



AZIENDA OSPEDALIERA
“OSPEDALI RIUNITI VILLA SOFIA – CERVELLO”
UNITA’ OPERATIVA PROVVEDITORATO
90146 – PALERMO – Via Strasburgo n°233

DISCIPLINARE TECNICO

AFFIDAMENTO DEI SERVIZI DI CONTROLLO MICROBIOLOGICO ED AMBIENTALE DEI LABORATORI DI FARMACIA

DISCIPLINARE TECNICO E MODALITÀ DI ESECUZIONE DELL’APPALTO

-CAPO I – Gestione dei servizi.

Art. 1.(Oggetto e natura dell’appalto)

Il presente disciplinare tecnico ha per oggetto l’affidamento dei **Servizi di Controllo microbiologico ed ambientale dei Laboratori di Farmacia, a lotto unico**”, da effettuare presso l’Unità Farmacia Antiblastici del P.O. “V. Cervello” ed il Servizio di Nutrizione Parenterale del P.O. “V. Cervello”, avente le caratteristiche tecniche minime di seguito specificate nell’articolo 2 del presente capitolato.

Art. 2.(Gestione del servizio)

Le preparazioni antiblastiche sono destinate alla somministrazione nell’uomo e per tale motivo devono essere garantite per esse qualità, sicurezza ed efficacia.

Le Norme di Buona Preparazione hanno individuato nel sistema di assicurazione qualità un valido strumento per tenere sotto controllo tali requisiti

Il servizio deve svolgersi secondo le seguenti modalità:

VOCE SUB N.1: SERVIZIO DI CONTROLLO DI QUALITA’ SULLE LAVORAZIONI IN ASEPSI PRESSO L’UNITA’ FARMACI ANTIBLASTICI DEL P.O. “V. CERVELLO” RELATIVAMENTE AI PUNTI SOTTO DESCRITTI:

La preparazione dei farmaci antineoplastici per somministrazione iniettabile, con personalizzazione e diluizione della dose di farmaco prescritto, è una “preparazione galenica magistrale sterile”, regolamentata dalle Norme di Buona Preparazione (NBP) della Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana e deve essere allestita attraverso modalità che garantiscano la qualità e sicurezza della terapia.

A tale scopo la Farmacopea Ufficiale Internazionale (FUI) dispone che le preparazioni magistrali sterili riconducibili ad operazioni di miscelazione, diluizione e ricostituzione debbano essere in “un’area di preparazione”, classificata di grado ISO 4.8 corrispondente alla classe A, secondo EU GMP Annex 1, tipicamente una cappa a flusso laminare verticale o isolatore o sistema automatico inseriti in un’area di background (Camera bianca o Unità Farmaci Antiblastici) a contaminazione adeguata al livello di rischio delle preparazioni, classificata minimo di classe C, ma richiesta di classe B.

Secondo la normativa vigente i locali destinati alla manipolazione di farmaci oncologici devono essere controllati periodicamente ed il processo di allestimento deve essere sottoposto a convalida rispettando le modalità sotto dettagliate:

1. Controlli a cadenza programmata necessari al mantenimento della classificazione dei locali (controllo ambientale);
2. Controlli a cadenza programmata necessari a garantire il monitoraggio della sicurezza dei preparati (saggio di sterilità e LAL test su prodotto finito a campione);
3. Controlli a cadenza programmata necessari a garantire la sicurezza dei lavoratori;
4. Validazione del processo di manipolazione aseptica tramite test Media Fill (FU XII ed E dalla GMP) finalizzata alla valutazione di tutti gli step di produzione.

Controlli da eseguire nei locali UFA:

- Verifica Volumi di aria immessi ed estratti e dei ricambi orari (Ambiente);
- Gradiente pressorio Ambiente;
- Verifica direzionalità dei flussi (Smoke Test);
- Verifica velocità LAF (cappe o isolatore o sistemi automatici e passbox);
- Verifica condizioni microclimatiche (temperatura e umidità);
- Verifica ricambi efficaci tramite Recovery test (misura recovery time e recovery rate);
- Verifica della qualità microbiologica dell'aria tramite campionamento attivo con piastre SSP di TSA con triplo involucro (come richiesto da PH.EUR 2.6.12) per effettuare la conta dei microrganismi aerobici totali in due punti per ogni cappa;
- Verifica della qualità microbiologica delle superfici tramite campionamento con piastre SSP di TSA con triplo involucro (come richiesto da PH.EUR 2.6.12) per effettuare la conta dei microrganismi aerobici totali in cinque punti per cappa "At Rest" (cappa pulita) ed "In operational" con operatori che simulano, e contemporaneo campionamento passivo;
- Certificazione GMP Particellare "At Rest" ed "In operational" sia nelle cappe che nei locali;
- MEDIA FILL TEST che includa la redazione del protocollo di convalida con descrizione dettagliata della procedura da seguire per la gestione dei campioni di ingresso e in uscita, al fine di garantire l'assoluta tracciabilità dei campionamenti; formazione per la presentazione delle metodiche di convalida a tutto il personale coinvolto; la fornitura dei flaconi contenenti il terreno di coltura sterile confezionato singolarmente; l'esecuzione dei test con la presenza del personale dell'impresa durante tutte le simulazioni; l'esecuzione dei monitoraggi microbiologici degli operatori; l'elaborazione dei dati con la presenza del foglio di lavorazione per singolo operatore convalidato dove verranno registrati i singoli interventi, le situazioni worst case, il numero di unità ripartite e/o scartate dei lotti dei materiali utilizzati; la redazione del rapporto finale con allegato i certificati di analisi;
- WIPE TEST e PADS per la ricerca di composti di coordinazione del platino 5-fluoruracile e ciclofosfamide (principi attivi traccianti identificati dalla Linea Guida INAIL del 1999). Per i wipe test si richiedono almeno 7 punti all'interno della camera bianca da eseguire prima e dopo la preparazione del chemioterapico (per ogni analita da ricercare) mentre per i pads si richiedono 5 punti per ogni operatore per ogni analita da ricercare.

VERIFICA VOLUMI DI ARIA IMMESSI ED ESTRATTI (RICAMBI ORARI) - SEMESTRALE

La quantità oraria W di aria totale immessa od estratta in un ambiente può essere espressa in metri cubi per ora (m³/h), oppure in volumi dell'ambiente orari (V/h) o ricambi orari N, ricavabili con la formula $N=W/V$, essendo V il volume dell'ambiente.

La misura delle portate di aria immesse o estratte dall'impianto di condizionamento dovrà essere effettuata direttamente a valle di ogni filtro/griglia, misurando la portata di ciascuna bocchetta di immissione o griglia di estrazione.

La misura del volume di aria immessa/estratta dovrà essere eseguita con un dispositivo che consente la cattura di tutta l'aria immessa/estratta attraverso ciascun elemento terminale dell'impianto aeraulico (Balometro).

Le misurazioni verranno effettuate in condizioni di sala At Rest.

GRADIENTE PRESSORIO – SEMESTRALE

Si dovrà eseguire la misura del gradiente di pressione tra due locali contigui utilizzando un manometro differenziale elettronico con intervallo di misura adeguato ai livelli di pressione da misurare (risoluzione 1 Pascal; tolleranza 3% della lettura).

Durante tutte le misurazioni tutte le aperture (porte e/o "bussole") dei locali interessati alla cascata di pressione dovranno essere chiuse.- la valutazione del livello di sovrappressione/depressione del locale in esame sarà effettuata in corrispondenza dei punti di comunicazione tra questo ed il locale confinante.

VERIFICA DELLA DIREZIONALITA' DEI FLUSSI (SMOKE TEST) – ANNUALE PER DUE APPARECCHIATURE.

Le prove di visualizzazione della direzione dei flussi d'aria si dovranno eseguire applicando la metodologia della norma UNI ISO 14644-3:2006 Camere bianche ed ambienti associati controllati – Parte 3 Metodo Prova, Annex B, par. B.7.3.2 con visualizzazione dei flussi all'interno ed all'esterno delle cappe/isolatori/sistemi automatici.

Le prove negli ambienti si dovranno eseguire in corrispondenza delle sezioni dei canali per l'immissione o l'estrazione dell'aria in sala, in corrispondenza delle aperture di collegamento tra le sale in esame e gli ambienti circostanti.

Per le prove si dovrà utilizzare un generatore di vapore d'acqua come tracciante per rivelare visivamente lo spostamento ed andamento dei flussi di aria.

La prova all'interno delle cappe/isolatori/sistemi automatici si dovrà eseguire generando vapore sia all'interno dell'apparecchiatura che all'esterno in prossimità della barriera.

Si visualizzerà quindi l'andamento del flusso d'aria confermando la classificazione della cappa/isolatore/sistema automatico.

Il vapore d'acqua deve essere prodotto in situ con apparecchiatura generatore di fumo (vapore acqueo) con vaporizzazione di acqua distillata e/o demineralizzata ultrapura in modo da non inquinare o sporcare la sala.

Di ogni prova o test dovrà essere registrato un video con indicazione del punto verificato e consegnato su supporto informatico.

VELOCITA' LAF – ANNUALE

Le cappe a flusso laminare si differenziano in 4 classi di cappe (I,IIA,IIB,III).

Nella cappe di classe II si dovrà misurare la velocità del flusso laminare (LAF) tramite ventola anemometrica o anemometro a filo caldo.

Nelle cappe di tipo I e III si può effettuare la misura di velocità del filtro di mandata ponendo il sensore di misura a 10 cm dal filtro di mandata ed al centro del filtro o di una sezione dello stesso.

L'EU GMP 2008 Annex 1 riporta come limite di velocità dell'aria $0,45 \pm 20\%$.

Gli isolatori sono spazi confinati, frontalmente schermati, che provvedono a creare una separazione fisica fra il prodotto manipolato e l'ambiente esterno, permettendo all'operatore di manipolare i farmaci essendo completamente isolato da quanto all'interno.

Gli isolatori mantengono in maniera continuativa la sterilità dell'ambiente di lavoro e con esso del prodotto proteggendo simultaneamente l'operatore da eventuali esposizioni ed il farmaco da accidentali contaminazioni ambientali. Gli isolatori garantiscono che l'ambiente interno rimanga entro un certo livello di contaminazione particellare permettendo pertanto l'installazione in ambienti a contaminazione controllata classe C o D.

LIVELLO PRESSIONE SONORA – ANNUALE

La misurazione della rumorosità dell'impianto dovrà avvenire ad apparecchiature spente al centro del locale da monitorare.

Per le cappe di sicurezza/isolatori/sistemi automatici effettuare la misura a cappa in funzione in prossimità delle stessa.

Lo strumento utilizzato dovrà essere un Fotometro conforme alla normativa IEC 60942.

ILLUMINAMENTO – ANNUALE

Le misurazioni dovranno essere effettuate al piano orizzontale a livello del piano mediante una strumentazione conforme alle norme tecniche UNI EN 13032, costituita da un luxometro con sonda fotorivelatore, che sarà rivolta verso la sorgente illuminante, che indica direttamente sulla propria scala di lettura valori di illuminamento in lux.

Tale strumentazione dovrà garantire un range di misura compreso tra 0,01 e 4000 lux, una risoluzione di 0,01 lux e un'incertezza di misura massima del 5%.

La misura verrà effettuata dividendo la sala operatoria in zone classificate in tre tipologie:

- Zona del compito;
- Zona vicina al compito;
- Zona di sfondo.

La scelta dei punti di campionamento ed il metodo di esecuzione delle prove saranno conformi alle indicazioni della norma UNI EN 12464-1:2001.

La misura si dovrà effettuare anche per le cappe in modo da determinare l'illuminazione interna.

VERIFICA CONDIZIONI MICROCLIMATICHE – ANNUALE

Per la valutazione dei parametri microclimatici si dovrà utilizzare una centralina microclimatica computerizzata corredata delle seguenti sonde:

- sonda umidità di classe C secondo la UNI EN ISO 7726:2002;
- sonda temperatura di classe C secondo la UNI EN ISO 7726:2002.

In condizioni AT Rest le sonde di misura devono essere poste ad almeno 30 cm. dalle pareti o superfici continue della sala ad altezza di lavoro e distanti da fonti di calore o flussi di aria di impianti di aerazione di una lunghezza pari a 1/3 della lunghezza massima della sala.

VERIFICA RICAMBI EFFICACI TRAMITE RECOVERY TEST (recovery rate – recovery time) – ANNUALE

La misura del ricambio efficace, definito anche come Recovery Rate, fornisce la reale capacità dell'impianto di ventilazione di diluire gli inquinanti.

La prova, o test, consiste nella misurazione all'interno della sala della concentrazione di un tracciante durante il tempo impiegato perché essa decada da un valore iniziale C₀ ad un valore finale C_t pari alla riduzione della concentrazione iniziale di un fattore 100. Il risultato è esitato come R_r e R_t. Come traccianti si dovranno utilizzare le particelle aerodisperse.

La misura della concentrazione del tracciante Particelle aerodisperse dovrà essere eseguita con un contatore di particelle laser diodo conforme alla UNI EN 21501-4:2018. Per la misura ed il calcolo del risultato e per i criteri di approssimazione si dovrà applicare la norma UNI EN ISO 14644-3:2019 Annex B.4.

VERIFICA DELLA QUALITA' MICROBIOLOGICA DELL'ARIA – SEMESTRALE

La verifica o misura della carica microbica in aria ambiente dovrà essere effettuata sia in condizioni At Rest che in condizioni Operational all'interno delle cappe e solo in condizioni "At Rest" negli ambienti.

Per la determinazione della carica microbica nell'aria, dovranno essere effettuati campionamenti con campionatori attivi Surface Air System (SAS), in grado di prelevare volumi noti di aria che vanno ad impattare, su una piastra contenente il terreno di coltura.

Si richiede l'utilizzo da parte dell'appaltatore di piastra di TSA con triplo involucro irradiato con raggi Gamma come richiesto da Ph.Eur 2.6.12. i risultati dovranno essere espressi con unico parametro come conta microrganismi aerobi totali.

All'interno delle cappe si dovrà effettuare anche il campionamento passivo secondo l'EU GMP Annex 1.

VERIFICA DELLA QUALITA' MICROBIOLOGICA DELLE SUPERIFICI – SEMESTRALE

I campionamenti dovranno essere eseguiti con metodo per contatto diretto, con utilizzo di piastre TSA con triplo involucro, sulle superfici da analizzare, con un tempo di contatto di almeno 10 secondi. I punti di campionamento per ogni ambiente dovranno essere almeno 5. Oltre a questi si dovranno effettuare 5 campionamenti per ogni cappa sia AT REST che in OPERATIONAL nei seguenti punti:

- ↻ parete lato sinistro;
- ↻ parete lato destr;
- ↻ parete frontale;
- ↻ base lato sinistro;
- ↻ base lato destro.

I risultati dovranno essere espressi come conta di microrganismi aerobi totali.

Infine sono necessari i campionamenti delle superfici delle maniglie o delle superfici a contatto diretto laddove presenti all'interno dell'area di allestimento (almeno 2 punti).

CLASSIFICAZIONE GMP PARTICELLARE

La classificazione per la contaminazione particellare è definita secondo la norma UNI EN ISO 14644-1:2016 "Camere bianche ed ambienti controllati associati – Parte 1: Classificazione della pulizia dell'aria mediante concentrazione particellare" (Classe ISO N) e dal documento EU GMP (Grado GMP).

I laboratori sono classificati Grado GMP B; le cappe Grado GMP A.

I controlli verranno effettuati in condizioni di sala At Rest, cioè con la sala allestita di tutte le apparecchiature ma in assenza di personale, tramite l'utilizzo di un contatore discreto di particelle (contatore laser diodo), la concentrazione delle particelle aerodisperse per le classi dimensionali 0,5 – 5,0 µm. I monitoraggi particellari all'interno delle cappe dovranno essere eseguiti in condizioni "At Rest" che "In operational".

CONVALIDA MICROBIOLOGICO DEL PROCESSO DI ALLESTIMENTO (MEDIA-FILL) – SEMESTRALE

Il Media Fill rappresenta una vera e propria simulazione dell'allestimento di preparazione farmaceutica, eseguita con un apposito terreno di coltura liquido (brodo TSB); deve avvenire negli stessi ambienti, con gli stessi strumenti e con il medesimo personale impiegato. A tal fine è necessario che per l'esecuzione del test vengano utilizzati i DM e i DPI abitualmente impiegati. E' importante svolgere il test senza adottare particolari accorgimenti, al fine di ottenere risultati rappresentativi. Pertanto si raccomanda di simulare il "worst case".

Il test Media Fill non ha come scopo quello di valutare le abilità dell'operatore, ma di dimostrare

che le operazioni finalizzate all'allestimento, combinate ai dispositivi medici impiegate dall'operatore e dal carico di lavoro.

La prima convalida deve includere non meno di tre prove consecutive per ciascun operatore. Tutto il personale direttamente coinvolto nella preparazione asettica deve partecipare alla simulazione (6 operatori). Poiché il numero di unità è estremamente ridotto, il risultato per il MF test è rappresentato da zero unità contaminate. Eventuali contaminamenti devono essere identificati, ove possibile, cercando di individuarne la probabile origine.

MONITORAGGIO DELLA CONTAMINAZIONE DI SUPERFICIE – SEMESTRALE WIPE TEST Locale preparazione

Punti di campionamento prima e dopo la preparazione della nutrizione (18 punti prima e 18 punti dopo per un totale di 36 punti).

1. Cappa o isolatore o sistema automatico: 3 punti – Totale 6 punti
2. Tavoli servitore: 2 punti – totale 4 punti
3. Contenitore rifiuti: 1 punto – totale 2 punti
4. Maniglia porta d'accesso: 1 punto
5. Pavimento antistante: 2 punti
6. Contenitori rigidi trasparenti (3) per il trasporto dei prodotti allestiti: 1 punto – totale 3 punti.

Valutazione esposizione professionale (frequenza semestrale) o Monitoraggio della contaminazione cutanea degli operatori – PADS:

Punti di campionamento durante la preparazione del farmaco (6 operatori)

1. Guanti (destro e sinistro);
2. Avambracci (destro e sinistro)
3. Torace (1 punto)

ELENCO E DESCRIZIONE LOCALI OGGETTO DI QUALIFICA

Descrizione locale	Area	Classificazione GMP
Cappe a flusso laminare o isolatore o sistemi automatici (RABS) 2 in totale		A
Manipolazione chemioterapici	19,9 mq	C
Zona filtro	18,4 mq	D

CONVALIDA (QQ-PQ) AMBIENTI A CONTAMINAZIONE CONTROLLATA CLEAN ROOM (UFA) E CAPPE O ISOLATORE O SISTEMI AUTOMATICI, IN CONFORMITA' ALLE UNI EN ISO (14644- 14698) LE GMP Annex 1

DESCRIZIONE	FREQUENZA
Volumi di aria immessi ed estratti – Ricambi orari	SEMESTRALE
Gradiente pressorio	SEMESTRALE
Smoke test	ANNUALE
Velocità LAF	ANNUALE
Livelli pressione sonora (rumore)	ANNUALE
Illuminamento	ANNUALE
Microclima (temperatura e umidità)	ANNUALE
Recovery Time	ANNUALE
DESCRIZIONE	FREQUENZA

Classificazione particellare GMP – At REST		SEMESTRALE
Classificazione particellare GMP – Operational		SEMESTRALE
Classificazione microbica Aria		SEMESTRALE
Classificazione microbica Superfici		SEMESTRALE
PRIMA CONVALIDA	6 simulazioni per 3 prove consecutive (2 Farmaci)	36 simulazioni
SECONDA CONVALIDA	10 simulazioni per singola prova per operatore	60 simulazioni

Tutte le attività analitiche condotte in ottemperanza a quanto previsto dalla Farmacopea Europea e Britannica, dovranno essere svolte da laboratori di prova accreditati nel settore di controlli ambientali con consulenti di comprovata esperienza. Almeno l'80% delle prove deve essere accreditato presso ACCREDIA.

L'analisi Media Fill deve essere accreditata e i controlli ambientali in conformità alla Ph. Europea devono essere accreditati.

Le attività dovranno essere svolte in riferimento alle seguenti normative:

- EC GUIDE TO MANUFACTURING PRACTICE-REVISION TO ANNEX 1
- Farmacopea Ufficiale Italiana XII edizione della Repubblica Italiana
- ° Norme di buona preparazione dei medicinali in farmacia
- ° Cap. 11 Aspetti microbiologici dei preparati
- ° 2.6.1. Saggio di sterilità
- ° 2.6.12 Controlli microbiologici ambientali
- ° 2.6.14 Saggio endotossine batteriche
- Raccomandazione n.14 dell'ottobre 2012 del Ministero della Salute per la prevenzione degli errori in terapia con farmaci Antineoplastici
- UNI EN ISO 14644-1/2/3/7 SU "Camere bianche ed ambienti associati controllati"
- UNI ISO 17141:2021 Annex E "Camere bianche ed ambienti associati controllati, controllo biocontaminazione"
- Standard tecnici SIFO relativi a Galenica Oncologica
- PIC/S Guideline PI 007-6m "recommendation on the validation of aseptic process"
- EP <5.1> "Method of preparation of sterile products"
- UPS <1116> Microbiological evaluation of clean room and controlled environment"
- Linea Guida AFI
- Gazzetta Ufficiale Regione Siciliana n.19 del 27 aprile 2018
- Comunicato Ispettorato GCP del 06/07/2023 REQUISITI PER GLI ALLESTIMENTI/RICOSTITUZIONI/PREPARAZIONI GALENICHE STERILI IN FARMACIA NELL'AMBITO DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE DEI MEDICINALI
- Annex 1 GMP (limitatamente alle parti applicabili) _ Manufacture of Sterile Medicinal Products (corrected version) 01 March 2009 (entrata in vigore del nuovo Annex I – Manufacture of Sterile Medicinal Products 25 agosto 2023) https://health.ec.europa.eu/document/download/e05af55b-38e9-42bf-8495-194bbf0b9262?filename=20220825_gmp-an1_en_0.pdf.
- D.Lgs. n°81/08 sicurezza degli ambienti di lavoro
- Circolare prot. n.40341 del 19.07.2023 – Servizio 7 – assessorato Salute Regione Sicilia.

VOCE SUB N.2: SERVIZIO DI CONTROLLO DI QUALITA' SULLE LAVORAZIONI

IN ASEPSI PRESSO IL SERVIZIO DI NUTRIZIONE PARENTERALE (NPT) DEL P.O. “V. CERVELLO” RELATIVAMENTE AI PUNTI SOTTO DESCRITTI:

La preparazione delle miscele di nutrizione parenterale totale, con personalizzazione e diluizione dei nutrienti prescritti, è una “preparazione galenica magistrale sterile”, regolamentata dalle Norme di Buona Preparazione (NBP) della Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana e deve essere allestita attraverso modalità che garantiscano la qualità e sicurezza della terapia.

Secondo la normativa vigente i locali destinati alla manipolazione delle nutrizioni parenterali iniettabili personalizzate devono essere controllati periodicamente ed il processo di allestimento deve essere sottoposto a convalida rispettando le modalità sotto dettagliate:

1. Controlli a cadenza programmata necessari al mantenimento della classificazione dei locali (controllo ambientale);
2. Controlli a cadenza programmata necessari a garantire il monitoraggio della sicurezza dei preparati (saggio di sterilità e LAL test su prodotto finito a campione);
3. Validazione del processo di manipolazione asettica tramite test Media Fill (FU XII ed E dalla GMP) finalizzata alla valutazione di tutti gli step di produzione.

Controlli da eseguire nei locali NPT:

- Verifica Volumi di aria immessi ed estratti e dei ricambi orari (Ambiente);
- Gradiente pressorio Ambiente;
- Verifica velocità LAF passbox;
- Verifica condizioni microclimatiche (temperatura e umidità);
- Verifica ricambi efficaci tramite Recovery test (misura recovery time e recovery rate);
- Verifica della qualità microbiologica dell'aria tramite campionamento attivo con piastre SSP di TSA con triplo involucro (come richiesto da PH.EUR 2.6.12) per effettuare la conta dei microrganismi aerobici totali in due punti del macchinario di riempimento (2 in totale) e delle superfici (5 punti);
- Verifica della qualità microbiologica delle superfici tramite campionamento con piastre SSP di TSA con triplo involucro (come richiesto da PH.EUR 2.6.12) per effettuare la conta dei microrganismi aerobici totali in cinque punti della superficie “At Rest” (assenza di lavoro) ed “In operational” con operatori che simulano, e contemporaneo campionamento passivo;
- Certificazione GMP Particolare “At Rest” ed “In operational” dei locali;
- MEDIA FILL TEST che includa la redazione del protocollo di convalida con descrizione dettagliata della procedura da seguire per la gestione dei campioni di ingresso e in uscita, al fine di garantire l'assoluta tracciabilità dei campionamenti; formazione per la presentazione delle metodiche di convalida a tutto il personale coinvolto; la fornitura dei flaconi contenenti il terreno di coltura sterile confezionato singolarmente; l'esecuzione dei test con la presenza del personale dell'impresa durante tutte le simulazioni; l'esecuzione dei monitoraggi microbiologici degli operatori; l'elaborazione dei dati con la presenza del foglio di lavorazione per singolo operatore convalidato dove verranno registrati i singoli interventi, le situazioni worst case, il numero di unità ripartite e/o scartate dei lotti dei materiali utilizzati; la redazione del rapporto finale con allegato i certificati di analisi.

VERIFICA VOLUMI DI ARIA IMMESSI ED ESTRATTI (RICAMBI ORARI) - SEMESTRALE

La quantità oraria W di aria totale immessa od estratta in un ambiente può essere espressa in metri cubi per ora (m³/h), oppure in volumi dell'ambiente orari (V/h) o ricambi orari N, ricavabili con la formula $N=W/V$, essendo V il volume dell'ambiente.

La misura delle portate di aria immesse o estratte dall'impianto di condizionamento dovrà

essere effettuata direttamente a valle di ogni filtro/griglia, misurando la portata di ciascuna bocchetta di immissione o griglia di estrazione.

La misura del volume di aria immessa/estratta dovrà essere eseguita con un dispositivo che consente la cattura di tutta l'aria immessa/estratta attraverso ciascun elemento terminale dell'impianto aeraulico (Balometro).

Le misurazioni verranno effettuate in condizioni di sala At Rest.

GRADIENTE PRESSORIO – SEMESTRALE

Si dovrà eseguire la misura del gradiente di pressione tra due locali contigui utilizzando un manometro differenziale elettronico con intervallo di misura adeguato ai livelli di pressione da misurare (risoluzione 1 Pascal; tolleranza 3% della lettura).

Durante tutte le misurazioni tutte le aperture (porte e/o "bussole") dei locali interessati alla cascata di pressione dovranno essere chiuse.- la valutazione del livello di sovrappressione/depressione del locale in esame sarà effettuata in corrispondenza dei punti di comunicazione tra questo ed il locale confinante.

LIVELLO PRESSIONE SONORA – ANNUALE

La misurazione della rumorosità dell'impianto dovrà avvenire al centro del locale da monitorare.

Lo strumento utilizzato dovrà essere un Fotometro conforme alla normativa IEC 60942.

ILLUMINAMENTO – ANNUALE

Le misurazioni dovranno essere effettuate al piano orizzontale a livello del piano mediante una strumentazione conforme alle norme tecniche UNI EN 13032, costituita da un luxometro con sonda fotorivelatore, che sarà rivolta verso la sorgente illuminante, che indica direttamente sulla propria scala di lettura valori di illuminamento in lux.

Tale strumentazione dovrà garantire un range di misura compreso tra 0,01 e 4000 lux, una risoluzione di 0,01 lux e un'incertezza di misura massima del 5%.

La misura verrà effettuata dividendo la sala operatoria in zone classificate in tre tipologie:

- Zona del compito;
- Zona vicina al compito;
- Zona di sfondo.

La scelta dei punti di campionamento ed il metodo di esecuzione delle prove saranno conformi alle indicazioni della norma UNI EN 12464-1:2001.

La misura si dovrà effettuare anche per le cappe in modo da determinare l'illuminazione interna.

VERIFICA CONDIZIONI MICROCLIMATICHE – ANNUALE

Per la valutazione dei parametri microclimatici si dovrà utilizzare una centralina microclimatica computerizzata corredata delle seguenti sonde:

- sonda umidità di classe C secondo la UNI EN ISO 7726:2002;
- sonda temperatura di classe C secondo la UNI EN ISO 7726:2002.

In condizioni AT Rest le sonde di misura devono essere poste ad almeno 30 cm. dalle pareti o superfici continue della sala ad altezza di lavoro e distanti da fonti di calore o flussi di aria di impianti di aerazione di una lunghezza pari a 1/3 della lunghezza massima della sala.

VERIFICA RICAMBI EFFICACI TRAMITE RECOVERY TEST (recovery rate – recovery time) – ANNUALE

La misura del ricambio efficace, definito anche come Recovery Rate, fornisce la reale capacità

dell'impianto di ventilazione di diluire gli inquinanti.

La prova, o test, consiste nella misurazione all'interno della sala della concentrazione di un tracciante durante il tempo impiegato perché essa decada da un valore iniziale C0 ad un valore finale Ct pari alla riduzione della concentrazione iniziale di un fattore 100. Il risultato è esitato come Rr e Rt.

Come traccianti si dovranno utilizzare le particelle aerodisperse.

La misura della concentrazione del tracciante Particelle aerodisperse dovrà essere eseguita con un contatore di particelle laser diodo conforme alla UNI EN 21501-4:2018. Per la misura ed il calcolo del risultato e per i criteri di approssimazione si dovrà applicare la norma UNI EN ISO 14644-3:2019 Annex B.4.

VERIFICA DELLA QUALITA' MICROBIOLOGICA DELL'ARIA – SEMESTRALE

La verifica o misura della carica microbica in aria ambiente dovrà essere effettuata sia in condizioni At Rest negli ambienti.

Per la determinazione della carica microbica nell'aria, dovranno essere effettuati campionamenti con campionatori attivi Surface Air System (SAS), in grado di prelevare volumi noti di aria che vanno ad impattare, su una piastra contenente il terreno di coltura.

Si richiede l'utilizzo da parte dell'appaltatore di piastra di TSA con triplo involucro irradiato con raggi Gamma come richiesto da Ph.Eur 2.6.12. i risultati dovranno essere espressi con unico parametro come conta microrganismi aerobi totali.

VERIFICA DELLA QUALITA' MICROBIOLOGICA DELLE SUPERIFICI – SEMESTRALE

I campionamenti dovranno essere eseguiti con metodo per contatto diretto, con utilizzo di piastre TSA con triplo involucro, sulle superfici da analizzare, con un tempo di contatto di almeno 10 secondi. I punti di campionamento per ogni ambiente dovranno essere almeno 6.

I risultati dovranno essere espressi come conta di microrganismi aerobi totali.

- Piano di lavoro lato sinistro;
- Piano di lavoro lato destro;
- Riempitrice automatica culle grandi;
- Riempitrice automatica culle piccole;
- Base riempitrice;
- Sportello posto sotto la riempitrice automatica.

CLASSIFICAZIONE GMP PARTICELLARE

La classificazione per la contaminazione particellare è definita secondo la norma UNI EN ISO 14644-1:2016 "Camere bianche ed ambienti controllati associati – Parte 1: Classificazione della pulizia dell'aria mediante concentrazione particellare" (Classe ISO N) e dal documento EU GMP (Grado GMP).

I laboratori sono classificati Grado GMP B; le cappe Grado GMP A.

I controlli verranno effettuati in condizioni di sala At Rest, cioè con la sala allestita di tutte le apparecchiature ma in assenza di personale, tramite l'utilizzo di un contatore discreto di particelle (contatore laser diodo), la concentrazione delle particelle aerodisperse per le classi dimensionali 0,5 – 5,0 µm. I monitoraggi particellari all'interno delle cappe dovranno essere eseguiti in condizioni "At Rest" che "In operational".

CONVALIDA MICROBIOLOGICO DEL PROCESSO DI ALLESTIMENTO (MEDIA-FILL) – SEMESTRALE

Il Media Fill rappresenta una vera e propria simulazione dell'allestimento di preparazione

farmaceutica, eseguita con un apposito terreno di coltura liquido (brodo TSB); deve avvenire negli stessi ambienti, con gli stessi strumenti e con il medesimo personale impiegato. A tal fine è necessario che per l'esecuzione del test vengano utilizzati i DM e i DPI abitualmente impiegati. E' importante svolgere il test senza adottare particolari accorgimenti, al fine di ottenere risultati rappresentativi. Pertanto si raccomanda di simulare il "worst case".

Il test Media Fill non ha come scopo quello di valutare le abilità dell'operatore, ma di dimostrare che le operazioni finalizzate all'allestimento, combinate ai dispositivi medici impiegate dall'operatore e dal carico di lavoro.

La prima convalida deve includere non meno di tre prove consecutive per ciascun operatore. Tutto il personale direttamente coinvolto nella preparazione asettica deve partecipare alla simulazione (6 operatori). Poiché il numero di unità è estremamente ridotto, il risultato per il MF test è rappresentato da zero unità contaminate. Eventuali contaminamenti devono essere identificati, ove possibile, cercando di individuarne la probabile origine.

Per il controllo sterilità preparazioni parenterali si può applicare il metodo per filtrazione su membrana e posa diretta su terreno di coltura (TSA) con incubazione a due temperature differenti crescenti in successione per almeno 14 giorni in totale. Ph.Eur. 2.6.1 stabilisce il metodo di prova, le quantità di campione per l'analisi, il numero di campioni.

Il metodo per filtrazione su membrana è preferibile al metodo per inoculo diretto in quanto trattasi di soluzioni acquose e consente di analizzare una maggiore quantità di campione.

Resta quanto stabilito da Ph. Eur 5.1.9 per assicurare la sterilità dei prodotti.

Per gli ambienti di preparazione, con riferimento alla classificazione GMP, occorre eseguire prove per la conta particellare e per valutare la contaminazione microbica (microrganismi aerobi totali).

La classe GMP è designata dall'Operatore al fine di confrontare i risultati con i valori limite corrispondenti in sede di aggiudicazione.

ELENCO E DESCRIZIONE LOCALI OGGETTO DI QUALIFICA

Descrizione locale	Area	Classificazione GMP
Allestimento NPT	16,00 mq	A
Zona filtro	18,4 mq	D
Riempitrice automatica	-	-

Tutte le attività analitiche condotte in ottemperanza a quanto previsto dalla Farmacopea Europea e Britannica, dovranno essere svolte da laboratori di prova accreditati nel settore di controlli ambientali con consulenti di comprovata esperienza. Almeno l'80% delle prove deve essere accreditato presso ACCREDIA.

L'analisi Media Fill deve essere accreditata e i controlli ambientali in conformità alla Ph. Europea devono essere accreditati.

Le attività dovranno essere svolte in riferimento alle seguenti normative:

- Farmacopea Ufficiale Italiana XII edizione della Repubblica Italiana;
- ° Norme di buona preparazione dei medicinali in farmacia;
- ° Cap. 11 Aspetti microbiologici dei preparati;
- ° 2.6.1. Saggio di sterilità;
- ° 2.6.12 Controlli microbiologici ambientali;
- ° 2.6.14 Saggio endotossine batteriche;
- EC GUIDE MANUFACTURING PRACTICE- REVISION TO ANNEX 1;
- Norme di Buona Preparazione di medicinali in Farmacia (f.U. XII edizione della Repubblica Italiana;

- PIC/S Guideline PI 007-6m “recommendation on the validation of aseptic process”;
- EP <5.1> “Method of preparation of sterile products”;
- UNI EN ISO 9001:2000;
- A.S.P.E.N. Clinical Guideline Parenteral Nutrition Ordering, Order Review; compounding, Labeling, and Dispensing (marzo 2014);
- UNI ISO 17141:2021 Annex E “Camere bianche ed ambienti associati controllati, controllo biocontaminazione”;
- Standard tecnici SIFO 2007;
- Manuale di gestione del sistema qualità SIFO;
- Procedura SIFO per lo sviluppo degli standard tecnici ed. corrente PR SF 001;
- Linee Guida SINPE 2002;
- Linee guida SIFO 1993;
- D.P.R. 14/01/97 (GU n.42 del 20/02/1997 –SO);
- D.M. n.219 del 26/06/00 (GU n.18 del 04/08/00);
- D.P.R. n.254 del 15/07/03 (GU n.211 del 11/09/03);
- Norme di Buona Fabbricazione D.Lgs. n.196 del 30/06/2003 (GU n.174 del 29/07/2003 – S.O. n.123 e successive modifiche ed integrazioni);
- D.Lgs. n.22 del 05/02/1997 (GU n.38 del 15/02/1997 – S.O. n.33) e successive modifiche ed integrazioni;
- D.Lgs. n.81/08 Sicurezza degli ambienti di lavoro;
- Comunicato Ispettorato GCP del 06/07/2023 REQUISITI PER GLI ALLESTIMENTI/RICOSTITUZIONI/PREPARAZIONI GALENICHE STERILI IN FARMACIA NELL’AMBITO DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE DEI MEDICINALI;
- Annex 1 GMP (limitatamente alle parti applicabili) _ Manufacture of Sterile Medicinal Products (corrected version) 01 March 2009 (entrata in vigore del nuovo Annex I – Manufacture of Sterile Medicinal Products 25 agosto 2023) https://health.ec.europa.eu/document/download/e05af55b-38e9-42bf-8495-194bbf0b9262_en?filename=20220825_gmp-an1_en_0.pdf ove applicabile.
- Circolare prot. n.40341 del 19.07.2023 – Servizio 7 – Assessorato Salute Regione Sicilia ove applicabile.

Art. 3. (Esecuzione e luogo dei servizi)

I servizi dovranno essere effettuati presso l’Unità Farmaci Antiblastici ed il Servizio di Nutrizione Parenterale del P.O. “V. Cervello” dell’Azienda Ospedaliera “Ospedali Riuniti “Villa Sofia-Cervello”.

Gli incaricati del soggetto affidatario, che cureranno tutti i rapporti con l’Azienda Ospedaliera, dovranno essere preventivamente presentati e dovranno essere in possesso di idonea professionalità allo svolgimento del servizio stesso; essi saranno tenuti ad osservare tutte le cautele necessarie per la tutela del segreto d’ufficio.

Il servizio in oggetto è svolto dal soggetto affidatario a rischio di impresa, quindi con propri mezzi e persone, in regola con la normativa vigente in materia.

Tutti gli obblighi e gli oneri assicurativi, assistenziali, previdenziali ed antinfortunistici verso terzi sono a totale carico dell’Impresa, che ne è la sola responsabile.

Art. 3. (Modalità di esecuzione del servizio)

L’Impresa affidataria, nell’espletamento del servizio oggetto del presente Capitolato Speciale, ha l’obbligo di coadiuvarsi con l’Azienda Ospedaliera offrendo specifica consulenza

nell'acquisizione delle informazioni tecniche e procedurali circa i protocolli da seguire e nella definizione dei punti critici in cui effettuare i campionamenti.

In caso di deviazione dei risultati rispetto alle specifiche richieste, l'Impresa dovrà fornire al personale della struttura interessata in cui è stata riscontrata la deviazione, strumenti adeguati (protocolli guida e materiali connessi) per l'effettuazione delle prove di convalida.

E' compito dell'Impresa affidataria l'elaborazione dei dati volta alla lettura dei campioni.

L'Impresa dovrà fornire all'Azienda Ospedaliera una descrizione dettagliata di tutti i processi di convalida, le modalità di esecuzione dei test con riferimento alle normative osservate, nonché specifica dettagliata delle operazioni da eseguire per la verifica del monitoraggio particellare, della contaminazione microbica ambientale con particolare attenzione alla chiarezza di compilazione, responsabilità di revisione dei risultati e integrità e tracciabilità dei dati.

Dovrà essere concordata con l'Azienda Ospedaliera tutta la modulistica tecnica su cui definire le modalità di esecuzione dei processi.

Tutte le prove in campo per le quali sono necessari strumenti di misura dovranno essere effettuate con una strumentazione regolarmente sottoposta a verifica della taratura.

Art. 3. (Periodo di prova)

Tenuto conto della natura del contratto, l'aggiudicazione deve intendersi sottoposta a condizione risolutiva subordinata all'esito di un periodo di prova di 6 (sei) mesi, decorrenti dall'inizio del servizio, nel corso dei quali dovrà mettere a punto la propria organizzazione ed il proprio sistema di qualità sino al raggiungimento di un elevato standard degli interventi. In particolare, nello stesso arco di tempo, l'Unità Operativa Provveditorato in collaborazione con Il Direttore di esecuzione del contratto valuterà l'idoneità e la capacità dell'Impresa aggiudicataria a mantenere e riprodurre le prestazioni dichiarate prevedendo una specifica e puntuale verifica tesa ad appurare:

- la precisione e l'accuratezza nello svolgimento del servizio;
- l'operatività e l'organizzazione raggiunta.

A tale proposito il Direttore di esecuzione del contratto dovrà rilasciare una relazione con quale si esprime parere favorevole in merito al superamento della prova, inviandola all'Unità Operativa Provveditorato che provvederà a comunicare il parere favorevole all'Impresa aggiudicataria. Superato il periodo di prova sarà considerato superato con esito positivo ed il rapporto potrà proseguire fino alla naturale scadenza.

In caso di esito negativo del periodo di prova l'Azienda Ospedaliera provvederà a:

- contestare all'Impresa aggiudicataria le cause di inadeguatezza e di non accettabilità del servizio;
- qualora l'Azienda Ospedaliera accogliesse le memorie scritte e le giustificazioni dell'Impresa aggiudicataria verrà accordato un ulteriore e definitivo periodo di prova di 90 giorni.
- qualora l'Azienda Ospedaliera non accogliesse le giustificazioni dell'Impresa aggiudicataria in quanto per le problematiche emerse non vi fosse soluzione o in mancanza di presentazione di memorie scritte difensive o in caso nuovo esito sfavorevole del periodo di prova si procederà alla risoluzione del contratto ed ad affidare alla seconda Impresa migliore offerente e l'Impresa aggiudicataria avrà diritto solo al pagamento dei corrispettivi sulla base dei prezzi definiti, per il periodo di effettivo svolgimento del servizio, escluso ogni altro rimborso od indennizzo a qualsiasi titolo ed ogni ragione o pretesa di qualsiasi genere. Inoltre l'Impresa aggiudicataria avrà l'obbligo di garantire il servizio fino al subentro della nuova Impresa.

Tutte le decisioni assunte in caso di esito negativo della prova, compreso quindi il subentro della seconda Ditta, saranno oggetto di apposito atto deliberativo da parte dell'Azienda Ospedaliera.

Art. 4. (Obblighi dell'affidatario del servizio)

L'aggiudicatario dovrà garantire l'adempimento degli impegni assunti secondo i criteri di diligenza qualificata connessa all'esercizio professionale.

Altresì, non potrà sospendere l'esecuzione delle prestazioni a motivo della pendenza di qualsiasi controversia né, tanto meno, sollevare eccezioni o contestazioni se non dopo aver reso le prestazioni a suo carico. Infine, dovrà tenere indenne l'Azienda Ospedaliera da qualsiasi responsabilità verso terzi, conseguente ad eventuali manchevolezze o trascuratezze emerse nell'esecuzione degli obblighi assunti.

L'Azienda Ospedaliera resta proprietario dei dati conferiti e dei prodotti elaborati in relazione all'esecuzione delle attività affidate. Il soggetto affidatario si impegna a restituire all'Azienda Ospedaliera, al termine dell'esecuzione del servizio o immediatamente nel caso di risoluzione del contratto, tutto il materiale riguardante dati elaborati ed utilizzato per l'esecuzione del servizio o elaborazioni da esse derivate.

La violazione delle obbligazioni assunte in conformità ai punti di cui sopra costituirà clausola di risoluzione del contratto ai sensi dell'art. 1456 c.c.

L'affidatario del servizio si impegna a considerare di carattere riservato e assolutamente non divulgabili le informazioni in proprio possesso derivanti dall'espletamento dell'attività conferita per effetto della presente procedura.

Le parti si impegnano a mantenere la riservatezza sui dati trattati, nonché sulle informazioni e sui reciproci documenti dei quali abbiano conoscenza, possesso e detenzione, direttamente connessi e derivanti dall'attività svolta nell'ambito del presente incarico, in ottemperanza a quanto disposto in materia di privacy e trattamento dei dati. Facendo riferimento alle norme del G.D.P.R. (General Data Protection Regulation) ovvero del nuovo Regolamento Europeo n. 679/2016, entrato in vigore in data 25 maggio 2018, il Professionista si impegna al rispetto di quanto previsto, in particolare, dagli artt. 5, 24 e 25 del G.D.P.R. medesimo.