

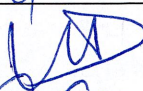
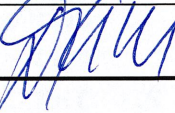


Název dokumentu: **Měření a regulace C03 (MaR)**

	Jméno	Funkce	Datum	Podpis
Zpracoval	Lucie Flajšarová	Vedoucí QA, QP	09.10.2023	
Ověřil	Kateřina Černá Pilátová	Vedoucí výroby	10-10-2023	
	Lenka Zdražilová Dubská	Vedoucí QC	10-10-2023	
Schválil	Dalibor Valík	Vedoucí ACIU	10-10-2023	

0. OBSAH A SEZNAM PŘÍLOH, OBRÁZKŮ A TABULEK**0.1. Obsah**

0. OBSAH A SEZNAM PŘÍLOH, OBRÁZKŮ A TABULEK	1
0.1. Obsah	1
1. HISTORIE DOKUMENTU	2
2. ÚČEL	2
3. DEFINICE POJMŮ A ZKRATEK	3
3.1. Zkratky	3
4. ÚVOD	3
4.1. Stručný popis výroby	3
4.2. Další plánované výrobní postupy a činnosti	3
4.3. Obecné podmínky a požadavky	4
4.4. Legislativní podklady	4
4.5. Procesní informace a požadavky	4
5. ŘÍZENÍ VZT	4
5.1. Řídicí systém	4
5.2. Popis systému	4
6. POŽADAVKY NA ŘÍDICÍ, MONITOROVACÍ A ARCHIVAČNÍ SYSTÉM	5
6.1. HW prvky a vybavení	5
6.2. SW prvky a vybavení	5
6.3. Zadávané parametry	5
6.4. Rozsah	6
6.5. Měřené veličiny a parametry	6

6.6.	Trendy	6
6.7.	Protokoly	6
6.8.	Alarmy	7
6.9.	Události v systému (audit trail).....	7
6.10.	Data	7
6.10.1.	Historická data	7
6.10.2.	Zabezpečení dat	8
6.10.3.	Kapacita systému z hlediska ukládání dat.....	8
6.11.	Uživatelské rozhraní pro práci se systémem.....	8
6.11.1.	Přístupová práva.....	8
6.11.2.	Obrazovky	9
6.11.3.	Tiskárny	9
6.12.	Součinnost s ostatními systémy	9
6.13.	Napájení systému.....	10
7.	ŽIVOTNÍ CYKLUS SYSTÉMU	10
7.1.	Požadavky na dodavatele systému.....	10
7.2.	Požadavky na realizaci systému.....	10
7.3.	Požadavky na kalibrace	10
7.4.	Požadavky na dokumentaci k systému.....	10
7.5.	Validace	11
7.6.	Školení	11
8.	POŽADAVKY NA JEDNOTLIVÉ SENZORY	11
9.	SOUVISEJÍCÍ DOKUMENTACE	11
10.	PŘÍLOHY	11

1. HISTORIE DOKUMENTU

Verze č.	Popis změny	Datum
1.	Vznik dokumentu	10. 10. 2023

2. ÚČEL

Tato uživatelská specifikace byla vytvořena jako souhrn základních požadavků na funkci části systému MaR, který je tvořen z řídicího, archivačního a monitorovacího systému (dále jen systém) rekonstruovaného Pavilonu C03.

Systém má zajišťovat kontinuální řízení, zaznamenávání, archivaci a zpracování dat z řízení systému vzduchotechniky Pavilonu C03 s tím, aby tento systém byl realizován a validován dle doporučení FDA par. 21 CFR část 11 a GAMP5.

Konkrétní požadavek nemusí být zatím plně definován a požadavky budou detailněji konkretizovány a vypracovány během následujících fází projektu. Počáteční URS bude nadále aktualizována, jakmile budou dostupné informace.

3. DEFINICE POJMŮ A ZKRATEK

3.1. Zkratky

ACIU	- Advanced Cell Immunotherapy Unit
BVP	- biotechnologická výroba proteinů
ČP	- čisté prostory
DB	- dendritické buňky
EBR	- electronic batch record
EPS	- elektrická požární signalizace
FÚ LF MU	- Farmakologický ústav, Lékařská fakulta Masarykovy Univerzity
GT	- genová terapie
(H)LP	- (hodnocený) léčivý přípravek
HVAC	- heating ventilation air condition
HW	- hardware
MB	- mikrobiologický
MSC	- mezenchymální kmenové buňky
QC	- kontrola kvality (quality control)
SVP (GMP)	- správná výrobní praxe (good manufacturing practice)
RH	- relativní vlhkost
SBT	- somatobuněčná terapie
SW	- software
VZT	- vzduchotechnika

4. ÚVOD

4.1. Stručný popis výroby

Ve výrobní jednotce ACIU se vyrábí sterilní hodnocené léčivé přípravky z oblasti výroby humánních léčivých přípravků. Jedná se o autologní a alogenní hodnocené LP vyrobené kultivací hematopoetických a nehematopoetických kmenových buněk a imunokompetentních buněk včetně jejich deplece.

Veškeré výrobní a kontrolní činnosti jsou prováděny dle zásad SVP. Vyrábí se zde hodnocený léčivý přípravek na bázi dendritických a mezenchymálních buněk. V místě výroby dochází k přijetí biologického materiálu, kultivaci a diferenciaci prekurzorů dendritických buněk, výrobě lipoaspirátu, výrobě nádorového lyzátu, odběrům vzorků pro kontrolu bezpečnosti a jakosti a jejich vyhodnocení, skladování/zamrazování konečného léčivého přípravku.

4.2. Další plánované výrobní postupy a činnosti

Cílem rekonstrukce Pavilonu je vznik centra CREATIC, ve kterém budou v jednotlivých jednotkách probíhat zejména výroba hodnocených léčivých přípravků pro moderní terapie a v jedné i biotechnologická výroba rekombinantních proteinů v podobě hodnocené léčivé látky (API). Vždy se jedná o sterilní produkty, připravované za aseptických podmínek.

- Genová terapie
- Somatobuněčná terapie
- Biotechnologická výroba proteinů

4.3. Obecné podmínky a požadavky

Název stavby: Rekonstrukce Pavilonu C03

Místo stavby: Areál Masarykovy univerzity – kampusu Bohunice. Masarykova univerzita, Lékařská fakulta, Farmakologický ústav, Kamenice 5, 625 00 Brno; Pavilon C03,

4.4. Legislativní podklady

Regulace výroby léčiv v České republice je daná pravidly GMP platnými v Evropské Unii, pro MaR je to zejména:

- Požadavky na dodržování pravidel GMP stanovených direktivou evropské komise (2003/94/EC) a následně Pokyny GMP sepsanými v Guideline:
 - The Rules Governing Medicinal Products in EU, Volume 4 The Rules Governing Medicinal Products in EU, Part I: Good Manufacturing Practice for medicinal products, jehož překladem je pak národní legislativa zakotvená v předpisech SÚKL (VYR 32 – Pokyny pro správnou výrobní praxi) a jeho doplňcích:
 - VYR 32 – Pokyny pro správnou výrobní praxi
 - **Doplňěk 11 (Systémy řízené počítačem)**
 - The Rules Governing Medicinal Products in EU, Volume 4, Good Manufacturing Practice, Part IV: Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products (V Pokynech SÚKL = VYR 43 – Pokyny správné výrobní praxe pro výrobu léčivých přípravků moderní terapie)

Požadavkem je rovněž soulad s dalšími předpisy, zejména:

- **21 CFR Part 11**

4.5. Procesní informace a požadavky

Požadavky jsou rozděleny do následujících skupin:

- Řízení vzduchotechniky
- Monitoring čistých a dalších prostor a zařízení

Systémy musí zajistit možnost rozšíření a připojení dalších zařízení.

Systémy nesmí vyžadovat na žádné úrovni ke své činnosti trvalou obsluhu.

Pracovníci pověřeni obsluhou tohoto systému musí být spolehlivě informováni z jednotlivých prostor a technologických zařízeních o právě měřených nebo archivních hodnotách a alarmových stavech.

5. ŘÍZENÍ VZT

5.1. Řídicí systém

Řídicí systém bude realizován jako celek s centrálním „velínem“ a vizualizací a bude ovládat a monitorovat procesní a podpůrné systémy a zařízení na jedné vizualizační platformě.

Řídicí systém bude schopen pracovat s elektronickým záznamem o výrobě a kontrole šarže.

5.2. Popis systému

Řídicí jednotky PLC musí zajistit pomocí řídicího SW předání dat do vizualizačního serveru řídicího systému pro sběr dat. Tento server zabezpečuje online zobrazování dat pomocí vizualizační aplikace na vizualizační stanici. Zpětná vazba musí zajistit ovládání jednotlivých jednotek z vizualizační

stanice / vizualizačních stanic. V rozsahu zapnutí a vypnutí a volby hlavních režimů a zadávání kritických parametrů.

Data vznikající v tomto řídicím systému jsou dále přenášena do datového serveru archivačního systému a zpřístupněna koncovým uživatelům pomocí běžného internetového prohlížeče. Napojení datového serveru na internet umožní i dálkovou správu systému servisní organizací.

Údržba celého systému a serverů bude zajišťována pomocí inženýrské stanice.

6. POŽADAVKY NA ŘÍDICÍ, MONITOROVACÍ A ARCHIVAČNÍ SYSTÉM

6.1. HW prvky a vybavení

- Servery (cloud)
 - Server vizualizace (cloud)
 - Redundantní server s diskovým polem RAID 1
 - Operační systém Windows
 - Server archivačního systému (cloud)
 - Server s diskovým polem RAID 1
 - Operační systém Windows
- Inženýrská stanice
 - PC
 - Monitor (min. 25")
- Vizualizační stanice
 - PC
 - 2x monitor (min. 25")
 - Tiskárna

6.2. SW prvky a vybavení

Musí být použity hromadně nasazené aplikace splňující požadavky FDA part 21 CFR část 11 a GAMP 5 a také Doplňku 11 VYR 32 EU GMP.

Soubor aplikací musí zajistit bezchybné řízení technologií (prostor a zařízení), přenos a zpracování dat s ohledem na rychlost a náročnost prováděných operací. SW musí zajistit časovou synchronizaci všech prvků systému.

Všechny aplikace, které komunikují s obsluhou nebo koncovým uživatelem musí být maximálně lokalizovány do českého jazyka. SW musí zajistit také uspořádání, správu, kontrolu a archivaci naměřených a uložených datových hodnot.

6.3. Zadávané parametry

Každé zadávání parametrů v systému musí být automaticky a nepřetržitě protokolováno.

Každá událost musí minimálně obsahovat:

- časový údaj
- identifikační kód operátora, který akci provádí
- popis parametru
- stará hodnota parametru
- nová hodnota parametru

Záznamy událostí musí být možno zpětně prohlížet po celou dobu funkčnosti systému nebo alespoň po dobu platnosti naměřených dat.

Každé zadávání jednotlivého kritického parametru v systému musí být ošetřeno zadáním hesla patřičné úrovně.

6.4. Rozsah

- Vzduchotechnika
- Monitoring skladů
- Monitoring vstupů a blokace dveří
- Monitoring přetlaků místností
- Monitoring částic
- Sterilizace / dekontaminace
- Koncentrace CO₂, H₂O₂, O₂, N₂

6.5. Měřené veličiny a parametry

Účelem systému je snímat a zaznamenávat tyto veličiny:

- teplota [°C]
- koncentrace plynů [%]
- tlak [kPa]
- diferenční tlak [Pa]
- vlhkost [%]
- vodivost [μ S/cm]
- měření TOC [ppb TOC]
- parametr F₀ [min]
- hladina v zásobníku [litr]
- bitové stavy [1/0] (např. zapnuto/vypnuto)

6.6. Trendy

Jedním ze základních požadavků systému musí být schopnost zřetelně zobrazovat trendy měřených hodnot formou uživatelských grafů a tabulek, které se dají samostatně uložit a tisknout.

Systém musí také umožňovat, aby se z trendovaných hodnot daly vytvářet a následně zobrazovat libovolné uživatelské skupiny.

6.7. Protokoly

Pro standardní záznam o výrobních a dalších procesech musí systém vytvářet následující protokoly:

- Protokol z dekontaminace izolátorů
- Protokol z testu těsnosti rukavic izolátorů
- Protokol z procesu lyofilizace
- Protokol z procesu sterilizace lyofilizátoru
- Protokol ze sterilizace / dekontaminace v autoklávu
- Protokol monitoringu přetlaků
- Protokol měření částic
- Protokol chodu VZT

- Protokol chodu laminárních boxů
- Protokol skladování produktu v Dewarových nádobách
- Protokol skladování

K protokolům bude vytištěn seznam alarmů s komentářem týkající se daného procesu.

6.8. Alarmy

Systém musí sledovat alarmová hlášení při překročení volitelně nastavitelných limitních mezí sledovaných veličin jednotlivých procesních měřidel, hlášení zabezpečovacích prvků systému (např. ztrátu komunikace, poruchu tiskárny, atd.).

Při vzniku poruchového stavu jej musí systém zaprotokolovat a dát na vědomí obsluze na obrazovce, na mobilní telefon formou sms nebo e-mailem.

Poruchová hlášení musí být možno zpětně prohlížet. Všechny kritické alarmy musí vyžadovat potvrzení odpovědným pracovníkem, musí dojít k neměnnému záznamu, kdo a kdy alarm potvrdil.

Alarmy budou rozděleny do 4 úrovní priority:

- Kritické (vliv na produkt)
- Ostatní kritické -
- Nekritické
- Uživatelské (povolené uživatelem)

Budou použity různé zvukové signalizace pro jednotlivé skupiny alarmů.

U všech alarmů je třeba zobrazit, který vstup jej přesně způsobil – konkrétní senzor. K alarmům je třeba umožnit připojení komentáře. Tento komentář se uloží s možností pozdějšího zobrazení nebo vytištění.

6.9. Události v systému (audit trail)

Důležité události v systému, které souvisejí s činností zařízení a systému, zejména práci s naměřenými daty, musí být automaticky a nepřetržitě protokolovány.

Každá tato událost musí minimálně obsahovat:

- časový údaj
- identifikační kód pracovníka, který akci provádí
- charakter prováděné akce

Záznamy událostí musí být možno zpětně prohlížet, a to po celou dobu funkčnosti systému nebo alespoň po dobu platnosti naměřených dat.

6.10. Data

6.10.1. Historická data

Veškerá naměřená data musí být v pravidelných intervalech snímána, zaznamenávána, online zobrazena na vizualizační stanici a následně uložena do datového serveru (icloud). Odtud budou tato data zpřístupněna koncovým uživatelům pomocí běžného internetového prohlížeče.

Každý vzorek takto snímaných veličin musí obsahovat časový údaj, identifikátor datového objektu a vlastní hodnotu. Uložená data musí být možno zobrazit a vytisknout ve formě grafu. Veškerá

uložená data musí být uložena v takové formě, aby bylo možné je zpětně vyhledávat, třídit a tisknout ve volitelném uspořádání.

Vždy musí být zajištěna kontinuita těchto dat a jejich neměnnost. Naměřená data musí být možné exportovat do standardního softwaru např. MS Excel, ASCII apod.

Přístupu k datům musí být umožněn z prostředí webového prohlížeče z počítačů, tabletů, popřípadě mobilních telefonů.

Při výpadku měřené veličiny (např. vlivem přerušení měřící smyčky) je nutné, aby nebyla uložena žádná hodnota t.j. ani nula.

6.10.2. Zabezpečení dat

Data uložená na serveru (icloudu) vizualizačního a archivačního systému musí být zabezpečena proti neúmyslnému i úmyslnému zhodnocení a modifikaci, které by mohla provést obsluha.

Data mohou být pravidelně automaticky ukládána ještě na přenosná datová média (např. flash disk).

Archiv dat nejen na icloudu, ale i na přenosných médiích musí být uložen na bezpečném místě a zpřístupněn pouze oprávněným osobám.

Je uvažováno o elektronickém podpisu v dokumentech.

6.10.3. Kapacita systému z hlediska ukládání dat

Systém musí být dimenzován tak, aby umožnil uchování dat nejméně pět let. Zaznamenaná data budou v pravidelných intervalech zálohována a archivována na přenosná datová média.

Archivovaná data na přenosných médiích by měla být čitelná i bez nutnosti použití zdrojové aplikace, v níž byla data zaznamenána.

Systém musí umožnit rychlou a kompletní obnovu ze záloh a archivačních médií.

6.11. Uživatelské rozhraní pro práci se systémem

Pracovník pověřen obsluhou tohoto systému komunikuje prostřednictvím inženýrského pracoviště.

6.11.1. Přístupová práva

Přístup k inženýrskému pracovišti bude omezen pouze na určené pracovníky. Pro obsluhu budou stanoveni konkrétní pracovníci, kteří se pro práci na konkrétním operátorském pracovišti musí přihlásit jedinečným uživatelským jménem (identifikátorem) a heslem, které pravidelně proexpiruje. Pokud dojde k neoprávněnému pokusu přístupu do systému, musí být toto zaznamenáno jako systémová událost.

Pověření pracovníci budou mít podle svého funkčního zařazení předem definované pravomoci pro práci se systémem. Je požadováno rozdělení pracovníků obsluhy nejméně do následujících skupin:

- Skupina s nízkou úrovní pravomocí pro běžnou denní činnost – sledování systému včetně alarmů, tisk záznamů naměřených dat.
 - Pracovník výroby
 - Pracovník QC
 - Pracovník QA
 - Laborant
- Skupina se střední úrovní přístupu pro další činnosti – potvrzování kritických alarmů, archivaci záznamů dat, zálohování
 - Pověření pracovníci výroby, QC a QA

- Skupina s vyšší úrovní přístupu pro další činnosti - změnu požadovaných hodnot (např. alarmových prahů), správu operátorských uživatelských účtů atd. To vše pouze na základě řádného změnového řízení
 - Vedoucí výroby
 - Vedoucí QC a QA
 - Facility Manager

Při nečinnosti pracovníka na jednotlivých pracovištích cca 15 min (vstupy klávesnice nebo myši) dojde k automatickému odhlášení operátora.

Pro provádění systémových nastavení celého systému bude nutná administrátorská přístupová úroveň, která je vyhrazena pouze pracovníkovi dodavatelské firmy a proškolenému pracovníkovi uživatele, který byl touto činností pověřen. (úroveň přístupu administrátor).

6.11.2. Obrazovky

Jednotlivá zařízení musí být systémem graficky znázorněna

- **Vzduch/Dusík**
 - Parametry
 - Trendy
 - Alarmy
- **Monitoring přetlaků**
 - Parametry
 - Trendy
 - Alarmy
- **Monitoring částic**
 - Parametry
 - Trendy
 - Alarmy
- **Sterilizátor**
 - Trendy
 - Alarmy
- **Protokoly**
- **Trendy**
- **Parametry**
- **Systém**
- **Alarmy**

6.11.3. Tiskárny

Celý systém bude obsahovat barevnou tiskárnu formátů A3 – A4 pro uživatelský tisk protokolů, naměřených dat v grafech, tisk událostí v systému, alarmy, atd. Tiskárna bude připojena k serveru.

6.12. Součinnost s ostatními systémy

Tento systém nebude svázán s jinými elektronickými systémy, ale bude koncipován tak, aby byl případně schopen propojení s jiným elektronickým systémem standardním komunikačním rozhraním.

6.13. Napájení systému

Pro napájení celého systému se počítá se zálohovaným přívodem.

Pracoviště i server budou v případě výpadku napájení zálohovány UPS.

Pokud přesto dojde k výpadku, musí se po obnovení dodávky elektrické energie, celý systém automaticky uvést do původního stavu jako byl před výpadkem (komunikace, alarmy, atd.).

Operátorské pracoviště musí být spuštěno operátorem po řádném uživatelském přihlášení.

7. ŽIVOTNÍ CYKLUS SYSTÉMU

7.1. Požadavky na dodavatele systému

Dodavatelem systému musí být renomovaná firma působící v oblasti automatického řízení měření a regulace.

Dodavatel systému musí být schopen dlouhodobě poskytovat pravidelný servis.

7.2. Požadavky na realizaci systému

Zpracování návrhu, technické a projektové dokumentace, instalace, uvedení do provozu a testování musí být provedeno v souladu s doporučeními GAMP5.

Veškerá dokumentace vytvořená v souvislosti s realizací elektronického systému musí být k dispozici kromě tištěné formy i v elektronické podobě. Celý systém musí být realizován v souladu s platnými normami STN.

Dodavatel by měl zajistit:

- proškolení z obsluhy systémů a zařízení;
- záruční i pozáruční údržbu a servis systémů a zařízení;
- provedení kvalifikace řídicího systému dle GAMP5;
- pravidelné aktualizace SW.

7.3. Požadavky na kalibrace

Veškeré dodané snímače musí být kalibrovány na místě. Připojení těchto snímačů musí být rozebíratelné, aby je bylo možné v budoucnu rekalibrovat. (V případě nutnosti senzory odvézt do servisu dodavatel zajistí stejně kvalitní náhradu).

Ke všem snímačům musí být dodány kalibrační certifikáty a kalibrační štítky.

Současně s měřidly musí být provedena také kalibrace liniových smyček. K tomu musí být rovněž dodány kalibrační certifikáty.

7.4. Požadavky na dokumentaci k systému

Dodavatel musí k systému vypracovat a uživateli předat dokumentaci nejméně v tomto rozsahu:

- projektová dokumentace
- projekt skutečného provedení
- uživatelské manuály

Součástí projektů musí být specifikace všech HW a SW prvků, schémata, dispozice.

Tato dokumentace bude vypracována co nejvíce v českém jazyce.

7.5. Validace

Validace systému bude provedena ve třech etapách:

- instalační kvalifikace (IQ)
- operační kvalifikace (OQ)
- procesní kvalifikace (PQ)

Validace musí být provedena podle doporučení Doplnku 11 EU GMP, GAMP5 a FDA CFR 21 part 11.

Vlastní testování a ověření musí být prováděno podle předem schválených validačních protokolů. Instalační a operační kvalifikace bude prováděna za účasti pracovníků dodavatele, provozovatele a nezávislé validační firmy, pokud bude objednána.

Procesní kvalifikace bude prováděna za účasti provozovatele/uživatele a nezávislé validační firmy.

7.6. Školení

Pracovníci uživatele musí být před konečným předáním systému proškoleni dodavatelskou firmou v dostatečném rozsahu pro obsluhu navrhovaného systému. O proškolení musí být vytvořen záznam.

8. POŽADAVKY NA JEDNOTLIVÉ SENZORY

Specifikace k měřeným veličinám a parametrům jsou součástí Přílohy č. 1, kde jsou postupně definovány jednotlivé senzory.

9. SOUVISEJÍCÍ DOKUMENTACE

URS 2101 - Pávilon C03
URS 2301 - Technologie C03, které jsou součástí ČP
Masarykova univerzita – Projekt pro stavební povolení

10. PŘÍLOHY

Příloha 1 URS 2302 MaR C03 – Specifikace požadavků na senzory

Příloha 2 URS 2302 MaR C03 – Přehled zařízení a parametrů

