario, e può causare spostamento dei cationi bivalenti associati con la parete e membrana citoplasmatica (Mg²⁺; Ca²⁺)³. Una maggiore differenza tra i bisbiguanidi e i composti d'ammonio quaternario (QAC) è che le regioni idrofobiche dei QAC sono solubilizzate all'interno del cuore idrofobico della membrana cellulare mentre quella della clorexidina no. Essendo lunga 6, piuttosto

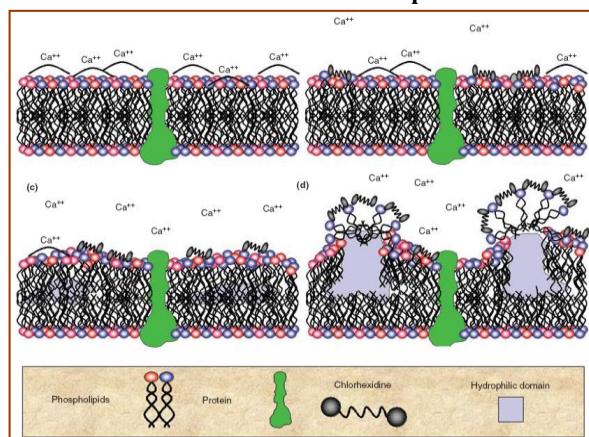
¹ P. Gilbert and L.E. Moore 2005, Cationic antiseptics: diversity of action under a common epithet. J. applied Microbiology, 99, 703-715.

² Chawner and Gilbert, 1989. Interaction of the bisbiguanides Chlorhexidine and alexidine with phospholipids vesicles: evidence for separate modes of action. J. Appl. Bacteriol 66, 253-258.

³ Jensen, J. E. (1975) The effect of Chlorhexidine on the anaerobic fermentation of Saccharomyces cerevisiae. Biochem Pharmacol 24, 2163-2166.

che 12-16 atomi di carbonio, la regione idrofobica della clorexidina è piuttosto inflessibile e incapace di arrotolarsi sufficientemente per insinuarsi all'interno del doppio strato (bilayer) di membrana. La clorexidina, pertanto, forma ponti tra coppie di teste fosfolipidiche adiacenti, spostando i cationi bivalenti associati (vedasi figura seguente). La distanza tra i gruppi di testa fosfolipidici, in un monostrato strettamente chiuso, è approssimativamente equivalente alla lunghezza di un gruppo esametilenico. Un biguanide dovrebbe, pertanto, essere capace di legarsi a due adiacenti gruppi di testa fosfolipidici. Tale legame è critico per i bisbiguanidi, poiché l'attività è significativamente ridotta se il ponte polimetilenico è più lungo o più corto di sei atomi di carbonio.

Figura n. 2: Rappresentazione diagrammatica dell'interazione della clorexidina con la membrana citoplasmatica batterica. Il diagramma mostra la progressiva diminuzione nella fluidità dello strato esterno con la crescente esposizione al bisbiguanuro.



Un'interazione con la membrana cellulare, come questa, può ridurne la fluidità a basse concentrazioni e influenzare la capacità osmoregolatoria e metabolica della membrana stessa e degli enzimi in essa contenuti⁴. 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. È per questo che tale principio attivo manifesta la sua azione biocida anche nei confronti dei batteri antibiotico-resistenti (MRSA). Sia la clorexidina che i sali d'ammonio quaternario sono assorbiti sulla superficie dei batteri, che presenta carica negativa. L'influenza del pH sulla quantità assorbita segnala l'interazione ionica; l'assorbimento è trascurabile a pH 2 e massimo a pH 7.

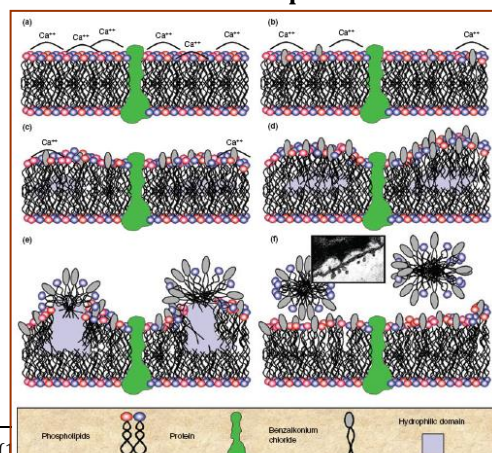
Benzalconio cloruro e Didecildimetilammonio cloruro (sali d'ammonio quaternario)

Molte delle ricerche inerenti il meccanismo d'azione dei composti d'ammonio quaternario, condotte negli anni 60 e 70, 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 Mg²⁺ e Ca²⁺. Questa carica è associata con l'acido teicoico ed elementi polisaccaridi di batteri gram-positivi, i

⁴ Hugo, W.B. and Longworth, A.R. 1966. The effect of Chlorhexidine on the electrophoretic mobility, cytoplasmic constituents, dehydrogenase activity and cell walls of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *J. Pharm. Pharmacol.* 18, 569-578.

lipopolisaccaridi di batteri gram-negativi, e la membrana 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 protoni⁵. Livelli intermedi perturbano la fisiologia localizzata a livello di membrana, come respirazione, trasporto di soluti e biosintesi della parete cellulare⁶. 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 pulente⁷. 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. 3). 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. 3: 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.



⁵ Lambert, P.A. and Hammond, S.M. (1970). The effect of benzalkonium chloride on the growth of microorganisms. *Biochem Biophys Acta* 54, 796-799.
⁶ 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.
⁷ 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.

Alcol etilico e isopropilico

La più plausibile spiegazione per l'azione germicida degli alcoli è la loro capacità di denaturare le proteine. In assenza di acqua, le proteine non sono denaturate come facilmente avviene quando l'acqua è presente. Questo permette di spiegare perché l'alcol assoluto, un agente denaturante, è meno battericida delle miscele di alcol e acqua. Un gruppo di ricerca nel 1950⁸ ha osservato che una concentrazione 0,41 molare di alcol etilico ha aumentato la fase di ritardo di *Enterobacter aerogenes*, e questo effetto è stato diminuito dalla presenza degli amminoacidi. Pertanto gli autori hanno concluso che l'azione batteriostatica è stata determinata dalla inibizione della produzione di metaboliti essenziali per la rapida divisione cellulare. Successivi studi hanno confermato questa tesi e cioè che la denaturazione operata dall'alcol coinvolge i sistemi enzimatici deputati al metabolismo e quindi alla crescita cellulare. Gli alcoli, in questa formulazione, contribuiscono con effetto sinergico alla rapida azione microbica, grazie alla loro capacità di denaturare le proteine e di veicolare rapidamente gli altri principi attivi verso il loro specifico bersaglio.

6. ATTIVITÀ BIOCIDALE

L'associazione equilibrata di diversi principi attivi ad azione germicida sinergica rende **LYSOFORM MEDICAL SPRAY-S** un prodotto disinfettante a largo spettro d'azione, comprendente **batteri gram-negativi** (*Escherichia*, *Pseudomonas*), **gram-positivi** (*Staphylococcus* sp., *Staphylococcus aureus* meticillina resistente - MRSA, *Enterococchi*), **lieviti** (*Candida*), **virus** (HIV, HBV, HCV, Adeno e Polio virus) e **micobatteri o bacilli acido resistenti** (*Mycobacterium tuberculosis*). I sali d'ammonio quaternario **Benzalconio cloruro** e **Didecildimetilammonio cloruro**, già a basse concentrazioni in soluzione acquosa presentano attività battericida nei confronti di *Escherichia Coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococchi*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter* e *Serratia*. L'attività biocida della Clorexidina è diretta soprattutto verso batteri vegetativi, in particolare gram positivi. Gli **alcoli etilico e isopropilico** sono dei disinfettanti di livello intermedio con rapida attività battericida, fungicida e virucida; sono inoltre attivi anche contro il bacillo tubercolare. Tra tutte le concentrazioni testate le più efficaci si sono dimostrate quelle comprese tra 60-70% v/v. Smith (1947), testando l'effetto dell'alcol etilico e isopropilico contro il *Mycobacterium tuberculosis*, osservò che su strisci sottili di sputo contenenti i bacilli, gli alcoli al 70% uccidevano tali microorganismi in 1 minuto di contatto.

I test di attività biocida, secondo gli standard europei vigenti (pubblicati dal CEN/TC 216), sono stati eseguiti da un Centro di Saggio certificato come operante secondo le BPL (Buone Pratiche di Laboratorio). Nella tabella seguente, sono riportati i riferimenti alle norme, le condizioni operative e i risultati di tali test.

Tabella n. 2: Test di attività biocida eseguiti sulla soluzione di LYSOFORM MEDICAL SPRAY-S tal quale

Attività	Ceppi test	Norma	Condizioni	Tempo di contatto
Battericida	<i>E. hirae</i> ATCC 10541 <i>P. aeruginosa</i> ATCC 15442 <i>S. aureus</i> ATCC 6538	EN 13727 (Fase 2, Step 1)	Pulito e Sporco	30 secondi
Fungicida (Lieviticida)	<i>C. albicans</i> ATCC 10231	EN 13624 (Fase 2, Step 1)	Pulito e Sporco	30 secondi
Micobattericida	<i>Mycobacterium terrae</i> ATCC 15755 <i>Mycobacterium avium</i> ATCC 15769	EN 14348 (Fase 2, Step 1)	Pulito e Sporco	5 minuti
Virucida	HIV, HBV, HCV	EN 14476 (Fase 2, Step 1)	Pulito e Sporco	30 secondi 5 minuti

⁸ Dudley et al. 1950. Inhibitor of growth of *Aerobacter aerogenes*: The mode of action of phenols, alcohols, acetone and ethyl acetate. J. Bacteriol., 60 369-379

LYSOFORM MEDICAL SPRAY-S, essendo destinato al riprocessamento sia di strumentazione sporca (decontaminazione) che pulita (disinfezione) è stato sottoposto ai test di attività battericida, fungicida e micobattericida nella duplice condizione e cioè di:

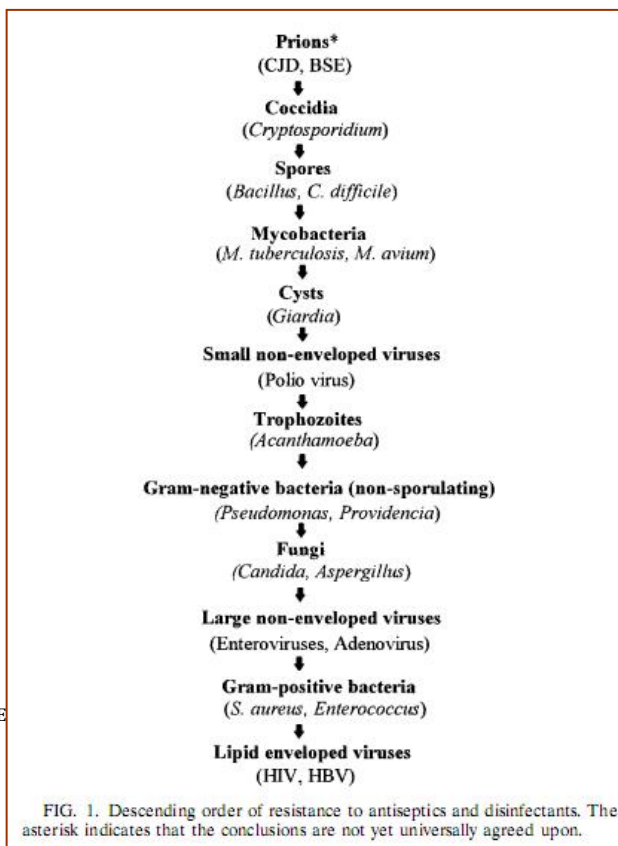
- ✓ pulito (*clean conditions*) = 0,3 g/l di albumina bovina e
- ✓ sporco (*dirty conditions*) = 3,0 g/l di albumina bovina + 3 ml/l di eritrociti.

In entrambe le condizioni il prodotto ha rispettato i criteri di validità del saggio e dimostrato attività battericida/fungicida e micobattericida dopo rispettivamente **30 secondi** e **5 minuti** di contatto. Questo risultato conferma le pregiate caratteristiche di performance rivendicate per questo formulato e di seguito riassunte:

1. **rapidità d'azione**: questa velocità d'azione trova la sua giustificazione scientifica sia nella soluzione idroalcolica (alcol etilico e isopropilico) che accelera il contatto con la superficie dei microrganismi, avente carattere prevalentemente lipofilo, sia nell'effetto sinergico esercitato dai diversi ingredienti attivi;
2. **capacità di agire anche in presenza di materiale organico**: la soluzione in tutti i test di attività, ha presentato la stessa performance biocida in entrambe le condizioni operative, cioè di pulito e di sporco; questo risultato è la chiara testimonianza che **LYSOFORM MEDICAL SPRAY-S**, dotato di una matrice alcolica che scioglie il materiale organico, risulta assai insensibile nella sua efficacia biocida alla presenza dello sporco sugli strumenti. A rinforzo ulteriore di questa proprietà, è da considerare la caratteristica peculiare sia dei sali d'ammonio quaternario che della clorexidina digluconato di non risentire, nella loro azione biocida della presenza di materiale organico; si ricordi inoltre che i sali d'ammonio quaternario sono dei tensioattivi cationici e come tali riducendo la tensione superficiale permettono alla soluzione di entrare nei diversi interstizi in cui generalmente i microrganismi si annidano per proteggersi dall'aggressione chimica o fisica.

Secondo l'ordine decrescente di resistenza dei diversi microrganismi ai disinfettanti, sotto rappresentato, appare evidente che se un formulato dimostra attività battericida sia nei confronti dei gram-positivi (*S. aureus*) che dei gram-negativi (*P. aeruginosa*), esso è anche efficace nell'abbattere i virus lipidici di origine sanguinea (Es.: HIV, HBV e HCV), come dimostrato sperimentalmente e i virus di grandi dimensioni non lipidici (Es.: Adenovirus, Enterovirus). La dimostrazione dell'efficacia micobattericida, consente, invece, di estendere l'attività biocida anche nei confronti dei piccoli virus idrofili (es. Polio virus) particolarmente insidiosi.

Figura n. 4: Rappresentazione dell'ordine decrescente di resistenza dei diversi microrganismi agli antisettici e disinfettanti (Gerald McDonnell and a. Denver Russell, *Antiseptics and Disinfectants: Activity, Action and Resistance*, 1999, *Cl. Micr. Review*, Vol. 12, 1, pp. 147-179").



Una delle caratteristiche peculiari di questa formulazione è l'azione sinergica dei diversi principi attivi con meccanismo d'azione e bersaglio diverso. Questo consente con un unico prodotto di rispondere a diversi dei requisiti ideali di un disinfettante per strumentario medico chirurgico, alcuni dei quali già sopra evidenziati attraverso i test di efficacia nelle diverse condizioni operative (sporco e pulito) e cioè:

- ✓ **rapidità d'azione;**
- ✓ **capacità di agire anche in presenza di materiale organico;**
- ✓ **effetto persistente e cumulativo:** sia la clorexidina che entrambi i sali d'ammonio quaternario sono caricati positivamente e quindi dopo l'evaporazione della matrice idroalcolica, senza risciacquo, rimangono adsorbiti sulla superficie trattata, generalmente caricata negativamente, consentendo di mantenere lo stato "asettico" inizialmente e rapidamente ottenuto con la collaborazione degli alcoli. È evidente che per applicazioni ripetute, questo adsorbimento si trasforma in effetto cumulativo con sovrapposizione di diversi microstrati di principi attivi;
- ✓ **rapidità e praticità di applicazione:** la matrice idroalcolica permette di applicare il prodotto disinfettante sulla superficie di qualunque strumento senza risciacquo; inoltre, l'applicazione mediante nebulizzazione consente di aumentare la superficie di contatto della soluzione disinfettante e quindi migliorarne la performance biocida.

7. DATI TOSSICOLOGICI

ALCOL ISOPROPILICO

400 ppm (980 mg/m³) OSHA TWA

500 ppm (1230 mg/m³) OSHA STEL (vacated by 58 FR 35338, June 30, 1993)

400 ppm ACGIH TWA

500 ppm ACGIH STEL

400 ppm (980 mg/m³) NIOSH recommended TWA 10 hour(s)

500 ppm (1225 mg/m³) NIOSH recommended STEL

500 mg/m³ (200 ml/m³) DFG MAK (peak limitation category-II, 1)

400 ppm (999 mg/m³) UK OES TWA

500 ppm (1250 mg/m³) UK OES STEL

Tossicità Acuta - Ingestione - LD₅₀ (dose letale - ratto): 5.045 mg/Kg

Tossicità Acuta - Inalazione - LC₅₀ (ratto - 8 h): 16.000 ppm

Tossicità Acuta - Pelle - LD₅₀ (coniglio): 12.800 mg/kg

Genotossicità "in vitro" (Ames test): Negativo

ALCOLE ETILICO

TLV units: ACGIH-TLV 1000 ppm (TWA)

PEL units: OSHA-PEL 1000 ppm (TWA)

Tossicità Acuta - Ingestione - LD₅₀ (dose letale - ratto): 7.060 mg/kg

Tossicità Acuta - Inalazione - LC₅₀ (ratto - 10 h): 20.000 ppm

Pelle - su coniglio - Irritante per la pelle - 24 h

Occhi - su coniglio - Leggera irritazione agli occhi - 24 h - Test di Draize

BENZALCONIO CLORURO

LD₅₀ (acuta orale ratto): 445 mg/Kg di peso corporeo.

CLOREXIDINA DIGLUCONATO

Studi di tossicità acuta dopo somministrazione per via orale, endovenosa e sottocutanea sono stati condotti su ratti e topi; i risultati sono così riassunti:

LD₅₀ acuta orale ratto: 1260 -1950 mg/kg

LD₅₀ via sottocutanea: 637 - 632 mg/kg

LD₅₀ via endovenosa: 18 - 13 mg/kg

Tossicità cronica: nei ratti l'esposizione orale cronica per 2 anni a soluzioni di clorexidina in dosi di 5,25 e 40 mg/kg/die, ha dimostrato che la clorexidina non è cancerogena. In questi animali è stata osservata un'istiocitosi reattiva dei linfonodi mesenterici. Tale fenomeno, tuttavia, non aveva

carattere progressivo nei due anni di osservazione e ha presentato regressione sospendendo il trattamento.

DIDECILDIMETILAMMONIO CLORURO

LD₅₀ (dose letale - ratto): 238 mg/Kg (OECD TG 401)

LD₅₀ (pelle coniglio): 3.342 mg/kg

Per lo smaltimento del prodotto seguire le legislazioni locali vigenti in materia di prodotti chimici e le indicazioni riportate nella "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 corrente. 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

Prodotto facilmente infiammabile. Conservare il prodotto ben chiuso a temperatura ambiente, lontano da fiamme e scintille. Non fumare. Conservare fuori della portata dei bambini. La preparazione, nella confezione originale sigillata, ha validità di 36 mesi. Dalla prima erogazione o apertura del contenitore, la soluzione mantiene la sua validità per 12 mesi purché compresi all'interno della data di scadenza indicata in etichetta.

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
Ib	D02010102

INFORMAZIONI RISERVATE A OPERATORI SANITARI E UTILIZZATORI PROFESSIONALI