

## Requisiti minimi per la generazione e la gestione dell'ozono di grado medico

*Comitato consultivo scientifico della WFOT*

Raccomandazioni sulla scelta della fonte di ossigeno, del generatore di miscela di ozono-ossigeno medicale e dei dispositivi medici adatti all'ozonoterapia medicale.

### Introduzione

L'ozono medicale è una miscela di ossigeno e ozono con un intervallo di concentrazione di ozono compreso tra 1 e 80 microgrammi ( $\mu\text{g}$ ) per millilitro (mL) di ossigeno puro (medicale). Concentrazioni più elevate possono essere disponibili per l'ozonizzazione di acqua, olio o crema. Viene generato da uno speciale dispositivo chiamato generatore di ozono medicale (MOG).

Non esiste una regolamentazione mondiale sui MOG. Nell'Unione Europea, i MOG sono considerati Dispositivi Medici ai sensi della regolamentazione generica della Direttiva 93/42/CEE. Essa fornisce un concetto ampio di dispositivo medico: "qualsiasi strumento, apparecchio, impianto, software, sostanza o altro prodotto, utilizzato da solo o in combinazione (...) destinato dal fabbricante a essere impiegato sull'uomo a scopo di diagnosi, prevenzione, controllo, terapia o attenuazione di una malattia, diagnosi, controllo, terapia, attenuazione o compensazione di una lesione o di un handicap (...)". I dispositivi medici che possono essere immessi sul mercato devono essere classificati dal fabbricante secondo la Direttiva 93/42 e sono sottoposti alla vigilanza del Ministero della Salute di ciascun Paese.

Tuttavia, questo controllo sui dispositivi si scontra con la situazione reale, ovvero che i MOG registrati e contrassegnati CE non soddisfano un requisito minimo di accuratezza nella generazione di ozono, il che è sorprendente e deludente, poiché l'ozono dovrebbe essere utilizzato con accuratezza per ottenere il beneficio clinico desiderato.

Inoltre, diversi piccoli produttori in tutto il mondo hanno iniziato a costruire MOG di qualità molto bassa e con una precisione assoluta, nonostante siano stati approvati dalle normative nazionali!

Per cercare di risolvere questa situazione, la Federazione Mondiale di Ozono Terapia (WFOT), con l'aiuto del suo Comitato Scientifico Consultivo, ha elaborato questo documento. Verrà utilizzato per chiedere ai produttori di Ozono Terapia di adeguarsi alla Migliore Qualità Tecnica indicata dalla WFOT, al fine di ottenere un riconoscimento internazionale della qualità dei propri dispositivi, divenendo WFOT un'entità di riferimento a livello mondiale.

Inoltre, poiché molti dei materiali ausiliari utilizzati per l'applicazione dell'ozono non dispongono di una certificazione adeguata, è stata inclusa una sezione relativa ai materiali monouso resistenti all'ozono.

### Alimentazione del gas per l'ottenimento di ozono medicale

In molti paesi, l'ossigeno gassoso è considerato un gas medicale e soggetto a normative specifiche. Nei generatori di ozono medicale si dovrebbe utilizzare solo ossigeno medicale, per evitare il rischio di infezioni e la produzione di altri prodotti diversi dall'ozono (ossido e biossido di azoto). Le bombole di ossigeno industriali non sono adatte, in quanto non soddisfano i requisiti di purezza e asepsi. In Europa, il loro utilizzo per applicazioni mediche è vietato.

L'ossigeno medicale deve essere conforme agli standard qualitativi della Farmacopea locale. In assenza di una Farmacopea locale, la Farmacopea di riferimento potrebbe essere:

- Direzione europea per la qualità dei medicinali (EDQM)<sup>1</sup>: non meno del 99,5% V/V di O<sub>2</sub>.
- Convenzione della Farmacopea degli Stati Uniti<sup>2</sup>: non meno del 99,5% V/V di O<sub>2</sub>.
- Normativa russa GOST 5573-78<sup>3</sup>: (non meno del 99,8% V/V di O<sub>2</sub>).
- Farmacopea giapponese<sup>4</sup>: non meno del 99,5% V/V di O<sub>2</sub>.

Alcuni generatori di ozono che utilizzano aria ambiente o concentratori di ossigeno non sono adatti all'uso medico Perché,

<sup>1</sup> <https://www.edqm.eu/en/ph-eur-9th-edition> consultato il 17/12/2016 <http://www.usp.org/> consultato il 17/12/2016 <http://www.russiangost.com/p-19487-gost-5583-78.aspx> consultato il 17/12/2016 <http://jpd.b.nihs.go.jp/jp17e/> consultato il 17/12/2016

anche la tecnologia Pressure Swing Adsorption (PSA) non raggiunge una concentrazione sostenuta di ossigeno superiore al 75%<sup>5</sup> e ciò porta alla produzione di sostanze diverse dall'ozono.

#### **Compatibilità dei materiali**

##### Per i MOG.

Tutti i materiali utilizzati nelle tubazioni, nei dispositivi di commutazione e di misurazione all'interno di un generatore di ozono devono essere resistenti all'ozono, come: vetro, quarzo, fluoroplastica (PTFE, noto anche come teflon®), silicone e acciaio inossidabile austenitico (serie 300). Lattice, gomma, polipropilene e altre materie plastiche, nelle tubazioni o nei dispositivi interni, non sono adatti.<sup>6</sup>

Questi dettagli non possono essere verificati, dovendo fare affidamento esclusivamente sulle informazioni fornite dal produttore. Tuttavia, un sigillo di certificazione internazionale, rispettabile e commercialmente indipendente è importante o identificare MOG di buona qualità.

Le diverse tecniche di somministrazione dell'ozono richiedono dispositivi medici resistenti all'ozono.

##### Insacchettamento e somministrazione topica di ozono.

Bicchieri, sacche e tubi devono essere realizzati in materiale resistente all'ozono (teflon®, silicone, policarbonato, ecc.). Se possibile, utilizzare prodotti certificati per l'ozono.

##### Somministrazione endovenosa indiretta sistemica.

Le bottiglie di vetro sterili sono sempre adatte. Le bottiglie e i sacchetti di plastica devono essere realizzati utilizzando solo materiali resistenti all'ozono.<sup>6</sup> Attualmente sono disponibili alcuni dispositivi certificati UE per l'ozonoterapia che sono stati testati da laboratori ufficiali.

Anche i tubi utilizzati devono essere resistenti all'ozono in caso di contatto diretto con l'ozono; solitamente sono realizzati in PVC privo di ftalati, resistente all'ozono.

##### Iniezioni di ozono e somministrazione intramuscolare indiretta sistemica.

Non disponiamo ancora di siringhe resistenti al 100% all'ozono. BBraun (B. Braun Medical Inc., Bethlehem (PA), USA), Omnifix e BD (Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes (NJ), USA) Plastipak utilizzano plastiche resistenti all'ozono (polipropilene) e olio siliconico medicale per la lubrificazione, quindi sono adatte al MONOUSO, anche per lo stesso paziente. Il riutilizzo aumenta il rischio di rilascio di particelle di plastica nel paziente.

Per scopi di filtrazione, quando necessario, diversi produttori (Merck-Millipore, Fisherbrand, ...) offrono filtri in PVDF (polivinilidene difluoruro), resistente all'ozono. Il telaio è realizzato in polietilene, acrilico o PTFE (teflon®), in modo da poter essere utilizzato senza problemi sul paziente. Per quanto riguarda il resto degli accessori, dobbiamo assicurarci che siano realizzati con materiale resistente all'ozono.

I rubinetti sono solitamente realizzati in policarbonato, un materiale molto resistente all'ozono. Si prega di verificare questo aspetto, poiché alcuni produttori (BBraun, BD) utilizzano ora il poliammide, un materiale molto valido per qualsiasi farmaco noto, ma non altrettanto per l'ozono. Tuttavia, è sufficientemente resistente per un singolo utilizzo in qualsiasi tecnica a base di ozono.

#### **Requisiti tecnici di base per i MOG**

##### Regolazione della produzione di ozono.

I generatori di ozono medicale devono fornire i valori esatti della concentrazione di ozono nella miscela ossigeno-ozono da 1 a 80 µg/mL (anche più alti per altre tecniche) con un margine di errore non superiore al 10%.<sup>7</sup> La misurazione dell'effettiva emissione di ozono può essere effettuata con metodi diversi:

- Metodo diretto, mediante sistema fotometrico a singolo o doppio raggio;

<sup>5</sup> <http://ozonotherapy.org/medical-and-technical-requirements-to-the-options-of-ozone-generators-for-a-receipt-and-use-of-medical-ozone/> consultato il 17/12/2016

<sup>6</sup> <http://www.ozonesolutions.com/info/ozone-compatible-materials> consultato il 17/12/16

<sup>7</sup> Delgado, M. Misurazioni della concentrazione di ozono. Stato dell'arte. Revista Española de Ozonoterapia 2011;1(1): 87-92

- Metodo indiretto, mediante calcolo di algoritmi matematici;
- Metodo ibrido, utilizzando sia metodi diretti che indiretti.

Il sistema fotometrico misura direttamente la concentrazione di ozono nella miscela. Utilizza una lampada al mercurio o una lampada a LED. Le prime potrebbero richiedere una calibrazione più frequente rispetto ai sistemi a LED. In ogni caso, revisioni periodiche sono necessari seguendo le istruzioni del produttore.

Il metodo algoritmico determina la concentrazione tramite un algoritmo matematico senza contatto diretto con il gas. Il flusso di ossigeno e la scarica elettrica nel tubo del generatore vengono misurati per calcolare l'ozono generato. La calibrazione MOG viene verificata dal produttore prima della vendita, ma revisioni periodiche sono necessari seguendo le istruzioni del produttore.

Per tutti i MOG, tdovrebbe esserci un documento specifico del produttore per controllare che il MOG i S revisionati secondo le loro istruzioni nel caso in cui i dispositivi siano controllati dalle autorità sanitarie locali.

Per l'applicazione in sacchi, è necessario controllare altri parametri:

- La portata del gas o una quantità specificata di miscela.
- L'orario della procedura.

In questo caso, il MOG dovrebbe avere:

- Misuratore di pressione in un intervallo 0,01-0,5 bar con un errore relativo non superiore al 10%.
- Dispositivo di misurazione della portata o dispositivo di dosaggio della miscela con errore relativo non superiore al 10%.
- Flusso costante calibrato dal produttore con un errore relativo non superiore al 10%.
- Timer (facoltativo, ma consigliato).

La concentrazione e il dosaggio dell'ozono devono poter essere stabiliti dall'utente per qualsiasi applicazione.

Il valore reale della produzione di ozono (concentrazione e quantità per tempo) e la portata devono essere certificati b e un laboratorio esterno e allegato ai documenti del MOG.

Le variazioni giornaliere della pressione atmosferica inducono piccole variazioni nella densità del gas che otteniamo dal MOG. Tutti i dispositivi sono calibrati presso il produttore, quindi non funzioneranno come previsto in condizioni molto diverse; la generazione di ozono sarà corretta, ma durante il riempimento di sacche o siringhe, che sono a pressione atmosferica, la quantità di ozono potrebbe diminuire secondo la legge di Boyle. Queste variazioni giornaliere hanno un'influenza trascurabile sulla pratica clinica. Tuttavia, i medici che lavorano solitamente a bassa pressione atmosferica a causa dell'altitudine (La Paz, Bolivia, ecc.) potrebbero avere una pressione atmosferica inferiore del 30-40% rispetto allo standard a livello del mare e dovrebbero correggere la concentrazione di ozono aumentandola in modo proporzionale quando utilizzano procedure di somministrazione "aperte" in cui il contenuto del dispositivo, siringa, ecc., può essere a contatto con l'aria dell'ambulatorio, anche per 1 secondo; il contenuto (miscela di ozono-ossigeno) tenderà a bilanciare la pressione all'interno del dispositivo con quella dell'ambulatorio in un batter d'occhio. In questo breve lasso di tempo, si potrebbe perdere il 30-40% della quantità.

Per evitare questo problema, alcuni produttori hanno progettato dispositivi che utilizzano il millilitro normalizzato (Nml) per garantire la giusta quantità di ozono. I loro MOG misurano la temperatura e la pressione atmosferica dell'ambiente e apportano modifiche automatiche durante lo smaltimento dell'ozono.

Anche la temperatura dell'ambiente operativo può influire, ma i medici solitamente operano in un intervallo di temperatura ristretto, quindi la variazione di densità in questo caso è trascurabile.

### Altri.

Un ugello per siringa che utilizza misure standard (cono Luer - ISO 594-1:1986<sup>8</sup>) deve essere disponibile, consentendo un facile aggancio e sgancio di una siringa con filtro antibatterico da riempire, e non deve consentire la fuoriuscita di ozono dal generatore nell'aria ambiente. Tale ugello deve essere facile da disinfettare e deve essere protetto dalla penetrazione indesiderata o accidentale di contaminanti solidi o liquidi quando non in uso.

## Requisiti legali

Il MOG deve essere conforme ai requisiti previsti dalla normativa nazionale per i dispositivi medici del Paese di origine del produttore. Per i dispositivi importati, il produttore deve ottenere un "Certificato di vendita gratuita" (questo documento ha nomi diversi a seconda del Paese), un documento che certifica la conformità dell'apparecchiatura alle normative nazionali del Paese importatore. La garanzia e l'assistenza clienti devono essere conformi alle normative nazionali.

## Riepilogo

Secondo questo documento, tutti i MOG devono rispettare quanto segue:

- Utilizzare ossigeno medicinale.
- Avere una certificazione di un laboratorio indipendente che attesti i materiali utilizzati.
- Avere una certificazione di un laboratorio indipendente che attesti la generazione di ozono: accuratezza della concentrazione e quantità per volta prodotta.
- Programma del calendario di revisione tecnica e documento di controllo.
- Adempiere ai requisiti legali.