



www.cantello.it

SCHEDA TECNICA



CANTELLO s.r.l.

VIA VENARIA 46 - 10148 TORINO - TEL 011/22 66 280 FAX 011/22 66 553

Registro Imprese CCIAA Torino n° 04610760011 - REA TO-644532 - CAPITALE SOCIALE € 50.000,00 I.V.

sito internet: www.cantello.it e-mail: cantello@cantello.it posta certificata: cantello@pec.cantello.info

INFORMATIVA PRIVACY DISPONIBILE SUL SITO INTERNET www.cantello.it

SCHEDA TECNICA

DIMEXID 2000



Revisione n°	00	Codice Interno	Dispositivo medico Direttiva 93/42/CEE - Marchio CE
Data	12-06-2017	04FA0452	

Dispositivo Medico Classe IIb



Soluzione acquosa disinfettante pronta all'uso

1. Composizione

100 g di soluzione contengono:

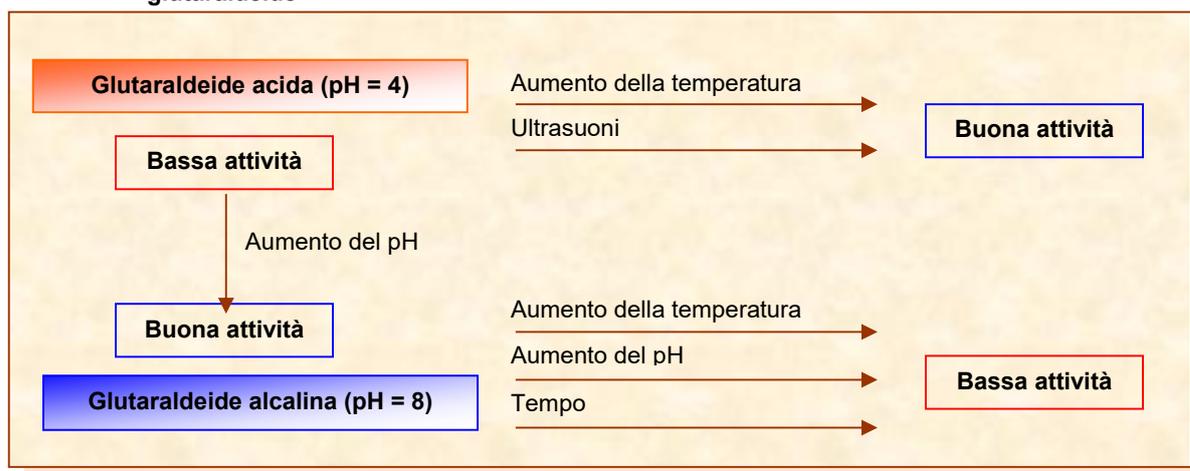
	Ingrediente	g
Principio attivo	Aldeide glutarica purificata	2,000

Eccipienti	Colorante blu E131	0,0005
	Tensioattivo non ionico	0,080
	Essenza di limone	0,020
	Coformulanti, stabilizzante, acqua depurata q.b. a	100,000

2. Presentazione del prodotto (caratteristiche chimico-fisiche e incompatibilità)

Soluzione acquosa, color azzurro, a base di aldeide glutarica purificata e sali inorganici avente pH acido. L'elemento ritenuto essenziale per garantire una buona attività germicida è la presenza nella molecola dei gruppi aldeidici liberi. L'ambiente acido garantisce sotto questo aspetto la stabilità della soluzione, con una maggiore quantità di aldeide libera all'aumentare della temperatura. L'aumento di attività germicida, che si registra nelle soluzioni acide dopo trattamento con calore o ultrasuoni, può essere spiegato con lo spostamento dell'equilibrio verso il monomero libero¹ (vedasi figura n. 1).

Figura n. 1: Influenza del tempo, temperatura e pH sull'attività biocida di soluzioni acide e alcaline a base di glutaraldeide



¹ Boucher R. M. G. 1975, On biocidal mechanisms in the aldehyde series. Can. J. Pharm. Sci., 10, 1-7 (1975)

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
Peso specifico	g/ml a 20 °C	0,990 - 1,000
pH	U di pH a 20 °C	3,0 - 7,5
Aldeide glutarica purificata	% p/p	2,00

3. Campo e modalità d'impiego

- 1. DISINFEZIONE DI LIVELLO INTERMEDIO-ALTO** (attività tuberculocida, battericida, fungicida e virucida) di dispositivi medico-chirurgici, soprattutto di attrezzature a fibre ottiche utilizzate a scopo diagnostico nei diversi reparti ospedalieri (es.: cistoscopi, apparecchiatura per endoscopia digestiva, broncoscopi flessibili ecc.). In confronto con altri disinfettanti, la glutaraldeide si è dimostrata la migliore per la disinfezione di maschere facciali, tubi di respirazione e altre attrezzature per la terapia respiratoria. In quest'ultimo caso è necessario effettuare, subito dopo il trattamento, un pronto risciacquo per eliminare il pericolo d'irritazione alle vie respiratorie dovuto a residui di principio attivo.
- 2. STERILIZZAZIONE CHIMICA A FREDDO** di dispositivi medico-chirurgici in particolare di quelli termosensibili (es.: laparoscopi, artroscopi e altri strumenti a fibre ottiche utilizzati per scopi terapeutici).
- 3. CONSERVAZIONE STERILE** di dispositivi medico-chirurgici. Utilizzare una soluzione diluita con acqua deionizzata allo **0,4 % di glutaraldeide** (1 litro di **DIMEXID 2000** in 4 litri d'acqua deionizzata). **DIMEXID 2000** è una soluzione acquosa disinfettante pronta all'uso. Per ottimizzare il lavaggio e/o detersione dello strumentario prima del processo di disinfezione/sterilizzazione è opportuno utilizzare il nostro detergente enzimatico.

Tabella n. 2: Tempi di contatto

Campo d'impiego	Concentrazione glutaraldeide	Tempo di contatto
Disinfezione di livello intermedio	2%	20 minuti
Sterilizzazione chimica a freddo	2%	10 ore
Conservazione sterile	0,4%	-----

La soluzione per il processo di disinfezione di apparecchiature a fibre ottiche può essere utilizzata anche in macchine lavaendoscopi, senza subire alcuna diluizione. Per aumentare l'attività biocida del formulato è possibile, inoltre utilizzare apparecchiature a ultrasuoni.

4. Compatibilità con i materiali

DIMEXID 2000 presenta un'elevata compatibilità con tutti i materiali con cui sono fabbricati i diversi dispositivi utilizzati in ambito ospedaliero e sanitario in generale. Non ha azione corrosiva nei confronti di metalli, gomme e plastiche. È inoltre priva di effetti dannosi su mastice, prodotti cementanti e lenti degli endoscopi. Tuttavia è necessario evitare l'immersione nella soluzione di oggetti in acciaio al carbonio per più di **24 ore** ed evitare di sterilizzare strumenti costituiti da diverse leghe metalliche.

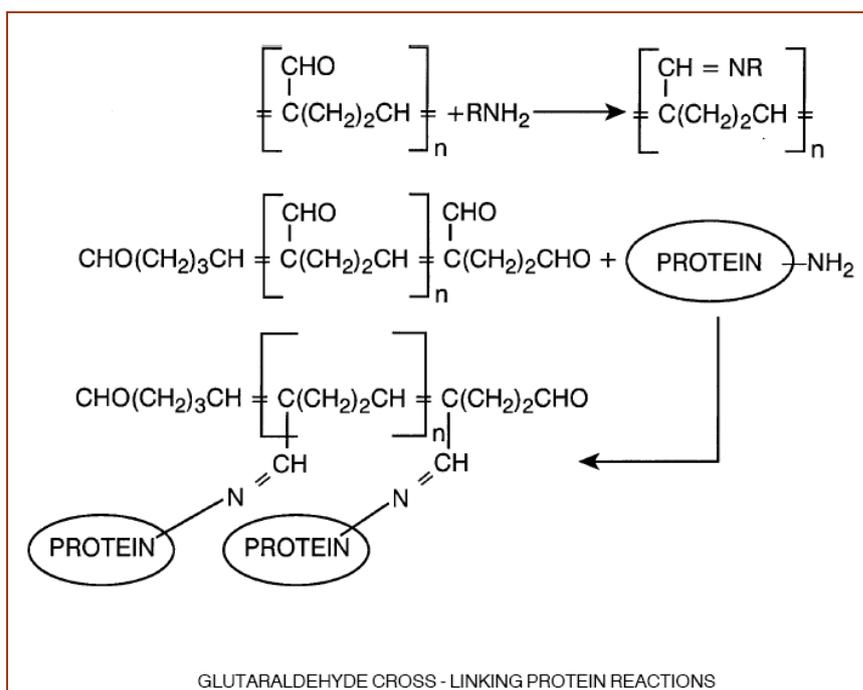
5. Meccanismo d'azione

La reazione con le proteine, sebbene non ancora definitivamente chiarita, sembra essere all'origine dell'attività microbica della glutaraldeide, principio attivo di **DIMEXID 2000**. 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 ϵ -NH₂ 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 pubblicati² 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 Schiff³. Monsan⁴ 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. 2: 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 studio⁵ 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 ε-ammino che è il principale gruppo della catena laterale della molecola e pertanto accessibile alla glutaraldeide. Hardy e colleghi⁶ hanno proposto nel 1979 un ulteriore meccanismo, per spiegare la natura dei legami crociati 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).

² 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).

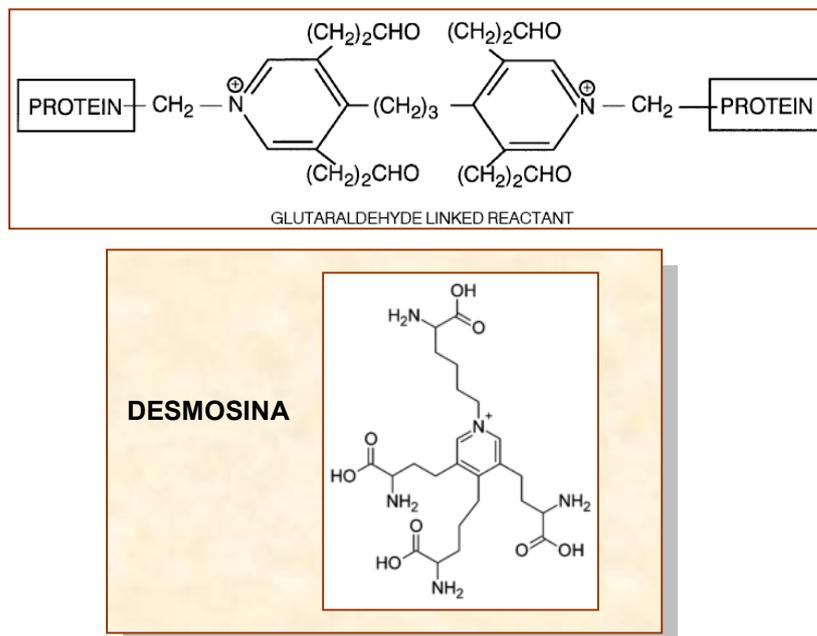
³ Reichlin, M. Use of glutaraldehyde as a coupling agent for proteins and peptides; Methods Enzymol., 70, 159-165 (1980).

⁴ Monsan et al.; Etude du mécanisme d'établissement des liaisons glutaraldehyde-protéines; Biochimie, 57, 1281-1292 (1975).

⁵ Cheung et al., Mechanism of crosslinking of proteins by glutaraldehyde III. Reaction with collagen in tissues; Conn. Tiss. Res., 13, 109-115 (1985).

⁶ Hardy et al.; The nature of the cross-linking of proteins by glutaraldehyde. Part 2; J. Chem. Soc. Perkin, 1, 2282-2288 (1979).

Figura n. 3: 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 1984⁷. 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 ricercatori⁸ 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 ε-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 Monsan⁹ 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

⁷ Hemminki et al., Sites of reaction of glutaraldehyde and acetaldehyde with nucleosides; Arch. Toxicol., 55, 186 - 190 (1984).

⁸ Hughes R. C. and Thurman P. F., Cross-linking of bacterial cell walls with glutaraldehyde. Biochem. J., 119, 925-926 (1970).

⁹ Navarro W. And Monsan P., Etude du mécanisme d'interaction du glutaraldehyde avec les micro-organismes. Ann. Microbiol. (Paris), 127B, 295-307 (1976).

agli studi eseguiti da Gorman e Scott nel 1977¹⁰. Il trasporto di amminoacidi a basso peso molecolare, come ad esempio acido α -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 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 ricerca¹¹ 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 1970¹² 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 1974¹³ 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 1975¹⁴ 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 fosforotungstico. Si è

¹⁰ Gorman and Scott. Transport capacity, alkaline phosphatase activity and protein content of glutaraldehyde-treated cell forms of *Escherichia coli*. *Microbios*, 19, 205-212 (1977).

¹¹ Ellar et al., The effect of low concentrations of glutaraldehyde on *Micrococcus lysodeikticus* membranes. *Biochem. Biophys. Acta*, 225, 140-150 (1971).

¹² Cheng et al., Alkaline phosphatase localisation and spheroplast formation of *Pseudomonas aeruginosa*. *Can. J. Microbiol.*, 16, 1319-1324 (1970).

¹³ Thomas S. and Russell A. D., Studies on the mechanism of the sporicidal action of glutaraldehyde. *J. Appl. Bacteriol.*, 37, 83-92 (1974).

¹⁴ Gould G. W. E Dring G. L., Heat resistance of bacterial endospores and concept of an expanded osmoregulatory cortex. *Nature*, 258, 402-405 (1975).

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.

6. Attività germicida

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 i 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 antecedenti avessero dimostrato la sua efficacia su sospensioni di spore in 3 ore. Pertanto, la 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 di endoscopi a fibre ottiche si raccomanda un trattamento con glutaraldeide acida al 2% per un tempo di contatto da **20 a 30 minuti**.

Figura n. 4: Effetti letali di soluzioni acquose al 2% di glutaraldeide²⁰

Type of micro-organism	Specific organism(s)	Killing time
Vegetative bacteria	<i>Streptococcus aureus</i> , <i>Strep. pyogenes</i> , <i>Strep. pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Micrococcus lysodeikticus</i>	< 1 min
Tubercle bacillus	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv	< 10 min
Bacterial spores	<i>Bacillus subtilis</i> , <i>B. megaterium</i> , <i>B. globigii</i> , <i>Clostridium tetani</i> , <i>Cl. perfringens</i>	< 3 h
Viruses	Polio types I and II, Echo type 6, Coxsackie B-1, Herpes simplex, Vaccinia, Influenza A-2 (Asian), Adeno type 2, Mouse hepatitis (MHV3)	< 10 min

Effetti sulle spore batteriche

Poiché le spore batteriche sono le più difficili da abbattere di tutte le forme microbiche, Borick ha concluso che gli agenti ad attività sporicida possono essere considerati sinonimi di sterilizzanti. Pertanto la capacità della glutaraldeide di uccidere le spore batteriche è probabilmente la sua caratteristica più importante. Come si può osservare dalla tabella seguente la glutaraldeide è la sola aldeide ad esibire eccellente attività sporicida.

Tabella n. 3: Attività sporicide comparative di alcune aldeidi.

Aldehyde	Chemical structure	Sporicidal activity
Formaldehyde (methanal)	HCHO	Good
Glyoxal (ethanedial)	CHO.CHO	Good
Malonaldehyde (propanedial)	CHO.CH ₂ .CHO	Slightly active
Succinaldehyde (butanedial)	CHO.(CH ₂) ₂ .CHO	Slightly active
Glutaraldehyde (pentanedial)	CHO.(CH ₂) ₃ .CHO*	Excellent
Adipaldehyde (hexanedial)	CHO.(CH ₂) ₄ .CHO	Slightly active

Una soluzione al 2%, attivata (alcalinizzata), ha un più grande effetto rispetto alla formaldeide all'8% contro una serie di spore (vedasi **tabella n. 4**).

Tabella n. 4: Attività sporicida comparativa tra formaldeide e glutaraldeide³

Spores	Time (h) required to kill	
	2% activated glutaraldehyde†	8% formaldehyde†
<i>Bacillus globigii</i>	2-3	> 3
<i>Bacillus subtilis</i>	2	> 3
<i>Clostridium tetani</i>	<2	> 3
<i>Clostridium perfringens</i>	2-3	> 3

* Data of Stonehill *et al.* (1963).

† Age of solutions, 18 h.

Il tempo richiesto per la sterilizzazione mediante un agente chimico è basato sul tempo di uccisione ottenuto da quell'agente contro una serie ragionevole di spore resistenti. Alla comune concentrazione di utilizzo del 2%, la glutaraldeide è stata capace di uccidere le spore di *Bacillus* e *Clostridium specie*, in 3 ore^{3,20}. Rubbo e collaboratori¹⁵ hanno riportato un abbattimento del 99,99% di spore di *Bacillus anthracis* e *Clostridium tetani* in 15 e 30 minuti rispettivamente. È evidente, dai loro risultati, che non tutte le specie sono equamente suscettibili, e tra quegli organismi testati, il *Bacillus pumilis* si è dimostrato il più resistente. Due ricercatori nel 1985¹⁶ hanno messo a confronto l'attività sporicida della glutaraldeide al 2% contro *B. subtilis var. globigii*, *B. stearothermophilus* e *Clostridium difficile*. Le specie aerobiche, normalmente scelte per i saggi di attività, sono sopravvissute per 2 ore, mentre il *Cl. difficile* è stato ucciso entro 10 minuti. Boucher¹⁷ ha scoperto che le spore di *B. subtilis* sono state le più resistenti al trattamento con glutaraldeide. Usando il test sporicida dell'Associazione di Chimica Analitica Ufficiale (AOAC) e spore seccate, egli ha scoperto che erano necessarie 10 ore per la completa uccisione. Babb

¹⁵ Rubbo *et al.*, Biocidal activities of glutaraldehyde and related compounds. *J. Appl. Bacteriol.*, 30, 78-87 (1967)

¹⁶ Dyas A. and Das B. C., The activity of glutaraldehyde against *Clostridium difficile*, *J. Hosp. Infect.*, 6, 41-45 (1985).

¹⁷ Boucher R. M. G., Potentiated 1,5-pentanediale, a breakthrough in chemical sterilizing and disinfecting technology; *Am. J. Hosp. Pharm.*, 31, 546-557 (1974)

e collaboratori¹⁸, in uno studio includente nove formulazioni di glutaraldeide, ha riportato che tutte si sono dimostrate efficaci nei confronti di una sospensione di spore di *B. subtilis var. globigii* in 3 ore o meno. Un risultato simile è stato ottenuto con una prova su 10⁶ spore seccate su un foglio di alluminio. Questi autori hanno commentato che un'esposizione di 3 ore dovrebbe essere sufficiente per le applicazioni pratiche, in quanto le spore sono infrequenti su attrezzature mediche pulite. La glutaraldeide appare avere un vantaggio significativo rispetto agli altri composti per i quali l'attività sporicida è rivendicata mediante l'abbinamento di diversi principi attivi.

Attività antibatterica

I batteri vegetativi sono facilmente suscettibili all'azione della glutaraldeide. Come mostrato nella tabella seguente (vedasi **tabella n. 5**), una soluzione acquosa alcalina allo 0,02% è rapidamente efficace contro specie gram-positive e gram-negative, e una soluzione al 2% è capace di uccidere ogni specie vegetativa, includendo *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*, e *Pseudomonas aeruginosa* entro 2 minuti³.

Tabella n. 5: Suscettibilità di batteri non sporigeni alla soluzione acquosa alcalina a base di glutaraldeide allo 0,02%²¹

Organism	Inactivation factor after exposure (min)			
	5	10	15	20
<i>Staphylococcus aureus</i>	10 ¹	10 ²	10 ⁴	10 ⁴
<i>Escherichia coli</i>	10 ¹	10 ³	> 10 ⁶	> 10 ⁶
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	< 10 ¹	10 ¹	10 ³	10 ⁴

Altri due ricercatori nel 1973¹⁹ hanno riportato una completa uccisione in 10 minuti di *E. coli* (2x10⁸ ufc/ml) mediante 100 µg/ml (0,01%) di soluzione alcalina a base di glutaraldeide, paragonata con un 45% di abbattimento prodotto dalla soluzione acida. Le preparazioni a base di glutaraldeide che hanno superato il test di capacità di Kelsey-Sykes con e senza lieviti, usando *Ps. aeruginosa* come microrganismo test, sono state messe a confronto con quelle a base d'ipoclorito che hanno fallito il test in presenza di lieviti²⁴. Usando penicilindri in acciaio inossidabile, anelli in neoprene e tubi in polivinile come carriers per una serie di microrganismi ivi inclusi *Ps. aeruginosa* e *Mycobacterium smegmatis* per simulare le condizioni in uso per la sterilizzazione di strumenti, cateteri e attrezzatura anestetica, un gruppo di ricerca nel 1974²⁰ ha scoperto che la preparazione alcalina di glutaraldeide al 2% è più efficace su tutti e tre i supporti rispetto al Savlon, che è solo parzialmente efficace.

Effetti sui Micobatteri

Il bacillo tubercolare è più resistente ai disinfettanti chimici rispetto agli altri batteri non sporigeni. Poiché la glutaraldeide è ampiamente usata per la sterilizzazione chimica a freddo di apparecchiatura respiratoria che può essere contaminata con bacilli tubercolari, essa deve avere una buona attività contro questi organismi. I primi report sull'attività della glutaraldeide contro i micobatteri sono stati in contrasto con alcune rivendicazioni di buona attività micobattericida. Altri hanno mostrato una lenta azione contro il *Mycobacterium tuberculosis* essendo meno efficaci della formaldeide o iodio o ipoclorito. Uno studio pubblicato da Leers nel 1980²¹ ha raccomandato un trattamento con glutaraldeide al 2% per un tempo di contatto da 10 a 30 minuti, per la disinfezione chimica di endoscopi a fibre ottiche, laddove la disinfezione con un iodoforo non aveva abbattuto i bacilli tubercolari. Analogamente una riduzione di 5 unità logaritmiche di diversi ceppi di *M. tuberculosis*, clinicamente isolati è stata ottenuta entro i 10-30 minuti a 25 °C usando glutaraldeide alcalina, anche in presenza di materiale

¹⁸ Babb et al.; Sporicidal activity of glutaraldehyde and hypochlorites and other factors influencing their selection for the treatment of medical equipment; J. Hosp. Infection, 1, 63-75 (1980).

¹⁹ McGucken P.V. and Woodside, W., Studies on the mode of action of glutaraldehyde on *Escherichia coli*; J. Appl. Bacteriol., 36, 419-426 (1973).

²⁰ Leers et al., A comparative study of Cidex and Savlon. Can. J. Hosp. Pharm., Jan-Feb., 17-18 (1974).

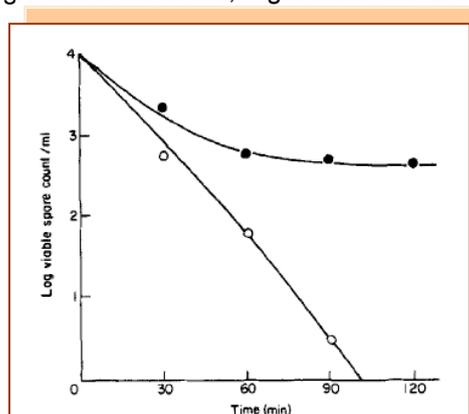
²¹ Leers W. D., Disinfecting fiberoptic endoscopes: how not to transmit *Mycobacterium tuberculosis* by bronchoscopy. J. Can. Med. Assoc., 123, 275-283 (1980).

organico contaminante. Una possibile spiegazione di queste svariate e talora contrastanti conclusioni circa l'attività micobattericida è stata fornita da un recente studio di Ascenzi et al. (1986)²² che ha scoperto che le procedure test ufficiali dell'AOAC sono non quantitative e mancano di precisione ed accuratezza. Egli ha concluso che l'uso di supporti "carriers" ha aumentato la variabilità dei risultati. È stata anche sottolineata l'importanza di un accurato controllo della temperatura²³. Un significativo cambiamento nella velocità di uccisione del *M. bovis BCG* da parte della glutaraldeide è stato osservato aumentando la temperatura da 20 a 25 °C. Anche la scelta dell'organismo per l'uso nel test di attività è controversa. Best et al. nel 1988²⁴ ha usato il *Mycobacterium smegmatis* in sospensione e in una varietà di carriers in presenza di sputo per provare l'attività micobattericida dei disinfettanti. In questi test la glutaraldeide ha prodotto una riduzione della conta vitale superiore a 6 log dopo 1 minuto di contatto. Tuttavia, alcuni ricercatori nel 1987²⁵ hanno suggerito che il *M. smegmatis* è più suscettibile ai disinfettanti rispetto al *M. tuberculosis*, e pertanto il suo uso come organismo test non è appropriato. Questi autori hanno suggerito che usando il *M. terrae*, i risultati prodotti sono più strettamente correlati al *M. tuberculosis* nel test in sospensione. Di tanto in tanto una formulazione a base di glutaraldeide è stata scoperta essere rapidamente micobattericida. Variazione nella resistenza alla glutaraldeide è stata mostrata da differenti ceppi di micobatteri, con ceppi di *M. avium* e *M. intracellulare* richiedendo oltre 20 e 40 minuti rispettivamente per ottenere un abbattimento del 99%. Differenze nella sensibilità alla glutaraldeide tra ceppi di laboratorio e ceppi isolati clinicamente è stata osservata precedentemente nel 1978²⁶. In conclusione, la rivendicazione circa l'attività della glutaraldeide contro i micobatteri deve essere vista con cautela, prendendo in considerazione il metodo e la temperatura usati nel test e i criteri adottati per misurare il successo o il fallimento della disinfezione. Tutti gli studi fino ad oggi eseguiti indicano l'attività della glutaraldeide contro questi organismi; è la velocità di uccisione che è influenzata dal metodo e le condizioni usate. Le implicazioni pratiche di questi studi sono che un tempo adeguato deve essere rispettato per la disinfezione delle attrezzature medico chirurgiche.

Attività antifungina

La glutaraldeide ha dimostrato esibire una potente attività contro una varietà di funghi, includenti i dermatofiti *Trichophyton interdigitale* e *Microsporium gypseum*, i lieviti *Candida albicans* e *Saccharomices cerevisiae*, le comuni muffe di deterioramento *Mucor hiemalis*, *Rhizopus stolonifer*, e *Penicillium chrysogenum*. L'attività fungicida di una soluzione di glutaraldeide allo 0,5% contro le spore di *Aspergillus niger* è illustrata nella seguente figura (vedasi **figura n. 5**).

Figura n. 5: Effetto di una glutaraldeide allo 0,5% sulle spore di *Aspergillus niger*²⁷
 (●glutaraldeide acida; ○ glutaraldeide alcalina)



²² Ascenzi et al., Evaluation of carriers used in the test methods of the Association of Official analytical Chemists. Appl. Environ. Microbiol., 51, 91-94 (1986).

²³ Collins, F. M.; Kinetics of the tuberculocidal response by alkaline glutaraldehyde in solution and on an inert surface. J. Appl. Bacteriol., 61, 87-93 (1986).

²⁴ Best et al., Comparative mycobactericidal efficacy of chemical disinfectants in suspension and carrier test, Appl. Environ. Microbiol., 54, 2856-2858 (1988).

²⁵ Van Klingeret et al., Comparative testing of disinfectants against Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium terrae in a quantitative suspension test. J. Hosp. Infect., 10, 292-298 (1987).

²⁶ Carson et al., Growth characteristics of atypical mycobacteria in water and their comparative resistance to disinfectants, Appl. Environ. Microbiol., 36, 839-846 (1978).

²⁷ Gorman, S.P., and Scott, E. M. 1977a. A quantitative evaluation of the antifungal properties of glutaraldehyde. J. Appl. Bacteriol., 43, 83-89 (1977).

Questo fungo è stato scoperto essere più resistente degli altri funghi alla glutaraldeide²¹. Tuttavia, in comune con le altre specie fungine, sia la crescita del micelio e la sporulazione sono inibite dalla glutaraldeide alcalina 0,5%, mentre l'aumento delle spore è interamente arrestato da una soluzione allo 0,5% di glutaraldeide. *A. niger* e *A. fumigatus* sono stati scoperti essere i più resistenti funghi incontrati in uno studio comparativo di attività fungicida dei disinfettanti²⁸. Sonacide (una formulazione acida a base di glutaraldeide) è stata efficace contro entrambi i funghi.

Attività antivirale

Attendibile evidenza scientifica dell'attività virucida dei disinfettanti è diventata fortemente necessaria, quanto più informazioni si rendono disponibili circa il diretto contatto con materiale infetto come mezzo significativo di trasmissione di infezione. Due recenti studi volti a sviluppare un metodo test per determinare l'attività virucida dei disinfettanti, hanno confermato l'eccellente attività antivirale della glutaraldeide. Un gruppo di ricerca nel 1984²⁹, usando una tecnica di diluizione ultrafiltrazione per separare il disinfettante dal virus, ha dimostrato che glutaraldeide al 2% è stata rapidamente virucida verso il Poliovirus tipo I. Altri ricercatori nel 1987 hanno descritto un test di superficie in cui un ceppo standard di 3×10^7 ufc/ml di Herpes simplex è stato seccato all'interno di una fodera prima di essere esposto ad una varietà di disinfettanti. Nessun virus è stato recuperato dopo 1 minuto di contatto con una soluzione alcalina di glutaraldeide al 2%, e nell'insieme glutaraldeide, etanolo e isopropanolo sono stati i più attivi di tutti gli agenti testati.

Un numero recente di studi ha mostrato che la glutaraldeide è efficace contro un ampio intervallo di virus³⁰ anche in presenza di materiale organico. I virus con rivestimento lipofilico generalmente dimostrano una resistenza significativamente minore rispetto a quelli non lipofili. Questo è stato scoperto essere il caso in uno studio di due ricercatori³¹, nel quale gli *Enterovirus* non lipidici, *Polio*, *Echo* e *Coxsackie*, hanno mostrato più alta resistenza alla disinfezione con glutaraldeide rispetto agli altri gruppi di virus. Una formulazione potenziata di aldeide glutarica acida ha anche mostrato avere una debole attività contro *Coxsackievirus B5* e *Echovirus 11*.

Molti studi recenti si sono concentrati sui virus dell'epatite e dell'immunodeficienza umana (HIV). Un riassunto dell'attività della glutaraldeide contro questi virus è riportata nella tabella seguente (vedasi **tabella n. 6**).

Tabella n. 6: Evidenza dell'attività antivirale di glutaraldeide contro HIV, HAV e HBV

Virus	Assay Method	Treatment Conditions	Result	Reference
HIV	Reverse transcriptase	0,125% glutaraldeide (Room temperature)	Enzyme inactivation	Spire et al. (1984)
HAV	Infective titre and antigenicity	0,5% glutaraldeide, 3 min (23 °C)	> 3 log reduction > 80% reduction	Passagot et al. (1987)
HBV	Antigenicity	2% alk glutaraldeide, 10 min. (20 °C, pH 8,4)	No infection developed	Bond et al. (1983)
	Infectivity (Direct chimpanzee inoculation)	2% alk .glutaraldeide, 10 min. (20 °C, pH 8,4)		
	As above	0,1% alk. glutaraldeide, 5 min (24 °C)		

Il virus dell'epatite B continua a essere uno dei maggiori pericoli per la salute, specialmente tra gli operatori sanitari. A causa dei definiti rischi per gli operatori e la mancanza di dati relativi all'attività disinfettante nei confronti del virus dell'epatite B (HBV), gli enti preposti al controllo delle infezioni ospedaliere si sono orientati nel raccomandare solo disinfettanti forti come la glutaraldeide per il trattamento di materiale HBV-contaminato. Queste raccomandazioni sono ora supportate dall'evidenza che la glutaraldeide è capace di inattivare antigeni HBV³² e annientare l'infettività da HBV³³. La perdita d'infettività del HBV è stata determinata mediante diretta inoculazione nello scimpanzé con HBV che è stato seccato nel plasma umano e quindi esposto al disinfettante. Gli animali non hanno sviluppato

²⁸ Terleckyi B. and Axler D. A., Quantitative neutralization assay of fungicidal activity of disinfectants. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 31, 794-798 (1987)

²⁹ Boudouma et al., A simple method for the evaluation of antiseptic and disinfectant virucidal activity. *J. Virol. Methods*, 9, 271-276 (1984)

³⁰ Shen et al., Inactivation of equine infectious anaemia virus by chemical disinfectants. *Am. J. Vet. Res.*, 38, 1217-1219 (1977).

³¹ Klein M. and Deforest A., The inactivation of virus by germicides. *Chem. Spec. Manuf. Assoc. Proc.*, 49, 116-118 (1963).

³² Adler-Storhiz et al., Effect of alkaline glutaraldeide on Hepatitis B virus antigen. *Eur. J. Clin. Microbiol.*, 2, 316-320 (1983).

³³ Bond et al., Inactivation of Hepatitis B virus by intermediate-to-high-level disinfectant chemicals. *J. Clin. Microbiol.*, 18, 535-538 (1983).

infezione, pertanto si è concluso che l'infettività è stata distrutta. L'epatite A è un altro maggior problema per la salute pubblica, specialmente nei paesi in via di sviluppo dove la malattia è allo stato endemico. Alcuni studiosi hanno dimostrato che la glutaraldeide produce una riduzione, tempo e concentrazione dipendente, nel titolo di HAV e una diminuzione nell'antigenicità.

Il rischio di contrarre l'AIDS (Sindrome d'immunodeficienza acquisita), in particolare dai dispositivi medici contaminati con sangue, è stata una delle maggiori preoccupazioni nel recente passato. Alcuni ricercatori³⁴ nel 1984 hanno concluso che il virus responsabile di questa sindrome, HIV, dimostra sensibilità alla disinfezione chimica simile a quella di altri virus con rivestimento lipofilo, e hanno raccomandato che l'1% di glutaraldeide è adeguato per la disinfezione di strumenti medici. La trascrittasi inversa è stata usata come indicatore dell'inattivazione virale, e nonostante questo test sia risultato meno sensibile rispetto alla determinazione del titolo di infettività virale, questi autori hanno ugualmente concluso che HIV si comporta similmente agli altri virus con rivestimento lipofilo "envelope". I Rotavirus sono responsabili di numerosi attacchi di gastroenterite acuta nei bambini. Il possibile rischio di trasmissione di questi virus da mani contaminate o contatto diretto, potrebbe essere ridotto da una buona pratica di disinfezione. In una valutazione dell'attività disinfettante contro rotavirus umani, la soluzione alcalina a base di glutaraldeide al 2% ha prodotto almeno una riduzione di 3 unità logaritmiche nel titolo, entro 1 minuto di contatto in un test in sospensione e usando superfici inanimate contaminate con il virus.

Resistenza

Studi di letteratura sulla resistenza alla glutaraldeide dei microrganismi che portano alla contaminazione e occasionalmente all'infezione, possono essere attribuiti a due fattori. Principalmente, laddove si è registrata l'insorgenza di un'infezione o la diffusione della contaminazione attraverso l'uso della glutaraldeide, l'agente attivo è stato utilizzato invariabilmente come un disinfettante piuttosto che come uno sterilizzante. Il breve tempo disponibile tra un paziente e il successivo, per esempio nell'indagine endoscopica, ha reso necessaria una riduzione del tempo di contatto per la decontaminazione in molti casi e questo ha inevitabilmente portato ai casi sopra riportati. Infatti, Scheit nel 1980³⁵ ha scoperto che 45 minuti di contatto con glutaraldeide alcalina sono necessari per ottenere la sterilizzazione di broncoscopi flessibili altamente contaminati. Un secondo fattore, tuttavia, che deve essere considerato è la resistenza intrinseca dei microrganismi. Carson e collaboratori³² ha rivelato che ceppi selvaggi di *Mycobacterium chelonae* sono sopravvissuti a 60 minuti di esposizione al 2% di aldeide glutarica alcalina, nonostante nessun sopravvissuto di ceppi ATCC di *Mycobacterium chelonae* o *Mycobacterium fortuitum* sia stato determinato nei fluidi saggati a 2 minuti di tempo di contatto. Con glutaraldeide allo 0,2% sia i ceppi selvaggi (TM) che ATCC hanno mostrato di sopravvivere dopo 96 ore di esposizione. I microrganismi di *M. chelonae* sono stati riportati come contaminanti intrinseci di valvole cardiache di origine suina trattate e conservate rispettivamente, in 1% e 0,2% di soluzione di glutaraldeide³⁶. Soluzioni disinfettanti usate per trattare materiali e attrezzature per l'uso su pazienti, devono, pertanto, essere accuratamente valutate in termini del loro potenziale per la crescita piuttosto che per l'eliminazione dei contaminanti. Ci sono, infatti, pericoli riguardanti queste valutazioni. Glutaraldeide 0,05% si è dimostrata in vitro inattivare rapidamente *Pseudomonas aeruginosa*, ma la glutaraldeide 2% è risultata inefficace nel disinfettare i nebulizzatori ad ultrasuoni fortemente contaminati con specie di *Pseudomonas*.

7. Dati tossicologici ed impatto ambientale

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

1. chi maneggia la strumentazione;
2. il paziente su cui vengono impiegati gli strumenti trattati.

Nel primo caso, una soluzione di glutaraldeide al 2% è considerata irritante sia per la pelle che per le vie respiratorie e molto irritante per gli occhi. Indossare guanti pesanti e indumenti adatti a proteggere la pelle e il viso. Tenere coperte le soluzioni e usarle in ambienti ben ventilati o sotto cappa di aspirazione

³⁴ Spire et al., Inactivation of lymphadenopathy associated virus by chemical disinfectants. Lancet, II, 899-901 (1984).

³⁵ Scheit A., Persistent contamination of the flexible fiber-bronchoscope following disinfection in aqueous glutaraldehyde. Chest, 78, 352-353 (1980).

³⁶ Laskowski et al., Fastidious mycobacteria grown from porcine prosthetic-heart valve cultures. N. Engl. J. Med., 297, 101-102 (1977).

per evitare l'inalazione protratta dei vapori. I valori di TLV/TWA per la glutaraldeide sono estremamente bassi, 0,05 ppm.

Nel secondo caso, sono state valutate le concentrazioni di glutaraldeide residua in plastiche e gomme dopo trattamento in soluzioni di glutaraldeide. Si è dimostrato che la glutaraldeide assorbita era confinata sulla superficie dei suddetti dispositivi e un solo risciacquo di 2 minuti ne riduceva significativamente la quantità. Dopo ripetuti trattamenti si è osservato, inoltre, un notevole aumento della quantità di glutaraldeide adsorbita dalla gomma naturale. Per questo materiale si raccomanda pertanto trattamenti prolungati di bagno e risciacquo. Stonehill e collaboratori hanno ottenuto, dopo la sperimentazione su topi e ratti, per la glutaraldeide i valori di LD₅₀ indicati nella tabella successiva.

Tabella n. 7: LD₅₀ 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**, 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

N.	Cod. Int.	Imballo Primario	Imballo Secondario
1	04FA0452	Flacone da 1000 ml con tappo a vite e sigillo a ghiera	Scatola da 12 flaconi
2	N.D.	Tanica da 5000 ml con tappo a vite e sigillo a ghiera	Scatola da 4 taniche

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

Conservare il prodotto a temperatura ambiente, in luogo asciutto. Evitare temperature elevate. Durante lo stoccaggio della soluzione la polimerizzazione non avviene. Gli acidi e gli alcali forti catalizzano una polimerizzazione di tipo aldolico della glutaraldeide. 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**. Se la confezione è aperta e chiusa correttamente alla fine di ogni operazione di prelievo, il preparato mantiene inalterate le sue caratteristiche chimico-fisiche e microbiologiche per **90 giorni**.

10. Controlli qualità

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

11. Autorizzazioni e Certificazioni

Certificato  Organismo Notificato n° 0051 – IMQ S.p.A.

Classe del Dispositivo Medico	Classificazione CND
Ib	

12. Fabbricante

Lombarda H S.r.l.

Loc. Faustina

20080 Albairate (MI) – Italy

INFORMAZIONI RISERVATE AGLI OPERATORI SANITARI E UTILIZZATORI PROFESSIONALI