1. **ISTRUZIONI GENERALI**

La presente lista è stata predisposta per le verifiche dei Produttori di Materiali di Riferimento (Reference Material Producers - RMP) da parte dell’Ispettore di tecnico, facendo riferimento alla norma UNI CEI EN ISO 17034 ed ai documenti ACCREDIA RG-18 ed RT-34.

L'**Ispettore di tecnico** deve compilare la colonna **"DOCSG"** per registrare il codice e la sezione della documentazione del sistema di gestione dell’RMP (ad esempio procedure tecniche/istruzioni operative) nella quale viene considerato il requisito in oggetto. Nel corso valutazione su campo dovranno essere registrate sinteticamente le evidenze di conformità o le carenze riscontrate riportando sulla lista di riscontro i riferimenti alle persone intervistate, alle apparecchiature verificate, ai documenti esaminati, ecc. come previsto dal documento ACCREDIA RG-18.

Lo spazio nella colonna identificata con una "**R**" deve essere marcato con un asterisco (o altro segno identificativo) nel caso in cui l'esame del requisito in oggetto abbia dato luogo ad un rilievo. La colonna è riferita alla singola valutazione su campo in corso. Per la formulazione e registrazione dei rilievi vedere procedura PG-09-DT in vigore.

Il campo “note" (ultima pagina della presente lista), può essere utilizzato per ulteriori annotazioni aggiuntive e/o per la registrazione dei rilievi da formalizzare successivamente sul modulo DT-Mod-006.

Gli allegati (ad esempio documenti associati al materiale di riferimento) devono essere elencati al **paragrafo 3 della presente lista di riscontro**.

**Le tabelle al §2.1 e al §2.2 del presente documento sono riferite alla sola valutazione su campo in corso.** L’Ispettore tecnico dovrà aver cura di cancellare quelle relative alle visite precedenti. **Le informazioni relative alla chiusura dei rilievi precedenti** possono non essere indicate nella presente lista di riscontro ma **devono in ogni caso essere riportate nell’apposita sezione del DT-Mod-006**.

# 1. VALUTAZIONI

| § | VALUTAZIONI | | DOC  SG | | A\_\_S\_\_E\_\_ | A\_\_S\_\_E\_\_ | | A\_\_S\_\_E\_\_ | A\_\_S\_\_E\_\_ | | R |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **6.1** | Personale | |  | |  |  | |  |  | |  |
| 6.1.1 | Il personale tecnico coinvolto nelle attività verificate deve:  a. dimostra sufficiente competenza tecnica  b. dimostrare conoscenza del Sistema di gestione entro il quale opera il personale operativo deve essere adeguatamente supervisionato | |  | |  |  | |  |  | |  |
| 6.1.2 | Il personale tecnico verificato (compresi subappaltatori ed esterni) deve operare in accordo alle politiche aziendali in merito alla salvaguardia di informazioni riservate e confidenziali | |  | |  |  | |  |  | |  |
| 6.1.3  RT-34 | Il personale coinvolto deve essere presente in numero sufficiente ed essere stato adeguatamente formato ed addestrato  Descrivere quale procedura è messo in atto e quali requisiti di competenza sono definiti al fine di garantire la competenza dei responsabili tecnici e di tutto il personale operativo coinvolto nella produzione di ogni RM. | |  | |  |  | |  |  | |  |
| 6.1.4  RT-34 | RPM deve avere procedure di qualifica e mantenimento della qualifica del personale tecnico  Il Programma di formazione del personale aggiornato e adeguato RPM deve fornire evidenza dell’efficacia delle attività di formazione ed addestramento | |  | |  |  | |  |  | |  |
| 6.1.5 | verificare se sono disponibili registrazioni relative alla qualifica e mantenimento della qualifica del personale coinvolto nella produzione dei RM | |  | |  |  | |  |  | |  |
| 6.1.6 | RMP deve aver individuato e autorizzato personale competente per l’esecuzione di specifiche attività relative al processo produttivo di MR  verificare la presenza, adeguatezza e aggiornamento di registrazioni relative alle autorizzazioni, valutazioni delle competenze, qualifiche | |  | |  |  | |  |  | |  |
| 6.1.6  RT-34 | La Direzione deve aver individuato la funzione responsabile autorizzata all’approvazione dei documenti associati al materiale di riferimento e le  autorizzazioni devono essere datate, firmate dalla Direzione e controfirmate dal personale interessato | |  | |  |  | |  |  | |  |
| 6.2 | * **Subappalti** | |  | |  |  | |  |  | |  |
| 6.2.1  RT-34 | Nel caso di subappalto di attività quali ad. es. campionamento, processo produttivo, manipolazione, test di omogeneità e di stabilità, caratterizzazione, conservazione e distribuzione del MR verificare se:   1. le procedure messe in atto al fine di garantire la competenza ed esperienza del subappaltatore per i compiti assegnati 2. le modalità operative del subappaltatore soddisfano i requisiti della norma e requisiti tecnici di settore | |  | |  |  | |  |  | |  |
| 6.2.2 | RMP deve selezionare i subappaltatori sulla base della capacità di soddisfare i requisiti concordati | |  | |  |  | |  |  | |  |
| 6.2.3 | Il RMP non deve subappaltare i seguenti processi:   1. Pianificazione della produzione 2. selezione dei subappaltatori 3. assegnazione di valori di proprietà e loro incertezze 4. approvazione di valori di proprietà e loro incertezze 5. approvazione di documenti relativi ai materiali di riferimento | |  | |  |  | |  |  | |  |
| 6.2.4  RT-34 | Quali procedure sono messe in atto al fine valutare che l’operato del subappaltatore sia conforme a quanto richiesto dal produttore di RM e conforme ai requisiti di norma?  Sono subappaltate attività di prova o tarature? | |  | |  |  | |  |  | |  |
| 6.2.5  RT-34 | Devono essere disponibili registrazioni relative alla competenza del subappaltatore rispetto alle attività subappaltate.  Le evidenze possono essere ad esempio risultati ottenuti in precedenza su materiali di riferimento ben caratterizzati con matrice simile, risultati ottenuti nella partecipazione a prove interlaboratorio, ecc. | |  | |  |  | |  |  | |  |
| 6.2.5  RT-34 | Nel caso di subappalto di prove e/o tarature, devono essere disponibili registrazioni relative almeno a:   1. misurandi richiesti 2. metodi di prova/taratura utilizzati 3. incertezza di misura richieste 4. riferibilità metrologica 5. rapporti di prova/certificati di taratura 6. prestazioni in confronti di misura (PT/ILC) | |  | |  |  | |  |  | |  |
| 6.2.6  RT-34 | In alternativa quali azioni sono state attuate da RMP per valutare la competenza del subappaltatore? | |  | |  |  | |  |  | |  |
| 6.2.7 | Presso RMP dovranno essere disponibili risultati e procedure applicate dai subappaltatori | |  | |  |  | |  |  | |  |
| 6.2.8 | Il personale di RMP deve essere sufficientemente competente per valutare le attività svolte dal subappaltatore  Verificare se nel caso di subappalto di attività di prova e di taratura si evidenzia sufficiente conoscenza dei requisiti della Norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025 | |  | |  |  | |  |  | |  |
| 6.3 | **Approvvigionamento di apparecchiature, servizi e forniture** | |  | |  |  | |  |  | |  |
| 6.3.1 | devono essere presenti ed implementate procedure di selezione di apparecchiature, servizi e forniture che influiscono sulle attività produttive | |  | |  |  | |  |  | |  |
| 6.3.2 | RMP deve verificare di utilizzare solo apparecchiature, servizi e forniture compatibili con i requisiti specificati al fine di assicurare la qualità del prodotto | |  | |  |  | |  |  | |  |
| 6.3.3 | RMP deve garantire l’esecuzione di controlli sulle attrezzature ed i materiali consumabili al ricevimento e prima dell’utilizzo  Le procedure devono garantire la conformità delle attrezzature e materiali utilizzati nella produzione dei RM | |  | |  |  | |  |  | |  |
| 6.3.4 | Verificare se sono disponibili registrazioni relative agli acquisti, criteri di selezione, accettazione e ordini | |  | |  |  | |  |  | |  |
| **6.4** | **Impianti, strutture e condizioni ambientali** | |  | |  |  | |  |  | |  |
| 6.4.1 | Tutti i locali adibiti al processo produttivo devono essere tali da garantire il livello di qualità dei RM  I locali ove si svolgono le produzioni devono essere adeguatamente luminosi, spaziosi e in buono stato in relazione alle operazioni da effettuare | |  | |  |  | |  |  | |  |
| 6.4.2  RT-34 | Per le aree soggette a particolari vincoli sui parametri ambientali (temperatura, umidità, polvere, sterilità, alimentazione elettrica, vibrazioni, ecc.) le condizioni ambientali devono essere monitorate con strumenti tarati e devono essere presenti registrazioni  Tali registrazioni devono essere conservate per almeno 10 anni | |  | |  |  | |  |  | |  |
| 6.4.3  RT-34 | verificare:   1. se esiste un sistema di protezione/separazione delle aree produttive per le quali sono richieste condizioni controllate ad. es. di temperatura, umidità, livello di contaminazione microbica   come sono gestite eventuali attività di manutenzione e pulizia affidate a personale esterno, quando applicabile | |  | |  |  | |  |  | |  |
| 6.4.4 | * devono essere presenti procedure che disciplinino l’accesso ai locali | |  | |  |  | |  |  | |  |
| **7** | **Requisiti tecnici e di produzione** | |  | |  |  | |  |  | |  |
| **7.1** | **Requisiti generali** | |  | |  |  | |  |  | |  |
| ANNEX A | Verificare se nel caso di produzione di CRM, il RMP applica i requisiti relativi a   * Pianificazione della produzione - 7.2 * Controllo della produzione – 7.3 * Manipolazione e immagazzinamento - 7.4 * Lavorazione - 7.5 * Metodi di misura - 7.6 * Strumenti di misura - 7.7 * Valutazione ed integrità dei dati - 7.8 * Riferibilità delle misure - 7.9 * Valutazione dell’omogeneità - 7.10 * Valutazione e monitoraggio della stabilità - 7.11 * Caratterizzazione - 7.12 * Assegnazione dei valori delle proprietà e delle relative incertezze - 7.13 * Documentazione ed etichettatura dei CRM - 7.14 * Modalità di distribuzione – 7.15 * Controllo delle registrazioni di qualità e tecniche – 7.16 * Gestione dei prodotti non conformi – 7.17 * Gestione dei reclami – 7.18 | |  | |  |  | |  |  | |  |
| ANNEX A | Verificare se nel caso di produzione di RM, il RMP applica i requisiti relativi a   * Pianificazione della produzione - 7.2 * Controllo della produzione – 7.3 * Manipolazione e immagazzinamento - 7.4 * Lavorazione - 7.5 * Metodi di misura - 7.6 * Strumenti di misura - 7.7 * Valutazione ed integrità dei dati - 7.8 * Valutazione dell’omogeneità - 7.10 * Valutazione e monitoraggio della stabilità - 7.11 * Caratterizzazione - 7.12 (quando richiesto) * Assegnazione dei valori delle proprietà - 7.13 (quando richiesto) * Documentazione ed etichettatura dei RM - 7.14 * Modalità di distribuzione – 7.15 * Controllo delle registrazioni di qualità e tecniche – 7.16 * Gestione dei prodotti non conformi – 7.17 * Gestione dei reclami – 7.18 | |  | |  |  | |  |  | |  |
| **7.2** | **Pianificazione della produzione** | |  | |  |  | |  |  | |  |
| 7.2.1 | I processi che hanno influenza sulla qualità della produzione di RM devono essere identificati e pianificati  La pianificazione della produzione deve essere documentata | |  | |  |  | |  |  | |  |
| RT-34 – 7.2.1 | Verificare se il piano di produzione è stato valutato positivamente da ACCREDIA e se sono state comunicate eventuali variazioni.  Verificare se la produzione del RM richiede uno Studio Pilota | |  | |  |  | |  |  | |  |
| 7.2.2 | Se la produzione include l’utilizzo di subappaltatori il RPM deve fornire al subappaltatore specifiche tecniche documentate  Le informazioni richieste devono essere documentate e periodicamente revisionate | |  | |  |  | |  |  | |  |
| 7.2.3 | Verificare se nella pianificazione del processo produttivo RPM ha incluso procedure e servizi per:   1. selezione dei materiali (includendo quando applicabile il campionamento) 2. Identificazione del materiale 3. mantenimento di adeguate condizioni ambientali in ogni fase produttiva – 6.4 4. Lavorazione del materiale – 7.5 | |  | |  |  | |  |  | |  |
| 7.2.3 | Verificare se nella pianificazione del processo produttivo RPM ha incluso procedure e servizi per:   1. attività di misura – 7.6 2. validazione delle procedure di misura – 7.6 3. verifica e taratura degli strumenti di misura – 7.7 4. definizione dei criteri di accettabilità e valutazione dell’omogeneità, incluso il campionamento – 7.10   definizione dei criteri di accettabilità e valutazione della stabilità, incluso il campionamento – 7.11 | |  | |  |  | |  |  | |  |
| 7.2.3 | Verificare se nella pianificazione del processo produttivo RPM ha incluso procedure e servizi per:   1. progettazione e organizzazione di adeguate attività di caratterizzazione, incluso il campionamento – 7.12 2. valutazione della commutabilità (quando applicabile) 3. assegnare valori di proprietà – 7.13 4. stabilire un bilancio delle incertezze e stimare le incertezza dei valori certificati – 7.13   definizione dei criteri di accettabilità per i livelli dei misurandi e loro incertezze | |  | |  |  | |  |  | |  |
| 7.2.3 | Verificare se nella pianificazione del processo produttivo RPM ha incluso procedure e servizi per:   1. garantire la riferibilità metrologica dei risultati delle misure e dei valori certificati – 7.9 2. emissione di documenti correlati al RM – 7.14 3. assicurare adeguate condizioni di stoccaggio – 7.4 4. assicurare etichettature e imballaggi adeguati per i RM – 7.14 5. assicurare adeguate modalità di trasporto – 7.15 6. assicurare il monitoraggio della stabilità anche dopo la produzione se applicabile – 711 7. assicurare un servizio post-distribuzione adeguato per gli utilizzatori di RM – 7.15 |  | | |  | |  |  |  |  | |
| 7.2.4  RT-34 | In caso di produzioni di lotti multipli di RM con proprietà equivalenti, materie prime simili e stesse procedure applicate, RPM deve definire modalità di verifica adeguate in modo da assicurarsi che le che le informazioni derivate dai precedenti studi sperimentali siano applicabili al nuovo lotto |  | | |  | |  |  |  |  | |
| 7.3 | **Controllo di produzione** |  | | |  | |  |  |  |  | |
| 7.3 | RPM deve definire procedure per verificare che il piano di produzione sia stato implementato come previsto  Eventuali deviazioni dal piano produttivo devono essere documentate ed approvate |  | | |  | |  |  |  |  | |
| **7.4** | **Manipolazione e immagazzinamento dei materiali** |  | | |  | |  |  |  |  | |
| 7.4.1 | Durante l’intero processo, i RM devono essere gestiti in modo da assicurarne l’integrità  Devono essere assicurate, ad esempio, idonee condizioni ambientali (6.4) ed evitate possibili contaminazioni |  | |  | | |  |  |  |  | |
| RT-34 – 7.4.1 | Nel caso che il materiale sia trasferito a un subappaltatore, RMP deve fornire le istruzioni necessarie per un corretto immagazzinamento ed una corretta manipolazione al responsabile delle aree in cui il materiale è trasferito.  Le condizioni ambientali di immagazzinamento devono essere documentate e registrate, ove necessario.  Le aree di immagazzinamento e di manipolazione dei materiali devono permettere di evitare ogni contaminazione o confusione tra i materiali nei diversi passaggi della produzione. |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.4.2 | I candidati RM e i RM devono essere adeguatamente identificati, protetti e segregati in modo da evitare influenze reciproche di tipo chimico tra i campioni o tra materiali presenti nei locali per tutta la durata del processo produttivo fino alla distribuzione agli utilizzatori |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.4.3  RT-34 | RPM deve garantire un sistema di confezionamento adeguato affinché i RM possano mantenere le loro caratteristiche  RPM deve garantire aree di stoccaggio e magazzini che possano preservare le confezioni da danneggiamenti e deterioramenti tra la fase di caratterizzazione e la distribuzione |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.4.4  RT-34 | Tutti i RM conservati o immagazzinati devono essere verificati ad intervalli appropriati, al fine di individuare possibili deteriorazioni e tali verifiche devono essere registrate |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.4.5 | RMP deve controllare i processi di confezionamento e di etichettatura in modo da assicurare la conformità ai requisiti di sicurezza e del trasporto  Devono essere predisposte adeguate procedure per il trasporto dei materiali ai clienti |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.4.6 | RMP deve adottare dispositivi e provvedimenti che assicurino l’integrità di ciascun RM durante l’intero processo di produzione fino alla consegna a destinazione |  | |  | | |  |  |  |  | |
| **7.5** | **Processo di produzione del materiale** |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.5.1 | RMP deve predisporre adeguate procedure per la lavorazione del materiale |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.5.1 | Le procedure devono prevedere almeno:   1. analisi qualitativa per la verifica del tipo e/o identità del materiale 2. sintesi, purificazione (es. distillazione, estrazione), incubazione e trasformazione nella forma finale (es. lavorazione a macchina, macinazione, miscelazione, setacciatura e scorrimento, estrusione, fusione) 3. omogeneizzazione |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.5.1 | Le procedure devono prevedere almeno:   1. appropriata lavorazione del materiale (es. protezione da contaminazioni e uso di dispositivi inerti) – 7.4 2. misurazioni per il controllo di processo (es. dimensione particelle, contenuto umidità..) 3. pretrattamento, pulizia o sterilizzazione delle apparecchiature ed attrezzature e dei contenitori di campioni di materiale |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.5.1 | Le procedure devono prevedere almeno:   1. stabilizzazione del materiale (es. essicazione, irraggiamento, sterilizzazione..) 2. confezionamento (es. inserimento in fiale, ampolle..) 3. precauzioni di sicurezza |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.5.2  RT-34 | Verificare che le apparecchiature e le attrezzature utilizzate in produzione sono utilizzate in accordo a definite e documentate istruzioni operative o indicazioni fornite dai manuali d’uso  RMP deve attuare tutte le azioni necessarie al fine di evitare eventuali cross contamination tra produzioni di materiali diversi |  | |  | | |  |  |  |  | |
| **7.6** | **Procedure di misurazione** |  | |  | | |  |  |  |  | |
| RT-34 | RMP deve essere conforme alla UNI CEI EN ISO/IEC 17025 nell’eseguire prove, tarature e misure, anche per:   1. preparazione dell’oggetto della misurazione 2. campionamento 3. manipolazione e conservazione 4. confezionamento 5. valutazione dell’incertezza di misura 6. analisi dei dati   Tali attività devono essere coerenti con i valori di accuratezza e proprietà del materiale e con le definite specifiche di misura |  | |  | | |  |  |  |  | |
| **7.7** | **Apparecchiature di misura** |  | |  | | |  |  |  |  | |
|  | I campioni e gli strumenti di misura utilizzati devono essere gestiti in accordo ai requisiti della norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025 e a quanto specificato nella Norma ISO 10012 |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 5.5.1  ISO 17025 | verificare se i campioni, gli strumenti e le apparecchiature in dotazione sono tutte presenti nel laboratorio ed in buono stato di conservazione |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 5.5.2  ISO 17025 | Tutti i campioni, gli strumenti e le apparecchiature presenti e relativi Software devono essere adeguati alle specifiche di prova e taratura  Verificare se sono stati sottoposti a taratura prima del loro utilizzo |  | |  | | |  |  |  |  | |
| RT-34 | Verificare la presenza di un programma di conferma metrologica (comprensiva di taratura e di verifiche intermedie) della strumentazione impiegata nella produzione |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 5.5.3  ISO 17025 | Verificare se Manuali e procedure di manutenzione sono a disposizione del personale autorizzato all'uso di campioni, strumenti ed apparecchiature |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 5.5.4  ISO 17025 | I campioni, gli strumenti e le apparecchiature devono essere univocamente identificati |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 5.5.5  ISO 17025 | Per ogni campione, strumento, apparecchiatura e relativo software utilizzati dal RMP nella produzione verificare la presenza di un documento o una serie di documenti che riportano:   1. identificazione 2. nome del costruttore, modello/tipo, numero di serie e/o codice identificativo univoco 3. verifica di conformità alle specifiche; 4. collocazione; 5. istruzioni del costruttore 6. data di ricevimento e data di messa in servizio 7. procedura di manutenzione o manuale d’uso e manutenzione del costruttore 8. frequenza degli interventi di manutenzione periodica 9. annotazione cronologica degli inconvenienti e degli interventi di manutenzione effettuati 10. responsabile della taratura e della conferma metrologica; 11. frequenza di taratura; 12. procedura di taratura; 13. annotazione cronologica di:  * data di esecuzione delle tarature; * data della prossima taratura; * identificazione del certificato di taratura * esecuzione delle operazioni di conferma metrologica e delle verifiche intermedie * adeguatezza dello strumento a seguito di ogni intervento |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 5.5.6  ISO 17025  RT-34 | dovranno essere presenti procedure che comprendano almeno manipolazione, trasporto, immagazzinamento, utilizzo e manutenzione pianificata della strumentazione, criteri di accettabilità della strumentazione, delle attrezzature e dei campioni di riferimento rispetto ai requisiti del processo di produzione. |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 5.5.7  ISO 17025 | I campioni e gli strumenti fuori taratura o guasti devono essere opportunamente identificati ed eventualmente segregati al fine di impedirne l’utilizzo |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 5.5.7  ISO 17025 | Devono essere adottati adeguati provvedimenti per le apparecchiature e gli strumenti sottoposti a sovraccarico o manovra errata, o che danno risultati dubbi, o che appaiono difettosi |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 5.5.8  ISO 17025 | Le apparecchiature sottoposte a taratura devono essere adeguatamente etichettate |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 5.5.9  ISO 17025 | RMP deve definire adeguate attività di gestione delle apparecchiature fuori controllo prima della rimessa in servizio |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 5.5.10  ISO 17025 | verificare se quando applicabile sono eseguite verifiche intermedie e se sono implementate procedure adeguate. |  | |  | | |  |  |  |  | |
| ISO 17025  (5.5.11) | Verificare se eventuali fattori di correzione derivanti dalle tarature, che condizionano il risultato delle misure, sono oggetto di aggiornamento (per es. nel software) |  | |  | | |  |  |  |  | |
| **7.8** | **Valutazione ed integrità dei dati** |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.8.1 | Tutti i calcoli ed i trasferimenti dei dati devono essere adeguatamente verificati |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.8.2 | I software sviluppati internamente o modificati per specifico utilizzo, devono essere validati ed adeguati all’uso  Verificare le modalità di validazione |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.8.2 | Devono essere definite ed implementate procedure per la protezione dell’integrità dei dati che includano almeno:   1. integrità e raccolta dei dati inseriti 2. conservazione 3. trasmissione 4. elaborazione dei dati |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.8.2 | Le apparecchiature ed i relativi Software devono essere mantenuti in modo adeguato per garantirne la funzionalità e le condizioni ambientali ed operative appropriate ad assicurare l’integrità dei dati |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.8.2 | Devono essere definite e implementate procedure che   1. garantiscano il mantenimento della sicurezza dei dati 2. prevedano attività preventive che impediscono accessi non autorizzati o modifiche dei dati e delle registrazioni 3. includano la gestione dei dati nel Software di archiviazione |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.8.3  RT-34 | Le tecniche statistiche adottate nelle attività di monitoraggio, verifica, taratura, valutazione dell’omogeneità, stabilità, caratterizzazione, assegnazione dei valori alle proprietà e relative incertezze devono essere adeguate, scientificamente fondate e validate |  | |  | | |  |  |  |  | |
| **7.9** | **Riferibilità metrologica dei valori certificati** |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.9.1  RT-34 | Nel caso di produzione di CRM, deve essere garantita la riferibilità metrologica dei valori certificati  Tale riferibilità deve essere garantita anche nel caso in cui la caratterizzazione sia realizzata in subappalto  verificare che siano applicati i requisiti della Norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025 – punto 5.6.1 e 5.6.2.1 |  | |  | | |  |  |  |  | |
| ISO 17025 5.6.2.1.1) | Il programma di tarature o analisi dei dispositivi che hanno effetto sulla riferibilità metrologica delle misure deve garantire tale riferibilità |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.9.1  RT-34 | RMP deve fornire evidenza della riferibilità dei CRM ai Campioni nazionali o internazionali o a materiali di riferimento certificati o la loro caratterizzazione in circuiti qualificati (Le evidenze fornite devono essere in accordo alle Note 1-2-3 della Norma ed informazioni aggiuntive della ISO/TR 16476) |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.9.2 | La riferibilità metrologica deve essere garantita tramite esecuzioni di prove, applicazione di procedure o standard di misura adeguate |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.9.3  RT-34 | Quando possibile i campioni di riferimento o che hanno effetto sulla riferibilità dei risultati delle misure devono essere tarati da   * 1. Organismi riconosciuti che assicurano riferibilità a campioni nazionali o internazionali quali Istituti Metrologici Nazionali (NMI) e Istituti Designati (DI) i cui servizi (CMC) sono idonei e coperti dall’Accordo Internazionale di Mutuo Riconoscimento (CIPM MRA)   2. Laboratori di taratura accreditati i cui servizi sono idonei, adeguati allo scopo e il cui accreditamento è rilasciato da Organismi di accreditamento (AB) firmatari dell’accordo EA-MLA o ILAC-MRA |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.9.4  RT-34  ISO 17025 (5.62.1.2) | Nel caso in cui non sia possibile assicurare la riferibilità metrologica a SI:   1. i CRM utilizzati sono acquistati da produttori competenti nel fornirne caratterizzazioni chimiche o fisiche affidabili 2. Il fornitore deve essere affidabile 3. sono utilizzati procedure o metodi o campioni chiaramente descritti e concordati tra le parti 4. quando possibile il RMP partecipa a circuiti interlaboratorio |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.9.5 | Per gli studi in cui il valore necessita che sia garantita la riferibilità metrologica (ad es. in studi di caratterizzazione con misure in condizioni di riproducibilità);  RMP deve assicurare che le misurazioni avvengano con strumenti e materiali di riferimento i cui valori siano metrologicamente rintracciabili |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.9.6 | Deve essere garantita la riferibilità metrologica per la strumentazione di monitoraggio di parametri secondari (es. condizioni ambientali) che influiscono sui valori certificati e relativa incertezza |  | |  | | |  |  |  |  | |
| **7.10** | **Valutazione dell’omogeneità** |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.10.1 | RMP deve valutare l’omogeneità per ogni materiale candidato ad essere prodotto sotto accreditamento nella sua confezione finale |  | |  | | |  |  |  |  | |
| RT-34 | La valutazione di omogeneità deve essere fatta sia per RM che CRM |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.10.1 | Verificare se la valutazione di omogeneità è svolta rispettando la ISO Guide 35 |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.10.2 | Nel caso di produzione di lotti multipli dello stesso materiale di riferimento, l’equivalenza dei lotti deve essere dimostrata oppure l’omogeneità deve essere valutata singolarmente su ogni lotto |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.10.3 | Devono essere predisposte procedure validate di valutazione dell’omogeneità dei lotti prodotti tali che i valori di precisione e di selettività siano adeguati allo scopo |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.10.4 | verificare se la valutazione sperimentale dell’omogeneità è eseguita per ogni proprietà di interesse |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.10.4 | RPM deve fornire evidenze a supporto di eventuali scelte alternative (verifica su una sola proprietà rappresentativa di un gruppo) |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.10.4 | verificare se sono definite le quantità minime di prodotto su cui eseguire le prove di omogeneità |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.10.5 | Per i CRM, l’omogeneità deve essere considerata tra i contributi all’incertezza del valore certificato |  | |  | | |  |  |  |  | |
| **7.11** | **Valutazione e monitoraggio della stabilità** |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.11  RT-34 | verificare se gli studi di stabilità sono effettuati in accordo alla ISO Guide 35 |  | |  | | |  |  |  |  | |
| RT-34 | RMP deve effettuare la valutazione di stabilità per tutti i materiali di riferimento sia certificati che non certificati? |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.11.1 | La stabilità deve essere valutata per tutte le proprietà rilevanti del RM nelle condizioni definite di produzione e di stoccaggio |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.11.1 | La stabilità deve essere valutata per tutte le proprietà rilevanti del RM nelle condizioni definite di trasporto |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.11.1 | RMP deve fornire informazioni necessarie sull’utilizzo e stoccaggio del materiale perché possa essere mantenuta la stabilità nel magazzino dell’utilizzatore |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.11.1 | Deve essere impostato uno schema di monitoraggio della stabilità dei prodotti stoccati in magazzino per lunghi periodi |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.11.1 | Se la stabilità di un valore certificato non può essere garantita per l’intera vita del prodotto, occorre tenerne adeguatamente conto nella dichiarazione dell’incertezza per eventuali variazioni del valore prima dell'uso.  Quando è possibile prevedere la modifica del valore nel tempo, RMP dovrà definire delle modalità di correzione del valore certificato e della sua incertezza durante la vita del prodotto.  Verificare se la durata di validità dei valori indicati è dichiarata nella documentazione |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.11.1 | Verificare:  come viene valutata la stabilità del materiale dopo apertura della confezione, nel caso in cui il contenuto non sia monodose  se sono presenti istruzioni per l’uso che tengano conto della stabilità dopo apertura  se i risultati della valutazione della stabilità sono considerati tra i contributi all’incertezza del valore certificato |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.11.2 | Deve essere prevista la valutazione sperimentale della stabilità del prodotto prima del rilascio del prodotto |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.11.3 | Nel caso di produzione di lotti multipli dello stesso materiale di riferimento, la stabilità deve essere valutata su un numero sufficiente di lotti diversi |  | |  | | |  |  |  |  | |
| **7.12** | **Caratterizzazione** |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.12.1 | Deve essere effettuata la caratterizzazione dei materiali di riferimento  Verificare se la caratterizzazione è’ conforme alla ISO Guide 35 |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.12.2 | Verificare se è chiaramente definito se le proprietà da caratterizzare sono qualitative o quantitative  Valutare, nel caso di proprietà quantitativa, con quali modalità è definito il misurando |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.12.3  RT-34 | RMP deve selezionare un approccio di caratterizzazione adeguato all’uso del Materiale di riferimento  La caratterizzazione deve prevedere l’applicazione di:   1. un metodo di prova di riferimento in un unico laboratorio 2. nel caso di un misurando non definito operativamente, due o più metodi di prova con accuratezza dimostrabile in uno o più laboratori 3. Nel caso di un misurando definito operativamente, uno o più metodi sperimentali applicati in una rete di laboratori competenti (collaborative study o collaborative trial) 4. Trasferimento del valore assegnato ad una determinata proprietà da un RM ad un candidato RM, con le stesse caratteristiche chimico-fisiche della matrice 5. Valutazioni di massa o volume dei componenti utilizzati nella preparazione dei RM |  | |  | | |  |  |  |  | |
| RT-34 | Verificare se i laboratori competenti sono accreditati secondo la Norma UN CEI EN ISO/IEC 17025 |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.12.4 | RMP deve essere assicurata la riferibilità metrologica e l’affidabilità degli studi di caratterizzazione eseguiti tramite:   1. Predisposizione di un piano di misura documentato che descriva nel dettaglio le attività da eseguire e che sia comunicato a tutto il personale responsabile dell’esecuzione delle misure 2. Per i valori certificati dimostrare la competenza dei laboratori coinvolti |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.12.5 | RPM deve eseguire una valutazione tecnica dei dati e dei documenti correlati agli studi di caratterizzazione |  | |  | | |  |  |  |  | |
| **7.13** | **Assegnazione dei valori delle proprietà e delle relative incertezze** |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.13 | Verificare se le prove di assegnazione dei valori delle proprietà e delle relative incertezze sono eseguite in accordo alla ISO Guide 35 |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.13.1 | Verificare la presenza di procedure documentate per l’assegnazione dei valori di proprietà |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.13.2 | La procedura deve includere, se appropriato:   1. progetto sperimentale e tecniche statistiche 2. politiche su come trattare gli *outliers* o l’uso di statistiche robuste 3. tecniche per pesare i contributi ai valori assegnati derivati con metodi diversi con incertezze differenti 4. come assegnare l’incertezza al valore della proprietà   ulteriori fattori che possono influenzare il valore della proprietà |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.13.3 | RPM deve tenere in considerazione le informazioni tecniche relative ai diversi metodi ed apparecchiature, incluse le incertezza di misura e ogni altro aspetto rilevante relativo alla valutazione del valore assegnato |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.13.4 | Verificare se sono disponibili evidenze dell’analisi dei dati outliers e come sono gestite eventuali esclusioni |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.13.5 | Verificare con quali approcci è stata stimata l’incertezza di misura da associare ai valori certificati assegnati da una proprietà |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.13.6  RT-34 | Per i CRM, tra i contributi all’incertezza RMP deve considerare come minimo:   1. caratterizzazione, incluse le differenze tra le procedure multiple utilizzate nella valutazione 2. Inomogeneità tra ed entro le singole unità 3. Variazioni dei valori di proprietà durante lo stoccaggio 4. Variazioni dei valori di proprietà durante il trasporto 5. Ogni altro importante contributo |  | |  | | |  |  |  |  | |
| **7.14** | **Documenti associati a materiali di riferimento ed etichette** |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.14.1 | RMP deve redigere e rendere disponibile un certificato per i CRM ed un documento informativo per gli altri RM |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.14.2  RT-34 | I certificati dei materiali di riferimento certificati e le schede informative dei Materiali di riferimento non certificati devono includere:   1. Titolo del documento 2. identificazione univoca del RM 3. nome del RM 4. Nome e identificazione del RMP 5. Utilizzo 6. Dimensioni minime del campione 7. Periodo di validità 8. Modalità di conservazione 9. Istruzioni per la manipolazione ed uso del prodotto per assicurarne l’integrità 10. Numero di pagina/numero totale di pagine 11. Informazioni sulla commutabilità del materiale   I documenti associati ad un materiale di riferimento devono essere emessi utilizzando carta intestata con il marchio ACCREDIA secondo un modello previsto dall’Istruzione IO-09-DT.  L’impiego del marchio ACCREDIA è effettuato secondo le prescrizioni di RG-09. |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.14.3  RT-34 | In aggiunta, i certificati dei CRM devono riportare:   1. descrizione del CRM 2. proprietà di interesse, valore di proprietà ed incertezza di misura associata 3. procedura di misura per misurandi definiti operativamente 4. riferibilità metrologica dei valori certificati 5. Nome e funzione di chi approva il certificato 6. Altre eventuali informazioni in accordo alla ISO Guide 31 |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.14.4 | RMP deve garantire che le etichette siano attaccate ad ogni singolo contenitore in modo da non è essere rimovibili e restare intatte e leggibili alle previste condizioni di stoccaggio e manipolazione per tutta la shelf life del prodotto |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.14.4  RT-34 | L’etichetta deve riportare almeno i campi di seguito elencati:   1. La ragione sociale ed il numero di accreditamento dell’RMP 2. L’identificazione del RM 3. La data di produzione e le informazioni necessarie a rendere il materiale univocamente identificabile (ad esempio numero di serie/numero di lotto); 4. Il riferimento univoco al documento associato al materiale di riferimento   L’uso del marchio ACCREDIA deve esser conforme alle prescrizioni del Regolamento RG-09 e del documento RT-34 |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.14.5 | Verificare come è predisposta l’etichetta e come sono gestite le informazioni nel caso in cui le singole unità abbiano dimensioni troppo piccole per poter apporre un’etichetta completa di ogni informazione |  | |  | | |  |  |  |  | |
| **7.15** | **Servizio di distribuzione** |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.15.1 | Il processo di distribuzione deve includere le precauzioni necessarie ad evitare il deterioramento del prodotto  RMP deve definire le condizioni di spedizione e fornire al cliente documenti adeguati |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.15.2 | RMP deve conservare registrazioni aggiornate di tutte le vendite e attività di distribuzione |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.15.3 | RMP deve fornire agli utilizzatori indicazioni e supporto tecnico adeguato |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.15.4 | RMP deve rendere nota agli utilizzatori ogni variazione nei valori delle proprietà o nelle incertezze all’interno del periodo di validità del certificato o del documento informativo |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.15.5 | Nel caso di vendita tramite un distributore autorizzato, RMP deve fornirgli tutte le informazioni necessarie al fine di garantire un efficace servizio di distribuzione |  | |  | | |  |  |  |  | |
| **7.16** | **Controllo della qualità e registrazioni tecniche** |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.16.1 | Devono essere definite ed implementate procedure relative alla gestione delle registrazioni tecniche e di sistema |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.16.2 | RMP deve garantire la registrazione di ogni informazione che potrebbe essere necessaria in caso di contezioso |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.16.3 | Le registrazioni devono essere leggibili, adeguatamente conservate e facilmente rintracciabili |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.16.4 | Eventuali correzioni non devono nascondere la registrazione originale che non deve essere cancellata o resa illeggibile.  Le correzioni devono essere siglate dalla persona che le ha apportate.  Le regole devono essere applicate anche in caso di registrazioni elettroniche |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.16.5 | Tutte le registrazioni devono essere conservate in modo protetto e sicuro |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.16.6 | RMP deve garantire la protezione dei dati informatizzati da accessi non autorizzati |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.16.7 | RMP deve gestire tutte le registrazioni relative alle misure, calcoli e dati derivati, tarature e report delle preparazioni e mantenerle per un periodo di tempo in cui è probabile la necessità di doverle verificare e sicuramente per tutto il periodo di validità del RM |  | |  | | |  |  |  |  | |
| 7.16.8 | RMP deve gestire le registrazioni relative ai risultati di tarature e misure eseguite internamente o da un subappaltatore in accordo alla Norma UN CEI EN ISO/IEC 17025 |  | |  | | |  |  |  |  | |

**2. ULTERIORI VERIFICHE**

Da compilare per la sola visita in corso.

Cancellare le tabelle relative alle visite precedenti.

**2.1. VERIFICA CHIUSURA RILIEVI ESAME DOCUMENTALE MD-08-01-DT PROT.………… DEL …………….**

|  | **A\_S\_E** |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **P.TO N°** | **EVIDENZA** | **ESITO** | **R** |
|  |  |  |  |

# 2.2. VERIFICA CHIUSURA RILIEVI VISITA PRECEDENTE DT MOD 006 DEL …………..

|  | **A\_S\_E** |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Rilievo N°** | **EVIDENZA** | **ESITO** | **R** |
|  |  |  |  |

**3. ALLEGATI**

Da compilare per la sola visita in corso.

Cancellare le tabelle relative alle visite precedenti.

**NOTE**

**ISPETTORE TECNICO:**

NOME, COGNOME

Firma **DATA:** ………………….