



Allegato D: CAPITOLATO TECNICO

GARA D'APPALTO PER LA FORNITURA ED INSTALLAZIONE DI UN "ISOLATORE SCHERMATO PER DISPENSAZIONE IN ASEPSI E STERILIZZAZIONE DI RADIOFARMACI"

1 GENERALITÀ

Il presente capitolato descrive i requisiti che devono essere soddisfatti per poter considerare accettabile la fornitura dell'isolatore farmaceutico per la dispensazione di radiofarmaci.

I Fornitori, sia di servizi che di materiali, saranno responsabili della conformità con le normative e standard applicabili per tutti gli aspetti della progettazione, fabbricazione, assemblaggio, ispezione e collaudo dei sistemi e attrezzature in oggetto, per la parte inclusa nei rispettivi limiti di batteria. I Fornitori dovranno dichiarare e giustificare ogni eccezione alle normative citate dal presente capitolato tecnico e fare sempre e comunque riferimento alla normativa più restrittiva, salvo diversa indicazione.

2 DEROGHE

Le specifiche descritte nel presente documento forniscono un'indicazione del minimo requisito qualitativo richiesto e non è da considerarsi esaustiva.

I Fornitori di ciascun sistema o attrezzatura devono completare la descrizione e fornire i dati tecnici sulla base della propria esperienza tenendo conto che, ad ogni modo, devono essere garantiti i dati qualitativi e quantitativi richiesti.

I Fornitori possono, se lo ritengono opportuno, proporre una configurazione diversa da quella descritta nella presente specifica. Questo solo nel caso in cui risultino soddisfatte tutte le caratteristiche di funzionamento richieste e siano documentati i vantaggi tecnici e/o economici della variante proposta. Tutte le differenze sostanziali rispetto a quanto descritto devono essere opportunamente evidenziate e motivate in fase di offerta.

3 NORMATIVE E STANDARD APPLICABILI

Le normative e gli standard applicabili comprendono i seguenti:

- Marcatura CE in accordo a normative europee
- Normative EU relative alla produzione di prodotti medicinali per uso umano (*The rules governing medicinal products in the European Union – Vol. 4 — Good manufacturing practices guidelines*), e in particolare le seguenti parti: "Annex 1 – Manufacture of sterile medicinal products", "Annex 3 – Manufacture of Radiopharmaceuticals", "Annex 15 - Qualification and validation".
- Leggi italiane sulla sicurezza, linee guida per la prevenzione degli incidenti e livelli limite per l'inquinamento acustico sul lavoro (D.Lgs. 81/2008 – "Testo Unico Sicurezza Lavoro" e succ. m. e i. , Legge 46/90, D.P.R. 547/55, D.M.26/6/1984, D.Lgs. 17/2010)
- Leggi italiane in merito alla radioprotezione, in particolare: Dlgs. 230/95, Dlgs. 241/2000, Dlgs. 257/2001;
- *FDA Guidance for Industry: Sterile Drug Products produced by aseptic processing: Current Good Manufacturing Practices*, September 2004;



- PDA Technical Report n.34 “*Design and Validation for Isolator Systems for the Manufacturing and Testing of Health Care Products*”, Sept/Oct 2001;
- PIC/S Guideline PI 014-3 24 September 2007 “*Isolators Used for Aseptic Processing and Sterility Testing*”;
- Linea guida IEST RP.CC006.3 “*Testing Clean rooms*”;
- EU Pharmacopoea e US Pharmacopoea in vigore;
- ISO 14644 “*Cleanrooms and associated controlled environments*”;
- ISO 14698 “*Cleanrooms and associated controlled environments — Biocontamination control*”
- ISO 10648-2 “*Containment Enclosures part 2 – Classification according to leak tightness and associated checking methods*”
- Normative CEI
- Norma CEN EN 1822
- ISPE Baseline Guides, volume n.3, “*Sterile Manufacturing Facilities*”
- ISPE Baseline Guides, volume n.5, “*Commissioning and Qualification*”
- ISPE GAMP 5 (Good Automated Manufacturing Practices)

4 REQUISITI UTENTE: CELLA ISOLATORE CON AUTOCLAVE PER ALLOGGIAMENTO SISTEMA DI FRAZIONAMENTO DOSI

Nel presente capitolo si riportano i **requisiti minimi** che devono essere soddisfatti per la progettazione esecutiva, la realizzazione e la funzionalità dell'isolatore per frazionamento e confezionamento delle dosi ed eventuale sterilizzazione. Il sistema deve comprendere una camera schermata ed una pre-camera (Safety Access System, o SAS) atta a garantire l'introduzione di materiali e componenti mantenendo la qualità dell'aria nella zona schermata dove si trova un sistema per dispensazione secondo quanto meglio specificato in seguito. Il sistema opererà con i portelli di accesso situati in un'area classificata di grado C (EU GMP).

Il sistema a gara dovrà garantire i requisiti di prestazione previsti dalle norme in vigore dettagliate al capitolo 3 del presente documento.

4.1 Caratteristiche generali

- L'area di dispensazione, frazionamento e sterilizzazione deve essere dotata di schermatura integrale in piombo, su qualunque lato, e di visiva antiradiazioni in grado di assicurare adeguata protezione dell'operatore durante la produzione di radiofarmaci PET marcati con Fluoro-18, tenendo conto del fatto che l'attività massima prevista all'interno dell'isolatore è pari a 400 GBq.
- L'isolatore dovrà garantire sia l'esecuzione dei processi in asepsi che mediante sterilizzazione terminale secondo gli aggiornamenti più recenti delle norme GMP. In particolare dovranno essere descritte la filosofia e le modalità di inserimento dei materiali nell'isolatore e di utilizzo della SAS, al fine di ottemperare ai requisiti di cui sopra.
- L'isolatore deve poter ospitare un modulo di frazionamento della soluzione di radiofarmaco (vedi Capitolo 5) mantenendo un ambiente con classificazione di grado A, con flusso laminare verticale o orizzontale di aria.
- L'isolatore deve essere considerato alla stregua di un sistema “chiuso” durante le attività di produzione (dispensazione, riempimento e manipolazione flaconi). Tutte le aperture ed i passaggi materiali devono garantire una perfetta tenuta di aria, alla pressione di esercizio, nel corso della produzione.



- I flaconi ed i materiali ausiliari devono essere introdotti attraverso un portello di comunicazione a tenuta, accessibile tramite la pre-camera (SAS).
- All'interno dell'area di lavoro dell'isolatore deve essere collocato l'accesso ad una autoclave per la sterilizzazione di flaconi di tipo farmaceutico.
- Il portello di accesso al vano autoclave deve essere integrato nella struttura, dotato di adeguato sistema di chiusura, pulibile e sanitizzabile onde consentire il mantenimento del grado di classificazione dell'area di lavoro ove si trova.
- Le dimensioni interne dell'isolatore devono essere adatte ad ospitare l'unità di dispensazione e frazionamento, l'autoclave, la camera a ionizzazione, il sistema di scarico dei contenitori, un sistema di raccolta dei rifiuti solidi e devono consentire lo svolgimento delle operazioni mediante telepinze.
- Il sistema di ingresso/uscita del contenitore schermato destinato a ricevere il flacone dispensato deve essere realizzato in modo che risulti compatibile anche con i contenitori schermati già di proprietà del Committente.
- Lo scarico dei flaconi contenenti il radiofarmaco, ai fini dell'operazione di dispensazione, deve avvenire singolarmente flacone per flacone, senza compromettere la sterilità dell'ambiente interno all'isolatore.
- I flaconi in uscita devono essere inseriti automaticamente nei contenitori schermati minimizzando il rischio di rotture accidentali;
- il posizionamento del tappo schermato sui contenitori deve avvenire in maniera assistita per evitare l'irraggiamento alle mani dell'operatore;
- deve essere consentita l'uscita dei contenitori con i flaconi scaricati sul fronte cella (internamente alla camera pulita) e possibilmente anche lateralmente (cioè in grado di operare garantendo la movimentazione dei contenitori schermati da/verso un'area non classificata senza alterare le condizioni di operatività dell'isolatore e della camera pulita).
- Come conseguenza di quanto stabilito al punto precedente, lo scarico deve avvenire tramite un sistema adeguato, a tenuta di aria, ad esempio per interposizione di una camera intermedia a doppia porta sullo scarico del flacone. L'aria circolante nella camera intermedia non deve mai risalire nell'ambiente interno all'isolatore; l'attrezzatura deve gestire la pressione differenziale della camera intermedia in maniera adeguata. Nel caso che la camera intermedia sia ventilata, l'aria immessa deve essere filtrata allo stesso grado dell'aria immessa nell'isolatore.
- L'apertura frontale [portello(i) schermato(i)] deve poter essere aperta senza compromettere la tenuta di aria interna.
- Tutti i passaggi di tubazioni, cavi e canali devono essere realizzati in maniera da non consentire il passaggio di radiazioni verso l'esterno (ad es. con profili a labirinto).
- Devono essere installati almeno n. 2 (due) guanti, per consentire lo svolgimento di manipolazioni all'interno dell'isolatore da parte degli operatori senza alterare il grado della qualità dell'aria.
- I guanti di cui sopra devono essere accessibili tramite portellini schermati e quindi anche senza rendere necessaria l'apertura del portellone schermato/dei portelloni schermati. Le protezioni apribili per l'utilizzo dei guanti devono poter essere aperte senza compromettere la tenuta d'aria interna.
- Deve essere installata, sulla schermatura antiradiazioni, una visiva in miscela vetro/piombo che assicuri lo stesso grado di radioprotezione della schermatura stessa; le dimensioni devono garantire una buona visibilità all'interno dell'isolatore.
- In considerazione della possibile installazione di un generatore di perossido di idrogeno in fase vapore (VHP), devono essere presenti le necessarie predisposizioni per la sua connessione



all'isolatore. Dette connessioni devono essere dotate di valvole automatiche di intercettazione (possibilmente gestibili dal sistema VHP raccomandato).

- Nell'isolatore deve essere predisposto anche un punto di collegamento per uno strumento esterno per il monitoraggio della contaminazione particellare. Tale predisposizione deve essere presente anche nella pre-camera (SAS).
- Tutta l'aria espulsa deve essere filtrata, prima dell'immissione nel canale di estrazione, su filtri HEPA di efficienza minima H14.
- deve essere previsto un sistema per la rivelazione della presenza di contaminazione nell'aria espulsa dalla cella collegato con un sistema automatico, munito di soglia d'intervento regolabile, per l'intercettazione dell'aria espulsa e deviazione della stessa verso un sistema di pompaggio/stoccaggio di sicurezza.

4.2 Particolari requisiti di funzionamento

- L'isolatore deve essere dotato di un sistema di aerazione, costituito da: ventilatore di ricircolo aria per flusso laminare, ventilatore per estrazione aria esausta. Essi devono assicurare le performance di cui al paragrafo 4.3.
- Deve essere possibile effettuare la regolazione elettronica del flusso di aria in ricircolo (flusso laminare) tramite inverter. La regolazione deve essere capace di mantenere costante la velocità sul piano di lavoro all'aumentare della perdita di carico sul filtro.
- Il sistema di controllo dei ventilatori di ingresso / espulsione aria deve mantenere la pressione all'interno dell'isolatore al set-point impostato.
- Sul circuito per il flusso laminare devono essere installati filtri assoluti a cassetto integrato di efficienza minima H14 secondo EN 1822.
- In espulsione devono essere installati filtri assoluti di efficienza minima H14 secondo EN 1822.
- Sul circuito di ingresso aria esterna devono essere installati filtri assoluti di efficienza minima H14 secondo EN 1822.
- Tutti i filtri assoluti devono essere predisposti per "integrity test" in situ; allo scopo, deve essere realizzato un bocchello per il campionamento della "concentrazione upstream" e, per i filtri non accessibili per la scansione, deve essere previsto un bocchello per campionamento della "concentrazione downstream".
- La motorizzazione delle valvole del circuito aerologico deve garantire tempi di intervento rapidi.
- Il flusso laminare sulla zona di grado A deve garantire un campo di velocità uniforme con una deviazione massima dalla velocità media del $\pm 20\%$. Trattandosi di isolatore "chiuso" la velocità media può essere mantenuta anche a valori inferiori a 0,45 m/s, se questo migliora il flusso laminare verticale; in ogni caso si richiede una velocità media superiore a 0,30 m/s.
- Si richiedono almeno 20 ricambi orari di aria all'interno del volume dell'isolatore, anche in condizioni di massimo intasamento dei filtri.
- La classificazione di grado A, e l'eventuale zona "background" di grado B, devono essere mantenuti sia in condizioni "at rest" che in condizioni operative (durante lo svolgimento della lavorazione, durante le operazioni di trasferimento dei materiali nell'isolatore e lo scarico dei flaconi nei contenitori).
- L'isolatore deve essere dotato di un sistema di controllo della depressione interna con set-point impostabile ed in grado di mantenere la differenza di pressione tra interno cella e ambiente radiofarmacia in un intervallo indicativo compreso tra -100 e -250 Pascal. Durante il funzionamento a regime la depressione deve essere mantenuta entro ± 30 Pa dal set-point.



- L'isolatore deve essere dotato di un sistema di monitoraggio in continuo della contaminazione particellare munito di soglie di allarme;
- La performance dell'isolatore, con tutte le apparecchiature e le interfacce installate ed operative, sottoposto a "leak test" (quando il sistema è completamente chiuso, le valvole intercettate, ed i guanti sostituiti con tappi a tenuta) deve garantire un "leak rate orario" uguale o migliore di quello previsto per isolatori di classe 3 secondo le specifiche e la metodologia descritta nelle normative ISO 10648-2 e ISO 14644-7 (ovvero il leak rate orario deve essere inferiore a 0,01/h). La pressione di prova dovrà essere almeno il doppio della normale pressione operativa (ovvero almeno -200 Pa).
- In fase di accettazione finale l'isolatore dovrà essere sottoposto a "leak test" senza le apparecchiature montate e non interfacciato con gli altri sistemi; in tal caso la "camera" dell'isolatore dovrà dimostrare un "leak rate orario" migliore o uguale a quello previsto per isolatori di classe 2. La pressione di prova dovrà essere almeno il doppio della normale pressione operativa, ovvero almeno -200 Pa.

4.3 Particolari requisiti costruttivi

- Tutte le superfici interne all'isolatore, nonché le superfici esterne che si affacciano verso il laboratorio di radiofarmacia, devono essere lisce, facilmente pulibili, con spigoli arrotondati, e le superfici orizzontali devono essere perfettamente drenabili.
- L'interno dell'isolatore (ovvero tutta la zona considerata a tenuta di aria, a partire dal filtro ingresso aria fino al filtro di espulsione) deve essere realizzata in acciaio inox AISI 316L. Eventuali deroghe devono essere approvate dal Committente.
- Tutti i materiali situati all'interno dell'isolatore devono essere adeguati all'uso farmaceutico (inerti, senza rilascio di particelle, non adsorbenti) e resistenti al perossido di idrogeno sia in fase liquida che in fase gas. Il loro impiego deve essere approvato dal Committente.
- La parte esterna dell'isolatore che si affaccia verso il locale (Officina farmaceutica) in Classe C deve essere realizzata, come minimo, in acciaio inox AISI 304.
- Il fornitore si impegna ad eseguire, far eseguire o presentare i risultati dei test necessari per la validazione dei detergenti e sanizzanti di normale utilizzo in clean room, su placche realizzate negli acciai usati nelle superfici esposte (AISI 304, AISI 316L).
- I portelli dell'isolatore devono essere a tenuta di aria e devono essere dotati di guarnizione gonfiabile alimentata ad aria compressa filtrata su filtro sterile (0,22 µm). Tale filtro deve essere predisposto per l'effettuazione di test integrità.
- Devono essere forniti n.2 (due) coppie di guanti (in neoprene o hypalon) con sistema di bloccaggio a tenuta sulle relative flange per ogni punto di manipolazione.
- Non deve essere utilizzato lattice naturale in nessun materiale all'interno dell'isolatore e della precamera (SAS).
- Non sono ammesse connessioni filettate a vista (se non su esplicita autorizzazione del Committente).
- Tutta la componentistica meccanica ed elettrica all'interno dell'isolatore e della pre-camera (SAS) deve essere "pulibile" e sanitizzabile (ad es. prese corrente incassate e con coperchio complanare, passacavi a tenuta, pistoni azionati senza lubrificanti, ecc.).
- La ripresa dell'aria all'interno dell'isolatore deve essere effettuata in modo da migliorare il flusso laminare, ad esempio dal basso su un tratto esteso del perimetro del piano di lavoro.
- L'illuminazione interna all'isolatore deve consentire una buona visibilità in tutti i punti, anche con lo schermo antiradiazioni chiuso.



- Devono essere previste n. 2 connessioni per l'ingresso e uscita dell'agente di biodecontaminazione (Vaporized hydrogen peroxide, VHP), che sarà collegato alla macchina tramite tubazioni; dovranno essere previste valvole di intercettazione automatiche sulle due connessioni, gestite esternamente, p.es. dall'avvio ciclo.
- Devono essere previste valvole automatiche sui condotti di ingresso ed espulsione aria, che dovranno chiudersi durante l'esecuzione del ciclo di biodecontaminazione. Le valvole dovranno essere posizionate a monte del filtro HEPA di ingresso aria ed a valle del filtro HEPA di espulsione.
- All'interno dell'isolatore, dovrà essere prevista una soluzione tecnica che consenta l'eliminazione in sicurezza dei rifiuti della produzione (kit usati, scarti, etc.), ovvero la loro conservazione per uno smaltimento a posteriori purché ciò sia senza pregiudizio della fruibilità operativa dell'isolatore, del processo e in condizioni adeguate di sicurezza e schermatura degli operatori, tipo cassaforte schermata da aprire e chiudere con telepinza
- Si richiede all'Offerente di indicare uno o più sistemi VHP (produttore, modello, eventuali accessori speciali) utilizzabili con il sistema proposto, tenuto conto del sito d'installazione. Il sistema dovrebbe garantire:
 - i. una efficacia di decontaminazione riproducibile e in grado di assicurare l'abbattimento della carica microbica di almeno 6 unità logaritmiche (riduzione di un fattore 10^6)
 - ii. la decontaminazione della camera di lavoro, dell'intercapedine e del plenum di ricircolo aria, e del filtro principale di mandata aria.
 - iii. che la concentrazione residua di H_2O_2 all'interno dell'isolatore a fine ciclo di decontaminazione "a camera vuota" sia inferiore a 3 ppm.
 - iv. che la concentrazione di H_2O_2 all'esterno dell'isolatore e nei pressi dello stesso durante il ciclo di biodecontaminazione, non superi in alcun caso 1 ppm (per motivi di protezione dell'operatore).
 - v. che sia compatibile per caratteristiche costruttive con la collocazione dello stesso in camera pulita.

4.5 Requisiti della Pre-camera

- La pre-camera (SAS) non necessita di schermatura. Deve essere munita di visiva frontale e, in funzione delle operazioni di manipolazione previste, munita di attacchi per guanti.
- Nel caso in cui il normale utilizzo del SAS richiedesse l'esecuzione di operazioni manuali, deve essere prevista la necessaria dotazione di guanti.
- La precamera (SAS) sarà preferenzialmente posizionata a destra rispetto all'isolatore per assicurare all'operatore una migliore ergonomia nell'uso delle telepinze.
- Nella pre-camera (SAS) deve essere predisposto un punto di collegamento per uno strumento esterno per il monitoraggio della contaminazione particellare (tale predisposizione deve essere presente anche nell'isolatore).
- Devono essere previste n. 2 connessioni nella precamera (SAS) per l'ingresso e uscita dell'agente di biodecontaminazione (Vaporized hydrogen peroxide, VHP), che sarà collegato alla macchina tramite tubazioni; dovranno essere previste valvole di intercettazione automatiche sulle due connessioni, gestite esternamente, p.es. dall'avvio ciclo.

4.6 Requisiti dell'autoclave

- L'autoclave deve consentire le opportune operazioni di convalida, operare mediante sterilizzazione con vapore saturo e consentire il raggiungimento di una temperatura massima di lavoro di almeno 130°C.

- L'autoclave deve essere compatibile con l'impiego di sonde esterne di pressione e temperatura utili al monitoraggio dell'efficienza di processo per l'effettuazione di procedure di convalida.
- L'autoclave deve consentire la sterilizzazione di almeno 30 flaconi alloggiati in vassoi compatibili con il sistema di riempimento e gestione dei flaconi suggerito.
- Il ciclo di sterilizzazione deve essere impostabile dall'operatore e consentire l'esportazione e la stampa in maniera sia tabulata che grafica dei parametri (pressione/temperatura) durante il ciclo di lavoro.
- Il software di gestione deve consentire il calcolo del coefficiente F0 (F zero).

4.7 Sistemi di controllo e monitoraggio

- Deve essere disponibile, possibilmente sul fronte cella, uno o più pannelli di controllo in grado di consentire la gestione dell'isolatore ed il monitoraggio dei principali stati quali ad esempio:
 - Pulsantiere per gestione utenze e operazioni
 - Display per indicazione dei parametri operativi nell'ambiente di lavoro (ad es. temperatura, pressione, radioattività, contaminazione particellare, stati operativi del sistema)
 - segnalazioni (luminose e/o acustiche) di stato/allarmi o anomalie dei dispositivi di sicurezza (ad es. blocco porte, contaminazione atmosferica)
 - Parametri di controllo ed indicatori del funzionamento dell'autoclave
 - Manometri per l'indicazione della perdita di carico dei filtri assoluti e della pressione interna (con soglia di attivazione allarme)
 - Arresto in emergenza
- Il pannello di controllo deve risultare accessibile mediante un sistema di controllo codificato (password identificativa degli utenti registrati), per impedire la modifica dei parametri di processo agli operatori non autorizzati.
- La lista utenti e password deve essere modificabile da parte di un amministratore di sistema con credenziali specifiche.
- I dati relativi di contaminazione particellare, temperatura e pressione differenziale rilevate all'interno dell'isolatore devono essere registrabili o esportabili per la loro archiviazione e la produzione di trend grafici.
- Deve essere previsto un sistema di interblocco che inibisca l'apertura dei portelli dell'isolatore in caso di radioattività all'interno sopra-soglia (la soglia deve essere impostabile). Deve altresì essere previsto un comando di "bypass sicurezze", attivabile solo da parte di operatori in possesso di credenziali di accesso (identificativo e password) con i necessari privilegi.
- La strumentazione da prevedere all'interno dell'isolatore deve essere come minimo la seguente:
 - Trasmettitore di pressione differenziale isolato, con un filtro da 0.22 µm, e intervallo di pressione -200 ÷ +200 Pa (4-20 mA); l'elemento sensibile deve essere in AISI 316L o altro materiale idoneo all'installazione in ambiente sterile.
 - Sonda per la misura della temperatura PT 100 e relativo trasduttore (0 – 50 °C).
 - Sonda per monitoraggio della contaminazione particellare.
- Devono essere installati due detector di tipo geiger-mueller, uno dei quali utilizzabile per il monitoraggio ambientale all'interno dell'isolatore, e l'altro per la verifica della contaminazione radioattiva aeriforme, con relativo interblocco dei condotti di ingresso/uscita aria e apertura porte.



4.8 Caratteristiche delle utilities disponibili presso il Committente

- I gas tecnici messi a disposizione per l'allacciamento all'isolatore presso il punto di installazione della cella saranno i seguenti:
 - i. Aria compressa secca e filtrata, priva di olio e umidità, pressione min 6 bar, max. 8 bar;
 - ii. Azoto, purezza N55, pressione max. 6 bar
 - iii. Elio, purezza \geq N55, pressione max. 6 bar
- Per ciascuna linea sarà previsto, sempre a cura del Committente, un regolatore di pressione indipendente ed una valvola a farfalla per l'intercettazione.
- Linea elettrica proveniente da quadro generale min 3 kW, aumentabile dietro richiesta specifica).

5 REQUISITI UTENTE: SISTEMA PER DISPENSAZIONE E FRAZIONAMENTO RADIOFARMACI INTEGRATO ALLA CELLA ISOLATORE

Nel presente capitolo si riportano i requisiti che devono essere soddisfatti per la progettazione esecutiva, la realizzazione e la funzionalità del sistema per dispensazione e frazionamento delle dosi. Il sistema proposto potrà essere sia manuale che automatico; sarà ammesso anche un sistema che preveda una combinazione delle due modalità.

5.1 Requisiti di processo (GMP)

- Il sistema proposto deve essere adeguato alla gestione di soluzioni di preparazioni radiofarmaceutiche sterili iniettabili, prodotte tramite processo asettico, per cui dovranno essere adottati tutti gli accorgimenti e le soluzioni tecniche atte a mantenere la sterilità del prodotto secondo quanto indicato dalle GMP.
- Il modulo di frazionamento delle dosi deve essere installato in un ambiente sterile di grado A con flusso laminare verticale o orizzontale di aria che sarà garantito dall'isolatore per frazionamento dosi. Per agevolare i flussi unidirezionali di aria, il sistema deve essere costruito con angoli smussati ed avere un profilo tale da consentire un flusso uniforme dell'aria senza la creazione di ristagni o vortici a livello del piano lavoro (ovvero il piano della bocca dei flaconi, in tutta la zona in cui l'interno del flacone o il relativo tappo risultassero esposti).
- Il sistema di dispensazione e frazionamento deve essere progettato in modo da evitare qualsiasi forma (microbiologica o particellare) di contaminazione del prodotto.
- I circuiti di alimentazione e dosaggio del prodotto, dal flacone di raccolta del radiofarmaco filtrato sterile fino al punto di dosaggio, devono essere facilmente smontabili e sostituibili in ogni loro punto tramite operazioni manuali.
- devono essere disponibili kit monouso facilmente sostituibili in grado di assicurare il ripristino delle linee di dispensazione e frazionamento tra lotti diversi.
- E' prevista l'effettuazione dei controlli di contaminazione particellare nella zona di riempimento: l'apparecchiatura installata, non deve generare quantità di particelle tali da causare un superamento dei limiti relativi alla classe A sia in condizioni "at rest" che "in operation".
- Dovrà essere possibile calibrare, in accordo alle prescrizioni di standard quali SIT o NIST, tutta la strumentazione di processo ritenuta critica in quanto avente un impatto diretto sul prodotto e quindi in grado di assicurare il rispetto dei parametri GMP.



- Sul calibratore di dosi dovrà essere possibile effettuare la verifica di taratura, costanza e linearità.
- Se presente una bilancia, dovrà essere possibile effettuare la verifica della taratura e della precisione.

5.2 Requisiti di prestazione generale

- Il numero di flaconi di ogni singolo lotto potrà variare tra 5 e 30 unità. In ogni caso si richiede che possano essere caricati, all'inizio di ciascuna lavorazione sul modulo di frazionamento, almeno 30 flaconi.
- Per ciascun flacone il volume di prodotto dosato potrà variare tra 1 e 10 ml. I flaconi utilizzati saranno di capacità pari a 15 ml.
- Il radiofarmaco ottenuto dalle celle di sintesi, viene trasferito all'interno dell'isolatore per il frazionamento attraverso un tubo capillare dietro pressione positiva esercitata da un flusso di gas inerte puro sterile. Il sistema dovrà consentire l'installazione di un filtro sterilizzante da 0.22 μ m prima del flacone madre di raccolta del "bulk" di radiofarmaco, ed uno alla fine della tubazione di collegamento con il punto di dispensazione, in corrispondenza del flacone sterile da riempire.
- Il filtro sterilizzante posto in prossimità del punto di dispensazione nel flacone sterile deve essere verificabile "in situ" per l'integrità della membrana filtrante tramite "bubble point test"; dovranno pertanto essere presenti adeguate predisposizioni.
- La Farmacopea Europea impone uno scostamento massimo del +/- 10% dell'attività misurata rispetto al valore di attività impostato per il prodotto radiofarmaceutico finito, pertanto si richiede che tutta la catena di misura coinvolta nel processo di erogazione dell'attività assicuri una incertezza non superiore dell'8% sul valore di attività impostato, così da poter assicurare un margine di sicurezza adeguato. Questo deve essere assicurato per il singolo flacone prodotto e per ogni volume di riempimento compreso tra 1 e 10 ml.
- Per quanto riguarda le singole apparecchiature/strumenti di misura si richiede il rispetto dei seguenti limiti di accuratezza:
 - Calibratore di dose: incertezza max \pm 3%; coefficiente di variazione max \pm 5%; linearità \pm 2%.
 - Bilancia per pesata soluzione: incertezza max \pm 3%; coefficiente di variazione max \pm 5%; linearità \pm 1% (su valore tara + minimo volume dosato)
- Il sistema nella sua globalità (isolatore + frazionatore + strumentazione + PC) deve permettere di compiere rapidamente le operazioni di riempimento e confezionamento primario di ciascun flacone, data la breve emivita del radiofarmaco.

5.3 Requisiti operativi

- Il ciclo di lavorazione previsto per il sistema in oggetto è riassunto nel seguito. Eventuali variazioni possono essere apportate dal fornitore, purché propriamente giustificate:
 - Trasferimento del radiofarmaco "bulk" dal modulo di sintesi al flacone madre di raccolta, previa filtrazione sterilizzante.
 - Misura dell'attività del radiofarmaco "bulk" nel flacone madre.
 - Misura del volume (o peso) del radiofarmaco raccolto nel flacone madre.
 - Diluizione del bulk per ottenere la concentrazione radioattiva desiderata.
 - Miscelazione della soluzione diluita di radiofarmaco.



- Misura dell'attività finale della soluzione di radiofarmaco, con possibilità di richiedere un aggiustamento della diluizione se necessario.
- Avvio del ciclo di dispensazione, sulla base della ricetta impostata.
- Al termine della procedura di riempimento il flacone deve essere correttamente tappato e ghierato.
- Deve essere misurata la quantità di soluzione erogata nel singolo flacone.
- Deve essere misurata l'attività dispensata nel singolo flacone mediante un calibratore di dose.
- Deve essere possibile lo scarico dei flaconi con il prodotto finito all'esterno dell'isolatore singolarmente, anche prima della avvenuta dispensazione di tutti gli altri, senza che ciò pregiudichi il mantenimento delle condizioni operative previste per l'isolatore.
- Alla fine del processo impostato dall'utente, deve essere possibile effettuare un ciclo di svuotamento/spurgo dei circuiti, in modo da minimizzare l'attività residua in cella, e provvedere all'allontanamento dei lavaggi in flaconi da scaricare in contenitori schermati come in precedenza.
- Alla fine del processo impostato dall'utente, deve essere possibile effettuare il controllo "in situ" dell'integrità del filtro sterilizzante finale (mediante "bubble point test") senza necessità di aprire le schermature e/o compromettere la sterilità dell'isolatore.
- Dovrà essere possibile misurare sia l'attività del bulk di radiofarmaco contenuto nel flacone madre di raccolta sia l'attività dei singoli flaconi. Il sistema adottato dovrà essere perfettamente efficiente per la misurazione dei più comuni radionuclidi usati in medicina nucleare inclusi gli emettitori di positroni.
- Le pesate dovranno essere effettuate con una bilancia capace di garantire una misura stabile ed accurata del peso.
- Si richiede che non vi siano gocciolamenti dall'ago di dosaggio del prodotto.
- Devono essere disponibili commercialmente i materiali di consumo sterili ed apirogeni, preferenzialmente in forma di kit monouso il cui confezionamento sia tale da poterne assicurare l'impiego nel processo di dispensazione in asepsi (introduzione di materiali in classe A nel rispetto delle procedure GMP in precedenza specificate).
- Deve essere disponibile una stampante di etichette su materiali sanitizzabili con alcoli o prodotti simili, nonché resistenti al processo di sterilizzazione in autoclave.

5.4 Requisiti costruttivi

- L'unità di dispensazione e frazionamento deve essere adatta all'introduzione e installazione all'interno dell'isolatore.
- Tutte le superfici dell'unità di dispensazione e frazionamento devono essere lisce, facilmente pulibili, con spigoli arrotondati e le superfici orizzontali devono essere perfettamente drenabili, così come tutte le tubazioni. Il basamento dell'unità di frazionamento deve essere fatto in modo da assicurare il contenimento delle eventuali fuoriuscite del prodotto dosato o delle fiale accidentalmente rotte.
- Il sistema deve essere progettato per ridurre al minimo il volume morto delle tubazioni in modo da ridurre gli scarti e porre pregiudizio alla precisione ed accuratezza delle sue prestazioni.
- Le superfici esterne del sistema devono essere realizzate in acciaio inox AISI 316L. Eventuali deroghe devono essere approvate dal Committente.



- Le saldature devono essere eseguite con tecnica TIG e deve essere realizzata una finitura superficiale identica a quella delle corrispondenti superfici non saldate.
- Tutti i materiali non ferrosi all'interno dell'isolatore devono essere adeguati all'uso farmaceutico (non reattivi, senza rilascio di particelle, non adsorbenti), e devono essere approvati dal Committente. In ogni caso tutti i materiali utilizzati devono essere resistenti al perossido di idrogeno sia in fase liquida che in fase gas (sono esclusi i kit monouso, che non saranno soggetti al ciclo di biodecontaminazione).
- Il sistema e tutta la componentistica meccanica ed elettrica deve essere facilmente pulibile e sanitizzabile. In particolare non devono essere presenti cavi elettrici a vista.
- I motori elettrici per azionamenti devono essere adeguatamente protetti (carterati) e non devono emettere particelle all'interno della camera dell'isolatore durante il funzionamento. Eventuali prese d'aria di raffreddamento devono essere convogliate all'esterno della Clean room.
- Eventuali sfiati di aria compressa per azionamenti pneumatici devono essere convogliati all'esterno della camera dell'isolatore ed al di fuori della Clean room.
- Le macchine in oggetto devono essere conformi alle leggi e standard di sicurezza italiane vigenti per la protezione dell'operatore.
- La manutenzione dei componenti delle macchine deve poter essere svolta in maniera agevole e sicura.

6 SISTEMA DI CONTROLLO E MONITORAGGIO

- L'unità di dispensazione e frazionamento deve essere dotata di un proprio sistema di controllo e interfacciamento con l'operatore per la gestione del ciclo di lavorazione, delle sicurezze, della segnalazione allarmi.
- Il sistema di controllo deve essere interfacciato al complesso del dispensatore in modo da gestire le operazioni del sistema di dispensazione e frazionamento, il monitoraggio dei principali stati e parametri di processo, la loro archiviazione in formato elettronico e la stampa di rapporti in formato cartaceo.
- Il sistema di controllo dovrà assicurare la massima "robustezza" e affidabilità di funzionamento.
- Il sistema di controllo dovrà avere le idonee periferiche di interfaccia bidirezionale (monitor e tastiera o touch screen).
- Il sistema di controllo dovrà essere sviluppato in accordo ai requisiti delle linee guida *GAMP* e *21 CFR part 11* allo stato di aggiornamento vigente e dovrà essere fornita tutta la documentazione atta a dimostrare il rispetto di tali linee guida.
- Il Fornitore dovrà assicurare il supporto necessario per la qualifica del sistema di controllo secondo la procedura dell'utilizzatore finale.
- Il sistema di controllo e supervisione NON deve essere collegato a reti esterne.