

ASCCA

NEWS

La Rivista per il Controllo della Contaminazione Ambientale

2010 · GENNAIO/MARZO N°1



**Note informative sulla nuova Linea Guida AFI:
l'Analisi del Rischio e le sue applicazioni nel settore
farmaceutico**

**La formazione di biofilm batterici nella filiera di
lavorazione delle carni rosse**

**Total Filter Management: ottimizzazione dei costi di
gestione qualità dell'aria e conformità regolatoria**

Intervista a Biotest Italia

La "via di fuga": il leak test

**Materiali citotossici: il ruolo
dei guanti**

ASCCA NEWS

Organo Ufficiale dell'ASCCA
Associazione per lo Studio ed il Controllo
della Contaminazione Ambientale
*Official Organ of the ASCCA
Italian Association for the Study
and Control of Contamination*

Direttore Responsabile/*Editor in Chief*
Gaetano Lattanzi

Direzione Editoriale/*Publishing Manager*
Leonello Sabatini

Comitato Editoriale/*Editorial Committee*
Andrea Garlaschi, Davide Grioni

Casa Editrice
ASCCA

Redazione/*Editorial Office*
Barbara Merlini
barbara.lele@tin.it

Segreteria ASCCA/*Secretary*
PRAGMA
Corso Mazzini 14, 27100 Pavia
Tel.: 0382-309579 - Fax: 0382-304892

Redazione e pubblicità
Editorial and advertising office
PRAGMA
Corso Mazzini 9, 27100 Pavia
Tel.: 0382-309579 - Fax: 0382-304892

Rivista a periodicità trimestrale
Spedizione in abbonamento postale comma 26
Art. 2 Legge 549/95 MI
Registrazione del Tribunale di Milano
n.639 del 12/10/1990

Stampa, *Print*
Tipolitografia Trabella Srl

Associazione per lo Studio ed il Controllo
della Contaminazione Ambientale (ASCCA)



Membro dell'International
Confederation of
Contamination
Control Societies

Membri delegati presso CEN/ISO

La riproduzione totale o parziale degli articoli e delle illustrazioni pubblicate su questa rivista è permessa previa autorizzazione della Direzione e con citazione della fonte. La collaborazione con la rivista ASCCA News è aperta a tutti. La pubblicazione di articoli e notizie è comunque subordinata al giudizio insindacabile della Direzione. La responsabilità delle opinioni espresse negli articoli o nei testi pubblicitari è dei rispettivi autori e non impegna in alcun modo la Direzione. Un singolo fascicolo € 30,00. Numeri ed annate arretrate il doppio. Le richieste di numeri mancanti per servizi postali vengono esaurite gratuitamente (gravate dalle sole spese postali) solo per i numeri reclamati nell'anno in corso e solo per fascicoli precedenti all'ultimo arrivato.

www.ascca.it

Editoriale 5

Note informative sulla nuova Linea Guida AFI: l'Analisi del Rischio e le sue applicazioni nel settore farmaceutico

L. Sabatini 6

La formazione di biofilm batterici nella filiera di lavorazione delle carni rosse

M. Marino 12

Total Filter Management: ottimizzazione dei costi di gestione qualità dell'aria e conformità regolatoria

D. Zucchelli 16

Intervista a

Biotest Italia 24

La "via di fuga": il leak test

Focus su 28

Materiali citotossici: il ruolo dei guanti

Il punto su 30

ASCCA Informa 36

Prodotti per l'industria 40

Source 46



Foto di copertina

Si ringraziano i
Lesatec Srl



Materiali citotossici: il ruolo dei guanti

Definire il livello di protezione garantito dai guanti al personale ed ai prodotti quando si maneggiano agenti citotossici è assai complesso. Sébastien Lenoble, della Shield Scientific, ci offre alcune importanti considerazioni.

Poiché la mano guantata è un probabile punto di contatto durante la preparazione e somministrazione dei farmaci, particolare attenzione deve essere data alle specifiche del guanto.

L'aumento del 25% di casi di cancro in Gran Bretagna nel periodo tra il 1977 e il 2006^[1] e la consapevolezza che i farmaci chemioterapici sono in prima linea per sconfiggere questa malattia, farà sì che aumentino i problemi di sicurezza legati alla preparazione e alla manipolazione degli agenti citotossici. Studi condotti principalmente sugli animali hanno portato l'International Agency for Research on Cancer a classificare alcuni citotossici come probabili farmaci cancerogeni, mutageni e teratogeni^[2]. La potenziale natura pericolosa di questi prodotti ha catturato l'attenzione dell'Health & Safety Executive inglese, che ha pubblicato le seguenti due schede informative:

- "Safe handling of cytotoxic drugs"^[3]
- "Handling cytotoxic drugs in isolators in NHS pharmacies"^[4].

Quest'ultima in collaborazione con il Medicine and Healthcare products Regulator Agency (l'equivalente inglese del nostro AIFA - N.d.T.). Di eguale interesse è la sicurezza del prodotto in riferimento alla contaminazione microbiologica. Oggi la protezione del prodotto è fortemente controllata dalle GMP europee^[5], le quali fissano precise condizioni per produrre i medicinali sterili.

Il fatto che molti farmaci citotossici siano pericolosi vuole dire che per il Control of Substance Hazardous to Health (COSHH) esiste l'obbligo della valutazione dei rischi per i lavoratori^[3]. Va inoltre aggiunto che le preoccupazioni riguardanti la possibile cancerogenicità di alcuni farmaci antitumorali implica che gli stessi siano soggetti all'Appendice 1 dell'Approved Code of Practice (ACOP) del COSHH^[3]. Per gli operatori coinvolti nella preparazione e nella miscelazione dei farmaci chemioterapici, la più comune forma di esposizione avviene per contatto dermico e per inalazione^[3]. Anche la pelle integra è potenzialmente vulnerabile^[4] ed è degno di nota il fatto che alcuni farmaci chemioterapici siano irritanti per la pelle^[3].

Nel fare una completa analisi del rischio, è necessario prendere in considerazione i seguenti punti:

- la tossicità del farmaco citotossico
- il tempo di esposizione al farmaco
- la frequenza all'esposizione al farmaco.

Poiché, come abbiamo già detto, una mano guantata è il punto più probabile di contatto durante la preparazione e la somministrazione dei farmaci, particolare attenzione va data alla specifica del guanto. È inoltre importante identificare come il guanto sia collegato alla protezione del per-

sonale, particolarmente quando non è pienamente compreso l'effetto cumulativo dell'esposizione regolare a piccole dosi di farmaci citotossici^[3]. Poiché la maggior parte dei composti antitumorali viene prodotta in zone barriera, come gli isolatori, l'esposizione potenziale è limitata dall'efficacia della barriera. Lontano dall'unità di produzione, il contatto con la pelle potrebbe ancora accadere a causa dei residui presenti sulla superficie nel contenitore o sulle fiale stesse.

Secondo il Personal Protection Equipment (PPE) at Work Regulation del 1992, qualora non ci siano altre alternative, deve essere fornito un appropriato equipaggiamento personale di protezione per gestire i rischi^[3]. I dispositivi di protezione individuali includono, ovviamente, la protezione delle mani, il che ci porta alla questione di come determinare l'idoneità dei guanti. Quando il principale scopo è la protezione del personale, apparirebbe logico selezionare un guanto conforme alla direttiva 89/686/CEE (Direttiva sui dispositivi di protezione individuale) piuttosto che alla direttiva 93/42/CEE (Direttiva sui dispositivi medici) dove l'attenzione è rivolta alla protezione del paziente^[6].

In maniera analoga, data la nota esposizione ad un prodotto pericoloso, sarà necessario selezionare solo dei guanti disegnati per un'alta protezione, ossia i guanti di Disegno Complesso (categoria III) per rischio potenzialmente mortale o irreversibile^[6]. Per determinare lo status regolatorio di un guanto è sufficiente chiedere al produttore dello stesso la Dichiarazione di Conformità (un obbligo legale secondo la direttiva sui DPI) e i dettagli saranno spesso messi in evidenza sulla scheda del prodotto.

L'abilità del guanto a resistere alla permeazione e alla penetrazione dei farmaci citotossici è chiaramente importante^[4] e richiede le seguenti considerazioni:

Permeazione

La permeazione è definita come "il processo per il quale un agente chimico migra attraverso lo spessore del guanto a livello molecolare"^[7]. Le caratteristiche di permeazione del guanto a questi agenti chimici, che inevitabilmente richiederanno dati specifici sui farmaci citotossici, saranno coinvolte nell'analisi del rischio. Comunque chi deve valutare potrà trovare i dati sulla permeazione chimica del guanto in tre differenti standard:

- ASTM D6978-05 "Standard Practice for Assessment of Resistance of Medical Gloves to Permeation by Chemotherapy Drugs"
- ASMT F739-99a "Standard Test Method for Resistance of Protective Clothing Materials to Permeation by Liquids, Gases Under Conditions of Continuous Contact"
- EN374-3:2003 "Protective gloves against chemicals and micro-organisms - Part 3: Determination of resistance to permeation by chemicals".

Mentre tutte e tre le norme forniscono delle metodologie per la permeazione chimica, la EN 374-3 è spesso citata come metodo preferito, probabilmente perché uno standard europeo^[8]. Comunque solo la ASTM D6978-05 è

stata sviluppata in maniera specifica per testare la permeabilità agli agenti citotossici dei guanti. Una comparazione tra le principali differenze tra i tre standard è riportata in Tabella 1.

Tabella 1

Comparazione	ASMT F739-99a	ASTM D6978-05	EN374-3:2003
Temperatura di analisi	21°C (+/- 5°C)	35°C (+/- 2°C)	23°C (+/- 1°C)
Tasso di permeazione	0.1 µg/cm ² /min	0.01 µg/cm ² /min. Metodo di test come per F739	1.0 µg/cm ² /min
Scopo	Resistenza contro agenti chimici in generale	Resistenza contro farmaci citotossici	Resistenza contro agenti chimici in generale
Durata analisi	240 min	240 min	480 min
Perché fare il test	Nessuna informazione data sui prodotti chimici che necessitano di analisi. Scelta e concentrazione lasciata al produttore	Nove farmaci citotossici, 7 sono definiti e 2 aggiuntivi da selezionare attraverso un test	12 standard chimici dettagliati nella EN374-1:2003, senza menzione di farmaci citotossici. Nessuna guida specifica è data sulla selezione dei farmaci citotossici
Area del guanto da testare	Materiali di diverse spessori da testare. Superfici esterne in contatto con i prodotti chimici	Il palmo e il polsino sono la parte più sottile del guanto e il lato esterno del guanto	Area del palmo per i guanti di disegno omogeneo. Parte esterna a contatto con i prodotti chimici

In modo crescente la ASTM D6978-5 è utilizzata da chi è coinvolto nell'analisi del rischio, forse perché questa metodologia è più allineata con i bisogni di chi preparare o somministrare citostatici. A questo riguardo il test della temperatura a 35°C (+/- 2°C) si avvicina a quello della mano umana, e dovrebbe essere sottolineato il fatto che se la temperatura aumenta anche la permeazione accelererà. In considerazione della pericolosità di alcuni trattamenti chemioterapici, è rassicurante notare che questo standard offre il livello più alto di sensibilità, definita dal tasso di permeazione, di fatto 100 volte più sensibile della norma europea. In aggiunta solo questo standard stabilisce in maniera specifica gli agenti citotossici e le loro concentrazioni. Sette sono vincolanti (carmustina, ciclofosamide, doxorubicina HCl, etoposide, fluorouracil, paclitaxel e thiotepa) mentre due possono essere selezionati dall'utilizzatore. Come norma una selezione di 17 farmaci chemioterapici e le loro concentrazioni sono elencate per analisi opzionali. Infine l'ASTM D6978-05 menziona in maniera esplicita che solo la parte più sottile del guanto, quella che sarà probabilmente esposta al contatto chimico (ad esempio il palmo o il polsino), dovrà essere testata.

La differenza tra l'ASTM e la EN in termini di determinazione del tasso di permeazione è evidente dalla comparazione tra carmustina e thiotepa riportata nella seguente Tabella 2.

Tabella 2

Test chimico	Test 1: EN 374-3:2003	Test 2: ASTM D6978-05
Camustina 3.3 mg/ml	Nessuna penetrazione è stata notata fino a 20 min	Penetrazione in 2.1 min
Thiotepa 10.0 mg/ml	Nessuna penetrazione è stata notata fino a 20 min	Penetrazione in 75.5 min

Un'analisi del rischio basata sulla EN, potrebbe aver dato a chi indossa il guanto un livello più alto di confidenza della resistenza del guanto alla permeazione della carmustina e della thiotepa.

Poiché lo spessore del guanto e il tipo di materiale non sono gli unici fattori che regolano la permeazione, si suggerisce che quando si valutano le caratteristiche di permeazione di un guanto sia considerato solo il dato per una specifica formulazione - questo può essere impiegato quando si guardano varie formulazioni di guanti dello stesso produttore o quando si confrontano guanti simili di diversi produttori^[8].

Un'ulteriore nota di cautela nell'analizzare le proprietà di permeazione del guanto riguarda la pratica di disinfettare i guanti mentre si usano: questo farà diminuire inevitabilmente le loro proprietà di resistenza chimica. In contrasto con quanto stabilito dalle GMP^[5], alcune autorità raccomandano di non disinfettare i guanti quando si preparano citostatici^[8].

Penetrazione

La penetrazione è descritta dall'Health and Safety Executive come "la convezione di un agente chimico attraverso cuciture, materiali porosi, fori e altre imperfezioni nel guanto protettivo"^[7]. Il problema della penetrazione è stata messa in evidenza come un particolare interesse per gli operatori che lavorano negli isolatori^[4]. Questo è particolarmente rilevante per quegli isolatori che lavorano sotto pressione positiva, poiché c'è la possibilità di perdite del farmaco attraverso buchi^[4].

Poiché i guanti da utilizzare come protezione personale contro i citostatici è probabile che siano registrati come Disegno complesso secondo la direttiva 89/686/CEE, parte del processo di registrazione potrebbe avere implicato un'analisi contraria a quanto stabilito dalla EN 374-2:2003^[9]. Per guanti usa e getta questo significherà che i guanti saranno sottoposti a un test di tenuta e la porosità di un guanto sarà definita da livelli di performance diversi come sottolineato nella Tabella 3.

Tabella 3

Livello di performance	Livello accettabile di qualità (AQL)	Livelli di ispezione
Livello 3	<0.65	G1
Livello 2	<1.5	G1
Livello 1	<4.0	S4

Secondo la EN374-1:2003^[10] un guanto è resistente ai microrganismi se raggiunge un livello accettabile di qualità minimo (AQL - Acceptable Quality Level) di 1.5 o un

Livello 2. Un AQL di 1,5 accetta la probabilità statistica che ci siano difetti inferiori all'1.5 in un lotto di guanti. Un AQL di 0.65 stabilisce un livello di qualità più severo, dando a chi indossa il guanto un rischio ridotto di porosità e quindi di un livello di protezione personale più alto.

Dato che è riconosciuto che le sostanze pericolose possono passare attraverso i guanti per penetrazione^[8], sarebbe appropriato scegliere guanti con un AQL più basso possibile. Altre considerazioni per assicurare una sicurezza personale sono gli standard locali di sicurezza. Oltre a quelli dell'HSE, ci sono una serie di organizzazioni in Europa che hanno pubblicato specifiche linee guida sulla sicurezza personale per la manipolazione e la preparazione di farmaci citotossici. Ricordiamo le principali:

- Berufsgenossenschaft fuer Gesundheit und Wohlfahrt (BGW) - the professional association for the German health service and social services has produced a leaflet M620 "Safe handling of cytostatics", which is frequently cited in the literature
- TRGS 525 Technical rules for working with dangerous material
- Suva (Schweizerische Unfallversicherungsanstalt): Check list PPE Form. 6709/1
- Institute for Applied Healthcare Sciences (IFAHs) - Quality Standard for the Pharmacy Oncology Service in Germany
- Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS) Les médicaments cytostatiques en milieu de soins.
- Toxicité et risques professionnels. Fiche Médico-Technique 33.
- Recommendations pour la prévention des risques professionnels. Fiche Médico-Technique 36

Il tempo di logoramento dei guanti è un'area dove sembrano esserci in pratica delle variazioni. A questo riguardo è importante sottolineare che la BGW tedesca menziona l'assorbimento di sostanze chimiche come motivo per cambiare i guanti ogni 30 min. Questo perché la combinazione di traspirazione impedita e calore che è generato per assorbimento può facilitare il contatto del farmaco citotossico con la pelle. Un doppio guanto per beneficiare di una protezione addizionale offerta da un sistema a doppia parete è largamente praticato^[8]. Comunque, la BGW raccomanda l'uso di guanti colorati per accorgersi rapidamente delle imperfezioni sulla superficie del guanto esterno^[11].

Finora abbiamo analizzato la protezione delle mani in ambienti chiusi, dove è più probabile che si usino guanti sterili lunghi (28-30 cm). Lontano dall'unità di produzione, l'esposizione potrebbe risultare dai residui sulla superficie nei contenitori o sulle stesse fiale. Pertanto il rischio di esposizione agli agenti citotossici potrebbe comunque esistere e potrebbe essere necessario indossare guanti protettivi non sterili.

La maggior parte dei criteri già discussi possono essere validi, ma va notato che guanti non sterili sono spesso più sottili e potrebbero non essere stati testati per farmaci cito-

tossici^[8]. La maggior parte dei guanti non sterili sono più corti (24 cm) e potrebbero non essere adatti se è richiesta la protezione del polso. La BGW raccomanda in maniera particolare i guanti con una lunghezza di 28 cm per contatti con gli agenti citotossici^[11].

Altre considerazioni potrebbero riguardare le proprietà dei materiali^[8] e la loro compatibilità ad essere utilizzati nelle flange di un isolatore. A questo riguardo non tutti i guanti sintetici potrebbero essere adatti come il latex a causa della superiore elasticità di quest'ultimo. Dovrebbero essere inoltre valutate la possibilità di avere una gamma di misure (in particolare le taglie più piccole e le più grandi) e la facilità di indossarli. L'importanza della sicurezza nell'uso non dovrebbe essere tralasciata^[8]. La presa potrebbe essere cruciale per minimizzare spargimenti, senza dimenticare che un guanto in contatto con alcool isopropilico potrebbe diventare molto scivoloso.

Protezione del prodotto

L'Annex 1 delle GMP stabilisce che "il produttore di prodotti sterili è soggetto a speciali requisiti per minimizzare i rischi di contaminazione microbiologica, particellare e pirogena"^[5]. Per raggiungere questi obiettivi sono stati prescritti livelli di pulizia a seconda del numero di particelle aerotrasportate presenti. Comunque per quanto riguarda i guanti, quante particelle potrebbero venire in contatto diretto con il prodotto? Alcune autorità si rifanno all'uso di "guanti puliti" da usare negli isolatori^[4], senza indicare quanto sia il "pulito".

Nonostante il guanto potrebbe essere sottoposto a sterilizzazione finale per irradiazione gamma con un Sterility Assurance Level (SAL) di 10^{-6} (secondo le linee guida ANSI/AANU/ EN ISO 11137:2006), potrebbe essere ancora una fonte di trasmissione di contaminazione particellare e pirogena. Sembra pertanto prudente usare guanti che siano stati prodotti per essere usati in clean room. La scheda prodotto di questi guanti spesso offrirà dettagli in termini di specificazione e livelli tipici di particelle secondo l'IST-RP-CO05.3"^[12]. Similmente, potrebbe esserci un reclamo per bassi contenuti di endotossine inferiori alle 20 EU/ per paia di guanti come stabilito dalla EN 455-3:2000^[13].

Ulteriori garanzie della capacità del guanto per un uso in clean room potrebbero venire dai dati specifici del lotto, forniti nella forma di un certificato di analisi o certificato di conformità.

Il valore di AQL

Con riferimento a difetti come i fori nel guanto, l'AQL è un importante parametro per minimizzare il rischio di contaminazione del prodotto. Dato che l'AQL rappresenta una probabilità statistica di difetto, un AQL basso è probabilmente migliore per assicurare la protezione del processo. In isolatori a pressione negativa, i fori potrebbero favorire l'entrare dell'aria nell'isolatore e quindi potenzialmente contaminare il prodotto^[4].

Il valore di pulizia

Particelle e dati ricavabili non sono forniti per i guanti chirurgici, ma per i guanti da cleanroom. Una conta particellare alta sui guanti potrebbe contribuire ad aumentare il bioburden. In oltre, è giusto notare che i guanti per clean room sono disponibili in contenitori privi di carta proprio per ridurre il rischio di contaminazione particellare.

Il valore basso di endotossine

Il rischio associato alla contaminazione da endotossine è particolarmente rilevante per i processi asettici ed è stato osservato che "i pirogeni che pongono la maggior parte dei rischi nella produzione di prodotti parenterali sono endotossine"^[14]. Per i guanti i rischi di contaminazione da endotossine sono potenzialmente elevati visto che sono prodotte in un ambiente acquoso, che promuove la proliferazione di batteri gram- negativi. Anche l'acqua utilizzata per lavare i guanti potrebbe essere caricata con microrganismi, mentre il latex e la polvere potrebbero fornire una ricca fonte di nutrimento per i microrganismi. Pertanto un guanto con poche endotossine soddisfa la richiesta particolarmente se il lotto testato per le endotossine rientri nel valore per proteggere il prodotto. In termini di protezione delle mani, l'endotossina è una sostanza infiammatoria che non è eliminata tramite sterilizzazione. È tipicamente associata con dermatiti per contatto ed è stata riportata per accelerare il tasso di sensibilità agli allergeni^[15].

In conclusione, i guanti giocano un ruolo vitale in termini di protezione del prodotto e del personale. I differenti status regolatori dei guanti sono stati sottolineati e potrebbe sembrare che i guanti registrati come Disegno Complesso (Categoria III) secondo la direttiva 89/686/CEE siano i più appropriati. Alla luce della potenziale natura pericolosa di alcuni farmaci citotossici, è importante determinare l'abilità del guanto a resistere all'esposizione. Per la permeazione potrebbe avere dei benefici scegliere un guanto sulla base di un test metodologico sviluppato per farmaci chemioterapici. In termini di penetrazione, selezionare guanti con un AQL basso potrebbe aumentare il livello di protezione del personale e del prodotto. Data l'enfasi sulla protezione del prodotto, bisogna badare alla compatibilità dei guanti con l'ambiente in cui i farmaci citotossici vengono prodotti e preparati. In questo caso un guanto realizzato appositamente per l'uso in clean room potrebbe portare dei benefici nel ridurre il rischio di contaminazione microbiologica.

Raccomandazioni

- Per una personale protezione contro l'esposizione a farmaci citotossici, usare solo guanti registrati come Disegno Complesso (Categoria III) secondo la Direttiva Europea sui Dispositivi di Protezione Personali (89/686/CEE).
- Usare guanti più lunghi del normale (>28 cm) per garantire all'utilizzatore di coprire il polsino e la manica, fornendo un'adeguata protezione al polso.
- Per determinare la permeazione di un guanto agli agen-

ti citotossici richiedere la scheda sulla base dell'ASTM D6978-05.

- La selezione dei guanti con un AQL <0.65 per i fori potrebbe fornire una maggiore protezione del prodotto e del personale.
- Solo i guanti per clean room dovrebbero essere usati in quanto offrono maggiori livelli di pulizia e sono confezionati in contenitori privi di carta.
- Per minimizzare il rischio di contaminazione microbiologica, selezione dei guanti il cui lotto è testato per particelle ed endotossine. Questi dettagli sono reperibili sul certificato di analisi o di conformità.

Bibliografia

1. Cancer Research UK Trends in UK cancer incidence statistics <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/incidence/> [accessed on July 29th 2009]
2. International Agency for Research on Cancer (1981) Some anti-neoplastic and immunosuppressive agents: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans Vol 26, IARC
3. HSE Safe Handling of cytotoxic drugs (HSE Information Sheet MISC615 [Available from the HSE website: <http://www.hse.gov.uk>]
4. HSE (2003) Handling cytotoxic drugs in isolators in NHS pharmacies HSE/Medicines Control Agency [Available from the HSE website: <http://www.hse.gov.uk>]
5. EC Guide to Good Manufacturing Practice - Revision to Annex 1 European Commission 30th May 2003
6. Robles, C (2007) "A Safe Pair of Hands - Demystification of disposable glove legislation" Health & Safety International September 2007 pp 19-33
7. HSE (2000) Selecting protective gloves for work with chemicals: Guidance for employers and health and safety specialists Leaflet INDG330 HSE Books [Available from the HSE website: <http://www.hse.gov.uk>]
8. Hepp, R (2003) "Single-Use Gloves for Protection During the Preparation of Cytostatic Solutions", paper presented at the 11th German Conference for Oncology Pharmacy Sciences (NZW) January 2003 and published as part of the Quality Standard for the Pharmacy Oncology Service pp 69-82
9. EN374-2:2003 Protective gloves against chemicals and microorganisms - Part 2: Determination of resistance to penetration
10. EN374-1:2003 Protective gloves against chemicals and microorganisms - Part 1: Terminology and performance requirements
11. Berufsgenossenschaft fuer Gesundheit und Wohlfahrt (BGW) Sichere Handhabung von Zytostatika (Safe Handling of Cytostatics), Leaflet M620
12. Institute of Environmental Sciences and Technology (2003) Contamination Control Division Recommended Practice 005.3 IEST-RP-C005.3 Gloves and Finger Cots Used in Cleanrooms and other Controlled Environments
13. EN455-3:2000 Medical gloves for single-use: Part 3: Requirements and testing for biological evaluation
14. Tours, N and Saddle, T (2008) Comparison of dry-heat depyrogenation using three different types of Gram-negative bacterial endotoxin European Journal of Parenteral & Pharmaceutical Sciences Vol 13(1), pp 17-20
15. Williams PB and Halsey JF (1997) Endotoxin as a contaminant in adverse reactions to latex gloves. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, Vol 79(4) pp303-310.

Per ulteriori informazioni segnare sull'apposito tagliando il n. 5