



EP Rožnov, a.s.

Boženy Němcové 1720, 756 61 Rožnov pod Radhoštěm

tel.: +420 571 664 111 e-mail: ep@eproznov.cz www.eproznov.cz

ZAKÁZKA

Úpravy pavilonu C03 v Univerzitním kampusu Bohunice

INVESTOR

Masarykova univerzita

MÍSTO STAVBY

Brno

OBJEKT

D.1 Dokumentace stavebního nebo inženýrského objektu
D.1.1 Národní plán obnovy (NPO)
D.1.2 Operační program Jan Ámos Komenský (OP JAK)

ZPRACOVAL

Ing. Pavel Říha

Č. ZAKÁZKY

K23051016

KONTRLOVAL

Ing. Petr Zeman

DATUM

XX/2023

SCHVÁLIL - HIP

Ing. Ladislav Drozd

STUPEŇ

DPS

OZNAČENÍ

23051S6-05

FORMÁT

3A4

REVIZE/DATUM

POPIS

VYPRACOVAL

VALIDAČNÍ KONCEPT

Podpisem tohoto dokumentu schvalovatelé potvrzují, že se seznámili s obsahem dokumentu a schvalují jeho obsah.

By signing this document, the Approvers acknowledge that they have read the contents of this document and approve its contents.

Obsah

1	Účel dokumentu.....	3
2	Validační koncept systémů MaR v C03.....	3
2.1	Validační metodika	3
2.2	Přístup k validaci.....	4
2.3	URS: Specifikace uživatelských požadavků	4
2.4	VP: Validační plán	4
2.5	Hodnocení systémů	5
2.6	Projektová dokumentace	5
2.7	DQ: Kvalifikace návrhu	6
2.8	HW FAT.....	6
2.9	Školení	6
2.10	Uživatelská dokumentace	6
2.11	IQ: Instalační kvalifikace	6
2.12	OQ: Operační kvalifikace	7
2.13	PQ: Procesní kvalifikace	87
2.14	RTM: Traceability Matrix	8
2.15	VSR: Souhrnná validační zpráva	8
4	Glosář	9
5	Seznam příloh	9

Historie dokumentu

Ver.	Změnil	Nahrazuje verzi	Změnové řízení	Komentář	Platnost od
1	RiP	N/A	N/A	První verze nového dokumentu.	15.12.2023
2	RiP	1	N/A	Zpracovány připomínky investora (MUNI).	23.02.2024

1 ÚČEL DOKUMENTU

Účelem tohoto dokumentu je popsat **Validační koncept**, zahrnující validační činnosti, které musejí být v rámci řešení MaR projektu „Rekonstrukce pavilonu C03“ v MUNI vykonány vzhledem k požadavkům EU GMP na provoz počítačových systémů v regulovaném GMP prostředí výroby léčivých látek, resp. léčivých přípravků.

Tento dokument navazuje na Technickou zprávu, dokument [6], a specifikuje rozsah a obsah validačních činností pro jednotlivé technologické celky projektu MaR:

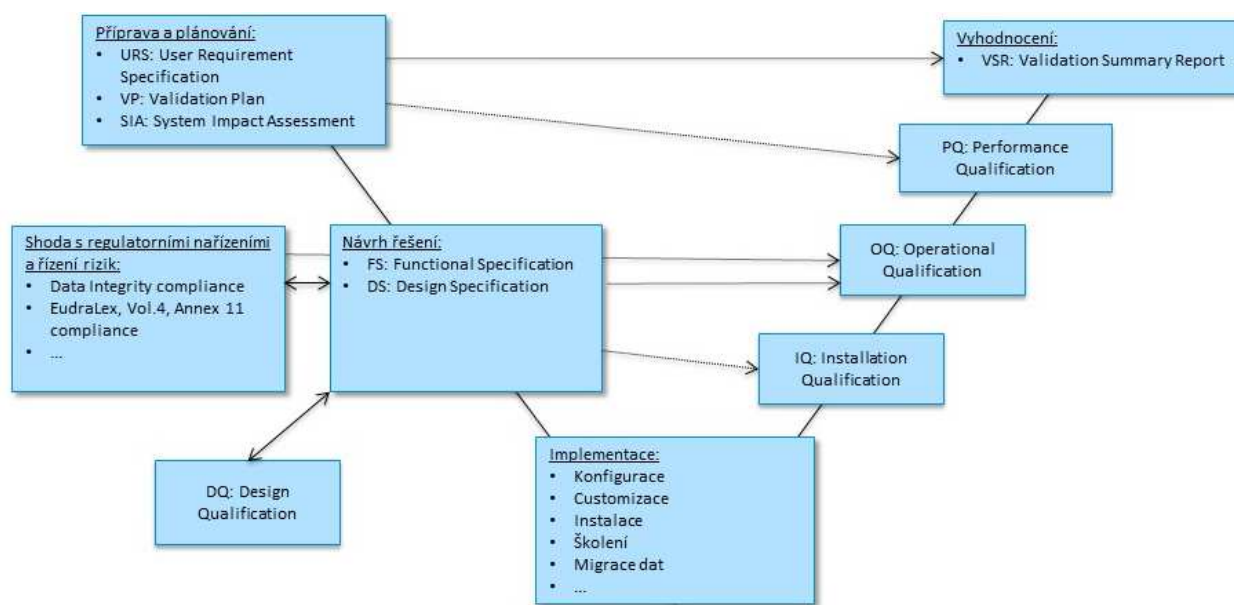
- MaR HVAC,
- Monitoring čistých prostor,
- Monitoring technologických zařízení.

2 VALIDAČNÍ KONCEPT SYSTÉMŮ MAR V C03

2.1 Validační metodika

Validace systémů MaR C03 bude provedena podle metodiky, postavené na přístupu „A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems“, zakotveném organizací ISPE v doporučení GAMP 5, dokument [1].

Rozsah a návaznosti jednotlivých činností validační procedury ukazuje rozšířený V-model na Obr. 1.



Obr. 1. V-model validačního procesu

Význam zkratk jednotlivých činností V-modelu je následující:

- URS: Specifikace uživatelských požadavků (User Requirement Specification)
Přehled požadavků uživatele na funkce, provoz, HW, prostředí a další aspekty systému.
- VP: Validační plán (Validation Plan)
Řídící plán projektu a validace.
- SIA: Systém Impact Assessment
Úvodní hodnocení dopadu systému na procesy kvality a stanovení jeho relevance z pohledu GxP.
- FS – Funkční specifikace (Functional Specification)
Popis funkcí systému.
- DS – Specifikace návrhu (Design Specification)
Popis návrhu realizace systému.

- IQ – Instalační kvalifikace (Installation Qualification)
Ověření správnosti instalace systému.
- OQ – Operační kvalifikace (Operational Qualification)
Ověření správnosti funkce a konfigurace systému.
- PQ – Procesní kvalifikace (Performance Qualification)
Ověření, že systém splňuje definované požadavky v reálném provozu, jako integrální součást procesu.
- VSR – Souhrnná validační zpráva (Validation Summary Report)
Souhrnná validační zpráva projektu jako celku.

Věcná náplň jednotlivých činností typicky koresponduje se standardy uvedenými v GAMP 5, dokument [1], a je více popsána v následujících kapitolách 2.3 až 2.15.

Jednotlivé technologické celky, uvedené v kap. 1, jsou vnímány jako tři nezávislé systémy, které budou mít každý svoji vlastní validační proceduru. Tyto procedury budou zákazníkem zastřešeny jedním hlavním řídicím plánem – Master Validation Plan (MVP) – a vyhodnoceny jednou společnou zprávou – Master Validation Report (MVR).

2.2 Přístup k validaci

Realizace validační procedury každého systému je úkolem jeho dodavatele (není-li v dalším popisu uvedeno jinak), nicméně validace představuje kooperativní proces, na němž se musejí aktivně podílet jak zástupci dodavatele, tak i pracovníci MUNI.

Na úvod projektu bude nominován validační tým, jehož úkolem bude plánování, příprava, realizace a zpracování všech požadovaných validačních činností a dokumentů. Při sestavování týmu, zejména u klíčových členů, by měl být brán ohled na případnou zastupitelnost.

Validační tým, včetně definice rolí a odpovědností jednotlivých členů, bude specifikován ve Validačním plánu.

Při tvorbě všech validačních dokumentů by měly být dodržovány zásady Správné dokumentační praxe.

2.3 URS: Specifikace uživatelských požadavků

MUNI připravila výchozí dokument URS: Specifikace uživatelských požadavků, dokument [7]. v následujícím rozsahu:

- Obecné požadavky na systém,
- Požadavky na instrumentaci,
- Seznam zařízení, která budou připojena do centrálního monitoringu, včetně monitorovaných parametrů.

Tento dokument posloužil jako výchozí podklad pro zpracování zadávací dokumentace řešení realizace MaR na C03.

Předpokládá se, že URS bude ještě dále rozvíjeno a jednotlivé požadavky více konkretizovány.

2.4 VP: Validační plán

Validační plán představuje základní řídicí dokument z pohledu organizace projektu a souvisejících validačních činností.

Dokument by měl obsahovat následující části / kapitoly:

- Popis náplně projektu
- Plán projektu
 - Validační tým, role a odpovědnosti
 - Hlavní organizační procedury
 - Rámcový harmonogram
 - Organizace řešení rozhraní systému (spolupráce s dalšími případnými dodavateli)

- Plán kvality
 - Požadavky na jištění jakosti (EU GMP, zákazníka)
 - Popis systému jakosti dodavatele
 - Detailní popis konceptu validace
- Akceptační kritéria

VP by měl obsahovat primárně validační činnosti dodavatele, ale též i související validační činnosti zákazníka.

VP by měl zpracovat dodavatel za úzké spolupráce MUNI. VP bude dále verifikován a schválen ze strany MUNI. Schválení VP ze strany MUNI je podmínkou pro zahájení implementace systému.

2.5 Hodnocení systémů

Dodavatel systémů by měl vypracovat zhodnocení jednotlivých systémů z pohledu:

- **GxP relevance**
Dokumentované úvodní hodnocení potenciálního dopadu systému na procesy jakosti společnosti MUNI, související s výrobou léčiv, s primárním přihlédnutím k vlivu systému na kvalitu produktu/služeb a sekundárně na bezpečnost koncového pacienta.
Bude-li systém vyhodnocen jako GxP relevantní, což je očekáváno, bude na něj aplikován zde uvedený validační proces v souladu s požadavky EU GMP.
Zhodnocení GxP relevance by mělo být provedeno na samém počátku validačního procesu, optimálně ihned, po reálném zahájení projektu jako takového.
- **Shody s Eudralex vol.4, Annex 11**
Cílem tohoto hodnocení je dokumentované stanovení, že počítačový systém v dané implementaci je ve shodě s legislativním nařízením EudraLex 4, Annex 11, dle referenčního dokumentu [2]. V případě zjištění neshody s požadavky by měla být následně provedena analýza potenciálních rizik dopadu dílčích neshod na procesy jakosti společnosti MUNI a dle potřeby definována příslušná nápravná opatření na jejich zmírnění.
Hodnocení shody systému s Eudralex, vol.4, Annex 11 by mělo být provedeno ve fázi detailní specifikace návrhu systému, resp. v rané fázi implementace, aby bylo následně dost času na implementaci případných nápravných opatření.
- **Shody s principy Data Integrity**
Cílem tohoto hodnocení je dokumentované stanovení, že počítačový systém v dané implementaci je ve shodě s principy a požadavky Data Integrity (ALCOA++), dle referenčních dokumentů [2] až [5]. V případě zjištění neshody s požadavky by měla být následně provedena analýza potenciálních rizik dopadu dílčích neshod na procesy jakosti MUNI a dle potřeby definována příslušná nápravná opatření na jejich zmírnění.
Hodnocení shody systému s principy Data Integrity by mělo být provedeno ve fázi detailní specifikace návrhu systému, resp. v rané fázi implementace, aby bylo následně dost času na implementaci případných nápravných opatření.

2.6 Projektová dokumentace

Dodavatel by měl vypracovat ještě před zahájením implementace, pro každý jednotlivý systém, následující projektovou dokumentaci:

- Funkční specifikace (FS),
- Specifikace návrhu (DS) pro jednotlivé funkční celky MaR (včetně specifikací zařízení).

Projektová dokumentace bude předmětem procesu Kvalifikace návrhu, viz kap. 2.7, a po schválení ze strany MUNI poslouží jako jednoznačný podklad pro vlastní implementaci.

Projektová dokumentace by měla být, po ukončení implementace každého systému (před zahájením kvalifikací), aktualizovaná (zpracování všech případných implementačních změn) do podoby dokumentace skutečného stavu (AsBuilt), která bude představovat referenční podklad pro provedení kvalifikací IQ a OQ.

V případě výskytu dalších změn během kvalifikací, musí být dokumentace skutečného stavu znovu revidována po jejich zpracování.

Detailní přehled projektové dokumentace bude uveden ve VP.

2.7 DQ: Kvalifikace návrhu

Po vypracování projektové dokumentace dodavatelem, v rozsahu dle kap.2.6, bude validačním týmem provedena Kvalifikace návrhu v rozsahu:

- Ověření existence, úplnosti, kompletnosti a dostupnosti všech projektových dokumentů.
- Ověření obsahu FS / DS vzhledem k URS s cílem potvrzení, že všechny uživatelské požadavky dodavatel v projektové dokumentaci zohlednil. Výstupy z tohoto ověření by měly být současně použitelné jako základ pro dále zpracovávanou Traceability matrix, viz kap.2.14.

Výstupem DQ bude Zpráva z kvalifikace návrhu, kterou zpracuje dodavatel a schválí MUNI.

Podrobnější popis DQ bude uveden ve VP.

Úspěšné provedení DQ je podmínkou pro zahájení vlastní implementace.

2.8 HW FAT

Dodavatel by měl pro každý systém provést interní HW FAT v rámcovém rozsahu:

- Kontrola kusovníku vůči schválené dokumentaci,
- Kontrola zapojení vůči schválené dokumentaci,
- Kontrola správné funkce všech zařízení,
- Vizuální kontrola náležitostí, jako jsou popisy přístrojů, popisy žil atp.

Zástupci MUNI se mohou HW FAT zúčastnit.

Výstupem HW FAT by měla být souhrnná Zpráva z HW FAT, která by shrnovala jednotlivé provedené testy, a dále by mělo být dodavatelem vystaveno Prohlášení o shodě dle §14 odst. 1 zákona č.

90/2016 Sb. pro každý jednotlivý rozváděč, případně Protokol o zkoušce pro rozváděče, na které se daný zákon nevztahuje (typicky rozváděče <75VDC / 50VAC). Podrobnější popis HW FAT by měl být uveden ve VP. Úspěšné provedení HW FAT je podmínkou pro zahájení IQ.

2.9 Školení

Dodavatel by měl poskytnout MUNI všechna nezbytná školení nutná pro správné užívání a správu systémů. Podrobnější popis školení bude uveden ve VP.

Preferovaná forma školení je osobní, v místě MUNI, nicméně, dle okolností, může být akceptována i on-line forma přes aplikaci Microsoft Teams. Termíny školení budou dohodnuty operativně v souladu se schváleným harmonogramem projektu. Školení by měla být dokumentována příslušnými prezenčními listinami obsahujícími náplň školení, seznam účastníků včetně podpisů a jméno lektora včetně podpisu.

2.10 Uživatelská dokumentace

Dodavatel by měl vypracovat uživatelskou dokumentaci pro každý jednotlivý systém, v následujícím rámcovém rozsahu:

- Údajové listy instrumentace,
- Technická zpráva,
- Obvodová schémata,
- Předpis pro správnou montáž instrumentace,
- Seznam vstupů/výstupů,
- Seznam komunikací, IP adres,
- Operátorské manuály.

2.11 IQ: Instalační kvalifikace

Dodavatel by měl zpracovat dokument „Způsob instalace zařízení“, který bude popisovat správnou praxi při instalaci jednotlivých komponent a zařízení. Tento dokument může být vypracován jeden, společně pro všechny systémy. Dokument bude jedním z referenčních podkladů pro Protokol IQ.

Dodavatel by měl pro každý systém samostatně provést IQ v kontextu svých dodávek, v rámcovém rozsahu:

- Kontrola správnosti mechanické instalace, zejména montážní polohy, dotažení spojů, přítomnost těsnění atp. instrumentace,
- Uvedení do provozu rozváděčů (kontrola a zprovoznění napájení), kontrola a zprovoznění technologických komunikací ([Modbus](#), Profinet, Profibus atp.), kontrola mechanické instalace,
- Dostupnost a úplnost dokumentace.

Podrobnější popis IQ by měl být uveden ve VP. Detaily metodiky, kvalifikační tým, akceptační kritéria a jednotlivé testovací procedury by měly být definovány v dokumentu Protokol IQ. Výsledky IQ by měly být shrnuty ve Zprávě IQ. IQ realizuje dodavatel a schvaluje MUNI. Úspěšné provedení IQ je podmínkou pro zahájení OQ pro daný systém.

Poznámka:

Budou-li se v projektu vyskytovat dodávky třetích stran (stojící mimo rozsah dodávky MaR), balené jednotky a další komponenty, které by měly být nějakým způsobem integrovány do některého ze systémů, musejí být pro tyto celky provedeny IQ jednotlivými dodavateli. Tyto IQ musejí být deklarovány příslušnými zprávami v souladu s GAMP 5, dokument [1].

2.12 OQ: Operační kvalifikace

Dodavatel by měl pro každý systém samostatně provést OQ v kontextu svých dodávek v níže definovaném rámcovém rozsahu. OQ by měla být rozdělena na část FAT, během níž budou verifikovány funkce SW v prostorách dodavatele, a část SAT, která proběhne v místě produkčního provozu systému.

Do OQ SW FAT může být zahrnuto ověření všech dílčích SW funkcionalit, které nejsou ovlivněny koncovým prostředím, tedy např.:

- Kontrola standartních SW bloků (typicalů),
- Kontrola alarmů, jejich kompletnosti a rozsahu,
- Kontrola interlocků, jejich kompletnosti a rozsahu,
- Kontrola HW konfigurace a napojení datových bodů na IO,
- Kontrola obrazovek HMI,
- Simulované ověření funkcí SW MaR vzhledem k FS.

Zástupci MUNI se mohou SW FAT zúčastnit.

Rámcový rozsah OQ SAT testů:

- Přenos validovaného SW PLC ze simulovaného prostředí do produkčního prostředí,
- Příprava a zprovoznění SW PLC on-site,
- Funkční zkoušky instrumentace a zařízení on-site,
- Loopchecky,
- Komunikace PLC s balenými jednotkami (budou-li nějaké).

Podrobnější popis OQ by měl být uveden ve VP. Detaily metodiky, kvalifikační tým, akceptační kritéria a jednotlivé testovací procedury by měly být definovány v dokumentu Protokol OQ. Výsledky OQ by měly být shrnuty ve Zprávě OQ. OQ realizuje dodavatel a schvaluje MUNI. Úspěšné provedení OQ je podmínkou pro zahájení PQ pro daný systém.

Poznámka:

Budou-li se v projektu vyskytovat dodávky třetích stran (stojící mimo rozsah dodávky MaR), balené jednotky a další komponenty, které by měly být nějakým způsobem integrovány do některého ze systémů, musejí být pro tyto celky provedeny OQ jednotlivými dodavateli. Tyto OQ musejí být deklarovány příslušnými zprávami v souladu s GAMP 5, dokument [1].

2.13 PQ: Procesní kvalifikace

PQ pro systémy (technologické celky):

- MaR HVAC,
- Monitoring čistých prostor,

bude provedena jako součást komplexní PQ čistých prostor, která bude v kompetenci generálního dodavatele prostor. Dodavatel MaR bude při přípravě a realizaci této PQ aktivně spolupracovat.

Dodavatel MaR dále samostatně provede PQ systému Monitoring technologických zařízení.

Podrobnější popis PQ by měl být uveden ve VP. Detaily metodiky, kvalifikační tým, akceptační kritéria a jednotlivé testovací procedury by měly být definovány v dokumentu Protokol PQ. Výsledky PQ by měly být shrnuty ve Zprávě PQ.

2.14 RTM: Traceability Matrix

Dodavatel by měl zpracovat na závěr implementace každého systému (před zahájením kvalifikací) Matici trasovatelnosti uživatelských požadavků (RTM: Requirement Traceability Matrix), jejímž účelem bude demonstrovat, že každý požadavek zákazníka, uvedený v URS, byl dodavatelem zohledněn v projektové dokumentaci a následně bude příslušné otestován v některém stupni kvalifikace systému (IQ, OQ nebo PQ).

Po ukončení kvalifikací bude každá RTM revidovaná podle skutečného stavu.

2.15 VSR: Souhrnná validační zpráva

Po ukončení implementace a kvalifikace každého systému zpracuje dodavatel Souhrnnou validační zprávu (VSR: Validation Summary Report), jejímž účelem bude sumarizovat provedení všech projektových a validačních aktivit a dosažení cílů předepsaných ve Validačním plánu, včetně případných řízených změn a odchylek.

Schválená Souhrnná validační zpráva představuje pro daný systém potvrzení, že všechny předepsané činnosti byly provedeny, očekávané dokumenty vytvořeny a projektové cíle definované ve VP byly úspěšně naplněny, a současně propouští daný systém do předání MUNI.

3 SOUVISEJÍCÍ DOKUMENTY

V rámci této zprávy je odkazováno na následující referenční dokumenty:

- [1] GAMP5, Second Edition: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems, ISPE, 2022
- [2] EudraLex, Volume 4: Good Manufacturing Practice, Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 11: Computerized Systems, European Commission, 30.6.2011
- [3] Data Integrity Q&A, EMA, 2016
- [4] Guidance, Good Practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP/GDP Environments, PIC/S, 2021
- [5] Guidance for Industry, Data Integrity and Compliance With cGMP Q&A, FDA, 2018
- [6] 23051S6-01: Technická zpráva, EP Rožnov
- [7] URS 2302, Měření a regulace C03 (MaR), Ver.1, Farmakologický ústav LF MU

4 GLOSÁŘ

ALCOA	Akronym identifikující základní pravidla Data Integrity: Attributable, Legible, Contemporaneous, Original and Accurate.
ALCOA++	Akronym identifikující základní pravidla ALCOA, rozšířená o další: Complete, Consistent, Enduring, Available and Traceable.
CS	Specifikace konfigurace (Configuration Specification)
DS	Specifikace návrhu (Design Specification)
EU	Evropská unie (European Union)
FAT	Factory Acceptance Testing
FS	Funkční specifikace (Functional Specification)
GAMP	Good Automation Manufacturing Practices
GMP	Správná výrobní praxe (Good Manufacturing Practice)
GxP	Souhrnná zkratka zahrnující GMP: Good Manufacturing Practice, GDP: Good Distribution Practice, GCP: Good Clinical Practice a GLP: Good Laboratory Practice
HW	Hardware
IQ	Instalační kvalifikace (Installation Qualification)
ISPE	International Society for Pharmaceutical Engineering
MaR	Měření a regulace
MVP	Master Validation Plan
MVR	Master Validation Report
OQ	Operační kvalifikace (Operational Qualification)
PC	Personal Computer
PLC	Programmable Logic Controller
PQ	Procesní kvalifikace (Process nebo Performance Qualification)
PQS	Pharmaceutical Quality System
QPP	Quality and Project Plan
RTM	Matice trasovatelnosti požadavků (Requirement Traceability Matrix)
SAT	Site Acceptance Testing
SCADA	Supervisory Control And Data Acquisition
SOP	Standardní operační procedura (Standard Operational Procedure)
SW	Software
URS	Specifikace uživatelských požadavků (User Requirement Specification)
VP	Validační plán (Validation plan)
VSR	Souhrnná validační zpráva (Validation Summary Report)

5 SEZNAM PŘÍLOH

Dokument neobsahuje přílohy.