

Il bicarbonato concentrato sterile: soluzione di un problema

In questi ultimi anni le soluzioni di bicarbonato hanno assunto un'importanza sempre maggiore nella tecnica dialitica forti del fatto che il bicarbonato è il principale sistema tampone del sangue.

Al bicarbonato concentrato sono però associate alcune problematiche quali:

- instabilità nel tempo
- contaminazione batterica causa di bassa osmolarità ($\pm 1800/2600$ mosm/L) e pH leggermente alcalino.

In letteratura sono presenti parecchi studi (confermati anche da nostri dati) che dimostrano un aumento di carica batterica nel tempo collegata ad un aumento del contenuto endotossinico (Figg. 1, 2, 3) con la conseguente possibilità di passaggio nel circuito dialitico di frazioni batteriche (back filtration) in grado di stimolare il sistema monocita-macrofagico del paziente.

Dopo anni di studi, ricerche, investimenti e risorse umane, la Bieffe Medital ha risolto i problemi legati a questo genere di soluzioni proponendo il concentrato sterile in Clear-Flex agendo sul contenitore e sulla tecnica preparativa della soluzione.

Il contenitore

La sacca Clear Flex è un laminato a triplo strato avente la seguente composizione:

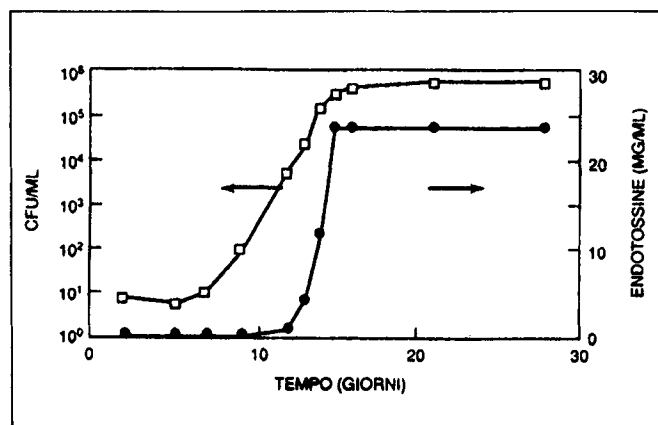


Fig. 1 - Contaminazione batterica ed endotossinica in soluzioni concentrate di bicarbonato.

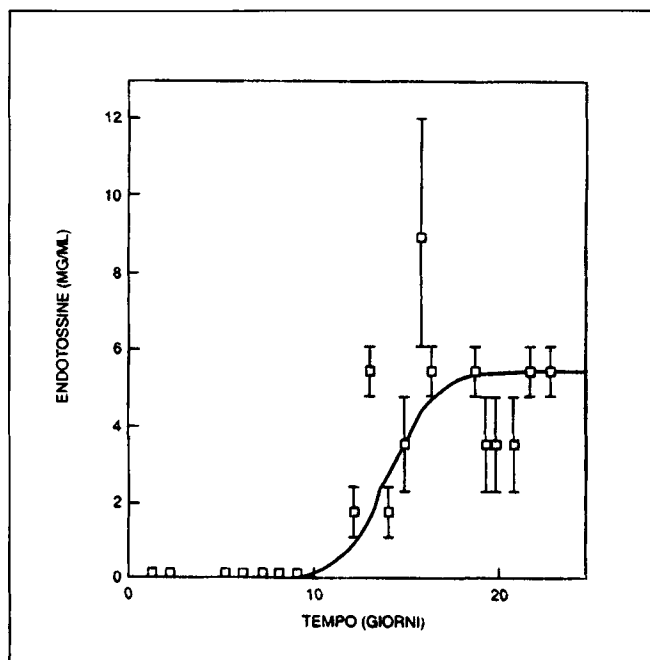


Fig. 2 - Contaminazione endotossinica di soluzioni bicarbonate concentrate in fustini.

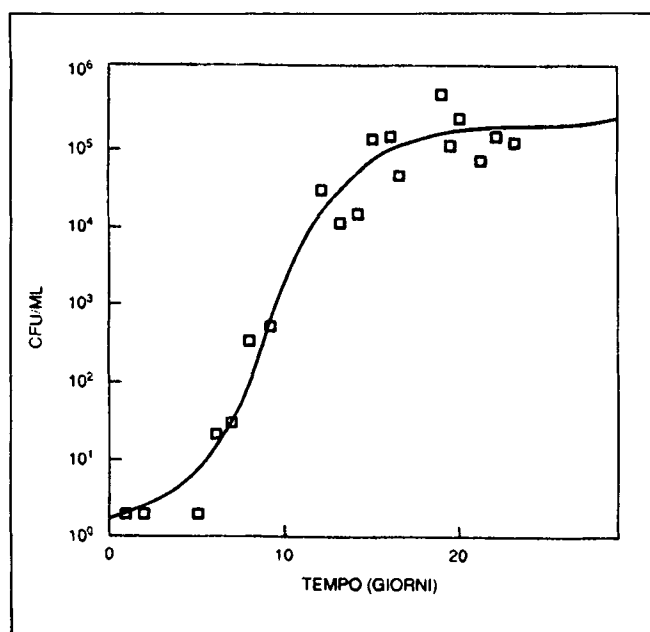


Fig. 3 - Contaminazione batterica di soluzioni bicarbonate concentrate in fustini.

strato interno - polietilene
strato intermedio - nylon
strato esterno - polipropilene

Ogni strato contribuisce a fornire al contenitore specifiche caratteristiche indispensabili ad un contenitore ideale per fluidi di uso medicale.

Polietilene è l'unico materiale a diretto contatto con la soluzione ed è notoriamente un polimero atossico. Nylon è un eccellente barriera ai gas e fornisce al contenitore una elevata resistenza meccanica.

Polipropilene riduce drasticamente la permeabilità al vapor d'acqua. Grazie alla sua composizione il Clear Flex è:

- 1) conforme a tutti i test richiesti dalle varie farmacopee;
- 2) esente da plastificanti, quindi assenza di migrazione di additivi entro la soluzione;
- 3) perfetta trasparenza;
- 4) resistenza termica che consente una sterilizzazione a 121° C;
- 5) bassa permeabilità al vapor d'acqua, che permette una validità prolungata nel tempo;
- 6) completa collabilità, che permette la somministrazione dell'intero contenuto (a circuito chiuso);

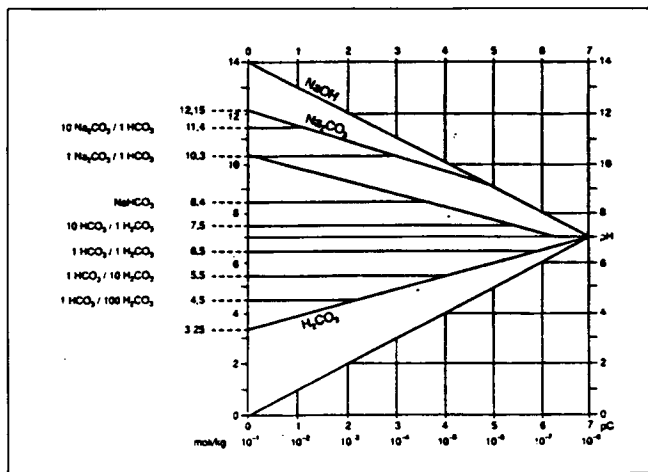


Fig. A - Diagramma di Porlezza del Sistema $\text{Na}_2\text{CO}_3\text{-H}_2\text{O-CO}_2$.

Il simbolo pC indica il logaritmo della concentrazione delle soluzioni in mol/kg.

Si vede che le soluzioni di bicarbonato hanno un pH pari a 8,4 che rimane costante fino alla concentrazione di circa 1 millimole/kg e poi scende gradatamente verso la neutralità a concentrazioni inferiori. Si vedono anche i pH 10,3 e 6,5 corrispondenti rispettivamente a soluzioni equimolari di carbonato e bicarbonato e di acido carbonico e bicarbonato.

- 7) nessun contatto diretto della soluzione con il materiale elastomero della valvola di prelievo;
- 8) bassa permeabilità ai gas e, conseguentemente, una più alta compatibilità con soluzioni parenterali ossidabili;
- 9) basso assorbimento dei farmaci aggiunti;
- 10) basso peso e volume per facilitare trasporto e immagazzinamento;
- 11) resistenza meccanica ottima;
- 12) facile ed ecologica eliminazione del contenitore vuoto.

La soluzione

Le soluzioni di bicarbonato sono instabili: in presenza di tracce di ioni quali calcio e magnesio danno origine a composti a basso prodotto di solubilità quali i carbonati che precipitano.

Tale equilibrio è influenzato: dalla concentrazione del bicarbonato, dal pH, dalla temperatura della soluzione e dalla permeabilità all'ossigeno del contenitore.

Riportiamo qui di seguito il flow sheet generale di produzione per le soluzioni concentrate per emodialisi adottato dalla Bieffe Medital.

Fase 0 - Linea di produzione

Le soluzioni sono preparate in recipienti di acciaio inossidabile (AISI 316). I tubi di collegamento sono di acciaio inossidabile (AISI 316). Tutto il sistema prima dell'uso è accuratamente pulito e sanitzizzato.

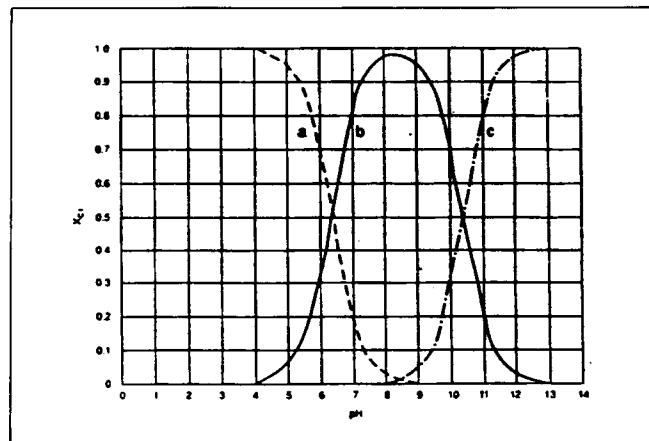


Fig. B - Curve delle frazioni mol. (X_{ci}) del carbonio inorganico totale presenti nelle diverse forme in funzione del pH della soluzione a 25°C.

a: acido carbonico; b: bicarbonati; c: carbonati.

Locali:

Ogni fase del processo è realizzata in locali chiusi e alimentati in sovrappressione con aria filtrata e controllata.

Ogni movimento di materiale e di personale in queste aree è realizzato secondo le norme di buona fabbricazione nell'intento di diminuire al massimo ogni rischio di contaminazione.

Fase 1 - Solubilizzazione

Tutti i prodotti costituenti la formula di preparazione ad eccezione dell'acqua distillata, sono trasferiti nel locale di pesatura in contenitori adatti allo scopo e in quantità necessaria.

La pesatura e il travaso delle polveri viene eseguito con cautela e in modo da ridurre al minimo il rischio di contaminazione.

Per questo scopo il locale è dotato di un filtro aria H.E.P.A. che assicura al locale una contaminazione particellare non superiore a quella prevista dalla classe 100.000 (100.000 particelle per piede cubico = 0.028317 m³). La quantità di ogni costituente della formula di preparazione, utilizzata nel lotto di produzione, viene annotata sul modulo prescritto, allegato alla documentazione di lotto insieme ad altri dati relativi alla materia prima (numero d'analisi del controllo qualità dal quale si può risalire in ogni momento al numero di protocollo di arrivo, fornitore, lotto fornitore ecc.).

La quantità di ogni componente, esattamente pesata, viene trasferita al locale adiacente e solubilizzata in acqua distillata per preparazioni iniettabili di recente produzione e con aggiunta di una quantità fissa di CO₂, fatta gorgogliare nel tank di preparazione.

Dopo lenta agitazione fino a soluzione omogenea, il Controllo Qualità ne preleva un campione, lo analizza e quindi autorizza la successiva fase di filtrazione.

Fase 2 - Filtrazione

La soluzione viene pre-filtrata mediante filtri con diametro dei pori di 1.2 µ.

Per la filtrazione viene utilizzato un filtro finale di 0.45 micron. L'integrità del filtro viene controllata all'inizio e alla fine della fase.

Fase 3 - Trasferimento della soluzione

La soluzione dopo filtrazione viene convogliata

direttamente alle macchine di riempimento, situate nel locale adiacente (di classe 10.000). Durante tutta la fase di riempimento l'aria residua della sacca viene sostituita da CO₂.

Fase 4 - Preparazione del film

Il processo di formatura della sacca avviene contemporaneamente al riempimento della stessa, nella macchina di ripartizione Clear-Flex.

Nella sezione di ingresso, il film pre-stampato viene lavato con un sistema validato che consente di eliminare ogni contaminazione batterica e particellare.

Successivamente il film entra nella macchina Clear-Flex dove viene asciugato con aria filtrata (filtro assoluto classe 100) e quindi viene piegato per la formatura della sacca.

Fase 5 - Riempimento

Dopo saldatura della valvola, stampa del numero di lotto (data di preparazione e lotto) e della data di scadenza, si ha il riempimento della sacca e la saldatura finale.

Tutte queste operazioni vengono eseguite automaticamente senza intervento di operatori in classe 100.

Fase 6 - Contenitore secondario

Dopo la fase di riempimento la sacca così preparata (contenitore primario) viene trasferita con nastro trasportatore alla macchina confezionatrice che provvede ad applicare sottovuoto un secondo involucro plastico (contenitore secondario).

A questo punto il prodotto esce dal locale di riempimento e viene avviato in automatico, mediante carrelli, alla sterilizzazione.

Fase 7 - Sterilizzazione

La sterilizzazione avviene in un locale adiacente. Il processo di sterilizzazione è programmato per ogni tipo di soluzione, capacità e contenitore.

Le temperature e le pressioni di esercizio sono monitorate per tutto il tempo di sterilizzazione, e un computer rileva i dati da 8 termocoppie.

Fase 8 - Quarantena intermedia

Dopo la sterilizzazione il prodotto è posto in quarantena, al fine di evidenziare eventuali micropredite.

Fase 9 - Confezionamento

Il prodotto viene controllato visivamente e avviato al confezionamento, dove viene imballato, etichettato secondo quanto previsto in commessa di produzione.

Fase 10 - Deposito

Prima di essere trasferito al magazzino spedizioni, il prodotto finito sosta nella zona quarantena in attesa che il Controllo Qualità, eseguite tutte le analisi previste dalle relative procedure, dia l'approvazione.

Conclusioni

La Bieffe Medital ha raggiunto l'obiettivo di produrre sacche sterili di bicarbonato associando a tecniche produttive d'avanguardia l'utilizzo di un contenitore innovativo quale il Clear Flex dotato di bassa permeabilità al vapor d'acqua e ai gas, caratterizzato dall'assenza di cessioni quali Ca^{++} , Mg^{++} e plastificanti ottenendo quindi un prodotto di elevata qualità.

G. Osmetti

Bieffe Medital SpA - Grosotto (SO)

TAB. I - SCHEMA GENERALE DEL PROCESSO DI FABBRICAZIONE

| Diagramma di flusso di flusso | Fasi | Controlli in processo |
|---------------------------------|------|--|
| | 0 | Verifica doc. materie prime; pulizia dei locali; contr. della macch. riempitrice; Punto di bolla |
| Solubilizzazione | 1 | Controllo dell'acqua e + CO ₂ pesata delle materie prime. Controllo del tempo di mescolamento e titolo |
| ↓ | | |
| Filtrazione | 2 | Verifica dell'integrità del sistema filtrante |
| ↓ | | |
| Trasferimento soluzione | 3 | Verifica dell'integrità dei collegamenti e del sistema di ripartizione |
| ↓ | | |
| Preparazione del film saldatura | 4 | Pressione dell'acqua di lavaggio. Controllo della stampa, saldatura della sacca e valvola |
| ↓ | | |
| Ripartizione + CO ₂ | 5 | Controllo prime sacche: titolo, volume estraibile, carica batterica, LAL test, numero di lotto, scadenza, particelle |
| ↓ | | |
| Contenitore secondario | 6 | Controllo assenza di microfori e tenuta del vuoto. Controllo stampa |
| ↓ | | |
| Sterilizzazione | 7 | Controllo mediante il grafico di sterilizzazione |
| ↓ | | |
| Quarantena intermedia | 8 | Prelievo per il CQ e rilevamento della quantità prodotta |
| ↓ | | |
| Confezionamento | 9 | Ispezione visiva delle sacche per controllo etichette, n. di lotto, data di preparazione e di scadenza |
| ↓ | | |
| Magazzino (Quarantena) | 10 | Analisi da parte del CQ. Riconciliazione del lotto Controcampioni |

Bibliografia

1. Bland AL, Ridgeway MR, Aguerro SM, Carson LA, Favero MS - Potential Bacteriologic and endotoxin

hazards associated with liquid bicarbonate concentrate. Trans ASA IO 1987; XXXIII.

2. Ebben JP, David Hirsch N, Douglas A. Wehmann, Allan J. Collins, and Prakash R. Keshaviah. Microbiologic contamination of liquid bicarbonate concentrate for hemodialysis. Trans ASA IO 1987; XXXIII.
3. Man K, Ciancioni C, Faivre MJ, et al - Associated

- adverse reactionns with high - flux membranes and microbial contamination of liquid bicarbonate concentrate. *Contr Nephrol*. Karger-Basel 1988; 62: 24-34.
4. Ronco C. Backfiltration: a controversial issue in modern dialysis - *Int J Artif Organs* 1988; Vol. 11, 2: 69-74.
 5. Allaria P, Giangrande A. La contaminazione batterica del liquido di dialisi causa di reazione anafilattoide. L'emofiltrazione ed i trattamenti ad alti flussi. 1989; 699-703.
 6. Bandiani G, Camaiora E, Nicolini MA, Perotta V. Bicompatibilità del liquido di dialisi: variazioni intradialitiche della Beta 2-microglobulina. L'emofiltrazione ed i trattamenti ad alti flussi. 1989; 83-7.
 7. Agliata S, Baroni A, Fortina A, et al - Il bagno di dialisi quale possibile causa di "non buona" tolleranza dialitica. *Nefrologia, dialisi trapianto* - 1988; 553-4.
 8. Staiger A, Synave B. Concentrato con bicarbonato: non più contaminazione. University of louvain medical schol, cliniques universitaires St-Luc, 1200 Brussels. *Edtna Abstract* 1989; 18-9.
 9. Port V, Bernick JJ. Pyrogen and endotoxin reaction during hemodialysis *Cont Nephrol* 1983; 36: 100-6.
 10. *Pharmacopea Italiana IX Ed.* 1988; Vol. 1, 1-15: 843-47.
 11. Araneo. *Chimica analitica qualitativa*. 1978; 434-35.
 12. Skoog A, West DM. *Chimica analitica*. 1980; 304-5.