

FIȘĂ TEHNICĂ

GIOGLUCOXID

Cod intern

D020302

Directiva 93/42/CEE privind dispozitivele medicale clasa IIb - Marcaj CE

Nr. revizuirii

05

Data

05-04-2019

Soluție de dezinfectant apoasă concentrată

1. COMPOZIȚIA

100 g de soluție conține:

	Ingrediente	g
Ingrediente active	Digluconat de clorhexidină	1,50
	Cetrimidă	15,00
Excipienți	Parfum, colorant, antioxidant și apă purificată q.s.p. la	100,00

2. PREZENTAREA PRODUSULUI (PROPRIETĂȚI CHIMICO-FIZICE ȘI INCOMPATIBILITĂȚI) GIOGLUCOXID este o soluție apoasă concentrată cu acțiune decontaminantă și detergentă pe bază de clorhexidină și cetrimidă și cu un pH apropiat de neutralitate.

Acest pH permite bisbiguanidelor (polibiguanidelor) cationice să exercite o putere microbicidă maximă. Asocierea cu cetrimida determină un sinergism ridicat al acțiunii dezinfectante și, în același timp, un efect de curățare. Soluțiile care conțin între 0,1% și 1% cetrimidă sunt utilizate în mod obișnuit pentru depozitarea în condiții sterile a dispozitivelor medicale. Cetrimida este un compus cuaternar de amoniu și, prin urmare, se comportă ca un agent tensioactiv cationic. Clorhexidina sub formă de gluconat are, de asemenea, o sarcină pozitivă. Este evident că acest produs este incompatibil cu detergenții anionici, săpunurile, agenții emulgatori. În plus, clorhexidina este incompatibilă cu borații, bicarbonații, carbonații, clorurile, citrații, fosfații, nitrații, sulfații, deoarece formează săruri ușor solubile cu aceștia. Sărurile de clorhexidină sunt inactivate de plută. Caracteristicile chimico-fizice ale produsului sunt rezumate în tabelul următor.

Tabelul nr. 1: Caracteristici chimico-fizice

Parametru	Unitate de măsură	Valori standard
Aspect	-----	Soluție transparentă
Greutate specifică	g/ml la 20°C	0.990 - 1.010:
pH	U di pH la 20°C	6,50 - 7,50:
Digluconat de clorhexidină	% p/p	1,50
Cetrimidă	% p/p	15,0

3. DOMENIU ȘI METODĂ DE UTILIZARE

- Decontaminarea și curățarea simultană a instrumentelor chirurgicale, a dispozitivelor medicale.**
- Depozitarea aseptică temporară a instrumentelor chirurgicale:** atunci când instrumentele trebuie scoase din soluție, luați-le aseptice și clătiți-le bine cu apă sterilă.
- Dezinfectarea și curățarea simultană a dispozitivelor medicale semicritice și necritice și a suprafețelor** realizate din materiale sensibile la soluțiile alcoolice, cum ar fi policarbonații și plexiglasul.

GIOGLUCOXID este o soluție concentrată, care trebuie utilizată doar diluată cu apă de la robinet. De asemenea, poate fi utilizată în rezervoarele cu ultrasunete.

Tabelul nr. 2: Doze, metode și timpi.

Domeniu de utilizare	Diluție	Exemplu de diluție	Timpii de contact
Dezinfectarea și curățarea simultană a dispozitivelor medicale	2%	20 ml pentru 1 litru de apă de la robinet	20 minute
Dezinfectarea și curățarea simultană a dispozitivelor medicale	4%	40 ml pentru 1 litru de apă de la robinet	15 minute
Depozitarea aseptică temporară a instrumentelor chirurgicale	4%	40 ml pentru 1 litru de apă de la robinet	-----

Există numeroase demonstrații ale eficacității ridicate a asocierii cetrimidă-clorhexidină în dezinfectarea echipamentelor și instrumentelor medicale. După expirarea timpului de contact indicat mai sus, dispozitivele medicale trebuie clătite cu apă de la robinet (decontaminare) pentru a elimina orice reziduuri de produs rămase pe suprafața lor. Principalii factori care influențează stabilitatea produsului la diluțiile de utilizare (2, 4%) sunt:

- gradul de curățare a instrumentarului medico-chirurgical;
- timpul de expunere la aerul atmosferic;
- gradul de duritate totală a apei utilizate pentru diluție;
- temperatura soluției.

Deoarece în condițiile de utilizare, variabilele indicate mai sus sunt dificil de standardizat, tabelul următor indică timpii medii de stabilitate pe baza utilizării produsului în următoarele condiții:

- apă de diluție cu o duritate totală <400 ppm;
- temperatura camerei 20°C;
- utilizarea unei tăvi de mărime medie prevăzută cu un capac, pentru a minimiza contactul cu aerul.

Tabelul nr. 3: Durata/stabilitatea soluției de utilizare

Domeniu de utilizare	Diluție	Durata soluției
Dezinfectarea și curățarea simultană a dispozitivelor medicale	2% (20 ml pentru 1 litru de apă)	8-12 ore (pentru a evita acumularea de substanțe organice)
Dezinfectarea și curățarea simultană a dispozitivelor medicale	4% (40 ml pentru 1 litru de apă)	6 ore (pentru a evita acumularea de reziduuri organice)
Depozitarea aseptică temporară a instrumentelor chirurgicale	4% (40 ml pentru 1 litru de apă)	12 ore

4. COMPATIBILITATEA CU MATERIALELE

Soluțiile de utilizat nu au putere oxidantă. Utilizarea lor la diferite diluții nu implică efecte corosive asupra materialelor sensibile. Dispozitivele cu o suprafață poroasă necesită o clătire mai temeinică.

5. MECANISM DE ACȚIUNE

Ingredientele active ale **GIOGLUCOXID** au următorul mecanism de acțiune biocidă. Diguconat de clorhexidină

Mecanismul de acțiune al clorhexidinei și al biguanidelor înrudite a fost verificat de Woodcock în 1988 și revizuit recent de Gilbert în 2005¹. La concentrații relativ mici, acțiunea clorhexidinei este bacteriostatică, în timp ce la concentrații mai mari acțiunea bactericidă este rapidă. S-a demonstrat că procesul letal constă într-o serie de modificări fiziologice și citologice conexe, dintre care unele sunt reversibile și culminează cu moartea celulară. Secvența s-a dovedit a fi următoarea:

- atracție rapidă către celula bacteriană;
- adsorbție specifică și puternică la anumiți compuși care conțin grupe fosfat pe suprafața bacteriană;
- rezistență la mecanismul de excludere a peretelui celular bacterian;
- atragera spre membrana citoplasmatică;
- eliberarea de componente citoplasmatică cu greutate moleculară mică (de exemplu, ioni de potasiu) și inhibarea anumitor enzime legate de membrană, cum ar fi adenzin trifosfataza;
- precipitarea citoplasmei prin formarea de săruri complexe cu entități fosfatice, cum ar fi adenzin trifosfataza și acizii nucleici.

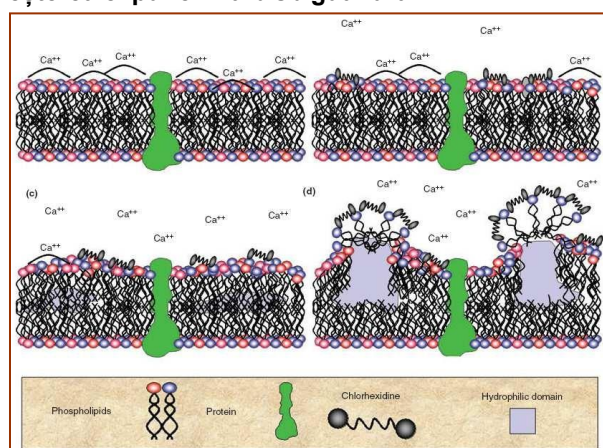
În general, o celulă bacteriană este încărcată negativ, cu o variabilitate a naturii grupărilor anionice în funcție de specia bacteriană. S-a demonstrat că, dacă se administrează o cantitate suficientă de clorhexidină, sarcina de suprafață a celulei bacteriene este rapid neutralizată și apoi inversată. Gradul de inversare a sarcinii este proporțional cu concentrația de clorhexidină și atinge un echilibru stabil în 5 minute. Atracția electrostatică rapidă dintre moleculele cationice de clorhexidină și sarcina negativă a

¹ P. Gilbert și L.E. Moore 2005, Cationic antiseptics: diversity of action under a common epithet (Antiseptice cationice: diversitate de acțiune sub un epitet comun). J. applied Microbiology (Microbiologie aplicată), 99, 703-715.

celulelor bacteriene contribuie, fără îndoială, la rata rapidă deucidere asociată cu acest ingredient activ. Testele de microscopie electronică și de caracterizare a componentelor membranei externe, cum ar fi 2-ceto-3-deoxioctonat, demonstrează că concentrațiile subletale de clorhexidină determină modificări ale integrității stratului extern al celulelor gram-negative. O scurgere de cationi divalenți, în special de ioni de calciu, are loc înainte sau în timpul acestor modificări. S-a constatat că moleculele de clorhexidină concurează pentru locurile negative de pe peptidoglican, deplasând în consecință cationii metalici. În ceea ce privește secvența letală, membrana citoplasmatică bacteriană pare să fie cel mai important loc de acțiune. Unele modificări care sugerează deteriorarea membranei citoplasmatică au fost observate în populațiile bacteriene tratate cu niveluri bacteriostatice și bactericide de clorhexidină. Pierderea conținutului citoplasmatic este o indicație clasică a deteriorării membranei citoplasmatică, iar aceasta începe cu moleculele cu greutate moleculară mică reprezentate de ionii de potasiu. Micrografiile electronice ale acestor celule tratate subletal arată contracția sau plasmoliza protoplastului. Celulele tratate cu niveluri bacteriostatice ale compusului își pot recăpăta viabilitatea, în ciuda pierderii a mai puțin de 50% din conținutul lor de K⁺. Acest lucru este valabil mai ales dacă excesul de clorhexidină este eliminat de un agent de neutralizare, așa cum se întâmplă în multe situații de testare in vitro. Pe măsură ce concentrația de clorhexidină este crescută, în lichidul supranatural din jurul celulelor apar conținuturi cu greutate moleculară mai mare, cum ar fi nucleozidele. S-a constatat că celulele bacteriene care prezentau o pierdere de nucleozide mai mare de 15% au fost afectate ireversibil; nivelurile de clorhexidină care produc acest efect sunt, prin urmare, bactericide.

Pe baza celor de mai sus, este evident că clorhexidina are un mecanism de acțiune similar cu cel al sărurilor cuaternare de amoniu, în special prin faptul că grupările biguanide se asociază puternic cu situsurile anionice expuse pe membrană și pe perețele celular, în special fosfolipidele acide și proteinele². Legătura cu aceste situsuri este mult mai puternică decât cea a sărurilor cuaternare de amoniu și poate provoca deplasarea cationilor divalenți asociați cu perețele citoplasmatic și cu membrana (Mg²⁺; Ca²⁺)³. O diferență majoră între bisbiguanide și compușii cuaternari de amoniu (QAC) constă în faptul că regiunile hidrofobe ale QAC sunt solubilizate în inima hidrofobă a membranei celulare, în timp ce cea a clorhexidinei nu este solubilă. Având o lungime de 6, și nu de 12-16 atomi de carbon, regiunea hidrofobă a clorhexidinei este mai degrabă inflexibilă și nu se poate înfășura suficient de mult pentru a se insinua în interiorul stratului bilateral al membranei. Prin urmare, clorhexidina formează punți între perechile de capete fosfolipidice adiacente, deplasând cationii divalenți asociați (a se vedea figura de mai jos). Distanța dintre grupurile de capete fosfolipidice, într-un monostrat bine închis, este aproximativ echivalentă cu lungimea unui grup hexametil. Prin urmare, o biguanidă ar trebui să fie capabilă să se lege de două grupări cap de fosfolipide adiacente. Această legătură este critică pentru bisbiguanide, deoarece activitatea este redusă semnificativ dacă puntea polimetilenică este mai lungă sau mai scurtă de șase atomi de carbon.

Figura nr. 2: Reprezentare schematică a interacțiunii clorhexidinei cu membrana citoplasmatică bacteriană. Diagrama arată scăderea progresivă a fluidității stratului exterior odată cu creșterea expunerii la bisbiguanură.



O interacțiune cu membrana celulară, cum este aceasta, poate reduce fluiditatea acesteia la concentrații mici și poate afecta capacitatea osmoregulatorie și metabolică a membranei însăși și a enzimelor pe care le conține. Aceste efecte au fost raportate în diverse moduri, cum ar fi eliberarea celulară de ioni de potasiu și protoni și inhibarea respirației și a transportului de soluturi. La concentrații mai mari, în uz, interacțiunile sunt mai intense și sunt de natură să determine membrana să ia o stare lichidă cristalină, să-și piardă integritatea structurală

² Chawner și Gilbert, 1989. Interaction of the bisbiguanides Chlorhexidine and alexidine with phospholipids vesicles: evidence for separate modes of action. (Interacțiunea bisbiguanidelor clorhexidină și alexidină cu veziculele fosfolipidice: dovezi pentru moduri de acțiune separate) J. Appl. Bacteriol 66, 253-258.

Fișa tehnică	GIOGLUCOXID	Nr. revizuirii	05	Data ultimei revizuirii:	05.04.19
--------------	--------------------	----------------	-----------	--------------------------	-----------------

și permite pierderea catastrofală de materiale intracelulare. În timp ce acțiunea pompelor de eflux cu rezistență la medicamente este capabilă să modereze acțiunea sărurilor de amoniu cuaternar la concentrații mici, acestea nu au niciun efect sub acțiunea bisbiguanidelor. Acest lucru se datorează, probabil, faptului că bisbiguanidele nu sunt solubilizate în interiorul membranei. Acesta este, de asemenea, motivul pentru care nu se dezvoltă rezistență încrucișată în microorganisme între sărurile cuaternare de amoniu cuaternar și clorhexidină. Într-adevăr, mecanismele de rezistență puse în aplicare de bacterii împotriva acțiunii sărurilor cuaternare de amoniu sunt mult mai eficiente decât cele exercitate împotriva clorhexidinei. Acesta este motivul pentru care acest principiu activ își manifestă acțiunea biocidă și împotriva bacteriilor rezistente la antibiotice (MRSA). Atât clorhexidina, cât și sărurile cuaternare de amoniu sunt absorbite pe suprafața bacteriei, care are o sarcină negativă. Influența pH-ului asupra cantității absorbite semnalează interacțiunea ionică; absorbția este neglijabilă la pH 2 și maximă la pH 7.

Cetrimidă (sare cuaternară de amoniu)

O mare parte din cercetările referitoare la mecanismul de acțiune al compușilor de amoniu cuaternar au fost efectuate în anii '60 și '70 și nu au fost supuse unei revizuirii extinse. Analiza publicațiilor disponibile sugerează că compușii de amoniu monocuaternar (cetrimidă), bi-cuaternar și bisbiguanidele (clorhexidină) și biguanidele polimerice, deși prezintă similitudini în ceea ce privește mecanismul de acțiune, diferă substanțial în ceea ce privește natura interacțiunii lor cu învelișul celular. Acest lucru are implicații profunde în ceea ce privește rezistența încrucișată, în cazul în care modificările susceptibilității la sărurile de amoniu monocuaternar nu se reflectă în modificări în ceea ce privește alți agenți cationici. Suprafața cea mai exterioară a celulelor bacteriene are, în general, o sarcină negativă, adesea stabilizată de cationi divalenți, cum ar fi Mg^{2+} și Ca^{2+} . Această încărcătură este asociată cu acidul etilic și cu elementele polizaharidice ale bacteriilor gram-pozitive, cu lipopolizaharidele bacteriilor gram-negative și cu membrana citoplasmatică însăși. Prin urmare, nu este surprinzător faptul că mulți agenți antimicrobieni sunt cationici și au o mare afinitate de legare pentru celulele bacteriene. Adesea, agenții antimicrobieni cationici au nevoie doar de o sarcină pozitivă puternică împreună cu o regiune hidrofobă pentru a interacționa cu suprafața celulară și a se integra în membrana citoplasmatică. Această integrare în membrană este suficientă pentru a perturba creșterea acesteia, iar nivelurile de tratament asociate cu formulele dezinfectante și antiseptice sunt suficiente pentru a provoca pierderea fluidității și, în consecință, moartea celulelor. S-a descoperit că modul de acțiune al compușilor de amoniu cuaternar împotriva celulelor bacteriene implică o perturbare generală a bicapacității lipidice care constituie membrana citoplasmatică bacteriană și membrana cea mai exterioară a bacteriilor gram-negative. Această acțiune duce la o eliberare generalizată și progresivă a materialului citoplasmatic în mediul extern. Concentrațiile scăzute de compus de amoniu cuaternar se leagă ferm de situsurile anionice prezente pe suprafața membranei, determinând pierderea capacității de osmoreglare a celulei și eliberarea de ioni de potasiu și protoni³. Nivelurile intermediare perturbă fiziologia localizată la nivelul membranei, cum ar fi respirația, transportul solutului și biosinteza peretelui celular⁴. Concentrațiile ridicate utilizate în multe formulări biocideucid celulele, prin solubilizarea membranelor, pentru a elibera tot conținutul celular, de unde și denumirea lor de detergenți biologici. Într-adevăr, proprietățile tensioactive ale sărurilor cuaternare de amoniu sunt adesea folosite ca un avantaj suplimentar în formulările dezinfectante cu putere de curățare⁵. La nivel molecular, acțiunea implică o asociere a azotului cuaternar încărcat pozitiv cu grupele de cap ale fosfolipidelor acide din membrană (figura 2). Coadă hidrofobă se interpune ulterior în interiorul hidrofob al membranei. Prin urmare, la o concentrație scăzută (aproximativ concentrația minimă inhibitoare), o interacțiune cu membrana celulară, cum este aceasta, poate reduce fluiditatea acesteia și poate afecta capacitatea osmoreglatoare și metabolică a membranei însăși și a enzimelor pe care le conține. Aceste efecte au fost raportate în diverse moduri, cum ar fi eliberarea celulară de ioni de potasiu și protoni și inhibarea respirației și a transportului de soluturi. La concentrații mai mari, în uz, interacțiunile sunt mai intense și sunt de natură să determine membrana să ia o stare lichidă cristalină, își pierde integritatea structurală și permite pierderea catastrofală a materialelor intracelulare. În timp ce acțiunea pompelor de eflux cu rezistență la medicamente este capabilă să modereze acțiunea sărurilor de amoniu cuaternar la concentrații mici, acestea nu au niciun efect sub acțiunea bisbiguanidelor. Acest lucru se datorează, probabil, faptului că bisbiguanidele nu sunt solubilizate în interiorul membranei. Acesta este, de asemenea, motivul pentru care nu se dezvoltă rezistență încrucișată în microorganisme între sărurile cuaternare de amoniu cuaternar și clorhexidină.

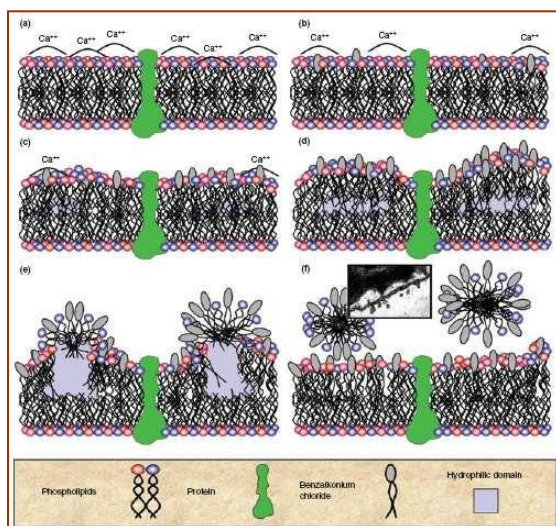
³ Lambert, P.A. și Hammond, S.M. (1973). Potassium fluxes, first indications of membrane damage in microorganisms (Fluxurile de potasiu, primele indicii ale deteriorării membranei în microorganisme). *Biochem Biophys Acta* 54, 796-799.

⁴ Salt, W.D. și Wiseman, D. (1970). Relationship between uptake of cetyltri-methylammonium bromide by *Escherichia coli* and its effects on cell growth and viability (Relația dintre absorbția bromurii de cetiltri-metilamoniu de către *Escherichia coli* și efectele sale asupra creșterii și viabilității celulelor.). *J. Pharm Pharmacol*, 22, 261-264.

⁵ Hugo, W.B. Acțiunea fenolului și a 2-fenoxietanolului asupra oxidării diferitelor substanțe de către *Escherichia coli* și de către un preparat celular perturbat al organismului. *J. Gen. Microbiol.* 15, 315-323.

Într-adevăr, mecanismele de rezistență puse în aplicare de bacterii împotriva acțiunii sărurilor cuaternare de amoniu sunt mult mai eficiente decât cele exercitate împotriva clorhexidinei.

Figura nr. 2: Reprezentare schematică a interacțiunii cetramidei (sare cuaternară de amoniu) cu membrana citoplasmatică bacteriană. Diagrama arată scăderea progresivă a fluidității stratului exterior odată cu creșterea expunerii la compusul cationic.



6. ACTIVITATEA GERMICIDĂ

Literatura științifică cataloghează soluțiile apoase pe bază de săruri cuaternare de amoniu și de digluconat de clorhexidină ca dezinfectanți de nivel scăzut-mediu, adecvați pentru tratarea obiectelor necritice și semicritice, adică acele obiecte și/sau suprafețe în care probabilitatea de transmitere directă sau indirectă a infecțiilor este minimă sau intermediară. **GIOGLUCOXID** diluat în mod corespunzător, are o bună activitate biocidă, atât împotriva bacteriilor gram-negative, cât și a celor gram-pozitive, cu o eficacitate mai mare pentru acestea din urmă. De asemenea, are activitate fungicidă, tuberculoasă și virucidă (virusul HIV, VHB, VHC). Pentru a demonstra eficacitatea biocidă a produsului la diluțiile de utilizare prevăzute, au fost comandate teste de eficacitate biocidă in vitro, conform standardelor europene în vigoare (publicate de CEN/TC 216), la un centru de testare „Studio Ambiente” certificat ca funcționând în conformitate cu BPL (bunele practici de laborator). Tabelul următor prezintă, pentru fiecare activitate, referințele la standardele europene/naționale, condițiile de operare (murdărie sau curățenie) și rezultatele în ceea ce privește timpul de contact la cele două diluții prevăzute.

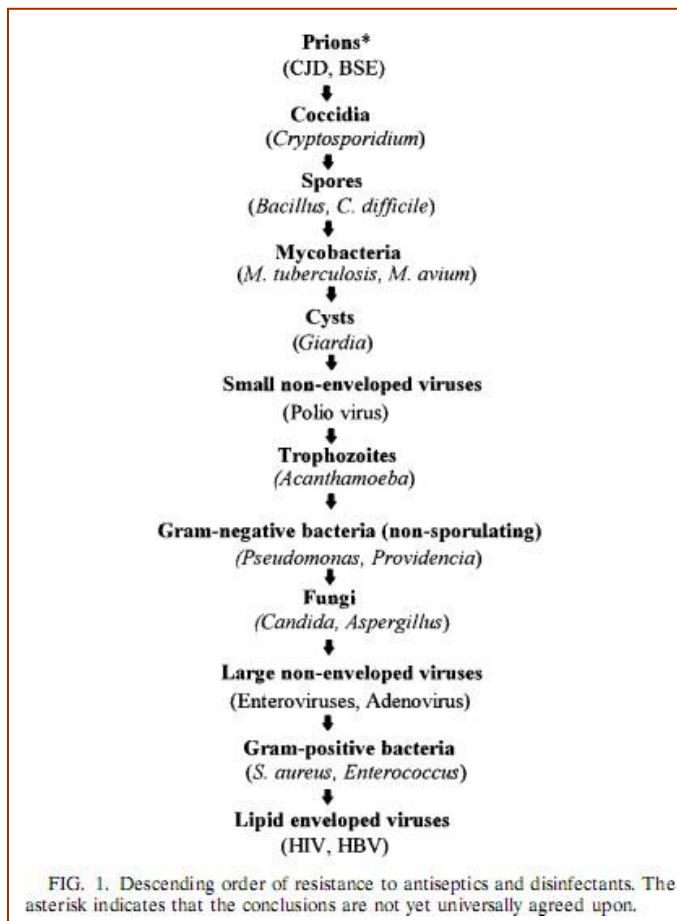
Tabelul nr. 4: Teste de activitate biocidă efectuate cu GIOGLUCOXID diluat la 2% și 4%.

Activitate	Standard	Condiții	Timpul de contact	
			Diluție 2%	Diluție 4%
Bactericid	EN 13727 (Faza 2, etapa:1)	Murdărie	1 minut	1 minut
Fungicid (levuricid)	EN 13624 (Faza 2, etapa:1)	Murdărie	5 minute	5 minut
Tuberculicid	EN 14348 (Faza 2, etapa:1)	Murdărie	20 minute	15 minute

Fiind destinată reperlucrării dispozitivelor murdare de salivă și sânge, soluția a fost supusă testelor de activitate bactericidă, fungicidă și tuberculicidă în condiție de murdărie (*condiții de murdărie*) = 3,0 g/l de albumină bovină + 3 ml/l de eritrocite. În plus, fiind o soluție concentrată, la diluția efectuată în toate testele s-a folosit apă dură, pentru a simula condițiile de utilizare care necesită apă de rețea pentru diluție. O particularitate a acestei formulări este că, în ciuda faptului că este pe bază de apă, are o acțiune biocidă destul de rapidă și, mai ales, insensibilă la prezența materialelor organice contaminante. În conformitate cu ordinea descrescătoare a rezistenței microorganismelor la dezinfectanți, subreprezentată, pare evident că, dacă o formulare demonstrează o activitate bactericidă atât împotriva gram-pozitivelor (*S. aureus*), cât și a gram-negativilor (*P. aeruginosa*), aceasta este, de asemenea, eficientă pentru

uciderea virușilor lipidici de origine sanguină (cum ar fi HIV, VHB și VHC) și a virușilor non-lipidici mari (cum ar fi Adenovirus, Enterovirus).

Figura nr. 3: Reprezentarea ordinii descrescătoare a rezistenței diferitelor microorganisme la antiseptice și dezinfectanți (Gerald McDonnell și a. Denver Russell, *Antiseptics and Disinfectants (Antiseptice și dezinfectanți): Activity, Action and Resistance (Activitate, acțiune și rezistență)*, 1999, *Cl. Micr. Review*, Vol. 12, 1, pp. 147-179’).



7. DATE TOXICOLOGICE ȘI IMPACTUL ASUPRA MEDIULUI DIGLUCONAT DE CLORHEXIDINĂ

S-au efectuat studii de toxicitate acută în urma administrării orale, intravenoase și subcutanate la șobolani și șoareci; rezultatele sunt rezumate după cum urmează:

LD₅₀ (oral, șobolan): 1260 -1950 mg/kg

LD₅₀ (subcutanat, șoarece): 637- 632 mg/kg

LD₅₀ (intravenos, șoarece): 18-13 mg/kg

Toxicitate cronică: Expunerea cronică pe cale orală timp de 2 ani la soluții de clorhexidină în doze de 5,25 și 40 mg/kg/zi la șobolani a demonstrat că clorhexidina nu este cancerigenă. La aceste animale s-a observat o histiocitoză reactivă a ganglionilor limfatici mezenterici. Totuși, acest fenomen nu a fost progresiv în cei doi ani de observație și a regresat atunci când tratamentul a fost suspendat.

CETRIMIDĂ

LD₅₀ (oral, șobolan): 410 mg/Kg

Putere iritantă Ochi (iepure): iritație severă a ochilor

Genotoxicitate „in vitro” (testul Ames): Negativ

Sensibilizare cutanată: Nesensibilizant

Soluțiile diluate utilizate pot fi evacuate în sistemul de canalizare, deoarece conținutul celor două ingrediente active este extrem de scăzut și comparabil cu cel al antisepticelor obișnuite pentru piele. Pentru eliminarea produsului concentrat, este necesară respectarea legilor în vigoare privind produsele chimice și indicațiile date în „Fișa cu date de securitate”.

8. AMBALAJE

Secv	Cod int.	Ambalaj primar	Ambalaj secundar
1	D02030206	Flacon de 1000 ml cu dop filetat și sigiliu detașabil 1 dozator cu pompă de 4 ml sau 1 pahar de măsurat cu indicarea volumului corespunzător la 10,20,30,40,50 ml (la cerere)	Cutie cu 12 flacoane
2	D02030208	Canistră de 5000 ml cu dop filetat și sigiliu detașabil 1 dozator cu pompă de 10 ml (la cerere) sau pahar de măsurat	Cutie cu 4 flacoane
3	D02030273	Canistră de 5000 ml cu dop filetat și sigiliu detașabil 1 dozator cu pompă de 10 ml (la cerere) sau pahar de măsurat	Cutie cu 2 flacoane
4	D020302101	Sticlă de 250 ml cu dop filetat	Cutie cu 6 flacoane
5	D020302127	Canistră de 2 l cu dop filetat și inel de etanșare	Cutie cu 2 canistre

Toate ambalajele primare și paharele de măsurare corespunzătoare sunt fabricate din polietilenă de înaltă densitate (HDPE) în conformitate cu specificațiile tehnice cerute de Farmacopeea Europeană (Ph. Eu.) Ediția actuală. Acest material nu conține latex și este perfect compatibil cu toate componentele formulei. Inelul de etanșare aplicat pe fiecare ambalaj face imposibilă manipularea produsului înainte de utilizare.


9. DEPOZITARE ȘI STABILITATE

Depozitați produsul la temperatura camerei, într-un loc uscat. Soluția, în ambalajul original sigilat, este valabilă timp de 36 de luni. Dacă ambalajul este deschis și închis corect la sfârșitul fiecărei operațiuni de diluție, preparatul își păstrează caracteristicile chimico-fizice și microbiologice nealterate timp de 12 luni. Soluțiile diluate gata de utilizare, odată preparate și depozitate într-un ambalaj perfect închis, își păstrează caracteristicile chimico-fizice nealterate timp de cel puțin 7 zile.

10. CONTROLUL CALITĂȚII

Componentele (materii prime, recipiente, etichete, etc.) și fazele intermediare de prelucrare ale fiecărui lot de producție sunt verificate cu promptitudine și precizie, conform procedurilor prevăzute de standardele de certificare UNI EN ISO 9001 și 13485.

11. AUTORIZAȚII ȘI CERTIFICĂRI

Certificat  Organism notificat nr **0476** - KIWA CERMET

Clasa dispozitivelor medicale	Clasificare CND:	Nr. de înregistrare în repertoriu
IIb	D020199	597847/R

INFORMAȚII REZERVATE PROFESIONIȘTILOR DIN DOMENIUL SĂNĂȚII ȘI UTILIZATORILOR PROFESIONIȘTI

Subsemnata, **GONTEA ANA-MARIA**, traducător autorizat de Ministerul Justiției cu nr.12853, certific exactitatea traducerii cu textul înscrisului original din limba engleză în limba română.

