

**Linee di indirizzo
per l'applicazione delle norme
di buona preparazione
di ossigeno 93 per cento
in farmacia ospedaliera**



SIFO

edizioni
ilcampano



Società Italiana di Farmacia Ospedaliera
e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

**Linee di indirizzo
per l'applicazione delle norme
di buona preparazione
di ossigeno 93 per cento
in farmacia ospedaliera**

Autori**Area Scientifico-Culturale SIFO "Gas Medicinali"**

Vanni Bascapé

Delia Bonzi

Silvia Mandarino

Marta Mazzoleni

Francesca Romagnuolo

Michela Tizzoni

Affiliati Assogastecnici

Alessandro Castelli

Andrea Fieschi

Vittorio Nistrìo

Finito di stampare nel mese di novembre 2016

**Questo documento è di proprietà della SIFO
Ogni riproduzione, se non autorizzata esplicitamente, è vietata**

Indice

| | |
|--|----|
| 1. GENERALITÀ | 7 |
| 2. GESTIONE DELLA QUALITÀ | 8 |
| 2.1 Responsabilità | 8 |
| 2.2 Pianificazione e Documentazione..... | 9 |
| 3. MANUALE DI GESTIONE OPERATIVO | 9 |
| 3.1 Scopo e campo di applicazione | 9 |
| 3.2 Procedure | 10 |
| 4. DESCRIZIONE DEL PROCESSO PRODUTTIVO | 10 |
| 4.1 Valutazioni di tipo clinico | 11 |
| 4.2 Valutazioni di tipo tecnico-impiantistico | 12 |
| 4.3 Gestione del rischio | 13 |
| 5. LOCALI E APPARECCHIATURE..... | 15 |
| 6. CONTROLLI ANALITICI DEI GAS MEDICINALI PRODOTTI..... | 19 |
| 7. PROCESSI DI CONVALIDA..... | 20 |
| 8. GESTIONE DELLE EMERGENZE | 20 |
| 9. GESTIONE DELLE NON CONFORMITÀ (NC), AZIONI CORRETTIVE (AC) E AZIONI PREVENTIVE (AP)..... | 20 |
| 10. MANUTENZIONE PERIODICA | 20 |
| 11. MANUTENZIONE STRAORDINARIA..... | 22 |
| 12. QUALIFICA DEI FORNITORI/CONTRATTI ESTERNI..... | 22 |
| 12.1 Attività di Manutenzione | 22 |
| 12.2 Attività di Laboratorio..... | 23 |

| | |
|--|----|
| 13. CONTROLLO DEI DOCUMENTI E REGISTRAZIONI..... | 24 |
| 14. AUDIT | 24 |
| 15. RIFERIMENTI NORMATIVI | 24 |

1. Generalità

In relazione alla recente pubblicazione della Monografia della Farmacopea Europea n. 2455E "Oxygen 93 per cent" e all'eventuale utilizzo di apparecchiature di produzione (nel seguito) Ossigeno 93% presso i Presidi Ospedalieri, SIFO ha ritenuto necessario realizzare la presente linea di indirizzo, che si aggiunge alla nostra precedente "Linea di indirizzo per l'applicazione delle norme di buona preparazione dei gas medicinali in farmacia" (ottobre 2015), che trova la sua applicazione nelle strutture di Farmacia Ospedaliera quale strumento metodologico per armonizzare le procedure di preparazione di Ossigeno 93% negli ospedali.

La monografia sopra citata esplicita i requisiti di purezza e le metodiche analitiche che devono essere utilizzate per la verifica qualitativa del prodotto il cui impiego clinico deve essere preliminarmente oggetto di valutazione da parte degli organi preposti della struttura sanitaria.

Nel dettaglio, il documento costituisce un utile supporto per la stesura di un Manuale di Gestione Operativa (MGO), necessario per l'applicazione delle Norme di Buona Preparazione (NBP) per la produzione di Ossigeno 93%.

Le NBP dei medicinali, come è noto, costituiscono un complesso di indicazioni tecniche, pertinenti l'organizzazione e la gestione delle attività relative alla preparazione dei medicinali effettuate a cura della Farmacia Ospedaliera e alle quali la stessa Farmacia Ospedaliera deve attenersi.

Le NBP hanno lo scopo di garantire un sistema di gestione qualità, quale supporto imprescindibile all'efficacia e alla sicurezza del medicinale allestito.

La qualità, l'efficacia e la sicurezza dei medicinali preparati dal Farmacista tuttavia non dipendono soltanto dalla sua professionalità, dalla sua competenza scientifica e dalla continua interazione con il medico prescrittore e con il paziente. Esse dipendono anche da una accurata organizzazione e gestione delle produzioni, in cui emergono aspetti tecnico-impiantistici, normalmente a carico degli Uffici Tecnici delle Strutture Sanitarie e

dal costante controllo che il Farmacista dedica al lavoro di preparazione del medicinale in tutte le fasi, anche successive alla sua dispensazione.

L'organizzazione di un efficiente sistema di gestione, che garantisca il controllo continuo e la tracciabilità documentale del lavoro svolto dalla Farmacia Ospedaliera, risponde all'esigenza fondamentale di salvaguardare la salute del paziente. In questo modo si fornisce inoltre un riferimento certo sia all'Autorità Sanitaria per valutare la qualità del processo di preparazione, sia al Farmacista e al Medico prescrittore per le rispettive responsabilità.

L'Ossigeno 93 %, gas medicinale, allestito in Farmacia secondo le indicazioni della rispettiva Monografia della Farmacopea Europea in vigore rientra nelle **“Formule officinali”** che sono destinate ad essere fornite solo ai pazienti dello specifico Ospedale.

Tutte queste preparazioni devono soddisfare le NBP riportate in Farmacopea Ufficiale, in quanto rappresentano l'allestimento di una formula officinale in Farmacia.

2. Gestione della qualità

La Farmacia Ospedaliera interessata alla produzione di Ossigeno 93 % per uso interno nella propria struttura ospedaliera, deve mantenere costantemente sotto adeguato controllo tutte le fasi del processo preparativo.

Secondo le indicazioni delle NBP, la gestione della “qualità” in Farmacia si basa essenzialmente su tre strumenti: responsabilità, pianificazione dell'attività e documentazione.

2.1 Responsabilità

Il Direttore di Farmacia deve assicurare che siano messe a disposizione le risorse necessarie per raggiungere e mantenere il livello di qualità del prodotto ai requisiti di Farmacopea; deve identificare le attività critiche da sottoporre a eventuale processo di Convalida e riesaminare periodicamente i risultati di Qualità del prodotto in modo che gli obiettivi di Qualità definiti siano raggiunti.

Date le caratteristiche delle apparecchiature necessarie per la produ-

zione di Ossigeno 93%, la gestione complessiva del Sistema Produttivo richiede competenze tecniche, che non appartengono unicamente al ruolo normalmente ricoperto dal Farmacista Ospedaliero. Pertanto è fondamentale integrare in un unico documento ruoli e responsabilità delle diverse figure professionali coinvolte. A tale proposito è necessario prendere in considerazione anche le indicazioni dell'Allegato G della Norma Tecnica UNI EN ISO 7396 -1 ec in cui sono identificati ruoli e responsabilità delle diverse figure professionali interessate e che indicano nel Farmacista il Controllore della Qualità dei Gas Medicinali (CQ).

2.2 Pianificazione e Documentazione

Per le attività di preparazione di Ossigeno 93% il Farmacista Direttore deve utilizzare procedure scritte, periodicamente aggiornate e deve assicurarsi che :

- siano state predisposte tutte le istruzioni operative e i sistemi di registrazione relativi alla preparazione;
- le operazioni di preparazione avvengano in conformità a quanto descritto nel Manuale di Gestione Operativa (MGO).

3. Manuale Di Gestione Operativa (MGO)

Il Manuale di Gestione Operativa, oltre alle definizioni, agli acronimi e ai riferimenti normativi, deve indicare:

- data di emissione e revisione;
- team di redazione, approvazione e autorizzazione;
- scopo e campo di applicazione;
- attività, ruoli e responsabilità;
- procedure.

3.1 Scopo e campo di applicazione

In particolare: scopo del Manuale di Gestione Operativa è quello di definire un sistema organizzativo per la produzione di Ossigeno 93% a cura delle Farmacie Ospedaliere, coerente con quanto previsto dalle Norme di

Buona Preparazione (NBP), dagli Allegati F e G della norma UNI EN ISO 7396-1 e dalla ISO 10083 ec (Oxygen concentrator supply systems for use with medical gas). Obiettivo fondamentale è quello di implementare una gestione complessiva della produzione, identificando ruoli e responsabilità delle diverse figure professionali interessate e definendo i tempi e le modalità dei controlli richiesti.

3.2 Procedure

Le procedure devono comprendere almeno i seguenti argomenti:

- Controllo dei Documenti e delle RegISTRAZIONI;
- Descrizione del processo produttivo (sistema di produzione Ossigeno 93 %);
- Locali e Apparecchiature;
- Controlli Analitici dei gas prodotti;
- Processi di Convalida;
- Gestione delle Emergenze;
- Gestione delle Non Conformità (NC), Azioni Correttive (AC) e Azioni Preventive (AP);
- Manutenzione periodica;
- Manutenzione Straordinaria;
- Qualifica dei Fornitori/Contratti esterni;
- Personale: Addestramento/formazione;
- Audit.

Per ciascuna procedura si dovrà identificare il Team di stesura, controllo e approvazione.

4. Descrizione del processo produttivo (e valutazione del rischio)

In questa fase è necessario descrivere in maniera dettagliata il sistema di produzione del gas medicinale Ossigeno 93 %, mettendo in evidenza i punti critici e le attività di controllo analitico.

In ogni caso l'implementazione di un auto-produttore di Ossigeno

93% da parte della Struttura Sanitaria deve essere preceduta da una valutazione dei rischi che riguardano i seguenti aspetti:

- clinico;
- tecnico-impiantistico.

4.1 Valutazioni di tipo clinico

È necessario che vengano individuati i protocolli clinici da adottare per la somministrazione ai pazienti dell'Ossigeno 93%.

Tale valutazione, opportunamente effettuata attraverso supporti documentali anche di tipo bibliografico, deve considerare:

- che il titolo dell'Ossigeno 93% non è ritenuto costante nel tempo e può variare tra il 90% ed il 96% come indicato nella relativa monografia di Farmacopea;
- che il titolo dell'Ossigeno 93% somministrato ai pazienti, in ragione di aspetti tecnici intrinseci alla tecnologia dei concentratori, può modificarsi in funzione di diversi parametri quali ad esempio la variabilità della portata di Ossigeno 93% richiesta in relazione a fluttuazioni nell'utilizzo giornaliero (giorno vs notte) e/o a variabilità stagionale (estate vs inverno), nonché in base alle ore di esercizio dello stesso sistema produttivo;
- che i dispositivi medici destinati ad essere collegati alle unità terminali (in particolare a quelli utilizzati per la misurazione della quantità somministrata e per il monitoraggio delle composizioni delle eventuali miscele) siano idonei all'impiego con Ossigeno 93% e con la variabilità della concentrazione di Ossigeno 93%. Ciò deve essere previsto e reso evidente dai relativi Fabbricanti dei dispositivi medici di utilizzo nei rispettivi manuali;
- degli eventuali effetti sui pazienti derivanti dell'incremento percentuale dell'Argon contenuto nell'Ossigeno 93% a seguito di valutazioni cliniche documentate.

Occorre inoltre tenere presente che, nel caso in cui si ritenesse necessario disporre di entrambi i prodotti Ossigeno 99,5% e Ossigeno 93%, i due prodotti non possono essere miscelati all'interno dello stesso sistema di distribuzione fisso per le seguenti ragioni:

- per Ossigeno 99,5% verrebbero alterati i dosaggi dichiarati all'interno delle AIC approvate;
- si "produrrebbe" e si somministrerebbe ai pazienti un gas medicinale non identificabile né con l'Ossigeno 99,5% né con l'Ossigeno 93%;
- non potrebbe essere garantita la tracciabilità della produzione di entrambi i prodotti.

Pertanto nel caso in cui sia dimostrata la necessità clinica di disporre di entrambi i prodotti è necessario che la distribuzione di Ossigeno 93% sia tenuta separata dalla distribuzione per l'Ossigeno 99,5%.

4.2 Valutazione di tipo tecnico-impiantistica

Si ricorda che l'impianto di distribuzione fisso dell'Ossigeno gas medicinale è un dispositivo medico, pertanto tra i requisiti per l'immissione in commercio deve esserne specificata la destinazione d'uso, sia essa per l'Ossigeno 93% o per l'Ossigeno 99,5%.

Occorre pertanto verificare quale sia la destinazione d'uso del sistema fisso di distribuzione presente presso i singoli Presidi Ospedalieri.

Occorre considerare che tutti i sistemi fissi di distribuzione dell'Ossigeno installati e marcati prima dell'entrata in vigore della monografia dell'Ossigeno 93% sono stati rilasciati per la distribuzione di Ossigeno 99,5%.

La valutazione tecnico impiantistica deve tenere conto anche dei seguenti aspetti:

- l'Ossigeno 93% non può essere utilizzato per la produzione di aria sintetica;
- il trattamento di elevati volumi di aria per ottenere bassi volumi di Ossigeno 93% (il volume dell'Ossigeno 93% prodotto è circa il 10% del volume dell'aria ambiente trattata);
- un consumo di energia elettrica circa 1,2 kW per produrre 1 Nm³/h di Ossigeno 93%;
- la necessità di installare un gruppo elettrogeno di adeguata capacità per garantire il funzionamento del sistema di autoproduzione in caso di mancanza di erogazione di energia elettrica;
- l'utilizzo come seconda e/o terza fonte di bombole/pacchi bombole di Ossigeno 93%. Tali bombole possono essere riempite presso

la struttura sanitaria stessa, oppure approvvigionate attraverso un soggetto terzo autorizzato alla produzione in GMP;

- un sistema di auto-produzione di Ossigeno 93% in bombole/pacchi presso la struttura sanitaria, a sua volta conforme alle NBP. La produzione di bombole di Ossigeno 93% gas medicinale compresso ad alta pressione è necessario per assicurare la continuità di esercizio e la conformità della qualità del prodotto somministrato ai pazienti (ISO 10083ec);
- l'ubicazione in idoneo locale dedicato, lontano da fonti di contaminazione dell'aria e con condizioni ambientali controllate (UNI EN ISO 7396-1 ec);
- una idonea ubicazione dello scarico dell'azoto derivante dal processo di separazione dell'aria, con riferimento alle attività per il controllo del rumore e della possibile sotto-ossigenazione degli ambienti circostanti e conseguenti condizioni di asfissia dell'area interessata allo scarico;
- il sistema fisso di distribuzione sia provvisto di unità terminali gas-specifiche con geometrie dell'accoppiamento innesto/presa diverse da quelle previste per Ossigeno 99,5%. Le geometrie gas-specifiche per l'Ossigeno 93% sono definite nella norma UNI EN 9507 che prevede il raccordo NIST B12;
- il collegamento alle unità terminali di tutti i dispositivi medici che possono venire collegati (tipicamente i flussometri ed i tubi flessibili utilizzati per collegare ventilatori e carrelli per anestesia) sia effettuato con l'innesto gas-specifico previsto.

4.3 Gestione del rischio

Nel caso in cui la Struttura Sanitaria dovesse decidere di collegare un sistema di produzione Ossigeno 93% ad un impianto di distribuzione fisso esistente, questa decisione deve essere documentata attraverso un processo di gestione dei rischi in accordo con la norma UNI CEI EN ISO 14971 (Dispositivi Medici – Applicazione della gestione dei rischi ai dispositivi medici).

L'applicazione di una corretta gestione dei rischi è di cruciale importanza nel caso di sostituzione di centrali di alimentazione in conformità alla norma UNI EN ISO 7396-1 come definito al punto 4.4.2 di tale norma.

La norma UNI CEI EN ISO 14971 prescrive che il processo di gestione dei rischi si sviluppi secondo le seguenti fasi in successione:

- analisi del rischio finalizzata alla identificazione di ogni situazione potenzialmente pericolosa derivante dalla installazione del sistema in funzione della sua destinazione d'uso;
- valutazione del rischio, che consiste nella stima della gravità dei potenziali pericoli e della probabilità del loro accadimento;
- controllo del rischio, che comprende l'analisi e l'implementazione delle misure di controllo del rischio, la valutazione del rischio residuo, l'analisi rischi-benefici,
- la valutazione dell'accettabilità complessiva del rischio residuo.

In particolare la gestione dei rischi dovrebbe riguardare tutti gli aspetti derivanti dal collegamento di un impianto di produzione di un gas medicinale ad un impianto di distribuzione esistente già progettato e realizzato per canalizzare e somministrare ai pazienti un gas medicinale diverso.

È necessario, ad esempio, che il sistema di produzione di Ossigeno 93% assicuri una pressione tra 8 e 10 bar al punto di connessione all'impianto esistente. La UNI EN ISO 7396-1, infatti, prevede di assicurare una pressione alle unità terminali tra 4 e 5 bar \pm 10% e questo, considerando la conformazione degli impianti e l'utilizzo dei riduttori di pressione, implica che a monte dei riduttori vi sia una pressione minima compresa tra 8 e 10 bar. (Rif.: Norma ISO 7396-1, punto 7.2.1, prospetto 2).

Il rapporto di gestione del rischio deve documentare la correttezza della decisione assunta sulla base di un rationale sostenibile. Tutte queste fasi devono essere trattate da personale qualificato ed essere documentate.

Oltre agli aspetti di rischio sanitario (continuità e qualità del prodotto), trattandosi di una produzione di Ossigeno, con pericoli legati alla comburenza della sostanza e alla pressione di esercizio, sarà di estrema importanza prestare la massima attenzione alla gestione e manutenzione dell'impianto stesso, avendo condotto una specifica Failure Mode Effect Analysis (FMEA).

Questi aspetti, insieme a quelli di carattere igienico-sanitario, sono approfonditi nel dettaglio nella linea guida EIGA DOC 195/15 intitolata *Safe Design and Operation of on Site Generation of Oxygen 93% for Medicinal Use*, pubblicata nel 2015 dall'Associazione europea EIGA.

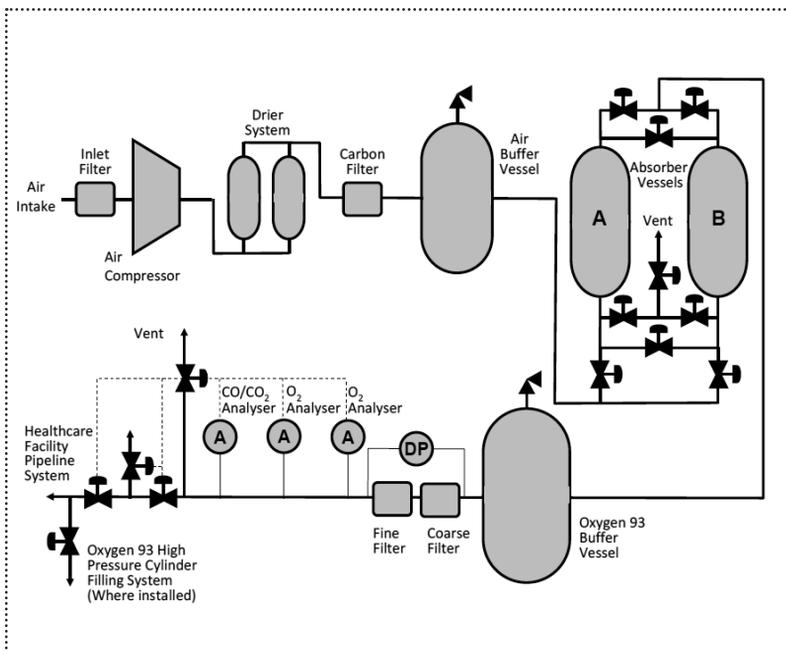


Fig. 1. ????

Il seguente schema indicativo semplificato di impianto (fig. 1) fa comprendere molto bene che si tratta di un impianto di produzione Ossigeno a tutti gli effetti, che non deve pertanto essere sottovalutato dal punto di vista delle potenziali criticità.

A titolo di esempio, una possibile contaminazione dell'aria aspirata in ingresso, a causa per esempio di scarichi di autoveicoli provenienti dall'area di parcheggio, fumi derivanti da incendi, inquinamento ambientale anche occasionalmente rilevante, possono dar luogo ad incendi nel compressore, nel booster Ossigeno 93 %, nel compressore di alta pressione, o comunque mettere a repentaglio la purezza dell'Ossigeno distribuito ai pazienti.

5. Locali e apparecchiature

I locali e le aree destinati a contenere le apparecchiature di produzione di Ossigeno 93 %:

- devono essere mantenuti a temperature non inferiori a 10°C e non superiori a 40°C;
- devono essere adeguati ad assicurare le corrette operazioni di preparazione e controllo;
- l'accesso deve essere controllato e riservato al personale addetto;
- la pulizia deve avvenire regolarmente secondo procedure, che garantiscano la massima igiene e, se le circostanze lo richiedono, deve essere prevista la sanitizzazione dell'ambiente evitando l'utilizzo di detergenti ad elevata volatilità, i cui vapori potrebbero essere ripresi dal compressore dell'impianto;
- devono essere mantenuti sempre liberi da qualunque infestazione mediante adeguate misure preventive;
- devono essere soggetti ad un adeguato programma di manutenzione periodica;
- durante il normale funzionamento le porte dei locali devono essere chiuse a chiave con luce spenta;
- l'area circostante deve essere esente da impurità (polveri, pozzetti di scolo etc.) e rispondere ai requisiti della norma UNI EN ISO 7396-1 ec, punto 5.5.2.11, "...la presa di aspirazione per i compressori deve essere posizionata in un luogo dove è minima la possibilità di contaminazione dovuta a scarichi di motori a combustione interna, parcheggi di automezzi, aree di accesso, impianti di smaltimento e deposito dei rifiuti ospedalieri, scarichi degli impianti del vuoto, sfiati di impianti di distribuzione dei gas medicinali, sistemi di scarico per l'evacuazione dei gas anestetici, scarichi di sistemi di ventilazione, camini e d altre sorgenti di contaminazione";
- la bocca di aspirazione dell'aria deve essere provvista di mezzi per prevenire l'ingresso di insetti, particelle e acqua;
- si dovrebbero tenere in considerazione i potenziali effetti dei venti prevalenti sulla posizione delle bocchette di aspirazione, che dovrebbero trovarsi distanti da camini.
- i materiali impiegati che vengono a contatto con i prodotti (in particolare i materiali non metallici ed i lubrificanti, se usati) non devono provocare contaminazione dell'Ossigeno 93% al di fuori dei valori di impurezze indicati nella Farmacopea Ufficiale vigente.

Le apparecchiature che costituiscono il Sistema di produzione Ossigeno 93% comprendono:

- una centrale primaria;
- una centrale secondaria (concentratore o pacchi bombole);
- una centrale di emergenza (pacco bombole).

Ciascuna delle centrali sopraindicate deve essere in grado di erogare i valori di portata richiesti dalle utenze in modo da garantire 4-5 bar \pm 10% alle unità terminali.

Centrale di alimentazione primaria

La centrale primaria può essere costituita da:

- uno o più sistemi meccanici completi di autoproduzione;
- una combinazione di sistemi meccanici di autoproduzione e bombole o pacchi bombole di Ossigeno 93%.

La centrale deve essere equipaggiata con:

- una capacità tampone;
- un valvola di prelievo campioni a valle della capacità tampone;
- regolatori di pressione;
- filtri;
- un sistema di analisi del gas prodotto.

Centrale di alimentazione secondaria e di riserva

Le centrali di alimentazione secondaria e di riserva devono essere installate e collegate permanentemente oltre ad essere dimensionate in modo da garantire l'erogazione del gas medicinale Ossigeno 93% alle utenze nel caso in cui la centrale primaria fosse fuori servizio.

La centrale secondaria può essere costituita da:

- uno o più sistemi meccanici completi di autoproduzione;
- una combinazione di sistemi meccanici di autoproduzione e bombole o pacchi bombole di Ossigeno 93%;
- bombole o pacchi bombole di Ossigeno 93%.

Centrale secondaria

La centrale secondaria deve essere equipaggiata con:

- una capacità tampone;
- un valvola di prelievo campioni a valle della capacità tampone;
- regolatori di pressione;
- filtri;
- un sistema di analisi del gas prodotto.

Le bombole e/o i pacchi di Ossigeno 93% devono essere collegati alla rete di distribuzione Ossigeno 93%.

Se non fosse collegata all'alimentazione elettrica di emergenza (gruppo elettrogeno) la centrale secondaria deve essere costituita solo da bombole e/o pacchi bombole di Ossigeno 93%.

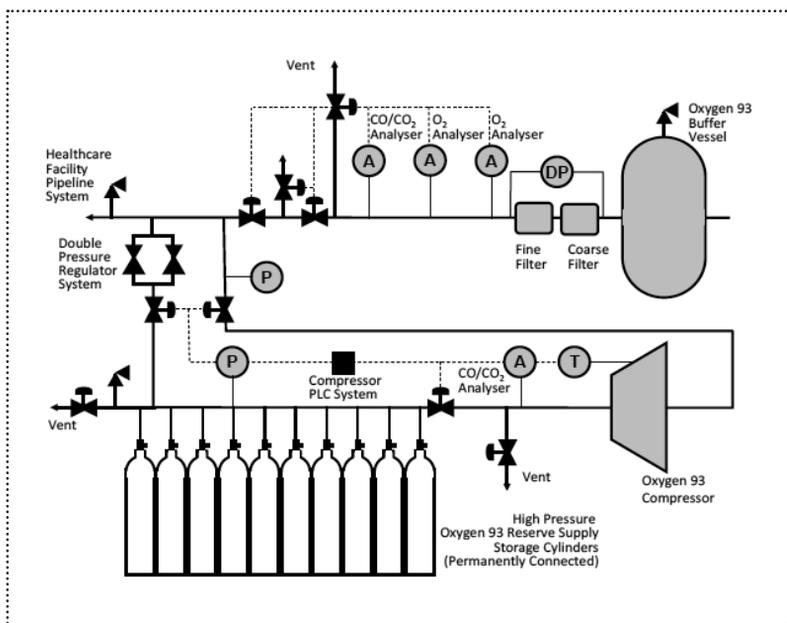


Fig. 2. ????

Centrale di riserva

La centrale di riserva deve essere collegata permanentemente e deve garantire alle utenze l'erogazione del gas medicinale Ossigeno 93 % nel caso in cui le sorgenti primaria e secondaria fossero fuori servizio.

La sorgente di riserva deve essere costituita da almeno due rampe di bombole e/o pacchi bombole di Ossigeno 93% che entrano in servizio una rampa alla volta.

Documentazione delle centrali

Il Fabbricante dei sistemi di autoproduzione di Ossigeno 93 % deve rendere disponibile tutta la relativa documentazione tecnica, il manuale di manutenzione, il manuale d'istruzione per l'uso e la documentazione relativa alla convalida del processo produttivo.

Si dovrà assicurare la manutenzione periodica programmata, secondo le prescrizioni del fabbricante, finalizzate a garantire la conformità dell'Ossigeno 93 % ai requisiti della relativa Monografia di Farmacopea.

6. Controlli analitici

Il Farmacista Responsabile assicura e documenta la qualità dell'Ossigeno 93 % prodotto, la correttezza delle operazioni eseguite e la rispondenza alle procedure stabilite. Il Farmacista Responsabile deve effettuare i controlli previsti dalla relativa Monografia di Farmacopea n. 2455 sul prodotto finito.

Tali controlli devono essere eseguiti da personale qualificato con formazione ed esperienza lavorativa documentate.

Il sistema di autoproduzione Ossigeno 93 % prevede il monitoraggio continuo del titolo dell'ossigeno attraverso l'installazione di due o più analizzatori (almeno uno sulla unità di autoproduzione e uno sulla linea). Ciascun analizzatore deve essere collegato con un sistema di allarme posizionato sul valore minimo del titolo al 90%. L'analizzatore del titolo dell'ossigeno deve contenere un sistema di compensazione della temperatura e della pressione in modo da assicurare valori entro lo scarto del $\pm 1\%$ del valore misurato fra 90% e 100%.

Nel caso in cui il Farmacista responsabile non possa eseguire in proprio le analisi necessarie, può avvalersi di contrattisti esterni (*vedi paragrafo 12*). La frequenza dei controlli analitici sul gas medicinale Ossigeno 93% preparato deve essere indicata in apposita procedura

(NOTA: NBP F.U. XII Ed. Ciascuna farmacia deve stabilire proprie regole di comportamento per il funzionamento del laboratorio e convalidare, per quanto possibile, i processi di allestimento dei medicinali).

La procedura per il controllo della qualità secondo gli standard di purezza previsti dalla Farmacopea Ufficiale vigente deve specificare:

- modalità di effettuazione dei controlli;
- strumentazione utilizzata;
- personale preposto;
- eventuali azioni correttive da intraprendere qualora l'esito del controllo non sia conforme;
- periodicità dei controlli.

In tutti i casi i controlli da eseguire sono quelli indicati nelle rispettive Monografie di Farmacopea al paragrafo *Produzione (Production)*.

Tabella 1. ????

| Prodotto | Valore di Farmacopea | Metodo Analitico |
|------------------|----------------------|-------------------------|
| O ₂ | 90% – 96% | Paramagnetico |
| CO ₂ | 300 ppm V/V | Infrarosso |
| CO | 5 ppmV/V | Infrarosso |
| NO _x | 2 ppmV/V | Chemiluminescenza |
| SO ₂ | 1 ppm V/V | Fluorescenza |
| H ₂ O | 67 ppm V/V | Igrometro elettrolitico |
| Olio | 0,1 mg/mc | Tube detector |

La Farmacia deve conservare i certificati d'analisi attestanti l'esecuzione e il risultato dei controlli da registrare opportunamente su foglio cartaceo o elettronico in modo da darne evidenza.

7. Processi di convalida

Il Farmacista Responsabile delle operazioni di preparazione dei gas medicinali deve assicurarsi che:

- siano state predisposte procedure scritte anche per la convalida/ riconvalida del processo produttivo;
- il Fabbrikante del Sistema di Produzione abbia individuato i punti critici delle operazioni di preparazione e abbia sottoposto a convalida l'intero processo produttivo, esibendo la relativa documentazione.

8. Gestione delle emergenze

Il Farmacista Responsabile, in collaborazione con il Responsabile Tecnico della struttura, deve assicurarsi dell'esistenza di un piano per la gestione delle emergenze nel caso in cui venisse a mancare l'erogazione dell'Ossigeno 93%.

9. Gestione delle Non Conformità (NC), Azioni Correttive (AC) e Azioni Preventive (AP)

Il Farmacista Responsabile, in accordo con il Responsabile Tecnico, deve implementare una procedura di Gestione delle Non Conformità (NC), Azioni Correttive (AC) e Azioni Preventive (AP) nella quale viene identificato un Team di valutazione delle Deviazioni emerse dal Sistema di produzione. Il Team avrà il compito di analizzare i problemi emersi e indicare le soluzioni. Il Team di valutazione comprenderà, tra gli altri, il Farmacista Responsabile e il Responsabile Tecnico.

10. Manutenzione periodica

Il Farmacista Responsabile deve assicurarsi che il Sistema di Produzione sia sottoposto a Manutenzione periodica secondo le indicazioni del fabbricante del sistema e apposita procedura nella quale devono essere riportati:

- dettaglio delle operazioni da eseguire;
- periodicità degli interventi;
- personale addetto;
- strumentazione utilizzata;
- modulistica utilizzata;
- modalità di archivio della documentazione.

11. Manutenzione straordinaria

Gli interventi di Manutenzione Straordinaria, che possono avere un impatto sulla qualità dell'Ossigeno 93%, devono essere gestiti tramite appositi "Permessi di Lavoro" nei quali devono essere indicate le figure responsabili nella gestione operativa, dall'inizio delle attività fino alla rimessa in servizio del Sistema di produzione.

Il Farmacista Responsabile e il Responsabile Tecnico devono procedere alla stesura di apposita istruzione operativa.

12. Qualifica dei fornitori/contratti esterni

Requisito generale del fornitore scelto è il possesso delle autorizzazioni previste dalla normativa vigente. I requisiti specifici faranno oggetto di formale contratto tra Farmacia Ospedaliera committente ed il Fornitore stesso.

Deve essere predisposta opportuna procedura per la Qualifica di Fornitori Terzi.

12.1 Fornitori per le Attività di Manutenzione

La manutenzione del Sistema di produzione dovrà essere affidata a ditte qualificate. L'Ufficio Tecnico/Ingegneria Clinica dovrà identificare gli elementi per la qualifica del Fornitore terzo in collaborazione con il Farmacista Responsabile. Il Fornitore terzo deve essere certificato almeno secondo la ISO 9001/13485 EC. Il Responsabile Tecnico dovrà vigilare sull'operato del Fornitore scelto.

La procedura di Qualifica dei Fornitori deve, comunque, prendere in considerazione i seguenti elementi:

- capacità tecnica relativa alla gestione dei Sistemi di produzione Ossigeno 93%;
- sistema qualità aziendale;
- modalità di effettuazione degli interventi di manutenzione;
- numero di tecnici a disposizione;
- assistenza 24 ore su 24;
- possibilità d'intervento in emergenza per la fornitura di prodotto e il ripristino delle condizioni ottimali di funzionamento in caso di blocco forzato dell'impianto di produzione.

12.2 Fornitori per le Attività di Laboratorio

In considerazione della tipologia e/o del carico di lavoro, il Farmacista Responsabile potrà avvalersi di strutture professionali esterne per svolgere i controlli di qualità richiesti per le preparazioni eseguite. Il laboratorio esterno incaricato di svolgere l'attività dovrà almeno possedere un certificato di accreditamento ACCREDIA secondo la norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025:2005 per prove su Ossigeno 93% (EP ed. 6.3 2009 01/2009).

Le attività svolte dal laboratorio terzo devono essere codificate da uno specifico contratto in cui devono essere indicati:

- l'organizzazione;
- gli strumenti analitici utilizzati;
- la disponibilità ad essere sottoposti ad AUDIT;
- le azioni da intraprendere in caso di valori analitici NC.

La condizione ideale prevede che le analisi di qualità vengano effettuate sul posto (di norma solo l'olio è analizzato in laboratorio) secondo i metodi indicati dalle monografie della Farmacopea Europea o Ufficiale Italiana in vigore. La strumentazione impiegata per l'attività deve essere pienamente conforme a quanto prescritto dalla Farmacopea, sia per quanto riguarda la tecnica analitica (infrarosso, chemio-luminescenza, fluorescenza UV, gascromatografia, ...) sia per quanto riguarda i limiti di rilevabilità di ciascun parametro.

13. Controllo dei documenti e registrazioni

Il Farmacista Responsabile e il Responsabile Tecnico devono stabilire i documenti di propria pertinenza e le modalità di gestione e di archiviazione.

14. Audit

Deve essere prevista una pianificazione della Attività di Audit, svolto a cura del Farmacista Responsabile avente lo scopo di:

- verificare l'applicazione delle procedure implementate;
- rilevare errori e NC;
- stabilire eventuali AC e/o AP ed eventuali attività di miglioramento al Sistema di gestione operativa.

15. Riferimenti normativi

1. Norme di Buona Preparazione nella Farmacopea in vigore.
2. Farmacopea Europea, ultima edizione.
3. Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219.
4. D.L. 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 aprile 1998, n. 94.
5. Decreto legislativo 24 febbraio 1997, n. 46 e successive modifiche (nel link il testo coordinato), concernente i Dispositivi Medici.
6. UNI EN ISO 7396-1, Allegato F-G. ec.
7. UNI 11100 ec.
8. ISO 10083 ec.
9. EIGA DOC 195/15 *Safe Design and Operation of on Site Generation of Oxygen 93% for Medicinal Use.*
10. Manuale di qualità aziendale e/o di unità operativa.

SIFO

Via Carlo Farini, 81 - 20159 MILANO
Tel. 02 6071934 - Fax 02 69002476
www.sifoweb.it - segreteria@sifoweb.it