



FEDERCHIMICA  
**ASSOGASTECNICI**  
GRUPPO GAS MEDICINALI

# **LINEA GUIDA**

## **INDICAZIONI PER LA PRODUZIONE DI GAS MEDICINALI**

**III Edizione – Marzo 2022**

*Il presente documento è stato realizzato da un gruppo di lavoro facente parte del  
Comitato Tecnico Regolatorio del Gruppo Gas Medicinali*

## Sommario

|  |    |
|--|----|
| <b>1. Premessa</b> .....   | 4  |
| <b>2. Presenza territoriale</b> .....  | 5  |
| <b>3. Organizzazione dell'Officina Farmaceutica</b> .....                                | 6  |
| <b>3.1. Officina Farmaceutica</b> .....  | 6  |
| <b>3.2. Persona Qualificata</b> .....  | 9  |
| <b>3.3. Rilascio del prodotto</b> .....  | 10 |
| <b>3.4. Sistema di Gestione e Garanzia Qualità</b> .....                                 | 11 |
| <b>3.5. Convalida dei processi</b> .....   | 11 |
| <b>3.6. Campionamento delle materie prime e dei materiali di confezionamento</b>         | 12 |
| <b>3.7. Controlli sui recipienti prima del riempimento</b> .....                         | 13 |
| <b>3.8. Controllo sui recipienti dopo il riempimento</b> .....                           | 14 |
| <b>3.9. Controllo dei selettori di flusso per le valvole riduttrici integrate</b> .....  | 15 |
| <b>3.10. Controllo dei selettori di flusso per piccoli contenitori criogenici.</b> ..... | 16 |
| <b>3.11. Responsabilità titolari AIC</b> .....   | 17 |
| <b>4. Riferimenti</b> .....  | 18 |

## 1. Premessa

Il D.Lgs. 219/06 e s.m.i disciplina la produzione e la distribuzione dei Gas Medicinali in coerenza con le specifiche Direttive Europee (Direttiva 2001/83/CE, Direttiva 2004/27/CE, Regolamento CE n° 726/2004) e successive integrazioni e modificazioni.

La presente Linea Guida ha lo scopo di dare indicazioni generali su aspetti organizzativi e di allineamento dei processi di produzione per le officine di gas medicinali e tiene conto di specifiche comunicazioni che AIFA ha indirizzato al settore (Nota del 3 e 10 Aprile 2015).

Il presente documento si applica alla produzione secondaria di bombole, pacchi bombola e contenitori criogenici mobili.

Per gli aspetti di produzione relativi al prodotto finito in contenitori criogenici fissi si fa riferimento alla linea guida di Assogastecnici “Flusso operativo in accordo ai Dossier di AIC ed Annex 6 GMP”.

É opportuno ricordare che la materia “Produzione gas medicinali” è regolamentata dalle GMP edizione corrente, disponibili all’interno del sito della Commissione Europea, sezione “Eudralex” relativa alla legislazione dei prodotti medicinali di cui si riporta il link: [https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4\\_it](https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_it).

La sezione pertinente è il Volume 4 (Good Manufacturing Practices – GMP – guidelines), suddiviso in tre parti fondamentali ed una serie di allegati di seguito sommariamente descritti:

- **Parte I:** suddivisa in 9 capitoli, che descrive i principi fondamentali delle GMP applicabili alla produzione di medicinali per uso umano
- **Parte II:** requisiti di base delle GMP applicabili alla produzione delle sostanze farmacologicamente attive (API o materie prime utilizzate per la produzione di un API).
- **Parte III:** contiene la documentazione legata alle GMP emessa allo scopo di chiarire e precisare i relativi criteri normativi come, ad esempio, la preparazione del Site Master File, l’identificazione e la gestione degli attributi critici di Qualità relativi alle differenti fasi del processo, ecc.
- **Allegati:** in aggiunta ai requisiti generali descritti nelle parti I e II, gli allegati (18 in tutto) forniscono i dettagli su specifiche aree di attività. A seconda del processo e delle attrezzature prese in considerazione, è prevista l’applicazione di uno o più

allegati simultaneamente (ad esempio l'allegato 6 relativo alla produzione dei gas medicinali e l'allegato 15 relativo alla qualifica e convalida).

## 2. Presenza territoriale

Allo stato attuale, in Italia, la produzione di Gas Medicinali vede la presenza - peraltro essenziale in relazione alla necessità di garantire la pluralità dell'offerta ed una capillarità che consenta di fornire, oltre che i presidi ospedalieri (circa 2000), grossisti e farmacie anche, diverse migliaia di Pazienti a domicilio - di 154 Officine Farmaceutiche autorizzate da AIFA (rif. elenco officine gas medicinali AIFA al 30 Giugno 2021, autorizzate alla produzione di finito (confezionamento) e 40 Officine che producono principio attivo (API) e, nella maggior parte dei casi, anche prodotto finito (elenco delle officine di produzione di materie prime farmacologicamente attive aggiornato al 30/06/2021).

Per AIFA, per processo primario si intende la produzione del Gas Medicinale come Principio Attivo (dietro conseguimento di atti regolativi come previsto dal D.Lgs 17/2014, recepimento Direttiva 2011/62/UE), mentre la produzione del farmaco, anche "bulk" distribuito con cisterne (ad esempio il processo di frazionamento dell'aria con produzione di Ossigeno) rientra nel processo secondario in quanto si tratta di confezionamento di Gas Medicinali in recipienti riutilizzabili (bombole, pacchi bombole e contenitori criogenici mobili e fissi) destinati esclusivamente all'uso terapeutico e distribuiti in ospedali, cliniche, farmacie o direttamente a domicilio dei Pazienti.

In molti casi le Officine Farmaceutiche di produzione secondaria sono unità di piccole dimensioni, caratterizzate da un numero esiguo di persone impiegate. Le Officine Farmaceutiche di produzione primaria sul territorio nazionale sono 40 e buona parte di esse, come detto, effettuano anche operazioni di confezionamento tipiche delle officine di produzione secondaria. Le Officine Farmaceutiche che effettuano la sola produzione secondaria sono, all'incirca, le rimanenti. Ribadiamo che un numero così elevato di officine farmaceutiche di produzione gas medicinali è indispensabile al fine di garantire la continuità e tempestività di consegna di un farmaco (ossigeno), che è classificato come salvavita, con un adeguato livello di servizio. Esse si rendono indispensabili anche a causa delle caratteristiche fisiche di conservazione del gas, che deve essere conservato e trasportato allo stato liquido a bassissime temperature.

### **3. Organizzazione dell'Officina Farmaceutica**

Il D.Lgs. 219/06 e s.m.i. prevede nello specifico la presenza di una o più Persone Qualificate i cui requisiti e compiti sono definiti dall'art. 52 del Dlgs. 219/2006 e s.m.i.; tale figura professionale è coadiuvata dal personale qualificato indicato nelle Norme di Buona Fabbricazione (GMP cap. 2).

Il quadro normativo attuale ha obbligato le aziende Associate a valutare con attenzione la propria organizzazione produttiva, curando in particolar modo le tematiche associate agli elementi di seguito illustrati.

Pertanto, questa linea guida tratta i seguenti aspetti particolarmente significativi:

- Officina farmaceutica;
- Persone Qualificate;
- Rilascio del prodotto;
- Sistema di Gestione e Garanzia Qualità;
- Convalida dei processi;
- Campionamento delle materie prime e dei materiali di confezionamento;
- Controllo sui recipienti prima del riempimento;
- Controllo sui recipienti dopo il riempimento (es. accertamento del quantitativo immesso tramite controllo della pressione e della temperatura (per i gas compressi) e tramite verifica del peso o altra modalità convalidata (per i dewar e le confezioni dei gas liquefatti));
- Controllo dei selettori di flusso per le valvole riduttrici integrate;
- Controllo dei selettori di flusso per piccoli contenitori criogenici;
- Riempimento bombole di terzi (intesi come altri produttori e titolari AIC).

#### **3.1. Officina Farmaceutica**

Per la produzione di gas medicinali sono identificate due tipologie di Officine Farmaceutiche:

- ASU per produzione di API e gas medicinale in bulk per serbatoi fissi ospedalieri
- Officine per il riempimento di bombole, pacchi e contenitori criogenici mobili

Requisito essenziale per tutte le Officine Farmaceutiche è che siano in possesso di un'autorizzazione alla produzione rilasciata dall'ufficio competente dell'AIFA. All'interno dell'Autorizzazione AIFA sono chiaramente identificati i medicinali

fabbricati dall'Officina Farmaceutica nonché tutte le attività autorizzate (es. produzione, confezionamento, controllo qualità).

- Officine Farmaceutiche - ASU

Da "Riscontro AIFA alla nota contenente richieste di chiarimento sulle procedure ispettive e autorizzative degli Uffici che afferiscono all'Area Ispezioni e Certificazioni 0104939-08/09/2021-AIFA-AIFA\_AISP-P.":

*"...Nel 2019 gli Uffici GMPAPI e GMPMED hanno sottoscritto un accordo di semplificazione amministrativa per la gestione delle ispezioni e per il rilascio delle Determinazioni per i siti primari di gas medicinali che effettuano anche il riempimento di serbatoi fissi ospedalieri. A partire da ottobre 2019, infatti, per i siti di produzione primaria di gas medicinali che effettuano anche il riempimento di serbatoi fissi ospedalieri, l'Ufficio GMPAPI verifica ed autorizza anche la conformità alle GMP per il riempimento di serbatoi fissi ospedalieri emettendo una Determinazione ibrida di registrazione/autorizzazione che include, oltre alla registrazione della produzione primaria di gas medicinale, anche l'autorizzazione per l'attività di certificazione del lotto di bulk di gas medicinale (specificata nella sezione Restrizioni & Chiarimenti con la dicitura: "fornitura diretta a strutture sanitarie in contenitori fissi")."*

Alla luce della semplificazione amministrativa, nei casi in cui l'officina sia in possesso di una sola Determinazione rilasciata dall'Ufficio GMPAPI, per tutte le modifiche amministrative/tecniche inerenti alle produzioni registrate/autorizzate, la stessa officina dovrà inviare un'unica istanza all'Ufficio GMPAPI.

A fronte del rilascio di una Determinazione da parte dell'Ufficio GMPAPI, comprendente sia la registrazione per la produzione primaria che l'autorizzazione per la fornitura alle strutture ospedaliere, il certificato GMP rilasciato è unico.

- Officine di riempimento

Per le Officine di riempimento bombole, pacchi e contenitori criogenici mobili viene rilasciata Autorizzazione alla produzione da parte degli uffici preposti di AIFA (Ufficio GMP MED e Ufficio GMP API).

Per qualsiasi modifica riguardante l'Autorizzazione alla produzione o la Registrazione rilasciata da AIFA, l'Officina deve presentare istanza di modifica essenziale prevista da Art. n.50 comma 5 del D.Lgs n.219/06. Per presentazione di modifiche non

essenziali, l'Officina deve presentare ad AIFA istanza di modifica come da Determinazione AIFA N.1608/2016 del 22/12/2016.

Le Officine Farmaceutiche ASU, in riferimento all'Art.52-bis comma 6 ed in riferimento alla Determinazione AIFA N.1608/2016 del 22/12/2016, trasmettono annualmente all'AIFA entro il 30 aprile dell'anno in corso un elenco delle modifiche non essenziali intervenute nel periodo compreso tra il 1° aprile dell'anno precedente ed il 31 marzo dell'anno in cui viene effettuata la comunicazione.

L'Officina Farmaceutica di produzione di Gas Medicinali deve soddisfare i requisiti normativi in termini sia organizzativi che produttivi.

Dal punto di vista organizzativo, per l'Officina Farmaceutica di Gas Medicinali devono essere individuate le funzioni della QP (Persona Qualificata), RCQ (Responsabile Controllo Qualità) e RP (Responsabile Produzione). Inoltre, l'Officina deve operare nella logica di un Sistema di Gestione e Garanzia Qualità (Art. 63 D.Lgs. 219/06) ed essere sottoposta a periodici audit. Nell'organizzazione dell'officina farmaceutica, deve essere individuata anche la funzione di QA (Assicurazione Qualità) che vigila sull'integrità e applicazione del Sistema di Gestione Qualità (rif. GMP cap. 2 punto 2.5)

Nel caso di eventuali Reparti Distaccati, anch'essi approvati da AIFA, l'Officina Principale deve svolgere tutti i processi gestionali così come previsti dalle GMP.

Il Reparto Distaccato si può considerare come un'estensione di un'Officina Farmaceutica Principale. All'interno dell'Autorizzazione rilasciata da AIFA per il reparto distaccato viene chiaramente indicata l'attività GMP svolta.

L'organigramma dell'Officina Principale dovrà includere anche i Reparti Distaccati e la documentazione del Sistema di Gestione e Garanzia Qualità dovrà essere unitaria. L'Officina Principale deve quindi gestire l'intero processo di produzione dei Gas Medicinali includendo anche le attività svolte nei Reparti Distaccati.

La struttura ed organizzazione dell'officina sono sottoposti a ispezioni di revisione generale che, per i siti di produzione primaria di gas medicinali che effettuano anche il riempimento di serbatoi fissi ospedalieri vengono eseguite esclusivamente dall'Ufficio GMPAPI, per i siti di produzione secondaria dall'ufficio GMPMED, in presenza di ripartizione di API viene svolta un'ispezione congiunta da parte degli uffici GMPAPI e GMPMED, con rilascio o rinnovo delle autorizzazioni da parte dell'Ufficio AIFA di competenza.

### **3.2. Persona Qualificata**

Il D.Lgs. 219/06 consente di disporre, all'interno della stessa Officina Farmaceutica, di una o più QP che possono essere intercambiabili una con l'altra o, in alternativa, quali QP specializzate su diverse linee di produzione di medicinali. La/le QP deve/devono svolgere la sua/loro attività con rapporto a carattere continuativo alle dipendenze dell'impresa titolare. Il titolare dell'autorizzazione alla produzione può svolgere anche le funzioni di persona qualificata se ha i requisiti richiesti. La persona qualificata non può svolgere la stessa funzione in più officine, a meno che si tratti di officina costituente reparto distaccato dell'officina principale. La persona qualificata può ricoprire il ruolo di responsabile del controllo qualità o, in alternativa, di responsabile di produzione. I compiti e le responsabilità di ogni QP dovranno essere definiti ed esplicitati nel Site Master File, Job description/mansionari e/o in procedure specifiche. È necessario, inoltre, che l'attività delle QP assegnate alla stessa officina siano gestite da una procedura dedicata che descriva le modalità di avvicendamento, definendo il perimetro delle responsabilità durante il periodo durante il quale ogni QP è in carica.

È importante ricordare che non esiste vincolo gerarchico fra le QP nello svolgimento del ruolo; quindi, l'organigramma dell'officina farmaceutica deve tener conto di tale requisito.

Il rilascio del Gas Medicinale deve essere effettuato da persona che sia espressamente autorizzata da AIFA come QP e che sia stata inclusa nel decreto di autorizzazione dell'officina stessa. La QP deve possedere i requisiti professionali previsti dal D.Lgs. 219/06 Art. 52 Comma 3.

È opportuno ricordare inoltre che coloro che, all'entrata in vigore del D.Lgs. 219/06, avevano ricoperto tale ruolo sulla base della previgente disciplina, possono continuare ad esercitarlo, anche nel caso di spostamento in una nuova officina produttiva (Art. 52 Comma 6 e 7).

Ricordiamo che la nomina della QP con i requisiti previsti dal D.Lgs. 219/06 spetta alla singola Azienda e deve essere autorizzata da AIFA prima della sua entrata in servizio. Solo in caso di urgenza, la QP nominata dall'azienda può esercitare immediatamente le proprie funzioni (Art. 50 Comma 6); è comunque necessario comunicare all'AIFA la nomina della QP, specificando il carattere di urgenza.

La persona qualificata è coadiuvata almeno dal personale qualificato previsto dal capo II del D.lgs. 219/06 e dalle norme di buona fabbricazione.

Ai sensi dell'Art. 52 comma 8, "la persona qualificata:

a) vigila che ogni lotto di medicinali sia prodotto e controllato con l'osservanza delle norme di legge e delle condizioni imposte in sede di autorizzazione alla immissione in commercio del medicinale;

b) controlla che, nel caso di medicinali di provenienza da paesi non appartenenti alla Comunità economica europea, ogni lotto di produzione importato è oggetto di un'analisi qualitativa completa, di un'analisi quantitativa di almeno tutte le sostanze attive e di qualsiasi altra prova e verifica necessaria a garantire la qualità dei medicinali nell'osservanza delle condizioni previste per l'AIC, fatto salvo quanto stabilito da eventuali accordi di mutuo riconoscimento;

(.....)

c) attesta su apposita documentazione le operazioni di cui alle lettere a), b) (...)

d) è responsabile secondo quanto previsto dal capo II del presente titolo della tenuta della documentazione di cui alla lettera c), ed è obbligato ad esibirla a richiesta dell'autorità sanitaria;

e) comunica immediatamente all'AIFA e al responsabile dell'azienda dalla quale dipende ogni sostanziale irregolarità rilevata nel medicinale che è già stato immesso in commercio;

f) collabora attivamente alle ispezioni effettuate dall'autorità sanitaria ai sensi del presente decreto ed effettua le operazioni richieste dalla stessa;

g) vigila sulle condizioni generali di igiene dei locali di cui è responsabile."

### **3.3. Rilascio del prodotto**

Il rilascio del prodotto avviene solo sotto la responsabilità della QP.

Qualora un'Officina Farmaceutica abbia indicato più di una QP, il rilascio del singolo lotto deve essere ricondotto in termini univoci alla QP responsabile del rilascio di quello specifico lotto.

E' opportuno ricordare che l'intero processo (fasi della produzione e dei controlli) con progressiva registrazione del batch record avviene sempre più frequentemente con l'utilizzo di sistemi informatici. In tale logica anche la fase di rilascio del prodotto può essere effettuata dalla QP dell'Officina Farmaceutica con l'utilizzo di sistemi informatici opportunamente validati (rif. Annex 11 ed Annex 15).

### **3.4. Sistema di Gestione e Garanzia Qualità**

Tutte le attività di una Officina Farmaceutica devono essere effettuate nell'ambito di un Sistema di Gestione e Garanzia Qualità (Art. 63 D.Lgs. 219/06) e, nel dettaglio, si deve applicare quanto indicato nella Parte I delle GMP relativamente a:

- Capitolo 1 Gestione aziendale della qualità;
- Capitolo 2 Personale;
- Capitolo 3 Locali ed apparecchiature;
- Capitolo 4 Documentazione;
- Capitolo 5 Produzione;
- Capitolo 6 Controllo della qualità;
- Capitolo 7 Fabbricazione ed analisi affidate a terzi;
- Capitolo 8 Reclami e ritiro del prodotto;
- Capitolo 9 Autoispezioni.

Dovranno inoltre essere seguite con scrupolo tutte le prescrizioni riportate negli allegati applicabili (in particolare l'allegato 6 e gli allegati 8, 11, 15 e 16 delle GMP). Il Sistema di Gestione e Garanzia Qualità deve essere assicurato, nell'ambito della singola Officina Farmaceutica Principale e degli eventuali Reparti distaccati, anche attraverso la conduzione di audit interni, opportunamente documentati.

Si ricorda inoltre che, per quanto riguarda la produzione di sostanza attiva, si deve far riferimento alle prescrizioni delle GMP parte II.

Evidenziamo che nelle officine di produzione di gas medicinali in bulk, la produzione di sostanza attiva e di farmaco avviene nello stesso impianto senza che esista uno stoccaggio intermedio tra la produzione di sostanza attiva e la produzione di farmaco. In questo caso l'intero processo di produzione deve considerarsi produzione di prodotto finito; ciò viene chiaramente indicato nel Dossier di Registrazione (rif. Annex 6, capitolo "PRINCIPLE").

Per le modalità di gestione del prodotto finito consegnato alle strutture sanitarie confezionato in serbatoio criogenici fissi, si rimanda a quanto definito nella linea guida "Prodotto finito in contenitori criogenici fissi: flusso operativo in accordo ai dossier i AIC all' annex 6 GMP".

### **3.5. Convalida dei processi**

I processi produttivi dei Gas Medicinali devono essere sottoposti a convalida in conformità all'allegato 15 delle GMP.

Il documento di convalida, una volta approvato, deve essere sottoposto a revisioni periodiche, stabilite dall'Azienda e descritte in apposita documentazione (Validation Master Plan o documento di strategia di Validazione), e comunque ogni qualvolta si applichino modifiche agli elementi critici del processo produttivo. L'allegato 15 delle GMP prevede un riesame periodico dello stato di convalida anche qualora non vi siano modifiche agli elementi GMP critici relativi al processo/ impianto.

L'individuazione delle modifiche e la loro gestione da parte delle officine di produzione e di importazione di medicinali e di sostanze attive è regolamentata dalla Determinazione AIFA n.1608/2016 del 22/12/2016, nella quale viene indicata la documentazione da presentare nel caso di modifiche. Tra i documenti da inviare ad AIFA rientrano i documenti attestanti lo svolgimento delle attività di convalida.

La convalida dei processi riguarda anche i *Software* operativi, quali quelli di controllo dei processi produttivi ivi compresi quelli utilizzati per il rilascio del prodotto con supporto informatico.

### **3.6. Campionamento delle materie prime e dei materiali di confezionamento**

Le materie prime utilizzate nel processo produttivo, ed i materiali di confezionamento, vanno sottoposte a controllo qualità adottando ad esempio un campionamento statistico. Nello specifico si rimanda all'allegato 8 delle GMP e a quanto prescritto nell'allegato 6 per la produzione di gas medicinali.

Pur essendo il presente documento applicabile alla produzione secondaria di bombole, pacchi bombola e contenitori criogenici mobili, si ricorda che l'aria in ingresso agli impianti di frazionamento (produzione primaria) viene esclusa dal campionamento purché il produttore assicuri che è utilizzabile nel processo produttivo e che variazioni della stessa non inficino la qualità della sostanza attiva (rif. Annex 6 punto 1a del capitolo "MANUFACTURE OF ACTIVE SUBSTANCE GASES").

Per quanto riguarda i materiali di confezionamento, il campionamento statistico si applica alla prima ricezione dai fornitori.

Per quanto concerne le valvole riduttrici e i selettori di flusso, i controlli da effettuare, sia in fase di ricezione dal fornitore che in fase di rientro per riempimenti successivi delle bombole e dei piccoli contenitori criogenici per ossigenoterapia, sono precisati nei capitoli successivi (3.9 e 3.10)

### 3.7. Controlli sui recipienti prima del riempimento

Numerosi sono i controlli a cui devono essere sottoposti i contenitori di gas medicinali (bombole, pacchi bombola e contenitori criogenici mobili) all'interno del processo produttivo (rif. Annex 6 delle GMP e Comunicato AIFA per i produttori di gas medicinali / contenitori e valvole del 3/4/2015).

Essi sono ad esempio:

- verifica della scadenza del collaudo delle bombole / pacchi bombola e contenitori criogenici mobili;
- verifica dell'idoneità della colorazione delle bombole;
- verifica dell'assenza di danneggiamenti e bruciature sul corpo bombola / contenitori criogenici mobili;
- verifica della correttezza ed integrità dell'etichettatura ADR / AIC;
- verifica della presenza tra la valvola e la ghiera della bombola del dischetto con punzonata la dicitura "per uso medico" e la partiva IVA del proprietario;
- verifica della rispondenza delle caratteristiche della confezione con quanto riportato nel dossier AIC autorizzato (capacità, pressione, materiale del contenitore e nel caso di bombole e pacchi bombola del tipo di valvola);
- registrazione dell'abbinamento bombola/valvola ai fini della tracciabilità; nel caso in cui le bombole siano dotate di valvole riduttrici, queste:
  - devono essere marcate CE (secondo la Direttiva 93/42/CE o secondo il Regolamento (UE) 2017/745 relativi ai Dispositivi Medici);
  - deve essere verificato che la "vita utile" della valvola non sia stata superata prima del riempimento (la "durata di vita" è definita dal fabbricante del DM);
  - devono essere sottoposte alle verifiche indicate nel capitolo specifico del manuale d'uso e manutenzione;
- verifica della presenza della marcatura TPED (secondo la Direttiva 99/36/CE) sulle valvole di intercettazione montate su bombole se collaudate secondo la stessa Direttiva (il simbolo utilizzato per la marcatura TPED è una "P greca → π");
- verifica manovrabilità del volantino di ogni valvola
- verifica della pressione residua per bombole già circolanti dotate di valvola a pressione residuale;
- nel caso di bombole con valvole di intercettazione non residuale e prive di pressione residua, deve essere prevista un'ispezione interna per controllare la

presenza di liquidi e lo stato di conservazione delle pareti interne. A tal fine si ricorda che l'Allegato 6 delle GMP consiglia di utilizzare valvole a pressione residuale;

- controllo, nel caso di bombole, della integrità della filettatura delle valvole (stato e corrispondenza con il gas contenuto);
- per i gas liquefatti, verifica della tara del contenitore, per ragioni di sicurezza.

### **3.8. Controllo sui recipienti dopo il riempimento**

A seguito delle operazioni di riempimento, prima del rilascio del prodotto, occorre effettuare i controlli post-riempimento normalmente sintetizzati nel batch record tra cui:

- ✓ verifica dell'assenza di perdite (gambo, premistoppa, connessioni di carica)
- ✓ calore di compressione (gas compressi)

ed in particolare ricordiamo che per assicurare l'effettivo riempimento quantitativo delle confezioni si deve procedere in tal senso:

- ***bombole e pacchi bombola (gas compressi):***

in considerazione della relazione fra P riempimento e Temperatura del gas, ad esempio misurando la pressione e la temperatura di una bombola a campione oppure attraverso il sistema automatico di riempimento, verificare che rispetti le condizioni standard della pressione di riempimento approvata.

- ***contenitori criogenici mobili (gas liquidi criogenici):***

l'effettivo riempimento dei contenitori è assicurato dalla verifica (in fase di riempimento) della fuoriuscita del liquido criogenico dalla valvola di sfogo denominata "troppo pieno". Tale evento unitamente alla lettura dell'indicatore di livello, presente sulle confezioni, conferma che il riempimento della confezione è stato completato.

Ulteriore conferma del corretto riempimento è la verifica secondo uno specifico piano di campionamento del contenuto delle unità base rispetto alla capacità in litri indicata nel dossier AIC.

- **bombole e pacchi bombola (gas liquefatti sotto pressione):**

L'effettivo riempimento è verificato direttamente in fase di produzione mediante pesata del singolo recipiente, nel rispetto del grado massimo di riempimento.

A seguito dei controlli dopo il riempimento bombole/pacchi bombola e contenitori criogenici mobili devono essere analizzati per valutazione della qualità chimica in accordo all'annex 6 delle GMP ed a quanto riportato all'interno dei Dossier AIC di riferimento.

### **3.9. Controllo dei selettori di flusso per le valvole riduttrici integrate**

Alcune bombole sono equipaggiate con valvole riduttrici per la regolazione del flusso di uscita del gas. Tali valvole sono dispositivi medici marcati CE dal fabbricante che, pertanto, dichiara la conformità del prodotto alle norme di riferimento. I fabbricanti di tali dispositivi sono sottoposti a verifiche periodiche da parte di un Organismo Notificato.

Il fabbricante riporta nel manuale di uso e manutenzione del dispositivo le istruzioni per gli interventi periodici che si devono effettuare sulla valvola riduttrice al fine di garantirne il corretto funzionamento.

Nell'ambito dell'Officina Farmaceutica è necessario predisporre un piano di campionamento per il controllo dei flussi erogati da valvole riduttrici installate sulle bombole. Ricordiamo che l'insieme bombola + valvola costituisce la confezione del farmaco che viene immesso in commercio dal titolare di AIC.

Il piano di campionamento può essere definito sulla base di una analisi di rischio che, con lo scopo di assicurare che non vengano immessi in commercio farmaci non rispondenti alle specifiche di qualità e sicurezza potrà tenere conto di una serie di informazioni quali ad esempio:

- risultati dei controlli di flusso in accettazione (anche presso il fabbricante);
- risultati dei controlli di flusso presso le officine di riempimento
- risultati dei controlli di flusso in fase di manutenzione;
- eventuali deviazioni segnalate dal mercato;
- storico del numero di difettosità in funzione del numero di confezioni immesse sul mercato.

Il piano di campionamento dovrà essere periodicamente riesaminato sulla base dei risultati delle misure effettuate.

Ogni Officina Farmaceutica dovrà essere dotata di misuratori di flusso opportunamente tarati; le misure effettuate dovranno essere conformi a procedure aziendali derivanti dalla analisi di rischio, ai manuali dei fabbricanti delle valvole o a quanto indicato nella norma UNI EN ISO 10524-3 (edizione corrente) e dovranno essere adeguatamente documentate.

È importante ricordare che qualsiasi piano di campionamento l'azienda intenda adottare è necessario approntare un rationale e conservare apposite registrazioni di tale attività.

### **3.10. Controllo dei selettori di flusso per piccoli contenitori criogenici.**

I piccoli contenitori criogenici sono tutti equipaggiati di un selettore di flusso per la regolazione del flusso di uscita del gas. Tale componente è parte di un dispositivo medico (il piccolo contenitore criogenico stesso) marcato CE dal fabbricante che pertanto dichiara la conformità dell'insieme alle norme di riferimento ed è sottoposto a verifiche periodiche da parte di un Organismo Notificato.

Nell'ambito dell'Officina Farmaceutica è necessario predisporre un piano di campionamento per il controllo dei flussi erogati dai contenitori criogenici.

Il piano di campionamento è definito sulla base di una analisi di rischio che, con lo scopo di assicurare che non vengano immessi in commercio farmaci non rispondenti alle specifiche di qualità e sicurezza, potrà tenere conto di una serie di informazioni quali ad esempio:

- risultati dei controlli di flusso in accettazione (anche presso il fabbricante);
- risultati di eventuali controlli di flusso presso gli utilizzatori;
- risultati dei controlli di flusso presso le officine di riempimento;
- risultati dei controlli di flusso in fase di manutenzione;
- eventuali deviazioni segnalate dal mercato;
- storico del numero di difettosità in funzione del numero di confezioni immesse sul mercato.

Il piano di campionamento dovrà essere periodicamente riesaminato sulla base dei risultati delle misure effettuate.

Ogni Officina Farmaceutica dovrà essere dotata di misuratori di flusso opportunamente tarati e le misure effettuate dovranno essere conformi a procedure aziendali derivanti dall'analisi di rischio, ai manuali dei fabbricanti dei dispositivi od a

quanto indicato nella norma UNI EN ISO 10524-3 (edizione corrente) oltre ad essere opportunamente registrate.

È importante ricordare che qualsiasi piano di campionamento l'azienda intenda adottare è necessario conservare apposite registrazioni di tale attività.

### **3.11. Responsabilità titolari AIC**

Ricordiamo che una bombola contenente gas medicinale coperto da AIC, ne costituisce la confezione, la cui responsabilità ricade sul titolare di AIC.

Con la circolare del 3 aprile 2015, successivamente prorogata ed entrata in vigore in data 01 Febbraio 2018, AIFA ha determinato che i recipienti destinati al riempimento di gas medicinali possono appartenere ai soli titolari di AIC e/o titolari di una autorizzazione alla produzione. Quanto sopra non si applica alle bombole in dotazione ai mezzi aerei ed elicotteri per il trasporto di pazienti, in considerazione della loro peculiarità costruttiva.

Le confezioni devono essere in condizioni tali da garantire la sicurezza dei pazienti e degli operatori (personale medico-infermieristico, personale addetto alla produzione e personale addetto alla distribuzione dei gas medicinali) nonché la qualità del gas medicinale contenuto.

In caso riempimenti di contenitori di altri titolari AIC o produttori, le reciproche responsabilità devono essere definite e disciplinate all'interno di un quality agreement tra le parti.

#### 4. Riferimenti

- ❖ D.Lgs. n. 219/2006 e s.m.i.
- ❖ cGMP - Good Manufacturing Practice edizione corrente
- ❖ Comunicazione AIFA per i produttori di Gas medicinali / contenitori e valvole (3 Aprile 2015)
- ❖ Chiarimento alla Comunicazione AIFA del 3 Aprile 2015 per i produttori di Gas medicinali / contenitori e valvole (10 Aprile 2015)
- ❖ Direttiva 93/42/EC e successivo Regolamento UE 2017/745 MDR
- ❖ UNI EN ISO 10524-3
- ❖ A.D.R. edizione corrente