

Linea Guida

USER REQUIREMENTS SPECIFICATION

1ª EDIZIONE - aprile 2023

ASSOGASTECNICI

Associazione Nazionale Imprese gas tecnici, speciali e medicinali

20149 **Milano**, Via Giovanni da Procida 11

Tel. +39 02 34565.242

Fax +39 02 34565.458

E-mail: agt@federchimica.it

<http://assogastecnici.federchimica.it>

Codice fiscale 80036210153

Il presente documento è stato approvato dal Consiglio Direttivo del Gruppo Gas Medicinali proposto e realizzato dal Comitato Tecnico-Regolatorio.

INDICE

1. PREMESSA	2
2. SCOPO	2
3. Campo di applicazione	2
4. Definizioni	3
5. Introduzione	4
6. URS - Generali	5
7. URS - Hardware e Software	6
8. URS - Processi di produzione primaria e secondaria	16
9. URS - Strumentazione	26
10. Norme applicabili	27

1. PREMESSA

Questa linea guida costituisce un riferimento utile alle imprese dei gas medicinali che potranno trovare orientamento tecnico e applicativo per l'implementazione, o la finalizzazione di attività di convalida e che soddisfino i requisiti normativi di riferimento.

Il documento descrive, alla luce della legislazione applicabile, il glossario tecnico, gli adempimenti derivanti dall'applicazione delle linee guida GMP e il flusso operativo sia in schema grafico che in descrizione sintetica.

2. SCOPO

La presente linea guida fornisce indicazioni utili sui criteri da utilizzare per definire le URS (User Requirements Specifications) di processi, software e strumentazione utilizzati nell'ambito della produzione di gas medicinali.

Il documento si pone l'obiettivo di tracciare le URS per i processi indicati ma rimane in capo all'utente stabilire la completezza e l'applicabilità di quanto riportato nel presente documento.

3. CAMPO DI APPLICAZIONE

Impianti di produzione primaria e secondaria, software e strumentazione coinvolti nelle attività produttive e di gestione di gas medicinali. La definizione di tale documento è propedeutica per l'inizio delle attività di convalida. Questo documento è applicabile sia nel campo di nuove realizzazioni sia nel caso di modifiche/aggiornamenti di sistemi esistenti.

4. DEFINIZIONI

Validation Master Plan (VMP): descrive i criteri e le modalità che un'azienda adotta per la qualifica e la convalida degli impianti e dei processi di produzione dei gas medicinali.

Questo documento deve contenere gli elementi chiave per definire e documentare i programmi di qualifica e convalida di un sito produttivo.

Validation Plan (VP): è un documento che definisce obiettivi, modalità e tempistiche delle attività di convalida da eseguire includendo informazioni sul prodotto e sullo specifico processo.

User Requirements Specification (URS): Il documento di User Requirements Specification elenca ed analizza i requisiti regolatori, tecnologici e funzionali che il sistema deve possedere.

Functional Specification: La specifica dei requisiti funzionali documenta le operazioni e le attività che un sistema deve essere in grado di eseguire in accordo a quanto definito nelle URS.

Validation Report (VR): Il documento di Validation Report descrive i risultati delle attività di test, le eventuali deviazioni rispetto ai protocolli e le conclusioni del processo di convalida. Il report di validazione viene normalmente redatto al termine delle attività di convalida.

Analisi dei rischi: Metodo destinato a valutare e a specificare i parametri critici nelle funzionalità di un apparecchio o di un processo.

Convalida di processo: Accertamento documentato che il processo, condotto entro parametri stabiliti, può funzionare con efficacia e in modo riproducibile per produrre medicinali ottemperando alle specifiche predeterminate ed agli attributi di qualità.

Factory Acceptance Test (FAT): test delle apparecchiature o di un sistema prima dell'installazione, che deve sempre essere eseguito su apparecchiature di nuova produzione, per verificare se l'apparecchiatura soddisfa o meno i requisiti di prestazione e funzione.

Site Acceptance Test (SAT): Il test di accettazione in sito è uno strumento necessario per determinare la funzionalità di un'apparecchiatura o di un sistema presso il sito dell'utente prima della sua messa in esercizio.

Qualifica di Progetto (DQ - Design Qualification): Verifica documentata che il progetto di nuovi impianti, sistemi ed attrezzature sia idoneo allo scopo preposto e sia conforme alle GMP.

Qualifica di Installazione (IQ): Verifica documentata che gli impianti, i sistemi e le attrezzature installati o modificati, siano conformi al progetto approvato ed alle raccomandazioni del costruttore.

Qualifica di Operatività (OQ): Verifica documentata che gli impianti, i sistemi e le attrezzature, quali installati o modificati, operino correttamente in tutto l'intervallo previsto dei parametri operativi.

Qualifica di Prestazione (PQ): Verifica documentata che gli impianti, i sistemi e le attrezzature, così come sono stati collegati, funzionino con efficacia ed in modo riproducibile sulla base delle specifiche del prodotto e delle modalità di processo approvate.

Sistema Automatico e/o Informatico: insieme degli elementi interattivi composto da hardware (computer, controllori programmabili, schermi, sensori, azionatori, cablaggio, ...) e software (applicativi, programmi, sistemi operativi, file, data base, ...)

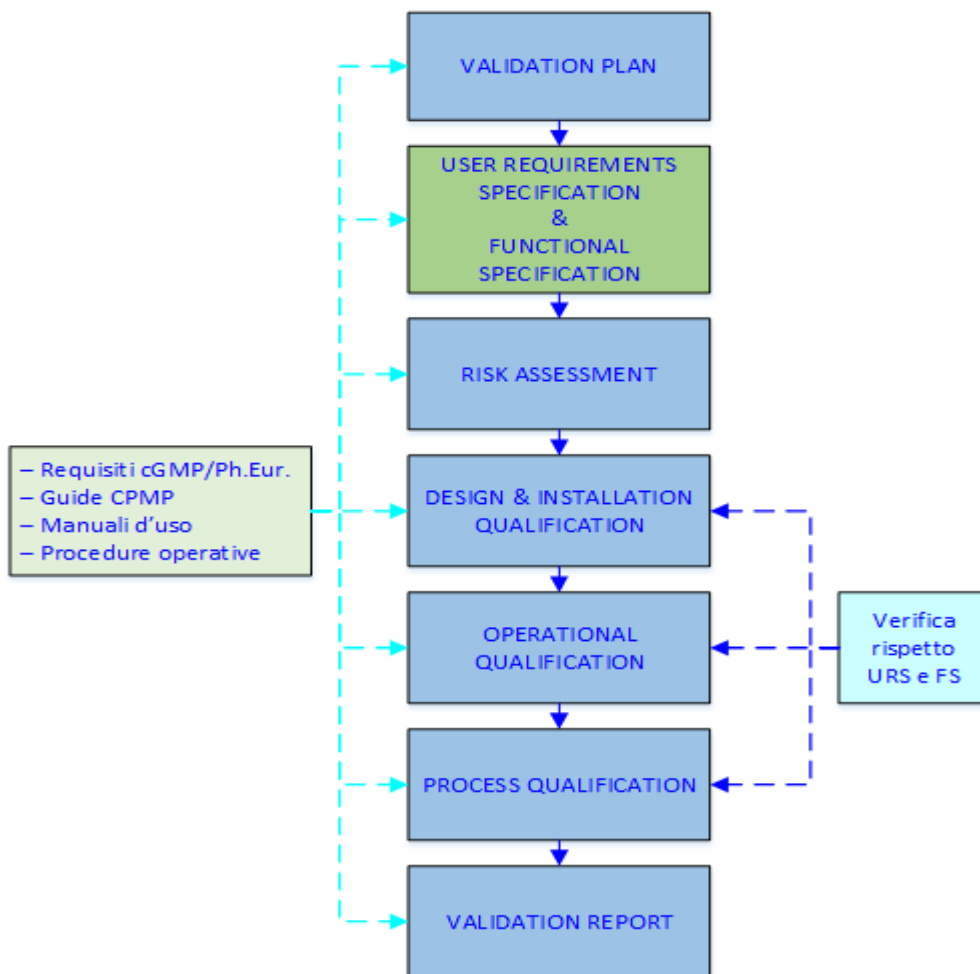
Sistema Automatizzato e/o Computerizzato: sistema automatico e/o informatico integrato nel suo ambiente di utilizzo cioè in interazione dinamica con l'operatore, il processo (strumenti, azionatori, sensori, ...), le materie, l'ambiente e le diverse procedure di utilizzo.

5. INTRODUZIONE

Il documento che raccoglie le specifiche dei requisiti utente rappresenta uno strumento fondamentale in fase di progettazione/modifica per stabilire i requisiti specifici che il sistema/processo da convalidare deve soddisfare. Sono definite dal proprietario del sistema/processo, con il contributo degli utenti finali e del Quality Assurance. Le URS devono essere chiare ed esaustive. I requisiti delineati nell'URS sono generalmente testati durante tutte le fasi successive di convalida.

Quando un sistema/processo è già stato creato o acquisito, o per sistemi meno complessi, la specifica dei requisiti dell'utente può essere combinata con il documento delle specifiche funzionali.

Un processo di convalida si articola nelle seguenti fasi schematizzate in figura:



LEGENDA

- > Tracciabilità e sequenza temporale
- - -> Tracciabilità
- - -> Supporto

Come si evince dallo schema sopra rappresentato il documento di URS si trova a capo di tutto il processo di convalida.

6. URS - GENERALI

Le URS devono esprimere i requisiti e non la soluzione del progetto e devono sempre essere chiare e comprese dall'utilizzatore e dal fornitore: ambiguità e "gergo" dovrebbero essere evitati.

In tutte le URS si devono definire almeno i seguenti punti:

1. Scopo
 - a. definire i requisiti minimi del sistema di cui si deve tener conto in fase di progettazione
 - b. Ciascun requisito deve essere classificato come requisito regolatorio, funzionale, tecnico, di sicurezza per le persone e le cose. Un requisito può appartenere a più classi.
 - c. Ogni requisito dovrà essere soddisfatto da una o più corrispondenti specifiche funzionali
 - d. I requisiti non devono essere duplicati né contraddetti
 - e. ogni requisito dovrebbe essere testabile

2. Descrizione
 - a. Descrivere in questa sezione il sistema che si sta progettando (inserire eventuale schema a blocchi / diagramma di flusso)

3. Requisiti
 - a. inserire in questa sezione i requisiti Generali, i requisiti tecnologici, • requisiti regolatori, • requisiti di Integrazione con altri sistemi, requisiti Funzionali.

Si riporta di seguito un esempio di struttura per la definizione delle URS:

Codice	Requisito	Classificazione del requisito	Componente
R01	Il circuito deve fornire aria compressa ...	Tecnico	Circuito
R02	Il sistema deve informare l'operatore nel caso in cui la pressione	Regolatorio GMP Annex 11	Software
R03	Il ciclo di riempimento deve essere fermato in automatico nel caso ...	Regolatorio GMP 3.38, Annex 6 pt. 11	Circuito

4. Riferimenti
 - a. inserire tutti i riferimenti normativi, procedurali interni ed esterni.

5. Archiviazione
 - a. I documenti di URS dovranno essere conservati insieme ai documenti di convalida per almeno 1 anno dopo la scadenza dell'ultimo lotto di produzione di cui la convalida (e quindi le URS) ne costituisce un documento a supporto.

7. URS - HARDWARE E SOFTWARE

I requisiti previsti per un sistema hardware e software sono riportati di seguito:

(nota: l'applicabilità di ciascun requisito deve essere verificata in funzione dello specifico sistema software/hardware).

Codice	Requisito	Classificazione del requisito	Componente
R01	I documenti devono essere redatti in conformità alle linee guida GAMP edizione corrente.	Generale	Software
R02	<p>La documentazione di seguito elencata dovrà essere fornita in lingua italiana/inglese prima dell'esecuzione dei protocolli di IQ, OQ e PQ presso il cliente:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● schema a blocchi del sistema hardware con elenco componenti; ● schema a blocchi del software; ● Specifica Funzionale e Specifica di Configurazione ● FAT (Factory Acceptance Test) e SAT (Site Acceptance Test); ● P&Id; ● Matrice Allarmi e blocchi (cause & effect matrix complete di alarm e shutdown list, soglie di intervento, frequenza di test); ● Architettura di rete, schema dell'infrastruttura PLC-Server-Apparati di rete. <p>La documentazione dovrà essere consegnata al cliente anche in forma digitale (CD, DVD, Hard Disk, USB flash drive, piattaforme cloud ecc.).</p>	Generale	Software
R03	Copia di backup dei software del sistema di gestione dovrà essere fornita su CD (od equivalente supporto elettronico) con copie originali delle licenze.	Generale Data Integrity	Software
R04	Il fornitore dovrà provvedere all'imballaggio ed alla spedizione di tutti i dispositivi hardware che compongono la fornitura	Generale	Hardware
R05	<p>Il sistema deve essere sviluppato secondo il sistema Qualità del fornitore che deve rispondere sia agli standard di qualità del settore informatico che alle richieste della convalida secondo cGAMP.</p> <p>In particolare, deve essere disponibile la documentazione che dimostri che il sistema è stato sviluppato in accordo al ciclo di vita del software: Specifica funzionale, Specifica di test, ecc..</p>	Generale Data Integrity	Software

R06	Il fornitore deve fornire adeguato supporto per la redazione della documentazione di convalida e per l'esecuzione delle relative attività.	Generale	Software Hardware
R07	Il test del sistema sarà eseguito impiegando dati simili a casi reali.	Generale	Software Hardware
R08	I seguenti documenti dovranno essere forniti al cliente in originale cartaceo e/o copia in formato elettronico in italiano e/o inglese: - manuali di utilizzo del sistema - manuali di amministrazione e manutenzione del sistema	Generale	Software Hardware
R09	I seguenti corsi di formazione dovranno essere svolti in lingua italiana: • utilizzo del sistema • manutenzione del sistema • amministrazione del sistema e documentati secondo le procedure del cliente. Il fornitore dovrà fornire i certificati di abilitazione dei tecnici installatori.	Generale	Software Hardware
R10	Devono esistere dei documenti descrittivi della base dati (entità, relazioni, tabelle, campi).	Generale	Software
R11	Si possono definire dei sottoinsiemi di dati, in modo da limitare l'accesso degli utenti solo a gruppi di dati scelti.	Generale Data Integrity Regolatorio GMP Annex 11 Sec.2 CFR 21 Part 11.10 (d)	Software
R12	Deve essere possibile definire per ogni utente i livelli di accesso assegnando le combinazioni livello utente + gruppo di dati	Generale Data Integrity Regolatorio GMP Annex 11 Sec.2 CFR 21 Part 11.03 (4) CFR 21 Part 11.10 (d)	Software
R13	I dati devono essere mantenuti per tutto il periodo di ritenzione richiesto dalle normative e in accordo alle procedure del cliente.	Generale Data Integrity Regolatorio GMP Annex 11 Sec.9 CFR 21 Part 11.10 (e)	Software
R14	Deve essere possibile modificare lo stato di approvazione dei dati tenendo traccia di tutta l'operazione	Generale Data Integrity Regolatorio GMP Annex 11 Sec.9 CFR 21 Part 11.10 (e)	Software

R15	Il sistema deve consentire indagini (ricerche di dati) dei dati memorizzati in base a filtri di selezione definiti dall'utente	Generale Data Integrity	Software
R16	Il sistema deve essere installato nella lingua italiana o inglese. Le attività di training dovranno assicurare l'operatività degli utenti.	Generale	Software
R17	Il formato della data dovrà essere specificato, concordato ed uniforme (es. GG/MM/AAAA)	Generale Data Integrity	Software
R18	Il formato dell'ora dovrà essere specificato, concordato ed uniforme (es. HH:MM)	Generale Data Integrity	Software
R19	Il separatore decimale sarà la virgola. Il separatore delle migliaia sarà il punto.	Generale	Software
R20	Non deve mai essere possibile l'accesso multiplo in scrittura di un record. Deve essere impedita la scrittura di un record incompleto. Il sistema deve avere procedure di rollback automatico.	Generale Data Integrity	Software
R21	Il sistema non deve accettare dati non compatibili con il campo di input (es. valori alfanumerici in campi numerici; valore non previsto nella lista predefinita) e deve avvisare l'operatore con un messaggio. E' inoltre necessario un controllo sui limiti (definiti in funzione dei parametri di design del processo): l'operatore di livello 1 può variare i SET di conduzione all'interno della finestra impostata da un utente di livello superiore.	Generale Data Integrity	Software
R22	Gli errori di sistema devono essere presentati all'utente corredati delle informazioni sufficienti per individuare l'errore e le sue cause. Tali errori devono essere visualizzati in una pagina/lista di allarmi dedicata, differente dalla pagina/lista dedicata agli allarmi di processo. In alternativa deve essere possibile applicare specifici filtri per la loro individuazione.	Generale Data Integrity	Software
R23	Il sistema deve prevedere la registrazione degli errori verificatisi.	Generale Data Integrity	Software
R24	Il sistema deve essere sempre disponibile (dalle 00:00 alle 24:00 da lunedì a domenica).	Generale Data Integrity	Software

R25	La ditta fornitrice deve presentare proposta di contratto di manutenzione. Il fornitore dovrà assicurare assistenza post-vendita che copra sia le problematiche del normale esercizio del sistema sia di eventuali sviluppi e ulteriori personalizzazioni.	Generale	Software Hardware
R26	Il fornitore deve provvedere a fornire adeguata garanzia del sistema SW e delle sue componenti HW.	Generale	Software Hardware
R27	Il sistema deve essere convalidabile.	Regolatorio CFR 21 Part 11.10 (a) Annex 11 Principle Annex 11 - Sec. 4 Annex 11 - Sec. 14 (a)	Software
R28	Qualora il sistema venga installato c/o terze parti e l'applicazione sia disponibile via Internet, devono essere presenti meccanismi di crittografia per la trasmissione dei dati per assicurare l'integrità dei dati stessi.	Data Integrity Regolatorio CFR 21 Part 11.03 (6) CFR 21 Part 11.30 Annex 11 - Sec. 5	Software
R29	Il sistema deve essere in grado di individuare record non validi o alterati (modificati tramite applicazioni o tools esterni all'applicativo).	Data Integrity Regolatorio CFR 21 Part 11.10 (a) Annex 11 Principle Annex 11 - Sec. 4	Software
R30	Il sistema deve consentire di generare copie complete ed accurate di tutti i dati contenuti nei Record Elettronici. Le copie devono poter essere prodotte sia in formato leggibile (visualizzazione a video, stampa) sia in formato elettronico standard (XML, PDF) e devono essere disponibili per verifiche e riproduzioni in caso di ispezioni.	Data Integrity Regolatorio CFR 21 Part 11.10 (b), CFR 21 Part 11.10 (c) Annex 11 Principle Annex 11 - Sec. 7 Annex 11 - Sec. 8.1 Annex 11 - Sec. 12 Annex 11 - Sec. 17	Software
R31	Il sistema deve consentire di archiviare e conservare i Record generati per tutto il tempo indicato dalle normative vigenti. I dati devono essere ripristinabili in modo fedele all'originale.	Data Integrity Regolatorio CFR 21 Part 11.10 (c), CFR 21 Part 11.10 (e) Annex 11 - Sec. 7 Annex 11 - Sec. 7.1 Annex 11 - Sec. 9 Annex 11 - Sec. 10 Annex 11 - Sec. 12 Annex 11 - Sec. 12.4	Software

		Annex 11 - Sec. 14 (c) Annex 11 - Sec. 17	
R32	Qualora il sistema venga dismesso, i suoi record elettronici devono essere archiviati in modo da garantirne la disponibilità (in formato elettronico e/o cartaceo) nel tempo.	Data Integrity Regolatorio CFR 21 Par 11.10 (c) Annex 11 - Sec. 7 Annex 11 - Sec. 12 Annex 11 - Sec. 17	Software
R33	L'accesso al sistema deve avvenire tramite uso di un account autorizzato costituito da codice identificativo e password.	Data Integrity Regolatorio CFR 21 Part 11.10 (d) Annex 11 - Sec. 7.1 Annex 11 - Sec. 10 Annex 11 - Sec. 12.1	Software
R34	Durante una sessione di accesso al sistema, questo deve prevedere, dopo un periodo prefissato di inattività (ad esempio, 30 minuti), un dispositivo di Log Off automatico o blocco della sessione utente.	Data Integrity Regolatorio CFR 21 Part 11.10 (d) CFR 21 Part 11.10 (g) Annex 11 - Sec. 7.1 Annex 11 - Sec. 10 Annex 11 - Sec. 12.1	Software
R35	La password di accesso di un utente deve essere nota esclusivamente all'utente stesso. Quando una nuova password viene assegnata dal System Administrator, il sistema deve forzare l'utente a modificare la propria password.	Data Integrity Regolatorio CFR 21 Part 11.200(a) Annex 11 - Sec. 12.1	Software
R36	Il sistema non deve permettere la creazione di due identificativi utente identici.	Data Integrity Regolatorio CFR 21 Part 11.300 (a) Annex 11 - Sec. 12.1	Software
R37	Il sistema non deve permettere la creazione di due combinazioni codice identificativo / password identiche.	Data Integrity Regolatorio CFR 21 Part 11.300 (a) Annex 11 - Sec. 12.1	Software
R38	Il sistema deve imporre all'utente la modifica della password di accesso dopo un predefinito periodo di tempo (ad esempio, 90 giorni).	Regolatorio CFR 21 Part 11.300 (b) Annex 11 - Sec. 11 Annex 11 - Sec. 12.3	Software

R39	Il sistema deve consentire all'utente di modificare la password di accesso in seguito a scadenza del periodo di validità della stessa.	Regolatorio CFR 21 Part 11.300 (b) Annex 11 - Sec. 11 Annex 11 - Sec. 12.3	Software
R40	Le password hanno una lunghezza predefinita e il sistema deve impedirne la creazione di più corte.	Regolatorio CFR 21 Part 11.300 (b) Annex 11 - Sec. 11 Annex 11 - Sec. 12.3	Software
R41	Dopo un numero predefinito (X) di errori consecutivi nell'inserimento della password, il sistema deve disabilitare l'Accesso utente. L'accesso utente potrà essere riabilitato solo dal System Administrator.	Regolatorio CFR 32 Part 11.300 (d) Annex 11 - Sec. 12.1	Software
R42	Deve essere possibile disabilitare un accesso utente. L'accesso utente potrà essere disabilitato e riabilitato esclusivamente dal System Administrator.	Regolatorio CFR 21 Part 11.300 (c) Annex 11 - Sec. 12.3	Software
R43	Il System Administrator deve essere in grado di resettare la password di un utente.	Regolatorio CFR 21 Part 11.300 (c) Annex 11 - Sec. 12.1	Software
R44	Il sistema deve consentire l'assegnazione di Profili Utente con diversi livelli di accesso e privilegi distinti, al fine di garantire che ciascun utente possa eseguire esclusivamente le azioni associate al proprio profilo sui dati di propria competenza.	Data Integrity Regolatorio CFR 21 Part 11.10 (d) CFR 21 Part 11.10 (g) Annex 11 - Sec. 7.1 Annex 11 - Sec. 10 Annex 11 - Sec. 12.1	Software
R45	Deve esistere una procedura per la concessione / revoca degli accessi utente e per la gestione dei profili / livelli utente.	Regolatorio CFR 21 Part 11.10 (d) CFR 21 Part 11.10 (g) Annex 11 - Sec. 7.1 Annex 11 - Sec. 12.1	Software
R46	L'accesso al sistema deve avvenire tramite uso di un account autorizzato e possono essere eseguite solo le operazioni assegnate al proprio ruolo.	Data Integrity Regolatorio CFR 21 Part 11.10 (d) Annex 11 - Sec. 7.1 Annex 11 - Sec. 12.1	Software

R47	Il sistema deve consentire di configurare adeguati controlli laddove gli step di processo debbano essere eseguiti secondo un ordine prestabilito.	Data Integrity Regolatorio CFR 21 Part 11.10 (f) Annex 11 - Sec. 5 Annex 11 - Sec. 6	Software
R48	Deve esistere una procedura per la gestione delle attività di Backup e Restore dell'applicativo e dei record elettronici da esso gestiti. Deve essere verificata e documentata la consistenza dei dati di backup (prova di restore di software e dati).	Data Integrity Regolatorio CFR 21 Part 11.10 (c) Annex 11 - Sec. 7 Annex 11 - Sec. 12	Software
R49	Il sistema deve generare automaticamente gli audit trail. Per ciascuna operazione registrata, l'audit trail deve contenere le seguenti informazioni: 1. Identificativo Operatore; 2. Data e ora di ogni azione eseguita sul Record Elettronico; 3. Tipologia dell'azione eseguita (creazione, modifica o cancellazione); 4. Valore del Record Elettronico prima e dopo l'esecuzione dell'azione. 5. Registrazione degli accessi al sistema.	Data Integrity Regolatorio CFR 21 Part 11.10 (e) Annex 11 - Sec. 7.1 Annex 11 - Sec. 9 Annex 11 - Sec. 10 Annex 11 - Sec. 12.4 Annex 11 - Sec. 14 (c)	Software
R50	Il sistema non deve consentire la modifica del contenuto dell'Audit Trail	Data Integrity Regolatorio CFR 21 Part 11.10 (e) Annex 11 - Sec. 7.1 Annex 11 - Sec. 9 Annex 11 - Sec. 10 Annex 11 - Sec. 12.4 Annex 11 - Sec. 14 (c)	Software
R51	Il sistema deve consentire la visualizzazione e la stampa dell'Audit Trail per l'intero periodo di ritenzione del Record Elettronico a cui si riferisce. Gli audit trail ed i loro report devono essere costruiti in modo da essere comprensibili dagli utenti	Data Integrity Regolatorio CFR 21 Part 11.10 (e) Annex 11 - Sec. 7.1 Annex 11 - Sec. 9 Annex 11 - Sec. 10 Annex 11 - Sec. 12.4 Annex 11 - Sec. 14 (c)	Software
R52	Il sistema deve consentire di creare copie degli audit trail in formato elettronico standard (XML, PDF).	Data Integrity Regolatorio CFR 21 Part 11.10 (e) Annex 11 - Sec. 7.1 Annex 11 - Sec. 9	Software

		Annex 11 - Sec. 10 Annex 11 - Sec. 12.4 Annex 11 - Sec. 14 (c)	
R53	Gli audit trail devono essere conservati come parte integrante del Record Elettronico a cui si riferiscono, oppure come un Record Elettronico a sé stante (in ogni caso dovranno essere conservati per tutto il periodo di ritenzione del Record cui sono associati).	Data Integrity Regolatorio CFR 21 Part11.10 (e) Annex 11 - Sec. 7.1 Annex 11 - Sec. 10 Annex 11 - Sec. 12.4 Annex 11 - Sec. 14 (c)	Software
R54	Il riferimento temporale deve essere univoco per tutte le componenti del sistema (Server / Client). La data e ora ed il fuso orario possono essere modificate solo dall'Amministratore del server.	Data Integrity Regolatorio CFR 21 Part 11.10 (e) Annex 11 - Sec. 7.1 Annex 11 - Sec. 9 Annex 11 - Sec. 10 Annex 11 - Sec. 12.4 Annex 11 - Sec. 14 (c)	Software
R55	La firma elettronica deve essere costituita da due componenti identificativi distinti (User ID e Password).	Data Integrity Regolatorio CFR 21 Part 11.200 (a)(1) Annex 11 - Sec. 12.1	Software
R56	Il sistema deve garantire che una Firma Elettronica sia assegnata ad un unico utente e non possa essere riutilizzata o riassegnata ad alcun altro utente.	Data Integrity Regolatorio CFR 21 Part 11.100 (a)	Software
R57	In caso di visualizzazione a video e/o stampa di un Record firmato elettronicamente il sistema deve mostrare le seguenti dati: 1. Nome e Cognome del firmatario; 2. Data e ora di generazione della firma.	Data Integrity Regolatorio CFR 21 Part 11.50 (a) (1,2,3) Annex 11 - Sec. 14	Software
R58	Le Firme Elettroniche devono essere associate a livello logico ai relativi Record Elettronici.	Data Integrity Regolatorio CFR 21 Part 11.70 Annex 11 - Sec. 14 (b)	Software

R59	Il sistema deve impedire la cancellazione, la copia o il trasferimento di una firma elettronica (anche attraverso funzionalità esterne al sistema stesso)	Data Integrity Regolatorio CFR 21 Part 11.70 Annex 11 - Sec. 14 (b)	Software
R60	Indicazione dei requisiti minimi Hardware & Software	Tecnologico	Software Hardware
R61	Il sistema deve prevedere un'architettura di tipologia X (Es. Web-based. PLC, altro...)	Tecnologico	Software Hardware
R62	Il sistema (server) deve operare su OS (Es. Windows 10, iOS, etc.)	Tecnologico	Software
R63	Il sistema deve utilizzare un database relazionale (es. SQL Server)	Tecnologico	Software
R64	Il sistema deve utilizzare una interfaccia utente, es. di tipo web, visualizzabile da i principali browser (es. Internet Explorer, Chrome, Safari, Mozilla, ecc).	Tecnologico	Software
R65	L'utilizzo del sistema potrà essere esteso a vari reparti con segregazione degli accessi ai dati.	Data Integrity Tecnologico	Software
R66	Devono essere previsti almeno due ambienti operativi: l'ambiente di test e quello di produzione. In aggiunta, possono essere previsti ulteriori due ambienti: sviluppo e di convalida.	Data Integrity Tecnologico	Software
R67	Il sistema deve supportare l'attività contemporanea di almeno X utenti.	Tecnologico	Software
R68	Il sistema deve assicurare la possibilità di espandere la configurazione fornita con la prima installazione.	Tecnologico	Software Hardware
R69	Si devono usare componenti hardware e software standard, per facilitare gli aggiornamenti.	Tecnologico	Software Hardware
R70	Deve essere possibile aggiungere più server in load balancing (Microsoft Network Load Balancing) per rendere i tempi di risposta pressoché costanti a fronte di un aumento del carico.	Tecnologico	Software Hardware

R71	<p>L'operatività del sistema deve essere garantita anche in caso di failure di uno dei suoi componenti tramite l'utilizzo delle seguenti tecnologie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Clustering (es. Microsoft Cluster Services) per la ridondanza dei server e dei servizi applicativi - Ridondanza a livello di connettività di rete (schede di rete, switch, convertitori di segnale, access point per connessioni wireless) - Load balancing (es. Microsoft Network Load Balancing) che consente la redirectione delle richieste dei client (transparent failover) verso un server disponibile nel caso di failure di uno dei server 	Tecnologico	Software Hardware
R72	Il sistema deve poter inoltrare messaggi di segnalazione di allarmi tramite ad esempio il sistema di posta (es. Exchange Server, Outlook ecc.), tramite GSM (SMS), Web e Voce ecc	Tecnologico	Software Hardware
R73	Il sistema deve essere compatibile con i più comuni software antivirus.	Tecnologico	Software
R74	Il sistema deve essere compatibile con: Microsoft Office X Acrobat Reader X Etc.	Tecnologico	Software
R75	Il sistema deve poter essere collegato a gruppi di continuità (UPS).	Tecnologico	Hardware
R76	In caso di interruzione dell'alimentazione elettrica non si devono verificare alterazioni o perdite di dati.	Data Integrity Tecnologico	Hardware
R77	Il sistema deve essere in grado di gestire azioni ed allarmi sulla base di soglie regolabili	Funzionale	Software Hardware
R78	Deve essere previsto un Technical Agreement che preveda la gestione del Backup & Restore della base dati	Generale	Hardware Software
R79	Il fornitore dovrà prevedere assistenza all'attività di convalida.	Generale	Hardware Software

8. URS - PROCESSI DI PRODUZIONE PRIMARIA E SECONDARIA

È opportuno, ove applicabile, che i requisiti utente nell'ambito dei processi di produzione siano definiti per ogni singola macchina presente (es. compressori, scambiatori, stoccaggi, ecc.).

URS Produzione primaria (impianto di frazionamento aria)

Codice	Requisito	Classificazione del requisito	Componente
0. Requisiti generali			
R.0.1	L'impianto deve essere in grado di produrre i seguenti prodotti: - Ossigeno liquido medicinale - Azoto liquido medicinale - ...	Tecnico	Impianto
R.0.2	Le specifiche di qualità dei prodotti medicinali indicati al R01 devono rispettare le specifiche riportate nella corrispondente monografia della Farmacopea Europea, ed. corrente.	Regolatorio GMP Annex 6	Impianto
R.0.3	L'intero sistema, inclusi eventuali software di gestione, deve poter essere convalidabile in accordo alle Good Manufacturing Practices (GMP) ed in accordo alle Good Automated Manufacturing Practices (GAMP).	Regolatorio GMP Annex 6 & 15	Impianto e Software
R.0.4	Ove applicabile, tutte le attrezzature ed i componenti dell'impianto dovranno possedere certificazione e marcatura per direttiva macchine/CE/PED.	Regolatorio Marcature direttiva macchine/CE/PE D	Impianto
R.0.5	Le attrezzature di impianto dovranno essere accompagnate da un verbale di test in fabbrica (FAT) ove applicabile e da un verbale di collaudo in sito a seguito dell'installazione (SAT)	Documentale/ tecnico	Impianto

R.0.6	Il personale o le aziende incaricate all'interconnessione meccanica ed elettrica di tutte le unità dovrà essere adeguatamente formato e qualificato	Documentale/ tecnico	Impianto
R.0.7	Tutti i componenti dell'impianto devono essere facilmente accessibili per gli operatori durante le attività di manutenzione e pulizia.	Regolatorio GMP chapter 3	Impianto
R.0.8	Tutti i componenti dell'impianto devono essere adeguatamente identificati ed etichettati in accordo alla documentazione tecnica (P&Id)	Tecnico	Impianto
R.0.9	Dovranno essere stipulati uno o più contratti di manutenzione che coprano tutte le parti/attrezzature installate.	Tecnico	Impianto
1. Filtrazione aria			
R.1.1	Il mezzo filtrante deve essere in grado di trattenere meccanicamente polvere e pulviscolo atmosferico al di sopra della dimensione di x μm , generando una perdita di carico inferiore a y mbar	Tecnico	Filtro aria
R.1.2	L'attrezzatura deve essere in grado di operare nei seguenti range di temperatura, pressione e portata:	Tecnico	Filtro aria
R.1.3	I materiali di tubazioni e componenti devono essere compatibili con il fluido alle Temperature e pressioni operative designate	Tecnico/Qualità/ Regolatorio (GMP cap. 3)	Filtro aria
R.1.4	L'attrezzatura deve essere dotata dei seguenti dispositivi di qualità/sicurezza allarmati e remotizzati: - dP a cavallo del mezzo filtrante	Tecnico/Qualità	Filtro aria

R.1.5	Dovranno essere forniti manuali tecnici e schede tecniche della strumentazione e del mezzo filtrante	Documentale	Filtro aria
2. Compressione aria			
R.2.1	Il compressore aria deve essere in grado di soddisfare i seguenti requisiti di portata, pressione finale, punto di lavoro ottimale, efficienza: _____	Tecnico	Compressore aria
R.2.2	L'attrezzatura deve essere in grado di operare nei seguenti range di temperatura, pressione e portata:	Tecnico	Compressore aria
R.2.3	I materiali di tubazioni e componenti devono essere compatibili con il fluido alle temperature e pressioni operative designate	Tecnico	Compressore aria
R.2.4	L'attrezzatura deve essere dotata dei seguenti dispositivi: <ul style="list-style-type: none"> - N stadi di compressione - N stadi di inter e post-refrigerazione - Sistema di anti-surging 	Tecnico	Compressore aria
R.2.5	Dovranno essere forniti manuali tecnici e schede tecniche del compressore e della strumentazione e i verbali di collaudo in fabbrica (FAT) ed in sito (SAT).	Documentale	Filtro aria
3. Raffreddamento aria			
R.3.1	Lo scambiatore di calore deve essere in grado di raffreddare una portata d'aria di x Nm ³ /h dalla temperatura di y°C alla temperatura di z °C	Tecnico	Scambiatore raffreddamento aria
R.3.2	In caso di scambiatore a contatto acqua/aria la qualità dell'acqua deve soddisfare almeno i requisiti di potabilità	Qualità Regolatorio (GMP part II par 4.31)	Scambiatore raffreddamento aria

R.3.4	I materiali di tubazioni e componenti devono essere compatibili con i fluidi alle temperature e pressioni operative designate	Tecnico/Regolatorio (GMP cap. 3)	Scambiatore raffreddamento aria
R.3.5	L'attrezzatura deve essere dotata dei seguenti dispositivi di sicurezza: - Misura della Temperatura dell'aria in uscita dallo scambiatore di calore	Tecnico	Scambiatore raffreddamento aria
4. Circuito acqua			
R.4.1	Il circuito acqua deve essere in grado di raffreddare una portata d'acqua di x m ³ /h dalla temperatura di y°C alla temperatura di z °C	Tecnico	Circuito acqua
R.4.2	In caso di circuito chiuso di acqua il sistema dovrà possedere un adeguato sistema di reintegro di acqua fresca e di trattamento chimico/fisico dell'acqua in circolo	Qualità	Circuito acqua
R.4.4	I materiali di tubazioni e componenti devono essere compatibili con i fluidi alle temperature e pressioni operative designate	Tecnico/Regolatorio (GMP cap. 3)	Circuito acqua
R.4.5	L'attrezzatura deve essere dotata dei seguenti dispositivi di sicurezza: - Misura della temperatura dell'acqua in uscita dalle torri di raffreddamento - Misura della conducibilità dell'acqua - ...	Tecnico/Qualità	
R.4.6	Dovranno essere forniti manuali tecnici e schede tecniche del sistema di trattamento acqua, le specifiche dei trattamenti chimico fisici dell'acqua e i verbali di collaudo in fabbrica (FAT) ed in sito (SAT)	Documentale	Circuito acqua

5. Letti adsorbenti			
R.5.1	Il sistema deve essere in grado di trattare una portata d'aria di x m ³ /h con concentrazioni iniziali di x1 ppmCO ₂ e y1 ppmH ₂ O purificandole ad un valore inferiore a x2 ppmCO ₂ e y2 ppm CO ₂	Qualità	Letti adsorbenti
R.5.2	Il sistema dovrà possedere un adeguato sistema di rigenerazione dei letti adsorbenti che garantisca la continuità del processo	Qualità	Letti adsorbenti
R.5.3	Il mezzo adsorbente ed i materiali di tubazioni e componenti devono essere compatibili con i fluidi alle temperature e pressioni operative designate	Tecnico/Regolatorio (GMP cap. 3)	Letti adsorbenti
R.5.4	L'attrezzatura deve essere dotata dei seguenti dispositivi di sicurezza: <ul style="list-style-type: none"> - Sistema di riciclo azoto secco e scaldiglia per la rigenerazione dei setacci - Misura di umidità e/o CO₂ - ... 	Tecnico/Qualità	Letti adsorbenti
R.5.5	Dovranno essere forniti manuali tecnici e schede tecniche/di sicurezza del mezzo adsorbente e della strumentazione	Documentale	Letti adsorbenti
6. Frazionamento dell'aria			
R.6.1	L'impianto di frazionamento dell'aria deve essere in grado di soddisfare i seguenti requisiti di portate e specifiche prodotto in conformità alle monografie di Ph. Eur.: _____	Tecnico/qualità	Frazionamento aria
R.6.2	L'impianto di frazionamento dell'aria deve avere un adeguato sistema di isolamento e coibentazione	Tecnico	Frazionamento aria

R.6.3	I materiali di tubazioni e componenti devono essere compatibili con il fluido alle temperature e pressioni operative designate	Tecnico/Regolatorio (GMP cap. 3)	Frazionamento aria
R.6.4	L'attrezzatura deve essere dotata dei seguenti dispositivi: <ul style="list-style-type: none"> - Analizzatore/i in linea in uscita dal coldbox - Valvola di blocco invio prodotto a stoccaggio per out-of-spec e messa all'aria 	Qualità	Frazionamento aria
7. Stoccaggi			
R.7.1	La configurazione dei serbatoi di stoccaggio primari deve essere come di seguito indicato: <ul style="list-style-type: none"> - Serbatoio per Ossigeno: <ul style="list-style-type: none"> - Volume x m3 - T e P operative - Materiale serbatoio interno - Materiale <ul style="list-style-type: none"> - Specifica isolamento termico - Specifiche strumentazione a corredo, misuratore di Livello, di pressione... - Serbatoio per Azoto <ul style="list-style-type: none"> - ... - Serbatoio per ... <ul style="list-style-type: none"> - ... 	Tecnico	Stoccaggi
R.7.2	L'attrezzatura deve essere dotata dei dispositivi di sicurezza previsti dalla direttiva PED	Qualità	Stoccaggi / caricamenti
R.7.3	Ciascun serbatoio deve essere dotato di valvole con finecorsa remotizzato, sia per l'adduzione del prodotto dall'impianto al serbatoio che per la carica dal serbatoio alla cisterna.	Qualità	Stoccaggi / caricamenti
R.7.4	Dovranno essere forniti i manuali dei serbatoi comprensivi di tutti i certificati (materiali, tarature,..)	Qualità	Stoccaggi / caricamenti

8. Sistema di caricamento cisterne

R.8.1	I serbatoi devono essere dotati di un sistema di carico delle cisterne accoppiato a un sistema di misura della quantità di liquido caricato.	Tecnico	Caricamenti cisterne
R.8.2	Dovranno essere previste X postazioni per l'azoto, Y postazioni per l'ossigeno, Z postazioni per ...	Tecnico	Caricamenti cisterne
R.8.3	Le postazioni di carico cisterne devono essere dotate di raccordi gas-specifici	Tecnico/qualità	Caricamenti cisterne
R.8.4	L'attrezzatura deve essere dotata dei dispositivi di sicurezza previsti dalla direttiva CE/PED	Tecnico/Sicurezza	Caricamenti cisterne
R.8.5	Dovranno essere forniti i manuali dei sistemi di caricamento comprensivi di tutti i certificati (materiali di costruzione dei sistemi, tarature dei sistemi di misura,...)	Tecnico/qualità	Caricamenti cisterne
R.8.6	La pompa criogenica deve essere idonea per il fluido previsto ed in grado di operare nei seguenti range di temperatura, pressione e portata	Tecnico	Caricamenti cisterne
R.8.7	Il sistema di carico cisterne deve essere collegato al sistema di analisi per poter effettuare l'analisi del residuo ed eventualmente del prodotto caricato.	Tecnico/Regolatorio	Caricamenti cisterne

URS Produzione secondaria (linea di produzione gas medicinali)

Codice	Requisito	Classificazione del requisito	Componente
R01	Le linee di produzione devono essere costruite con materiali idonei al contatto con gas ossidanti, in particolare ossigeno.	Classificazione del prodotto Regolatorio (GMP cap.3)	Linea di produzione
R02	Le linee di produzione devono essere costituite dalle seguenti apparecchiature: serbatoio, pompa criogenica (per gas compressi), evaporatore (per gas compressi), quadri di controllo elettrici, quadri di controllo valvole, pompa vuoto (per gas compressi), rampa di carica	Tecnico	Linea di produzione
R03	Il serbatoio criogenico utilizzato per lo stoccaggio della materia prima deve avere una capacità geometria pari a con un range operativo di pressione tra X e Y bar	Tecnico	Serbatoio
R04	L'evaporatore deve essere in grado di sostenere una portata massima di X m ³ /h	Tecnico	Evaporatore
R05	La pompa criogenica deve avere una pressione di targa pari a ... ed essere in grado di sostenere una portata massima di X m ³ /h	Tecnico	Pompa criogenica
R06	La pompa criogenica deve essere equipaggiata con idonee sonde di temperatura (messa a freddo, controllo cavitazione, controllo tenute nella parte calda).	Tecnico	Pompa criogenica
R07	La pompa vuoto installata sulla linea di produzione deve essere in grado di raggiungere un grado di vuoto di almeno 150 mbar assoluti.	Tecnico	Pompa vuoto

R08	La linea di produzione deve essere separata da linee di produzione di gas tecnico e dedicata alla sola produzione di gas medicinale.	Classificazione del prodotto	Linea di produzione
R09	La linea di produzione deve essere dotata di valvole di sicurezza a protezione di aumenti di pressione e valvole unidirezionali (di non ritorno) atte a prevenire retro-contaminazioni.	Tecnico Regolatorio GMP Annex 6 (pt. 19)	Linea di produzione
R10	Deve essere possibile testare periodicamente il funzionamento delle valvole di non ritorno	Tecnico Regolatorio	Linea di produzione
R11	Tutti i componenti della linea di produzione devono resistere a pressioni fino a X bar.	Tecnico	Linea di produzione
R12	Tutte le attrezzature e le tubazioni di impianto devono essere adeguatamente identificate ed etichettate per contenuto e direzione del flusso in accordo alla documentazione tecnica (P&Id).	Regolatorio GMP chapter 3 GMP Annex 6 (pt. 11)	Linea di produzione
R13	Tutti i componenti della linea di produzione devono essere facilmente accessibili per gli operatori durante le attività di manutenzione e pulizia.	Tecnico Regolatorio GMP chapter 3 (3.10)	Linea di produzione
R14	La rampa di carica deve essere costituita da X postazioni di carica.	Tecnico	Rampa di carica
R15	La rampa gas medicinali compressi deve essere dotata di un manometro/trasduttore di pressione digitale con scala 0-300 bar.	Tecnico	Manometri

R16	Tutte le attrezzature costituenti la linea di produzione devono essere corredate di specifico manuale, ove applicabile.	Tecnico	Linea di produzione
R17	I flessibili della rampa di carica devono essere dotati di connessione gas specifica per il gas previsto.	Tecnico Regolatorio GMP Annex 6	Rampa di carica
R18	Ogni postazione di carica deve essere dotata di specifica valvola per poter isolare il singolo flessibile.	Tecnico	Rampa di carica
R19	I componenti della linea di produzione che rientrano nella direttiva PED devono essere dotati di relativa certificazione che include: <ul style="list-style-type: none"> • Dimensionamento dei sistemi di sicurezza • Certificati dei materiali • Certificati di calibrazione • Verifica di prima installazione da parte dell'ente certificato 	Regolatorio	Linea di produzione
R20	I componenti critici installati sulla linea di produzione (manometri/trasduttori, valvole di sicurezza, valvole unidirezionali) devono essere corredate di: <ul style="list-style-type: none"> • Certificati di taratura • Piano di taratura e manutenzione • Verifiche periodiche da enti esterni (se applicabile) 	Regolatorio	Linea di produzione
R21	Devono essere predisposte sonde di temperatura per la verifica del corretto riempimento (opzionale) con un range di misura compreso tra ... °C e ... °C	Tecnico	Linea di produzione

9. URS - STRUMENTAZIONE

I requisiti per il componente “Strumento Generico” possono essere applicati a seconda dei casi, oltre che ad analizzatori e gascromatografi, anche a flussimetri, bilance, termometri e manometri.

Codice	Requisito	Classificazione del requisito	Componente
R01	Lo strumento deve operare in accordo al metodo analitico ed ai range operativi definiti dalla Ph. Eur. per il gas specifico.	Regolatorio Ph.Eur.	Analizzatore/ Gas Cromatografo
R02	L'accuratezza, la precisione, l'incertezza, il numero di cifre significative ed il range di funzionamento dello strumento devono essere coerenti a quanto definito dalla Ph. Eur. di riferimento e/o dalla specifica applicazione prevista.	Regolatorio Ph.Eur. Data Integrity	Strumento generico
R03	Lo strumento deve essere accompagnato da documentazione di garanzia	Generale	Strumento generico
R04	Lo strumento deve essere fornito con i relativi manuali di uso, manutenzione e certificato di prima taratura	Generale	Strumento generico
R05	Lo strumento deve essere corredato della documentazione di FAT (Factory Acceptance Tests) e di SAT (Site Acceptance Tests)	Regolatorio - Annex 15	Strumento generico
R06	Lo strumento deve essere dotato di connessione analogica/digitale per interfacciamento con sistemi di acquisizione dati e/o stampanti	Tecnico	Strumento generico
R07	Lo strumento deve essere accompagnato da documentazione attestante le dichiarazioni di conformità secondo le normative applicabili (Esempio: Conformità metodo Ph. Eur., Marcatura CE, etc.)	Regolatorio	Strumento generico
R08	Il fabbricante dello strumento deve essere dotato delle certificazioni coerenti alla tipologia di strumentazione fornita (Esempio ISO 9001, ISO 13485, etc.)	Regolatorio	Strumento Generico
R09	Lo strumento deve poter essere tarato con le appropriate miscele di riferimento (Reference Gas) definite nella monografia pertinente	Regolatorio Ph.Eur. Data Integrity	Analizzatore/ Gas Cromatografo
R10	Per strumentazione di controllo processo, temperature o trasmettitori di pressione, allegare certificato dello strumento primario usato per la taratura (es. calibratore 4-20 mA o loop analogico)	Tecnico Regolatorio	Strumento Generico

R11	Lo strumento deve poter essere installato in accordo alle indicazioni del fabbricante (Es. Installazione in Rack, ambiente a temperatura controllata, etc.).	Tecnico	Strumento Generico
R12	Lo strumento deve essere in grado di gestire flussi (tra X e Y) o i quantitativi (Z) del campione e degli standard in ingresso.	Tecnico	Analizzatore/ Gas Cromatografo
R13	Lo strumento deve essere compatibile con il gas da misurare/analizzare	Tecnico	Strumento Generico
R14	Il termometro deve operare mediante sonda a contatto/raggio infrarosso	Tecnico	Termometro
R15	Il manometro deve essere dotato di display analogico/digitale	Tecnico	Manometro

10. NORME APPLICABILI

- GMP – Annex 15: Qualification and validation
- GMP – Annex 11: Computerized systems
- CFR 21 part 11
- Linee guida GAMP5 « A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems »
- ICH Q7 (sezione 12. Validation)
- Linea guida MHRA « GXP Data Integrity Guidance and Definitions »