

Soluzioni concentrate per emodialisi: normativa vigente, processo produttivo e di controllo qualità

L. Ravizza, N. Pernigo, C. Cavallini, R. Rizzi

SIFRA S.p.A. - Isola Scala, Verona

Normativa Vigente (F.N. del 1988 della F.U. IX Ed.)

La soluzione

Le soluzioni per emodialisi sono soluzioni concentrate di elettroliti che, dopo opportuna diluizione, risultano simili, per composizione elettrolitica, a un liquido extracellulare normale.

Considerati i grandi volumi di soluzione utilizzati nel corso di un trattamento dialitico extracorporeo, le soluzioni per emodialisi (dialisato) sono generalmente preparate diluendo "ex tempore" una soluzione concentrata con acqua di

qualità appropriata mediante appositi preparatori automatici.

Durante la seduta emodialitica queste soluzioni, passando attraverso il compartimento del dialisato del filtro, rimangono in contatto con il sangue del paziente che passa attraverso il compartimento ematico dello stesso filtro; la soluzione e il sangue sono separati da una membrana semipermeabile che consente lo scambio di sostanze di medio-basso peso molecolare dalla soluzione dializzante al sangue e viceversa.

In questo modo il processo di depurazione del sangue avviene per circolazione extracorporea di durata variabile.

La preparazione delle soluzioni concentrate si effettua usando ma-

terie prime e una tecnica di processo che consentano di ottenere soluzioni la cui contaminazione batterica sia la più bassa possibile. Le soluzioni concentrate devono essere poste in contenitori ermeticamente chiusi con chiusura inviolabile di vetro o di materiale plastico o di qualsiasi altro materiale appropriato (1).

Tali soluzioni devono essere conservate in condizioni che garantiscano il mantenimento del basso livello di contaminazione batterica e, durante la diluizione e l'impiego, devono essere prese precauzioni per evitare ulteriori contaminazioni microbiche.

Le formule delle soluzioni concentrate per emodialisi possono essere numerose, di composizione varia-

bile e con rapporti di diluizione differenti; esse, dopo diluizione fino al volume indicato, hanno una concentrazione in ioni per litro compresa solitamente negli intervalli seguenti:

Na⁺ da 130 mEq/L (mMol/L) a 140 mEq/L (mMol/L)

K⁺ da 0 mEq/L (mMol/L) a 3 mEq/L (mMol/L)

Ca⁺⁺ da 2 mEq/L (1 mMol/L) a 4 mEq/L (2 mMol/L)

Mg⁺⁺ da 0.5 mEq/L (0.25 mMol/L) a 2 mEq/L (1 mMol/L)

Acetati, Lattati da 32 mEq/L (mMol/L) a 40 mEq/L (mMol/L)

Cloruri da 95 mEq/L (mMol/L) a 110 mEq/L (mMol/L).

Il glucosio può far parte dei componenti della soluzione; lo ione bicarbonato quando è presente si parallela come intervallo di concentrazione a quello riportato per gli acetati e i lattati.

Di seguito sono elencate le metodiche analitiche e i limiti di tolleranza della concentrazione rispetto a quanto dichiarato in etichetta per i singoli componenti della soluzione. Il contenuto della soluzione dell'unità farmaceutica deve avere come minimo il volume nominale indicato sull'etichetta e al massimo un 4% in più dello stesso.

In alcune circostanze cliniche può esistere la necessità di utilizzare so-



Fig. 1 - Controllo qualità biologico.

luzioni concentrate sterili e apirogene.

Se l'etichetta indica che la soluzione concentrata è sterile e/o apirogena la F.U. prevede saggi specifici.

Per la prova di sterilità si adotta la tecnica di filtrazione su membrana e successivo trasferimento della membrana su opportuni terreni di coltura (Fig. 1).

Il risultato di sterilità si ottiene attraverso verifica di non crescita di inquinanti nei terreni coltivati alla

temperatura prescritta per il tempo indicato.

Per quanto riguarda il saggio di assenza di pirogeni, si deve diluire la soluzione concentrata in esame con acqua per preparazioni iniettabili, fino ad ottenere la concentrazione prevista per l'impiego.

Si iniettano quindi su coniglio 10 ml della diluizione per kg di peso corporeo e si verifica successivamente l'andamento della temperatura corporea.

Eventuali rialzi termici sono da collegare alla presenza di sostanze pirogene nella soluzione.

È possibile sostituire questo saggio biologico con un saggio enzimatico per la ricerca delle endotossine batteriche.

Le endotossine batteriche sono porzioni molecolari (lipopolisaccaridi) di costituenti della parete cellulare di batteri Gram-negativi.

Il saggio alternativo sopra menzionato è il LAL test (Limulus Amebocyte Lisate).

Esso è basato sulla particolare pro-

COMPONENTE	ANALISI (F.U.)	LIMITI
Sodio (mMol/L)	Spettrofotometria in assorbimento atomico	± 2.5 %
Potassio (mMol/L)	in assorbimento atomico	± 5 %
Calcio (mMol/L)	in assorbimento atomico	± 5 %
Magnesio (mMol/L)	in assorbimento atomico	± 5 %
Sodio Acetato x 3H ₂ O (g/L)	Determinazione in ambiente anidro	± 5 %
Cloruri otali (g/T)	Determinazione per via argentometrica	± 5 %
Glucosio	Titolazione con blu di metilene	± 5 %
Alocomposti basso-bollenti	Gas-cromatografia con spazio di testa	30 p.p.b. totali
Alluminio	Spettrofotometria in assorbimento atomico	100 p.p.b.

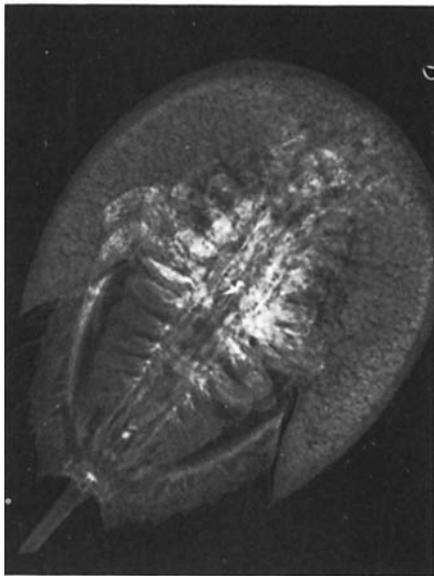


Fig. 2 - Radiografia del *Limulus Polyphemus*.

prietà di alcune proteine presenti negli amebociti dell'emolinfa del *Limulus Polyphemus* (Fig. 2) di coagulare in presenza di endotossine.

Questo saggio è caratterizzato da reazioni biochimiche a catena che avvengono in presenza di endotossine durante due fasi distinte:

- 1) attivazione del proenzima del LAL ad enzima attivo per opera della endotossina (in presenza di ioni Ca^{++} e Mg^{++});
- 2) azione dell'enzima attivo sulla proteina coagulabile.

La mancata formazione del coagulo indica assenza di endotossine.

Recentemente la proteina coagulabile della seconda fase del LAL test è stata sostituita con un substrato cromogenico che dà una colorazione gialla la cui intensità, letta allo spettrofotometro, è proporzionale in modo lineare alla concentrazione dell'endotossina presente.

Il limite di endotossina ammesso dall'F.U. è di 0.5 U.E./ml.

Il contenitore

Nel contesto dell'utilizzo clinico di tali soluzioni concentrate, assume

grande importanza non solo la purezza dei componenti della soluzione, ma anche l'inerzia chimica del contenitore che deve garantire il mantenimento delle proprietà chimico-biologiche del prodotto finito. È possibile utilizzare contenitori di vetro o di materiale plastico.

È ovvio che anche se la F.U. consente l'uso del vetro, nella pratica comune ciò non è attuabile considerando i grandi volumi.

I materiali plastici destinati alla produzione di contenitori per soluzioni concentrate per emodialisi sono regolamentati da normative specifiche pubblicate sulla F.U. IX ai capitoli "Contenitori di plastica per uso farmaceutico" e "Contenitori di plastica per soluzioni perfusionali" (2).

In dette normative sono elencati: i tipi di materiali plastici (polimeri), gli additivi (sostanze aggiunte per modificare o conferire speciali proprietà al polimero) e i test chimici, fisici e biologici con rispettivi limiti di accettazione.

I contenitori in materiale plastico per uso perfunzionale sono considerati nella normativa ufficiale corrente presidi medico-chirurgici e sono quindi soggetti a registrazione da parte del Ministero della Sanità.

I materiali plastici utilizzati (polimeri), sono prodotti sintetici costituiti da carbonio combinato con idrogeno ed eventualmente con azoto, ossigeno e cloro; normalmente non sono usati puri ma addizionati con sostanze organiche ed inorganiche di diversa tipologia che ne consentono l'impiego industriale nel campo specifico.

I polimeri che interessano il campo farmaceutico appartengono alla classe delle "termoplastiche", materiali cioè che possono essere lavorati a caldo, perché fluidificano e induriscono per raffreddamento.

L'etichetta

Secondo la normativa vigente l'etichetta deve indicare:

- la formula della soluzione concentrata espressa in g/L;
- il volume della soluzione nel contenitore;
- se la soluzione è sterile e/o apirogena;
- le condizioni di conservazione;
- l'avvertenza che la soluzione concentrata deve essere diluita al momento dell'uso con acqua di qualità appropriata;
- il rapporto di diluizione da usare;
- l'avvertenza che la quantità da utilizzare deve essere misurata esattamente;
- la formula in ioni della soluzione dopo la diluizione in mMol/L;
- lotto, data di preparazione e data di scadenza.

Stoccaggio

Le soluzioni concentrate, dopo essere state confezionate, devono essere conservate in luoghi adatti e protetti dall'azione di agenti esterni, quali il calore, gli sbalzi di temperatura, le radiazioni ultraviolette e la luce diretta che ne possono modificare le proprietà d'origine.

In particolare per le soluzioni concentrate contenenti glucosio, queste attenzioni devono essere maggiori soprattutto per le temperature superiori ai 30°C perché possono causare un ingiallimento anche intenso.

Procedure per la produzione e il controllo di soluzioni concentrate per emodialisi

In Tabella I è riportato il flow sheet di lavorazione generale per le soluzioni concentrate per emodialisi.

- 1) La prima fase consiste nel prelievo a magazzino delle materie prime dopo che la loro idoneità è stata

accertata mediante opportune analisi del Controllo Qualità.

2) L'operazione di pesatura avviene mediante procedure standardizzate e nelle proporzioni previste dalla formulazione della soluzione concentrata richiesta.

3) L'acqua utilizzata per la preparazione delle soluzioni concentrate deve essere stata approvata mediante analisi del Controllo Qualità.

4-5) La soluzione sfusa viene preparata in contenitori di grandi dimensioni mediante aggiunta all'acqua p.p.i. delle quantità previste di sali. Tale soluzione è quindi sottoposta a filtrazione.

6) La soluzione sfusa viene sottoposta a infflaconamento.

7-8) Prelievo a magazzino delle etichette e del materiale di confezionamento ed imballaggio (cartoni, nastro adesivo ecc.).

9-10) Fasi di etichettatura e timbratura dei flaconi (n. di lotto, data, preparazione e scadenza); imballaggio dei flaconi nei cartoni e pallettizzazione e stoccaggio del materiale a magazzino prodotto finito.

Il prodotto finito viene poi sottoposto ai prelievi dei campioni per essere approvato dal Controllo Qualità.

In Tabella II è riportato il flow-sheet dei controlli di qualità generali per le soluzioni concentrate per emodialisi.

Di seguito la relativa descrizione:

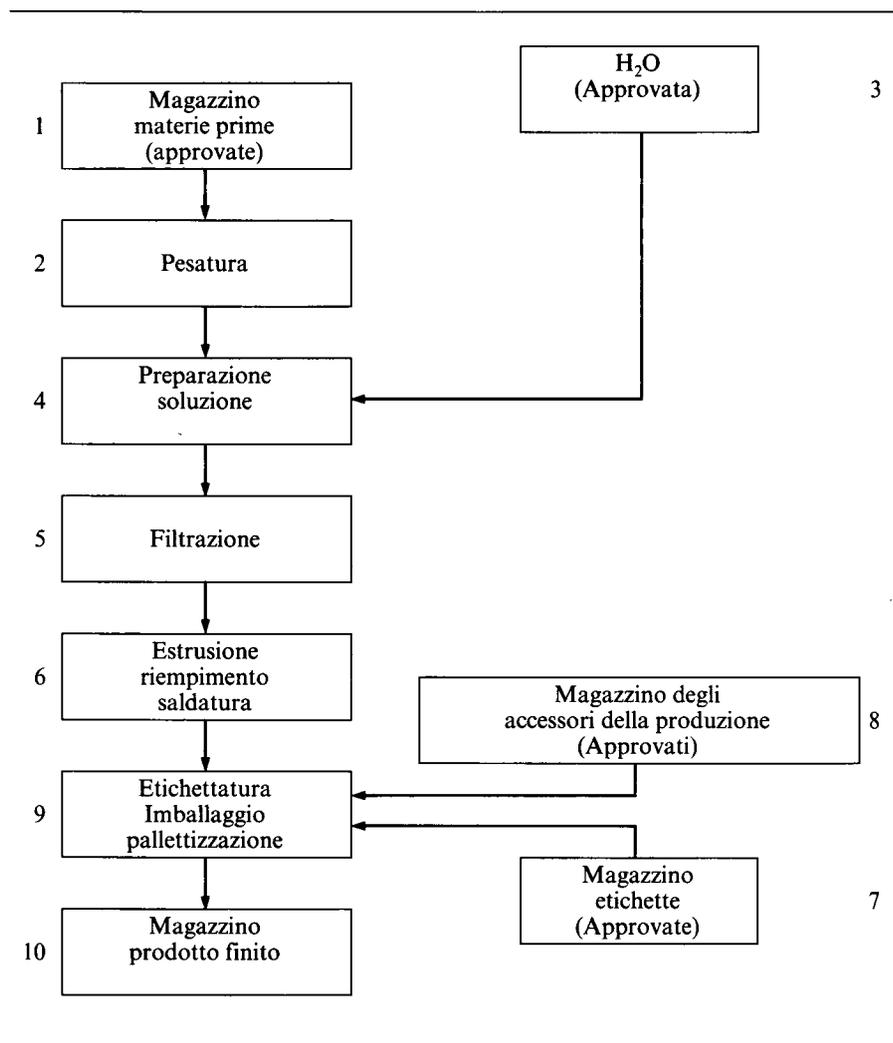
1A) Analisi chimiche e tecnologiche sui prodotti accessori:

- colle;
- cartoni;
- nastri;
- film.

1B) Controlli di conformità delle etichette:

- 1B1 - procedura per allestimento delle etichette;
- 1B2 - controlli di conformità

TAB. I - FLOW SHEET DI LAVORAZIONE



da master etichette e loro disponibilità a magazzino prima dell'avvio della produzione.

1C) Analisi chimiche e biologiche (LAL test, carica microbica totale, LAL cromogenico) delle acque prodotte:

- a) acqua di pozzo;
- b) acqua demineralizzata.

1D) Analisi chimiche e biologiche (LAL test) delle materie prime.

1E) Analisi chimiche e biologiche del materiale di confezionamento.

2) Convalide chimiche:

- impianti linee di produzione (dissolvente, tubature, macchine di riempimento).

3) Analisi chimiche sulla soluzione sfusa.

4) Analisi chimiche sulla soluzione di avvinamento.

5) Analisi chimiche del prodotto in corso di riempimento.

6) Controlli di:

- etichettatura;
- imballaggio.

7) Analisi del prodotto finito (etichettato e imballato):

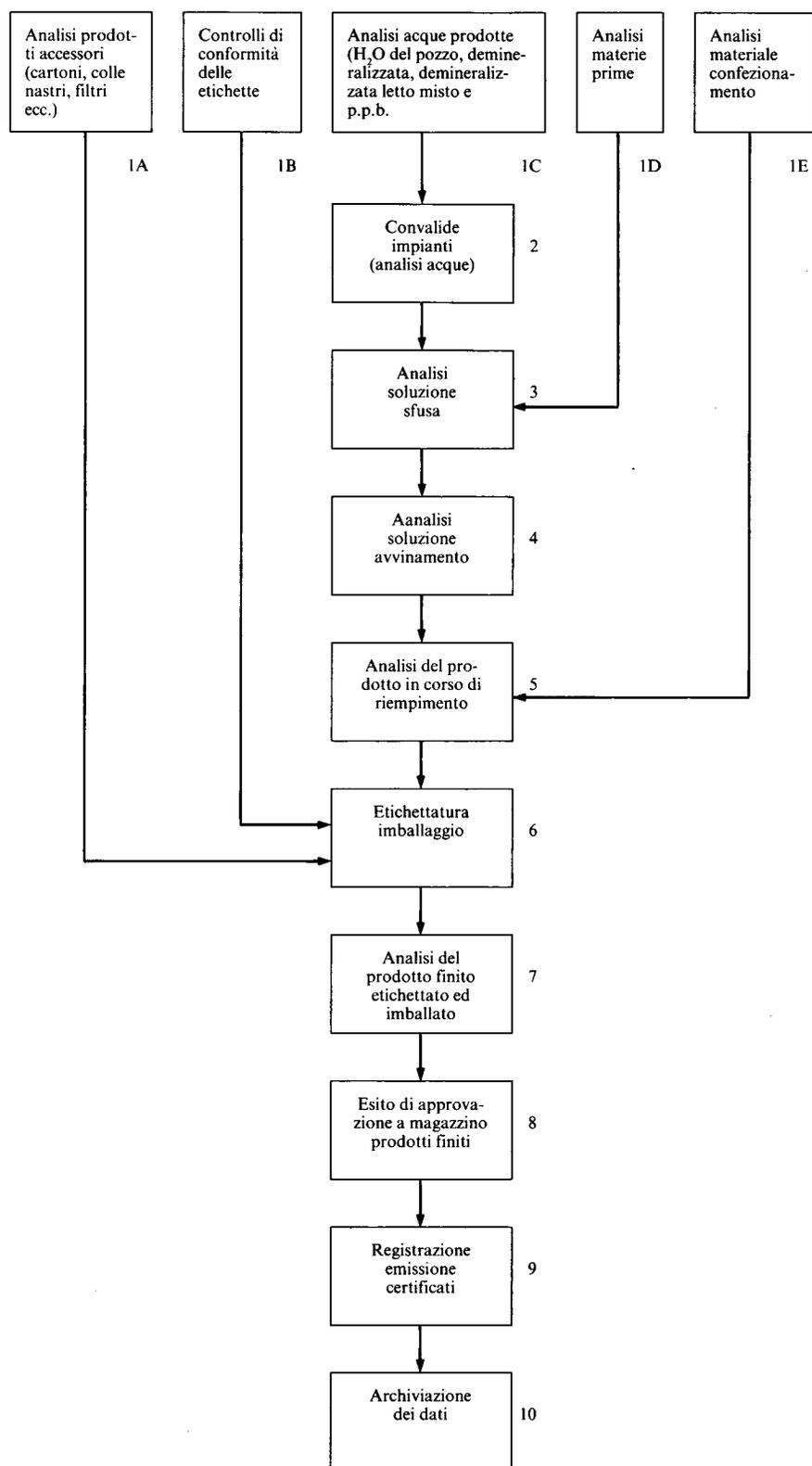
- analisi chimiche e di confezionamento.

8) Comunicazione "esito" del prodotto finito al magazzino.

9) Registrazione dei dati ed emissione del certificato d'analisi.

10) Archiviazione dei risultati ana-

TAB. II - FLOW SHEET DEI CONTROLLI DI QUALITÀ



litici e di tutta la documentazione di produzione.

Procedura di produzione e di controllo di soluzione concentrata "tipo" per emodialisi SIFRA

La produzione è suddivisa in due fasi:

- 1) preparazione dello sfuso;
- 2) inflaconamento (prodotto finito).

Preparazione dello sfuso

Le materie prime possono essere usate solo se:

- 1) Le singole confezioni sono state "approvate" mediante analisi dal Controllo Qualità (Fig. 3). Esse vengono analizzate secondo F.U. IX Ed., inoltre vengono determinati con spettrofotometria ad assorbimento atomico i seguenti valori: Alluminio (limiti interni da 300 a 200 p.p.b.), Cromo (limiti interni da 10 a 20 p.p.b.), Ferro (limite interno 200 p.p.b.).
- 2) L'acqua p.p.i. è stata "approvata" dal laboratorio chimico del Controllo Qualità. Essa deve ri-



Fig. 3 - Controllo qualità chimico del materiale plastico.



Fig. 4 - Spettrofotometro.

spondere ai requisiti prescritti dalla monografia "Acqua per preparazioni iniettabili" della F.U. IX Ed. (3); in particolare deve essere accertato che i valori di alluminio, cromo, ferro e piombo, determinati con spettrofotometria ad assorbimento atomico (Fig. 4) rientrino nei limiti di accettabilità interni (3 p.p.b.). Si raccoglie l'acqua p.p.i. negli appositi dissolutori in acciaio inox,

muniti di sistema di riscaldamento mediante vapore circolante in camicia esterna e sistema di agitazione della soluzione, si introducono i sali nell'ordine e nei quantitativi previsti dal metodo, si agita per 10 minuti e si porta a volume con acqua p.p.i.

Si preleva un campione per l'analisi e, ottenuta l'approvazione del Controllo Qualità, si passa la soluzione all'inflaconamento attraverso



Fig. 5 - Produzione dei flaconi.

so un sistema di polmoni di alimentazione e siringhe riempitrici in vetro neutro.

In questa fase la soluzione è sottoposta a filtrazione mediante un sistema costituito da due prefiltri da 20 micron e da un filtro da 1 micron o da 0.22 micron se si tratta di soluzione concentrata basica per bicarbonato dialisi.

Inflaconamento

Esso avviene in contenitori in polietilene che vengono preparati per estrusione e stampaggio nello stesso momento in cui vengono riempiti (in fasi successive senza interruzioni di continuità).

La chiusura ermetica avviene contemporaneamente per termosaldatura (Fig. 5).

La perfetta pulizia delle apparecchiature che entrano in contatto con la soluzione viene mantenuta mediante lavaggi giornalieri seguendo un dettagliato procedimento prescritto dal metodo di convalida delle apparecchiature.

In linea continua con le operazioni di inflaconamento, i contenitori vengono sottoposti ad etichettatura e confezionamento (Fig. 6).

Nel corso del riempimento dei flaconi si eseguono le seguenti determinazioni:

- a) all'inizio: analisi della concentrazione di sodio e potassio (Fig. 7);
- b) ogni ora: analisi della concentrazione di sodio e potassio;
- c) peso;
- d) peso specifico;

Sono prescritte delle analisi di determinazione sul prodotto finito che prevedono, oltre a quelle riportate nella Tabella III, anche:

- identificazione dell'etichetta;
- concentrazione dell'alluminio (100 p.p.b. limite F.U.) (Fig. 8);

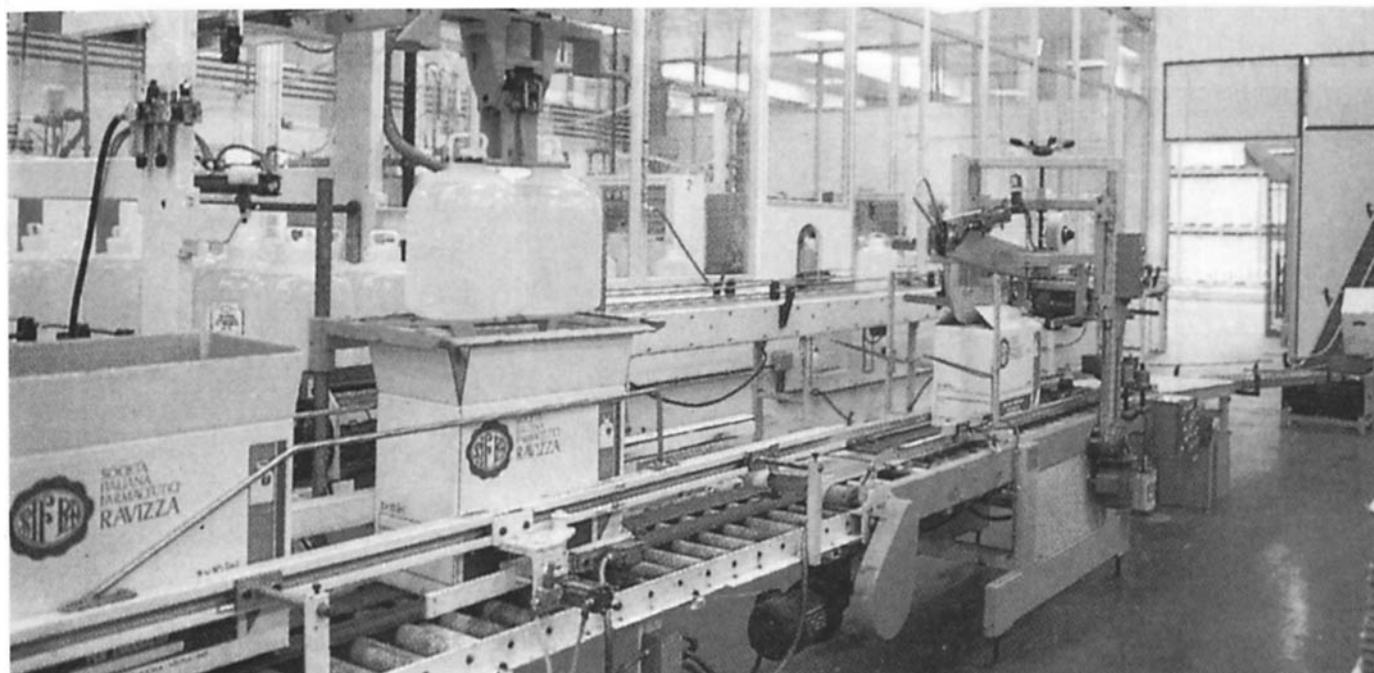


Fig. 6 - Confezionamento dei flaconi.

TAB. III - DETERMINAZIONI SUL PRODOTTO SFUSO

CERCATO	DESCRIZIONE	LIMITI OPERATIVI INTERNI	LIMITI F.U.
Sodio (mmol/L)	Determinazione mediante spettrofotometria in assorbimento atomico	± 2%	± 2,5%
Potassio (mmol/L)	Determinazione mediante spettrofotometria di assorbimento atomico	± 2,5%	± 5%
Calcio (mmol/L)	Determinazione mediante spettrofotometria di assorbimento atomico	± 3%	± 5%
Magnesio (mmol/L)	Determinazione mediante spettrofotometria di assorbimento atomico	± 3%	± 5%
Sodio Acetato X 3H ₂ O (g/L)	Determinazione in ambiente anidro	± 3%	± 5%
Cloruri totali (g/L)	Determinazione per via argentometrica	± 2,5%	± 5%
pH	Per via potenziometrica	± 7 - 7.4	-
Alocomposti bassobol-lenti	Gascromatografia a cattura di elettroni e campionatore a spazio di testa Perkin ELMER	3 p.p.b. (totali)	30 p.p.b. (totali)
Conducibilità specifica	eseguita sulla soluzione diluita	13 ÷ 14 ms/ml	non previsto



Fig. 7 - Controllo qualità chimico.

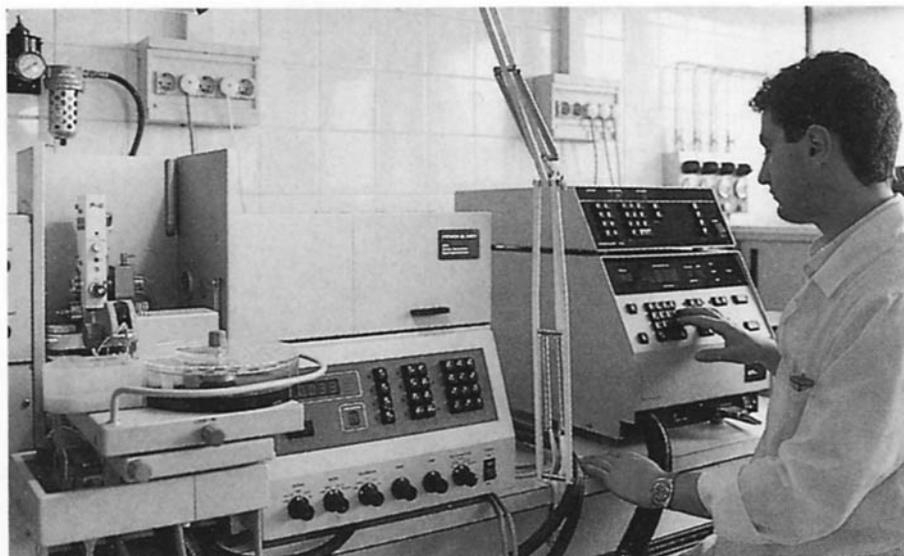


Fig. 8 - Spettrofotometro impiegato per la determinazione dell'alluminio.

TAB. IV - DETERMINAZIONE DEI COMPOSTI ALOGENATI ORGANICI BASSO BOLLENTI ESEGUITA CON STRUMENTAZIONE PERKIN-ELMER COL METODO GRASCROMATOGRAFICO A CATTURA DI ELETTRONI E CAMPIONATORE A SPAZIO DI TESTA

1) SAGGI CHIMICI

Determinazioni		Esiti	Tolleranze		Val. di etichet. e valori limite
			min.	max.	
			Limiti di rilevabilità		
A - <i>Sull'acqua utilizzata</i>					
triclorometano	UG/L	< L.R.	0.100		
Tricloroetano	UG/L	< L.R.	0.100		
Tetracloruro di carbonio	UG/L	< L.R.	0.050		
Tricloroetilene	UG/L	< L.R.	0.200		
Tetracloroetilene	UG/L	< L.R.	0.100		
Diclorobromometano	UG/L	< L.R.	0.050		
Clorodibromometano	UG/L	< L.R.	0.100		
B - <i>Sul prodotto finito</i>					
triclorometano	UG/L	0.620	0.100		
Tricloroetano	UG/L	0.150	0.100		
Tetracloruro di carbonio	UG/L	< L.R.	0.050		
Tricloroetilene	UG/L	< L.R.	0.200		
Tetracloroetilene	UG/L	< L.R.	0.100		
Diclorobromometano	UG/L	< L.R.	0.050		
Clorodibromometano	UG/L	< L.R.	0.100		
Totali	UG/L	0.770			30

Conclusione: il prodotto è conforme alle norme ufficiali vigenti

* Riportate nelle ministeriali n. 800.8/90.32/37008 e successivo telegramma prot. n. 800.7/1.140 del Ministero della Sanità

** Dal 07/06/89 aggiornate secondo ministeriale n. 800.8/90.32/39836-1 del 09/05/89 e circolare n. 10 del 12/05/89 del Ministero della Sanità

TAB. V - SOLUZIONE CONCENTRATA PER EMODIALISI

1) SAGGI CHIMICI

Determinazioni		Esiti	Tolleranze		Val. di etichet. e valori limite
			min.	max.	
<i>Soluzione concentrata</i>					
Calcio cloruro biidrato	(g/L)	9.000	8.550	9.450	9.000
Magnesio cloruro esaidrato	(g/L)	5.400	5.073	5.607	5.340
Sodio acetato triidrato	(g/L)	191.000	180.985	200.035	190.510
Glucosio	(g/L)	70.000	66.500	73.500	70.000
Cloruri totali	(g/L)	133.000	126.122	139.398	132.760
Sodio totale	(g/L)	111.500	109.883	115.517	112.700
Potassio	(g/L)	2.780	2.603	2.877	2.740
Calcio	(g/L)	2.460	2.328	2.572	2.450
Magnesio	(g/L)	0.640	0.608	0.672	0.640
pH		7.000			
Alluminio	(g/L)	< V.L.			100.000
Volume estraibile	(L)	10.020			10.000
<i>Dopo diluizione (1:35)</i>					
Sodio totale	(mMol/L)	138.500			140.000
Potassio	(mMol/L)	1.980			2.000
Calcio	(mMol/L)	1.750			1.750
Magnesio	(mMol/L)	0.750			0.750
Conducibilità Specif.	(ms/cm)	13.800			
Osmolarità teorica	(mosm/L)				302.600

Conclusione: il prodotto è conforme alle norme ufficiali vigenti

(Gli esiti sono i valori medi derivanti dalle determinazioni analitiche, tutte rientranti nelle tolleranze, effettuate su un campione statistico del lotto)

– alocomposti 30 p.p.b. (limite F.U.);
– peso.
Le Tabelle IV e V riportano i dati

presenti sui certificati di analisi.
Il prodotto finale, positivo risultato di una attenta applicazione delle Norme di Buona Fabbricazione as-

sociata a un sistema produttivo originale e unico, si colloca ai più alti livelli qualitativi del mercato italiano e internazionale.

Bibliografia

1. F.U. IX Edizione: Soluzioni per emodialisi 1985, pag. 1575 e seguenti; I Supplemento 1988 pag. 438 e II Supplemento 1989 pag. 33.
2. F.U. IX Edizione: "Contenito-

- ri in plastica per uso farmaceutico e "Contenitori di plastica per soluzioni perfusionali".
3. F.U. IX Edizione: Acqua per preparazioni iniettabili 1989; II: 51-2. I Supplemento 1988 e

II Aggiornamento della F.U. IX Edizione, D.M. 27/5/1989 (G.U. n. 61 pag. 31 del 19/8/1989) per gli Alocomposti.

ABBONATEVI AI GIORNALI WICHTIG

- ★ **GIORNALE ITALIANO DI NEFROLOGIA** - 4 numeri/anno
Organo Ufficiale della Società Italiana di Nefrologia
Invio gratuito ai Soci - £ 100.000/anno per i non soci

- ★ **ITALIAN JOURNAL OF MINERAL & ELECTROLYTE METABOLISM**
Organo Ufficiale della Società Italiana di Metabolismo Minerale
4 numeri/anno - Invio gratuito ai Soci SIMM - £ 100.000/anno per i non soci

- ★ **RIVISTA ITALIANA DI NUTRIZIONE PARENTERALE ED ENTERALE**
Organo Ufficiale della Società Italiana di Nutrizione SINPE-GASAPE
3 numeri/anno - Invio gratuito ai Soci SINPE - £ 80.000/anno per i non soci

- ★ **GIORNALE DI TECNICHE NEFROLOGICHE & DIALITICHE**
4 numeri/anno - Abbonamento per l'Italia £ 80.000

- ★ **THE INTERNATIONAL JOURNAL OF ARTIFICIAL ORGANS**
12 numeri/anno - Abbonamento per l'Italia £ 300.000

- ★ **THE INTERNATIONAL JOURNAL OF BIOLOGICAL MARKERS**
4 numeri/anno - Abbonamento per l'Italia £ 120.000

- ★ **JOURNAL OF BIOLOGICAL REGULATORS AND HOMEOSTATIC AGENTS**
4 numeri/anno - Abbonamento per l'Italia £ 120.000

Richiedete il nuovo catalogo a colori delle nostre pubblicazioni

inviate l'ordine e il vostro assegno a

WICHTIG EDITORE, Via Friuli 72, 74 - 20135 Milano

