## **Matryca wymagań dla maszyny do napełniania/wykańczania zainstalowanej w systemie barier ograniczających dostęp**

| **Nr** | **Opis** | **Priorytet** | **Ocena Tak/ Nie/ Nie dotyczy** |
| --- | --- | --- | --- |
| **3.1.1. Sprzęt** | | | |
| URS-3.1.1.01 | System sterowania oparty na sterowniku PLC z interfejsem dotykowym HMI, na którym wyświetlane są wszystkie monitorowane parametry. | M |  |
| URS-3.1.1.02 | System zatrzymania powinien być zapewniony w przypadku awarii systemu lub zagrożenia bezpieczeństwa. | M |  |
| URS-3.1.1.03 | System powinien być podłączony do sieci Bioceltix i zsynchronizowany czasowo. | M |  |
| URS-3.1.1.04 | Stanowisko operatora (HMI) powinno zapewniać sterowanie, wizualizację i nadzór parametrów procesu (ekrany synoptyczne) z funkcją rzeczywistych parametrów, z funkcjami alarmowymi (na ekranie) i potwierdzaniem alarmów. | M |  |
| URS-3.1.1.05 | Wprowadzanie parametrów przez użytkownika powinno być proste i przejrzyste. Musi być możliwe swobodne regulowanie ograniczenia wprowadzanych parametrów (min. / maks.). Znaczenie parametru musi być oczywiste i nie może wprowadzać w błąd. Musi istnieć możliwość potwierdzenia krytycznych danych wejściowych (nazwa użytkownika i hasło). | M |  |
| URS-3.1.1.06 | Stanowisko operatora (HMI) powinno być w języku polskim i angielskim. | M |  |
| URS-3.1.1.07 | Interfejs do sterowania parametrami objętości i napełniania. | M |  |
| URS-3.1.1.08 | Wyświetlanie danych parametrów procesu w postaci liczbowej i/lub graficznej. | M |  |
| URS-3.1.1.09 | Interfejs komunikacyjny: Port Ethernet do komunikacji z komputerem. | O |  |
| URS-3.1.1.10 | Komputer do gromadzenia danych procesowych. | O |  |
| URS-3.1.1.11 | Możliwość zdalnego monitorowania. | O |  |
| URS-3.1.1.12 | Integracja SCADA do rejestrowania danych, dokumentacji partii i raportowania. | M |  |
| URS-3.1.1.13 | System monitorowania cząstek zostanie zintegrowany z EMS. | M |  |
| **3.1.2. Oprogramowanie** | | | |
| URS-3.1.2.01 | Oprogramowanie do rejestracji parametrów procesu. | M |  |
| URS-3.1.2.02 | Oprogramowanie musi być kontrolowane przez użytkowników Active Directory. | M |  |
| URS-3.1.2.03 | Oprogramowanie musi być zgodne z normą 21 CFR część 11. | M |  |
| **3.1.3. Alarmy** | | | |
| URS-3.1.3.01 | Niska lub wysoka objętość napełniania przekraczająca dopuszczalne limity. | M |  |
| URS-3.1.3.02 | Awaria zasilania lub nagłe wyłączenie. | M |  |
| URS-3.1.3.03 | Nieprawidłowe ciśnienie lub próżnia w systemie RABS. | M |  |
| URS-3.1.3.04 | Odchylenie prędkości przepływu powietrza przez filtr HEPA lub awaria integralności. | M |  |
| URS-3.1.3.05 | Awaria pompy lub zatkanie przewodów wpływające na transfer cieczy. | M |  |
| **3.1.4. Zarządzanie danymi** | | | |
| URS-3.1.4.01 | System powinien umożliwiać eksportowanie zapisów elektronicznych w formacie przenośnym (np. XLS, PDF). | M |  |
| URS-3.1.4.02 | Jeśli strategia przechowywania nie pozwala na zachowanie dokumentacji elektronicznej w oryginalnym systemie, system komputerowy (CS) powinien posiadać mechanizm archiwizacji dokumentacji elektronicznej w plikach o standardowym formacie (np. PDF, Common / global XML Standards). Wybrany format można zastąpić najnowocześniejszą technologią. | M |  |
| URS-3.1.4.03 | Powinna być dostępna procedura archiwizacji danych. | M |  |
| URS-3.1.4.04 | Musi istnieć możliwość tworzenia i przechowywania zbiorczych rekordów danych (raportów). Każdy przebieg / dane testowe będą gromadzone, rejestrowane elektronicznie i archiwizowane w formacie przenośnym (np. pdf). | M |  |
| URS-3.1.4.05 | System SCADA powinien mieć możliwość generowania **raportu partii** zawierającego co najmniej następujące informacje, zgodnie z wymogami dobrej praktyki automatyzacji produkcji (GAMP) i 21 CFR część 11:   * **Data i godzina rozpoczęcia partii;** * **Data i godzina zakończenia partii;** * **Opis partii (**nazwa, numer partii); * **Identyfikator zalogowanego użytkownika inicjującego partię;** * **Całkowita liczba wyprodukowanych fiolki dobrej jakości;** * **Całkowita liczba odrzuconych fiolek;** * **Indywidualna waga każdej fiolki (zarówno przyjętej, jak i odrzuconej);** * **Zmiany masy fiolek w całej partii;** * **Data i godzina wystąpienia każdego alarmu;** * **Data i godzina każdego potwierdzenia/resetowania alarmu;** * **Unikalny identyfikator alarmu (Alarm ID);** * **Identyfikator użytkownika operatora, który wykonał podpis elektroniczny dla każdego alarmu wymagającego takiej autoryzacji.** | M |  |
| **3.1.5. Bezpieczeństwo danych** | | | |
| URS-3.1.5.01 | Wszystkie zapisy historyczne powinny być dostępne do wydrukowania. | M |  |
| **3.1.6. Dostęp do systemu** | | | |
| URS-3.1.6.01 | Prawa dostępu do oprogramowania muszą być zarządzane przez co najmniej następujące grupy użytkowników:   * Operator; * Kierownik; * Konserwacja; * Administrator. | M |  |
| URS-3.1.6.02 | System powinien dopuszczać hasła wysokiej jakości, np. złożone kombinacje cyfr i liter. Obecna zasada ISEC wymaga, aby hasła składały się z co najmniej 8 znaków i zawierały 3 z następujących 4 elementów:   * Co najmniej 1 wielka litera; * Co najmniej 1 mała litera; * Co najmniej 1 cyfra; * Co najmniej 1 znak specjalny. | M |  |
| URS-3.1.6.03 | System musi posiadać mechanizm, który automatycznie blokuje dostęp, jeśli nie był obsługiwany przez 15 minut. | M |  |
| **3.1.7. Kontrola działań użytkowników** | | | |
| URS-3.1.7.01 | System automatycznie generuje ścieżkę audytu dla działań użytkowników. | M |  |
| URS-3.1.7.02 | Ślady audytowe generowane komputerowo powinny obejmować:   * Identyfikator użytkownika osoby wykonującej działanie (WHO); * Data i godzina wykonania (KIEDY); * Który parametr został zmieniony oraz z jakiej wartości na jaką (CO); * Możliwy powód działania (DLACZEGO). | M |  |
| URS-3.1.7.03 | Ścieżka audytu nie może być modyfikowana, usuwana ani dezaktywowana przez użytkowników posiadających ogólne uprawnienia dostępu. | M |  |
| URS-3.1.7.04 | Ścieżka audytu musi być dostępna do weryfikacji i wydruków. | M |  |
| **3.1.8. Interfejs użytkownika** | | | |
| URS-3.1.8.01 | Wyświetlanie danych parametrów procesu w postaci liczbowej i/lub graficznej w celu przeglądania i ustawiania parametrów urządzeń. | M |  |
| **3.1.9. Dokumentacja dostawcy i Wymagania kwalifikacyjne** | | | |
| URS-3.1.9.01 | DOSTAWCA musi dostarczyć następujące dokumenty zgodnie z harmonogramem uzgodnionym podczas spotkania inauguracyjnego: | M |  |
| URS-3.1.9.02 | Wypełniona matryca specyfikacji wymagań użytkownika wraz ze wszystkimi odchyleniami | M |  |
| URS-3.1.9.03 | Lista głównych komponentów (wraz z wymiarami i głównymi parametrami technicznymi). | M |  |
| URS-3.1.9.04 | Lista sprzętu i instrumentów | M |  |
| URS-3.1.9.05 | Arkusze danych wszystkich instrumentów i urządzeń | M |  |
| URS-3.1.9.06 | P&ID | M |  |
| URS-3.1.9.07 | Układ | M |  |
| URS-3.1.9.08 | Lista alarmów dla alarmów GMP | M |  |
| URS-3.1.9.09 | Instrukcja obsługi i konserwacji oraz wyposażenie dodatkowe, np. PMS, mikrobiologiczny próbniki powietrza, tester rękawic. | M |  |
| URS-3.1.9.10 | Instrukcja obsługi i konserwacji w języku angielskim i polskim. | M |  |
| URS-3.1.9.11 | Instrukcja czyszczenia. | M |  |
| URS-3.1.9.12 | Instrukcja obsługi systemu sterowania (opis, instalacja, konserwacja, schemat połączeń) | M |  |
| URS-3.1.9.13 | Lista zalecanych części zamiennych, części zużywających się wraz z nazwą DOSTAWCY i numerem artykułu DOSTAWCY. | M |  |
| URS-3.1.9.14 | Zużycie mediów i specyfikacja przyłącza | M |  |
| URS-3.1.9.15 | Schematy elektryczne | M |  |
| URS-3.1.9.16 | Schematy pneumatyczne | M |  |
| URS-3.1.9.17 | Dane dotyczące generowania hałasu | M |  |
| URS-3.1.9.18 | Certyfikaty materiałowe (dotyczące części mających kontakt z produktem i elementów opakowania pierwotnego) | M |  |
| URS-3.1.9.19 | Raport z badania chropowatości (dla części mających kontakt z produktem i części opakowania pierwotnego) | M |  |
| URS-3.1.9.20 | Procedury kalibracji przyrządów pomiarowych maszyn i certyfikaty kalibracji | M |  |
| URS-3.1.9.21 | Certyfikaty instrumentów i materiałów (np. rękawiczki, filtry HEPA używane podczas testów FAT / SAT) używanych podczas testów kwalifikacyjnych | M |  |
| URS-3.1.9.22 | Certyfikaty kalibracji urządzeń kalibracyjnych. | M |  |
| URS-3.1.9.23 | Certyfikat zgodności materiałów uszczelniających z wymogami FDA (dla części mających kontakt z produktem i elementów opakowania pierwotnego) | M |  |
| URS-3.1.9.24 | Lista wejść/wyjść | M |  |
| URS-3.1.9.25 | Przewodnik dotyczący rozwiązywania problemów. | M |  |
| URS-3.1.9.26 | Specyfikacja funkcjonalna projektu (FDS) | M |  |
| URS-3.1.9.27 | Specyfikacja projektu sprzętu (HDS) | M |  |
| URS-3.1.9.28 | Specyfikacja projektu oprogramowania (SDS) | M |  |
| URS-3.1.9.29 | Certyfikat walidacji oprogramowania | M |  |
| URS-3.1.9.30 | Tworzenie kopii zapasowej (odzyskiwanie danych po awarii) | M |  |
| URS-3.1.9.31 | Licencje na oprogramowanie (w tym zgodność z 21 CFR PART 11, zgodnie z oświadczeniem DOSTAWCÓW) | M |  |
| URS-3.1.9.32 | Protokół FAT | M |  |
| URS-3.1.9.33 | Analiza ryzyka | M |  |
| URS-3.1.9.34 | Kwalifikacja projektu wraz z protokołem i raportem | M |  |
| URS-3.1.9.35 | Protokół kwalifikacji instalacji / SAT | M |  |
| URS-3.1.9.36 | Raport kwalifikacji instalacji | M |  |
| URS-3.1.9.37 | Protokół kwalifikacji operacyjnej | M |  |
| URS-3.1.9.38 | Raport kwalifikacji operacyjnej | M |  |
| URS-3.1.9.39 | Plan jakości dostarczony przez dostawcę powinien obejmować co najmniej:   * Krótki opis systemu zarządzania jakością (QMS); * Zadania i obowiązki; * Polityka walidacji; * Zarządzanie dokumentacją; * Zarządzanie zmianą; * Zarządzanie odchyleniami; * Wyniki. | M |  |
| URS-3.1.9.40 | Deklaracja zgodności dla wszystkich mających zastosowanie dyrektyw dotyczących oznakowania CE. | M |  |
| URS-3.1.9.41 | Dokumenty należy dostarczyć w formie papierowej (z datą i podpisem) oraz w formie elektronicznej. | M |  |
| URS-3.1.9.42 | Ważna oferta wraz z opisem wyposażenia | M |  |
| **Test akceptacyjny fabryczny – FAT** | | | |
| URS-3.1.9.43 | FAT będzie postępować zgodnie z   * Celem FAT jest kontrola pracy i testy funkcjonalne skonstruowanego sprzętu. * DOSTAWCA przygotuje plan testów, który musi zawierać szczegółowy wykaz testów FAT. * Kontrola pracy i testy funkcjonalne wyprodukowanego sprzętu (testy odbiorcze w fabryce – FAT) zostaną przeprowadzone w siedzibie DOSTAWCY przez DOSTAWCĘ i przedstawicieli KLIENTA. DOSTAWCA jest odpowiedzialny za przeprowadzenie FAT zgodnie z harmonogramem. * Podczas FAT brana będzie pod uwagę nie tylko wydajność linii, ale także jakość procesu napełniania. | M |  |
| URS-3.1.9.44 | DOSTAWCA sporządzi również raport po zakończeniu FAT i zobowiązuje się do usunięcia wszelkich odchyleń stwierdzonych podczas przeprowadzania FAT. Pozytywny wynik testu FAT jest warunkiem koniecznym do wydania dostawy. | M |  |
| URS-3.1.9.45 | DOSTAWCA przedstawi plan testów, który zostanie zweryfikowany (w razie potrzeby zmodyfikowany) i zatwierdzony przez KLIENTA, a następnie ponownie przekazany DOSTAWCY przed wykonaniem FAT. | M |  |
| URS-3.1.9.46 | Wszelkie koszty spowodowane przedłużeniem FAT z powodu niepowodzenia testu (testów) pokrywa DOSTAWCA. | M |  |
| URS-3.1.9.47 | Szczegółowa lista wszystkich testów FAT zostanie zatwierdzona jako część planu FAT. Należy wykonać co najmniej godzinny bieg dla 4R. | M |  |
| URS-3.1.9.48 | Przed rozpoczęciem testów i w trakcie ich trwania należy sprawdzić wszystkie przełączniki sterujące, alarmy, blokady bezpieczeństwa i wszystkie przyrządy. Przed rozpoczęciem badań przyrządy należy skalibrować. | M |  |
| URS-3.1.9.49 | DOSTAWCA sporządzi również raport po zakończeniu FAT i zobowiązuje się do usunięcia wszelkich odchyleń stwierdzonych podczas przeprowadzania FAT. Pozytywne zakończenie FAT jest warunkiem zwolnienia przesyłki. | M |  |
| **Test odbiorczy w obiekcie – SAT** | | | |
| URS-3.1.9.50 | Dostawca przeprowadzi testy odbiorcze w obiekcie (SAT) w siedzibie klienta w obecności przedstawicieli klienta. Test należy przeprowadzić przez co najmniej 2 godziny dla 4R (fiolki), szczegóły dotyczące przebiegu testu i kryteria akceptacji należy uwzględnić w planie testów. | M |  |
| URS-3.1.9.51 | DOSTAWCA przedstawi plan testów, który zostanie zweryfikowany (w razie potrzeby zmodyfikowany) i zatwierdzony przez KLIENTA, a następnie ponownie przekazany DOSTAWCY przed wykonaniem SAT. | M |  |
| URS-3.1.9.52 | DOSTAWCA jest odpowiedzialny za przeprowadzenie SAT zgodnie z harmonogramem.  Wszelkie koszty spowodowane przedłużeniem SAT z powodu niepowodzenia testu (testów) pokrywa DOSTAWCA. | M |  |
| URS-3.1.9.53 | Zasadniczo testy funkcjonalne przeprowadzone podczas wykonywania FAT powinny zostać powtórzone. Szczegółowa lista wszystkich testów SAT zostanie zatwierdzona jako część planu SAT. | M |  |
| URS-3.1.9.54 | W fazie SAT/rozruchu krytyczne przyrządy pomiarowe muszą znajdować się w początkowym okresie ważności kalibracji. | M |  |
| URS-3.1.9.55 | Obsługa sprzętu podczas SAT/uruchomienia powinna być wykonywana przez DOSTAWCĘ i stanowi część zakresu dostawy. | M |  |
| URS-3.1.9.56 | DOSTAWCA sporządzi również raport po zakończeniu SAT i zobowiązuje się do usunięcia wszelkich odchyleń stwierdzonych podczas przeprowadzania SAT. Wszelkie zmiany wymagane w celu spełnienia specyfikacji zostaną wdrożone, zarejestrowane, a cała dokumentacja zostanie zaktualizowana i ponownie przedłożona KLIENTOWI bez żadnych kosztów dla KLIENTA. | M |  |
| URS-3.1.9.57 | Pozytywny wynik testu SAT jest warunkiem koniecznym do wydania kwalifikacji instalacyjnej i operacyjnej (IQ/OQ).  Uwaga: Podobną dokumentację należy dostarczyć dla wyposażenia dodatkowego, jeśli jest ono dostarczane, np. dla PMS, mikrobiologicznego próbnika powietrza i testera integralności rękawic. | M |  |
| **Kwalifikacja projektu – DQ** | | | |
| URS-3.1.9.58 | Kwalifikacja projektu zostanie przeprowadzona przez DOSTAWCĘ. DOSTAWCA dostarczy wszystkie wymagane do tego celu dokumenty zatwierdzone przez KLIENTA. | M |  |
| URS-3.1.9.59 | W celu zidentyfikowania krytycznych elementów systemu/urządzeń DOSTAWCA przeprowadza ocenę krytyczności elementów (CCA), która musi zostać zatwierdzona przez KLIENTA. Na podstawie zatwierdzonego CCA DOSTAWCA przeprowadzi analizę ryzyka (RA). | M |  |
| URS-3.1.9.60 | Analiza ryzyka powinna określać poziom ryzyka związanego z każdym elementem i funkcją urządzenia/systemu i powinna stanowić podstawę zakresu testów kwalifikacyjnych. Zarówno działania CCA, jak i RA należy wykonać przed DQ na etapie projektowania. | M |  |
| URS-3.1.9.61 | DOSTAWCA powinien przygotować kwalifikację DQ, która wykazuje, że urządzenie spełnia wymagania GMP i wymagania użytkownika (URS), w oparciu o własną dokumentację. Kolejna kwalifikacja powinna zostać zaakceptowana przez KLIENTA. Raport DQ powinien być dostępny podczas testów FAT. | M |  |
| **Test kwalifikacji instalacji – IQ** | | | |
| URS-3.1.9.62 | DOSTAWCA jest odpowiedzialny za przeprowadzenie kwalifikacji instalacji (IQ) pod nadzorem KLIENTA. | M |  |
| URS-3.1.9.63 | Wymagane jest uzyskanie kwalifikacji opartej na funkcjonalnej analizie ryzyka, która powinna obejmować co najmniej:   * Weryfikację dokumentacji powykonawczej (np. schematy P&ID, plany rozmieszczenia itp.) * Weryfikację dokumentacji technicznej (np. arkusze danych, deklaracje, licencje, specyfikacje techniczne wymagane do IQ / OQ) * Rysunki, wykazy i przegląd schematów P&ID * Weryfikację mediów * Weryfikację certyfikatów kalibracji producenta instrumentów krytycznych * Weryfikację kalibracji sprzętu testowego * Weryfikację poprawności instalacji w stosunku do zatwierdzonej dokumentacji.   W przypadku systemu komputerowego:   * Weryfikację dokumentacji powykonawczej (specyfikacja funkcjonalna, specyfikacja projektowa i konfiguracyjna, HDS/SDS) * Weryfikację instalacji sprzętu/oprogramowania * Weryfikację wizualizacji (HMI / SCADA) * Weryfikację danych wejściowych/wyjściowych * CFR 21 część 11 i załącznik 11 do weryfikacji zgodności z GMP * Test zasilania * Weryfikację alarmu * Kontrolę poziomu dostępu / weryfikację bezpieczeństwa * Testowanie ścieżki audytu * Weryfikację procedury tworzenia kopii zapasowych i odzyskiwania danych * Weryfikację funkcjonalności interfejsu HMI/ekranu * Raportowanie (w tym wydruki) * Archiwizację / Trendy * Bezpieczeństwo danych * Test awarii zasilania / Test zatrzymania awaryjnego. | M |  |
| URS-3.1.9.64 | W przypadku niepowodzenia testy zostaną powtórzone przez DOSTAWCĘ, a wszelkie koszty spowodowane przedłużeniem IQ pokryje DOSTAWCA. | M |  |
| URS-3.1.9.65 | DOSTAWCA sporządzi również raport IQ po zakończeniu IQ, zaakceptowany przez KLIENTA, zawierający informację, że można rozpocząć kwalifikację OQ, i zobowiązuje się do usunięcia wszelkich odchyleń stwierdzonych podczas wykonywania IQ. | M |  |
| URS-3.1.9.66 | Pozytywny wynik IQ jest warunkiem koniecznym do uzyskania kwalifikacji operacyjnej (OQ). | M |  |
| **Test kwalifikacji operacyjnej – OQ** | | | |
| URS-3.1.9.67 | DOSTAWCA jest odpowiedzialny za przeprowadzenie kwalifikacji operacyjnej (OQ) pod nadzorem KLIENTA. | M |  |
| URS-3.1.9.68 | DOSTAWCA przedstawi koncepcję planu OQ, który zostanie zweryfikowany (w razie potrzeby zmodyfikowany) i zatwierdzony przez KLIENTA przed wykonaniem OQ. Testy IQ i OQ powinny opierać się na analizie ryzyka (ocenie ryzyka funkcjonalnego). DOSTAWCA jest odpowiedzialny za wykonanie testów OQ zgodnie z harmonogramem. | M |  |
| URS-3.1.9.69 | W przypadku niepowodzenia testy zostaną powtórzone przez DOSTAWCĘ, a wszelkie koszty spowodowane przedłużeniem OQ pokryje DOSTAWCA. | M |  |
| URS-3.1.9.70 | Obsługa sprzętu podczas OQ powinna być wykonywana przez DOSTAWCĘ i stanowi część ZAKRESU DOSTAWY. | M |  |
| URS-3.1.9.71 | Wszystkie niezbędne surowce i materiały pomocnicze zostaną dostarczone przez KLIENTA. | M |  |
| URS-3.1.9.72 | DOSTAWCA jest odpowiedzialny za wykonanie IQ/OQ dla PMS, testera integralności rękawic i mikrobiologicznego próbnika powietrza pod nadzorem KLIENTA. | M |  |
| URS-3.1.9.73 | DOSTAWCA zapewni odpowiednie szkolenia dla operatorów i konserwatorów zatrudnionych przez firmę Bioceltix. Szkolenie będzie obejmowało instruktaż personelu obsługującego w zakresie prawidłowej obsługi sprzętu, a personel techniczny zapozna się z konserwacją, regulacją, kalibracją przyrządów oraz diagnostyką i naprawą sprzętu. | M |  |
| **3.1.10. Przepisy i normy** | | | |
| URS-3.1.10.01 | Podstawowe wymagania dotyczące produktów leczniczych:   * EU GMP Tom 4 – Wytyczne GMP, część 1:   Rozdział 3 (Pomieszczenia i wyposażenie)  Rozdział 5 (Produkcja)  Rozdział 6 (Kontrola jakości)   * EU GMP Tom 4 – Wytyczne GMP, załącznik:   Załącznik 1 (Produkcja sterylnych produktów leczniczych)  Załącznik 2 (Wytwarzanie produktów leczniczych stosowanych u ludzi) | M |  |
| URS-3.1.10.02 | FDA GMP 21 CFR części 11, 210, 211 i część 600 | M |  |
| URS-3.1.10.03 | Zgodność z normami CE:  Zgodnie z dyrektywami Unii Europejskiej. | M |  |
| URS-3.1.10.04 | Podstawowe wytyczne ISPE dotyczące inżynierii farmaceutycznej:   * Tom 3 (Sterylne zakłady produkcyjne), * Tom 6 (Zakłady produkcji biofarmaceutyków). | M |  |
| **3.1.11. Projekt techniczny** | | | |
| URS-3.1.11.01 | System ma być przeznaczony do napełniania, zamykania i zakręcania wstępnie wysterylizowanych fiolek, które muszą pasować do układu obiektu (patrz załącznik 01). | M |  |
| URS-3.1.11.02 | Projekt i konstrukcja powinny być zgodne ze sprawdzonymi standardami DOSTAWCY dla warunków przemysłu farmaceutycznego i powinny uwzględniać cechy konstrukcyjne oraz wymagania materiałowe wskazane w niniejszym dokumencie. | M |  |
| URS-3.1.11.03 | Linia do napełniania powinna działać jako w pełni zautomatyzowana maszyna, która powinna pasować do układu pomieszczenia – patrz załącznik 01. | M |  |
| URS-3.1.11.04 | Maszyna będzie pełnić następujące funkcje:   * Rozpakowywanie pojemników i transportowanie ich do obszaru sterylnego. * NTT i otwieranie wstępnie wysterylizowanych opakowań (fiolek) * Napełnianie (fiolki) * Ważenie przed i po z możliwością wykonania 0-100% IPC * Zamykanie (zakręcanie i zaciskanie) * System monitorowania cząstek * Mikrobiologiczny próbniki powietrza – metoda objętościowa * Tester integralności rękawic * Taśma przenośnika wyjściowego z maszyny, przechodząca przez ścianę pomieszczenia czystego w celu dalszej obróbki. | M |  |
| URS-3.1.11.05 | Nie powinno dochodzić do kontaktu szkła ze szkłem lub powinien on być ograniczony do minimum. | M |  |
| URS-3.1.11.06 | Należy unikać uszkodzeń i wad szkła podczas transportu na całej linii. Należy zapewnić, aby podczas produkcji liczba upuszczonych lub stłuczonych fiolek nie przekraczała 0,1%. Materiały opakowaniowe muszą być nieuszkodzone. | M |  |
| URS-3.1.11.07 | Należy rozważyć możliwość napełniania różnymi produktami. Zastosowana technologia powinna zapewniać maksymalną elastyczność i minimalizować ryzyko zanieczyszczenia krzyżowego między różnymi produktami. | M |  |
| URS-3.1.11.08 | Szybka i prosta zmiana rozmiaru formatu części przy niewielkim lub zerowym zapotrzebowaniu na narzędzia podczas montażu/demontażu. | M |  |
| URS-3.1.11.09 | Dostępność wszystkich obszarów wymagających regularnego czyszczenia, obsługi, serwisowania lub konserwacji. | M |  |
| URS-3.1.11.10 | Bariera fizyczna dla całej linii. Aby zapewnić aseptyczną produkcję bez zanieczyszczeń, wymagane są systemy Open RABS lub inne odpowiednie środki. Bariera fizyczna (systemy Open RABS) musi składać się z: | M |  |
| URS-3.1.11.11 | Cały proces widoczny przez okna/drzwi systemu Open RABS | M |  |
| URS-3.1.11.12 | Otwarte systemy RABS powinny mieć odpowiednią liczbę drzwi, które umożliwiają wykonywanie czynności związanych z procesem, zmianą formatu, kwalifikacją, czyszczeniem i konserwacją, w tym łatwy dostęp w celu wymiany filtra. | M |  |
| URS-3.1.11.13 | Drzwi oRABS muszą być wyposażone w system blokady i alarmu, w tym w bezpieczną wiązkę świetlną do kontroli wejścia operatora do urządzenia oRABS przez rękawice. | M |  |
| URS-3.1.11.14 | System oRABS powinien umożliwiać zamontowanie rękawic (jedno- lub dwuwarstwowych), zapewniających dostęp do wszystkich obszarów urządzenia. | M |  |
| URS-3.1.11.15 | Rozmieszczenie sprzętu w urządzeniu powinno zapewniać odpowiednią przestrzeń do przechowywania materiałów eksploatacyjnych, takich jak płytki osadowe, chusteczki niepozostawiające włókien, przeznaczone do tego celu narzędzia itp. Lub należy zaprojektować alternatywny system. | M |  |
| URS-3.1.11.16 | Proces usuwania worków musi być przeprowadzany pod urządzeniem LAF, aby zapewnić, że żadne zanieczyszczenia nie przedostaną się do obszaru napełniania podczas tego procesu. | M |  |
| URS-3.1.11.17 | Pierwsze wyjęcie worka należy wykonać w rękawiczkach. | M |  |
| URS-3.1.11.18 | Urządzenie do rozpakowywania zostanie zainstalowane w pomieszczeniu do przetwarzania fiolek (klasa D). | M |  |
| URS-3.1.11.19 | Maszyna zostanie zainstalowana w pomieszczeniu do napełniania (klasa B).  Warunki środowiskowe:   * Temperatura: 19°C ± 2°C * Wilgotność: 30 ÷ 60% * Wymiana powietrza min.: 44 | M |  |
| URS-3.1.11.20 | NTT i zdejmowanie pokrywy zostaną wykonane wewnątrz LAF (strefa A). | M |  |
| URS-3.1.11.21 | Obszar napełniania i zamykania musi znajdować się wewnątrz LAF (strefa A); chroniona jednostka musi być oddzielona od etapu zamykania, aby uniknąć zanieczyszczenia produktu cząstkami. | M |  |
| URS-3.1.11.22 | Zamykanie fiolek będzie odbywać się wewnątrz LAF (strefa A). | M |  |
| URS-3.1.11.23 | Przepływ powietrza między różnymi strefami musi być kontrolowany, aby zapewnić ochronę produktu w różnych strefach. | M |  |
| URS-3.1.11.24 | Prędkość LAF 0,45 +/- 20 % musi być dostarczana na wysokości roboczej (powinno się robić ciągłe pomiary / kontrolę prędkości). | M |  |
| URS-3.1.11.25 | Powinien być wykonywany pomiar na filtrach HEPA, aby wykazać spadek ciśnienia. | M |  |
| URS-3.1.11.26 | Pod LAF będzie znajdować się strefa sterylna – klasa A, środowisko ISO 5. | M |  |
| URS-3.1.11.27 | Maksymalna zawartość zanieczyszczeń (cząstek niezdolnych do życia) w 1 m3 wskazana poniżej (załącznik 1 do GMP UE i norma EN ISO 14644-1):  Klasa A: (w stanie spoczynku i podczas pracy)  ≥ 0,5 μm maksymalnie 3520 cząstek,  ≥ 5,0 μm maksymalnie 20 cząstek | M |  |
| URS-3.1.11.28 | Maksymalna zawartość zanieczyszczeń (żywych drobnoustrojów):  - Aktywne pobieranie próbek powietrza: brak wzrostu  - Pasywne pobieranie próbek powietrza: brak wzrostu (średnica płytki sedymentacyjnej 90 mm)  - Powierzchnie: brak wzrostu (średnica płytki 55 mm). | M |  |
| URS-3.1.11.29 | Wewnątrz komory LAF istnieje potrzeba stałego monitorowania cząstek i parametrów LAF w punktach krytycznych. Punkt pobrania próbek do monitorowania cząstek i pobierania próbek powietrza, liczba sond i lokalizacje zostaną określone po zakończeniu analizy ryzyka i zweryfikowane po wizycie w modelu. | M |  |
| URS-3.1.11.30 | Filtry: Filtr wstępny: Filtr drobnego pyłu Filtr główny: Filtr cząstek stałych, filtr HEPA, klasa filtra H14 zgodnie z normą EN1822, skuteczność filtracji 99,995%. Wlot powietrza LAF powinien być umieszczony na górze LAF. | M |  |
| URS-3.1.11.31 | Integralność filtra głównego – przepływ laminarny jest wyposażony w złącze Tri-Clamp do testów aerozolowych. | M |  |
| URS-3.1.11.32 | Test integralności rękawic należy przeprowadzić w warunkach LAF (klasa A). | M |  |
| URS-3.1.11.33 | Stopery powinny być przenoszone do miski stoperowej przez port RTP. Otwarcie portu powinno być wykonywane przy użyciu rękawiczek klasy A (zgodnie z LAF). | M |  |
| URS-3.1.11.34 | Nakrętki typu „flip off” powinny być przenoszone do pojemnika na nakrętki za pośrednictwem portu RTP. Otwarcie portu powinno być wykonywane przy użyciu rękawiczek klasy A (w warunkach LAF). | M |  |
| URS-3.1.11.35 | Podstawowe materiały opakowaniowe zostaną dostarczone do zakładu w następujący sposób:   * Fiolki – bez pirogenów i wstępnie sterylizowane (RTU) * Zatyczki – bez pirogenów i gotowe do sterylizacji (RTS) lub wstępnie sterylizowane (RTU) * Nakrętki typu flip off – gotowe do sterylizacji nakrętki (RTS) lub wstępnie wysterylizowane (RTU) | M |  |
| URS-3.1.11.36 | Zmiany formatu części lub montaż/demontaż powinny być wykonywane przy minimalnym ryzyku powstawania cząstek. | M |  |
| **Napełnianie fiolek:** | | | |
| URS-3.1.11.37 | Rozpakowywanie będzie odbywać się ręcznie – należy zaprojektować i wdrożyć system przenoszenia gotowych do użycia pojemników do maszyny w warunkach aseptycznych. | M |  |
| URS-3.1.11.38 | Projekt stacji paliwowej powinien ograniczać wpływ jednokierunkowego przepływu powietrza, aby uniknąć turbulencji podczas tankowania. | M |  |
| URS-3.1.11.39 | Pompa perystaltyczna gwarantująca dokładność niewielkiej objętości napełniania podczas całego procesu napełniania. Pompa powinna spełniać preferencje i standardy klienta. Ta pompa powinna być zalecana i dostarczana przez DOSTAWCĘ. | M |  |
| URS-3.1.11.40 | Wszystkie urządzenia niebędące częścią systemu SU, które mają kontakt z produktem, muszą nadawać się do sterylizacji w autoklawie. | M |  |
| **Zakręcanie i uszczelnianie fiolek** | | | |
| URS-3.1.11.41 | Należy dostarczyć zautomatyzowaną stację zamykającą do operacji zakręcania i uszczelniania fiolek. | M |  |
| URS-3.1.11.42 | Podczas procesu zamykania i zaciskania należy zminimalizować powstawanie cząstek. | M |  |
| URS-3.1.11.43 | System automatycznego odrzucania – niekompletne fiolki (bez zatyczki lub nakrętki) są automatycznie odrzucane na szynie odprowadzającej. Powinny one być rejestrowane i śledzone przez „Rejestr przesunięć” w celu prawidłowej weryfikacji odrzuconych elementów. Oddzielny czujnik potwierdzający odrzucenie. Wszystkie odrzucone pojemniki muszą być zbierane do pojemnika na odpady, zaprojektowanego tak, aby zapobiegać rozlaniu produktu lub zatrzymywać produkt w pojemniku w przypadku rozlania. | M |  |
| URS-3.1.11.44 | Rozdzielenie taśmy przenośnika w celu uniknięcia ryzyka zanieczyszczenia krzyżowego z klasy D do klasy B. | M |  |
| URS-3.1.11.45 | Maszyna powinna być wyposażona w dodatkowy ręczny system podnoszenia na wyjściu, służący do przenoszenia zestawów/tacek z napełnionymi fiolkami w pomieszczeniu napełniania (klasa B), który będzie używany w przypadku awarii taśmy przenośnika wyjściowego. | M |  |
| URS-3.1.11.46 | DOSTAWCA dostarcza dokładne wymagania dotyczące mediów (usług komunalnych) oraz specyfikację podłączenia. | M |  |
| URS-3.1.11.47 | Podłączenie maszyny do mediów (usług komunalnych) odbędzie się pod nadzorem DOSTAWCY. | M |  |
| URS-3.1.11.48 | System musi być wykonany z materiałów metalowych i niemetalowych, tak aby zminimalizować ryzyko utraty cząstek stałych w produkcie i w pomieszczeniu, w którym jest zainstalowany. | M |  |
| URS-3.1.11.49 | Wszystkie elementy mające bezpośredni kontakt z produktem lub podstawowymi materiałami opakowaniowymi są wykonane ze stali nierdzewnej AISI 316L. | M |  |
| URS-3.1.11.50 | W przypadku elementów stalowych, które nie mają kontaktu z produktem, znajdujących się w pomieszczeniu farmaceutycznym (elementy zewnętrzne, konstrukcje nośne itp.), dopuszcza się stosowanie stali AISI 304L lub odpowiedniej; wymagane jest matowe wykończenie, wszystkie pozostałe materiały inne niż stalowe powinny być zgodne ze standardami DOSTAWCY. | M |  |
| URS-3.1.11.51 | Chropowatość powierzchni styku produktu / pierwotnego opakowania Ra ≤ 0,6, elektropolerowane. | M |  |
| URS-3.1.11.52 | Współczynnik chropowatości powierzchni zewnętrznej Ra ≤ 1,6 µm, elektropolerowana. | M |  |
| URS-3.1.11.53 | Wymagane są uszczelki, środki uszczelniające i smary (H1) zatwierdzone do stosowania w produkcji farmaceutycznej w przypadku części mających kontakt z produktem, wraz z certyfikatem FDA. | M |  |
| URS-3.1.11.54 | Materiał niemetalowy musi być odporny na temperaturę roboczą systemu, a także na rozpuszczalniki, detergenty i środki dezynfekujące stosowane zwykle w cyklu produkcyjnym. | M |  |
| URS-3.1.11.55 | W przypadku wszystkich materiałów użytych do budowy maszyn należy dostarczyć certyfikaty materiałowe i higieniczne oraz dołączyć je do dokumentacji dotyczącej części mających kontakt z produktem i materiałów opakowaniowych pierwotnych. | M |  |
| URS-3.1.11.56 | Wszystkie elementy wykonane z materiałów metalowych muszą posiadać certyfikat dla części mających kontakt z produktem i materiałów opakowaniowych pierwotnych, który gwarantuje identyfikowalność. | M |  |
| URS-3.1.11.57 | Wszystkie używane tworzywa sztuczne / termoplastyczne muszą posiadać certyfikat potwierdzający zgodność z wymogami FDA 21 CFR.177 dotyczącymi części mających kontakt z produktem i materiałów opakowań pierwotnych. | M |  |
| URS-3.1.11.58 | Wszystkie zastosowane materiały nie mogą uwalniać cząstek ani włókien, które mogłyby zanieczyścić produkt. | M |  |
| URS-3.1.11.59 | Źródło zasilania: 200–240 V AC 50/60 Hz + PE maks. 20 A | M |  |
| URS-3.1.11.60 | Kompatybilność pojemników – fiolki plastikowe i szklane. | M |  |
| URS-3.1.11.61 | Brak fiolki – czujnik braku napełnienia | M |  |
| URS-3.1.11.62 | Maszyna do napełniania musi działać w zamkniętym środowisku RABS. | M |  |
| URS-3.1.11.63 | Preferowana funkcja CIP/SIP (czyszczenie na miejscu/sterylizacja na miejscu). | O |  |
| URS-3.1.11.64 | Wyposażenie w filtr HEPA (jednokierunkowy przepływ powietrza klasy A) | M |  |
| URS-3.1.11.65 | Nieniszcząca, statystyczna weryfikacja masy w trakcie procesu w celu zapewnienia dokładności dawki. | M |  |
| URS-3.1.11.66 | Przepływ liniowy fiolki | M |  |
| **3.1.12. Lista dostawy** | | | |
| URS-3.1.12.01 | Gwarancja: co najmniej 2 lata. | M |  |
| URS-3.1.12.02 | Dostawa części zamiennych (części produkowanych przez dostawcę) musi być zagwarantowana przez co najmniej 7 lat od momentu instalacji sprzętu. | M |  |
| URS-3.1.12.03 | Wsparcie techniczne od dostawcy, jeśli maszyna do napełniania/wykańczania zainstalowana w systemie ograniczonego dostępu lub jej części są uszkodzone, musi być zapewnione w ciągu 48 godzin. | M |  |
| URS-3.1.12.04 | W przypadku awarii dostawca musi zapewnić doradztwo techniczne i pomoc w okresie gwarancyjnym i po jego upływie. | M |  |
| **3.1.13. Wymagania dotyczące wydajności** | | | |
| URS-3.1.13.01 | Maszyna do napełniania rozlewa zawiesinę komórek macierzystych, dostarczaną w workach SU, do fiolek 2R. | M |  |
| URS-3.1.13.02 | Początkowa wielkość partii wyniesie 1000 fiolek, a docelowa 3000 fiolek. | M |  |
| URS-3.1.13.03 | Musi być w stanie napełnić 1,11 ml produktami o objętości od 1,10 do 1,12 ml. Sekcja napełniania i zamykania musi mieć co najmniej 2 stanowiska. | M |  |
| URS-3.1.13.04 | Dokładność napełniania ±1% | M |  |
| URS-3.1.13.05 | Zainstalowany typ pompy – pompa perystaltyczna z jednorazowymi rurkami. | M |  |
| URS-3.1.13.06 | Podczas procesu napełniania będą używane elementy jednorazowego użytku (rurki i dysze). | M |  |
| URS-3.1.13.07 | Linia napełniania musi być wyposażona w system recyrkulacji, aby zapobiec sedymentacji zawiesiny. | M |  |
| URS-3.1.13.08 | Rozmiar fiolki: 2R. Szklane i plastikowe fiolki. | M |  |
| URS-3.1.13.09 | Linia napełniania musi być zaprojektowana tak, aby umożliwić przyszłą kompatybilność z fiolkami 4R do 10R. | O |  |
| URS-3.1.13.10 | Minimalna wydajność produkcyjna 50 sztuk na minutę | M |  |

# **Definicje i skróty**

0C – stopień Celsjusza

CE – zgodność z normami europejskimi

DQ – Kwalifikacja projektu

UE – Unia Europejska

EMS – System monitorowania środowiska

FDA – Agencja ds. Żywności i Leków

FAT – Test akceptacji czynnika

GMP – Dobra praktyka wytwarzania

GIT – tester integralności rękawic

Hz – Hertz

HMI – interfejs człowiek-maszyna

IQ – kwalifikacja instalacji

K - Kelwin

L – litr

Min - minuta

mm – milimetr

mL – mililitr

Nd. – Nie dotyczy

PLC – Programowalny sterownik logiczny

PMS – System monitorowania cząstek

SAT – Test odbiorczy w obiekcie

SCADA – Nadzór, kontrola i gromadzenie danych

RABS – System barier ograniczających dostęp

OQ – Kwalifikacja operacyjna

URS – Specyfikacja wymagań użytkownika

V – Wolt