



# Wyciąg z GŁÓWNEGO PLANU WALIDACJI

**POLPHARMA-BIOLOGICS Gdański Park  
Naukowo Technologiczny Etap III  
Budynek A**

0	MKU/07.09.2011	MSZ/09.09.2011	MRO/09.09.2011		
Rev	Autor/ Data / Podpis	Sprawdził / Data / Podpis	Dopuścił / Data / Podpis	Sprawdził / Data / Podpis	Przyjął / Data / Podpis
Nr.					<b>MWPI</b>
 <p>Pomorska Specjalna Strefa Ekonomiczna Sp.zo.o. Ul. Władysława IV nr 9 81-703 Sopot, Polska</p>			 <p><b>M+W GROUP</b> M+W Process Industries Sp. z o.o. Oddział w Polsce A Company of the M+W Group ul. Sadowa 8 80-771 Gdańsk, Polska</p>		
Projekt			Typ dokumentu		
POLPHARMA-BIOLOGICS Gdański Park Naukowo Technologiczny Etap III Budynek A Ul. Trzy Lipy 3, Gdańsk			<b>Plan</b>		
			Nr dokumentu		
			<b>VC-01-0001-00</b>		
Projekt-Nr. Klient		Projekt-Nr. M+W PI		Liczba stron: <b>43</b>	
<b>N/A</b>		<b>2303309</b>			

## SPIS TREŚCI

<b>1</b>	<b>LISTA OSÓB ZATWIERDZAJĄCYCH .....</b>	
<b>2</b>	<b>KONTROLA ZMIAN: .....</b>	
2.1	POPRAWKI DO GŁÓWNEGO PLANU WALIDACJI.....	
<b>3</b>	<b>CEL, ZADANIA I ZAKRES GŁÓWNEGO PLANU WALIDACJI .....</b>	
3.1	CEL I ZADANIA .....	
3.2	ZAKRES DOKUMENTU .....	
<b>4</b>	<b>OPIS POMIESZCZEŃ I INFRASTRUKTURY .....</b>	
4.1	OPIS POMIESZCZEŃ .....	
4.1.1	<i>Pomieszczenia ogólne .....</i>	
4.1.2	<i>Pomieszczenia Laboratorium Analitycznego i Kontroli Jakości.....</i>	
4.1.3	<i>Kompleks Laboratoriów badawczo-rozwojowych - R&amp;D .....</i>	
4.1.4	<i>Pomieszczenia Laboratorium Pilot Plant i Scale-up .....</i>	
4.2	OPIS SYSTEMÓW I INSTALACJI .....	
4.2.1	<i>Instalacja Wentylacji i Klimatyzacji HVAC .....</i>	
4.2.2	<i>Instalacja generacji i dystrybucji wody oczyszczonej (PW).....</i>	
4.2.3	<i>Instalacja generacji i dystrybucji wody do wstrzykiwań (iniekcji) WFI .....</i>	
4.2.4	<i>Instalacja generacji i dystrybucji wody demineralizowanej (DW) .....</i>	
4.2.5	<i>Instalacja wody zmiękczonej .....</i>	
4.2.6	<i>Instalacja zimnej wody użytkowej.....</i>	
4.2.7	<i>Instalacja ciepłej wody użytkowej i cyrkulacji .....</i>	
4.2.8	<i>Instalacja sprężonego powietrza .....</i>	
4.2.9	<i>Instalacja gazów oraz próżni .....</i>	
4.2.10	<i>Instalacja pary czystej .....</i>	
4.2.11	<i>Instalacja wody przeciwpożarowej .....</i>	
4.2.12	<i>Instalacja wody grzewczej.....</i>	
4.2.13	<i>Instalacja wody lodowej.....</i>	
4.2.14	<i>Instalacja kanalizacji.....</i>	
4.2.15	<i>Instalacja elektryczna .....</i>	
4.2.16	<i>System sterowania i nadzoru dla instalacji HVAC i mediów (BMS).....</i>	
4.2.17	<i>Instalacja ciśnienia referencyjnego .....</i>	
4.2.18	<i>System automatyki mediów czystych (CMAS).....</i>	
4.2.19	<i>Instalacja monitorowania parametrów środowiskowych (EMS) .....</i>	
4.2.20	<i>System telewizji dozoru (CCTV).....</i>	
4.2.21	<i>System kontroli dostępu .....</i>	
4.2.22	<i>System służ .....</i>	
4.2.23	<i>System sygnalizacji pożaru .....</i>	
4.3	KLASYFIKACJA POMIESZCZEŃ .....	
4.4	CIŚNIENIE W POMIESZCZENIACH .....	
<b>5</b>	<b>OPIS PROCESU TECHNOLOGICZNEGO .....</b>	
	5.1	LISTA PRODUKTÓW .....
		.....
5.2	OPIS PROCESU .....	
5.2.1	<i>Skrócony opis procesu: .....</i>	
5.3	PRZEPŁYW PERSONELU, MATERIAŁÓW I ODPADÓW .....	
5.3.1	<i>Laboratorium Analityczne i Kontroli Jakości .....</i>	
5.3.2	<i>Kompleks Laboratoriów badawczo-rozwojowych - R&amp;D .....</i>	
5.3.3	<i>Pomieszczenia Zwierzętarni .....</i>	
5.3.4	<i>Laboratorium Pilot Plan i Scale-up .....</i>	
<b>6</b>	<b>OGÓLNE PODEJŚCIE DO WALIDACJI .....</b>	
6.1	WYMAGANIA ODNOŚNIE WALIDACJI .....	
6.2	PODEJŚCIE DO WALIDACJI .....	

6.3	ZAKRES KWALIFIKACJI I WALIDACJI .....	
6.3.1	<i>Zakres kwalifikacji pomieszczeń</i> .....	
6.3.2	<i>Zakres kwalifikacji systemów i instalacji</i> .....	
6.3.3	<i>Zakres kwalifikacji i walidacji urządzeń</i> .....	
6.4	OPRACOWANIE I REALIZACJA DOKUMENTÓW WALIDACYJNYCH .....	
6.4.1	<i>Struktura dokumentów kwalifikacyjnych i walidacyjnych</i> .....	
6.4.2	<i>Format i numeracja dokumentów</i> .....	
6.4.3	<i>Zatwierdzanie dokumentów</i> .....	
6.4.4	<i>Wypełnianie dokumentów</i> .....	
6.4.5	<i>Okresowe sprawdzanie dokumentacji</i> .....	
6.4.6	<i>Opracowanie raportu</i> .....	
6.4.7	<i>Postępowanie z niezgodnościami</i> .....	
6.5	OCENA WPŁYWU I ANALIZA RYZYKA .....	
6.6	KWALIFIKACJA PROJEKTU Z PRZEGLĄDEM GMP .....	
6.7	KWALIFIKACJA DOSTAWCÓW .....	
6.8	KWALIFIKACJA POMIESZCZEŃ, URZĄDZEŃ, SYSTEMÓW I INSTALACJI .....	
6.8.1	<i>Kwalifikacja instalacyjna (IQ)</i> .....	
6.8.2	<i>Kalibracja</i> .....	
6.8.3	<i>Kwalifikacja operacyjna (OQ)</i> .....	
6.8.4	<i>Kwalifikacja działania (PQ)</i> .....	
	WYPEŁNIONE KOPIE PROTOKOŁÓW WRAZ Z ZAŁĄCZNIKAMI ORAZ PODSUMOWANIEM CAŁOŚCI PRAC KWALIFIKACYJNYCH STANOWIĄ KOMPLETNY RAPORT Z KWALIFIKACJI SYSTEMU / URZĄDZENIA. ....	
6.9	WALIDACJA METOD ANALITYCZNYCH (AMV) .....	
6.10	WALIDACJA PROCESU (PV) .....	
6.11	TEST SYMULACJI ASEPTYCZNEGO ROZLEWU – MEDIA FILL TEST (MFT) .....	
6.12	WALIDACJA CZYSZCZENIA (CV) .....	
6.13	WALIDACJA SYSTEMÓW SKOMPUTERYZOWANYCH .....	
<b>7</b>	<b>HARMONOGRAM PRAC WALIDACYJNYCH</b> .....	
<b>8</b>	<b>ODPOWIEDZIALNOŚCI</b> .....	
<b>9</b>	<b>TABELA DOKUMENTÓW WALIDACYJNYCH</b> .....	
<b>10</b>	<b>PROGRAM KONTROLI ZMIAN</b> .....	
<b>11</b>	<b>TEMATY DODATKOWE</b> .....	
11.1	STANDARDOWE PROCEDURY POSTĘPOWANIA (SOP) .....	
11.2	POBIERANIE PRÓBEK ORAZ KONTROLA WEWNĄTRZPROCESOWA: MATERIAŁY I PRODUKTY GOTOWE 37	
11.3	RAPORTY SERII .....	
11.4	NADZÓR NAD PRZYRZĄDAMI KONTROLNO – POMIAROWYMI .....	
11.5	PROGRAM KALIBRACJI .....	
11.6	PROGRAM KONSERWACJI ZAPOBIEGAWCZEJ .....	
11.7	PROGRAM SZKOLEŃ .....	
11.8	REKWALIFIKACJA / REWALIDACJA .....	
11.9	HISTORIA EKSPLOATACJI URZĄDZEŃ (ARCHIWA URZĄDZEŃ) .....	
11.10	CZYSZCZENIE I DEZYNFEKCJA POMIESZCZEŃ .....	
11.11	CZYSZCZENIE URZĄDZEŃ .....	
11.12	MONITOROWANIE WARUNKÓW OTOCZENIA .....	
<b>12</b>	<b>TERMINOLOGIA I DEFINICJE</b> .....	
<b>13</b>	<b>PIŚMIENNICTWO</b> .....	
<b>14</b>	<b>ZAŁĄCZNIKI</b> .....	

# 1 LISTA OSÓB ZATWIERDZAJĄCYCH

( )

## 2 Kontrola zmian:

Po zatwierdzeniu tego dokumentu każda zmiana, jakiej będzie on podlegał, będzie także wymagała zatwierdzenia. Każda zatwierdzona zmiana do niniejszego dokumentu będzie spełniać wszystkie wymagania kontroli zmian określonych dla niniejszego dokumentu. Wszystkie uwagi służące stworzeniu pierwszej wersji tego dokumentu nie będą podlegać kontroli zmian.

### 2.1 Poprawki do Głównego Planu Walidacji

Główny Plan Walidacji (GPW) jest utrzymywany jako dokument kontrolowany przez zatwierdzenie. Zmiany do GPW muszą odbywać się zgodnie z systemem kontroli zmian i być zatwierdzane przez Polpharma S.A.

Lista zmian do GPW zostanie zawarta w rozdziale „Podsumowanie Zmian do GPW” dodanego na początku każdej poprawionej wersji niniejszego dokumentu. Informacje będą zawarte w rozdziale Zmiany w następującej formie i treści:

- a) **Nr wersji** jest odniesieniem do numeru wersji GPW, który jest poprawiany.
- b) **Data** zatwierdzenia wydania.
- c) Krótki **Opis zmiany**.
- d) **Nr-y Rozdziałów Wydania**, lista numerów rozdziałów poprawianego GPW.
- e) Lista nazwisk członków zespołu lub osób zatwierdzających zmianę.

Wersja	Rozdział	Opis zmiany	Data	Podpis
0	N/A	Utworzenie dokumentu	07.09.2011	

## 3 CEL, ZADANIA I ZAKRES GŁÓWNEGO PLANU WALIDACJI

### 3.1 Cel i zadania

Główny Plan Walidacji (GPW) określa podejście do kwalifikacji/walidacji obszarów cGMP, dla wszystkich działań walidacyjnych przeprowadzanych w projektowanych pomieszczeniach Oddziału Biotechnologii Budynku A Gdańskiego Parku Naukowo Technologicznego (GPNT) przy ulicy Trzy Lipy 3 w Gdańsku. Ma on na celu zapewnienie, że oczekiwania zostały jasno przekazane wszystkim uczestnikom realizującym program walidacyjny. GPW w sposób jasny i wyczerpujący definiuje wymagania i zakres odpowiedzialności w procesie walidacji.

Główne cele i zadania niniejszego dokumentu są następujące:

- 1) przedstawienie polityki, wymagań oraz oczekiwań, co do działań walidacyjnych w projektowanych pomieszczeniach laboratoryjnych, w których odbywać się będą czynności związane z produkcją cząstek biologicznych, analizą i kontrolą jakości oraz pracami badawczo-rozwojowymi – R&D,
- 2) określenie struktury organizacyjnej działań walidacyjnych,
- 3) krótki opis instalacji, systemów i urządzeń, które będą podlegać walidacji wraz z odesłaniem do istniejących dokumentów,
- 4) określenie formatu dokumentacji walidacyjnej stosowanego w protokołach i raportach,
- 5) nakreślenie strategii walidacji oraz wskazanie dokumentów definiujących zadania i zakresy odpowiedzialności dla Polpharma S.A., Wykonawców oraz Dostawców poszczególnych systemów, instalacji i urządzeń procesowych,
- 6) przedstawienie podejścia do kontroli zmian,
- 7) nakreślenie planu i harmonogramu działań walidacyjnych
- 8) zapewnienie spójnego stosowania terminów zgodnie z ich ustanowionymi definicjami (w takich dokumentach jak Standardowe Procedury Operacyjne (SOP), Protokoły Walidacyjne itd.).

GPW zawiera ogólne wytyczne dla przygotowywania innych dokumentów walidacyjnych. Zaleca się stosowanie racjonalnych zasad i racjonalne podejście przy korzystaniu z niniejszego planu. W razie zaistnienia okoliczności nieprzewidzianych przez plan należy udokumentować zasadność i ocenę odchylenia.

### 3.2 Zakres dokumentu

Niniejszy dokument ogranicza się do działań walidacyjnych związanych z obszarami cGMP pomieszczeń laboratoryjnych oddziału biotechnologii w ramach nowoprojektowanego i obecnie w trakcie budowy budynku A Gdańskiego Parku Naukowo Technologicznego (GPNT).

Dokument definiuje zakresy odpowiedzialności za poszczególne etapy prac kwalifikacyjnych i walidacyjnych, określa zakres tych prac oraz strukturę dokumentacji.

Będzie on zawierał opis wszystkich obszarów laboratoryjnych z uwzględnieniem nowoprojektowanych instalacji.

## 4 OPIS POMIESZCZEŃ I INFRASTRUKTURY

### 4.1 Opis pomieszczeń

( )

#### 4.1.1 Pomieszczenia ogólne

( )

#### 4.1.2 Pomieszczenia Laboratorium Analitycznego i Kontroli Jakości

( )

#### 4.1.3 Kompleks Laboratoriów badawczo-rozwojowych - R&D

( )

#### **4.1.4 Pomieszczenia Laboratorium Pilot Plant i Scale-up**

( )

### **4.2 Opis systemów i instalacji**

( )

#### **4.2.1 Instalacja Wentylacji i Klimatyzacji HVAC**

System HVAC spełniać będzie następujące funkcje w nowoprojektowanych pomieszczeniach Oddziału Biotechnologii Budynku A Gdańskiego Parku Naukowo Technologicznego (GPNT):

Filtracja powietrza w celu zapewnienia odpowiedniej jakości powietrza;

Zapewnienie wymaganej krotności wymian powietrza w celu utrzymania odpowiedniej czystości powietrza;

Utrzymanie wymaganego poziomu temperatury i wilgotności w pomieszczeniach;

Zapewnienie kaskady ciśnień;

Równoważenie zysków ciepła od urządzeń technologicznych, ludzi, oświetlenia itp. w podanych granicach tolerancji;

Równoważenie straty ciepła w okresie zimowym w podanych granicach tolerancji.

W konfiguracji systemu przewidziano wyspecjalizowane podsystemy dla obszarów o różnych funkcjach i poziomach czystości, takich jak strefy czyste, strefy mechaniczne i pomocnicze, przestrzenie socjalne oraz inne obszary o szczególnych wymaganiach.

W ramach instalacji HVAC zainstalowane zostaną następujące systemy:

System powietrza uzupełniającego – układy AHU04, AHU05, AHU06, AHU07 i AHU08 (100% świeżego powietrza) będą dostarczały obrobione powietrze bezpośrednio do laboratorium analitycznego, laboratorium badawczo-rozwojowego, pomieszczeń czystych w klasie C i D aktywne, vivarium oraz pomieszczeń biurowych. System MAHU01 będzie dostarczać świeże powietrze do central recyrkulacyjnych AHU02 i AHU03,

System powietrza recyrkulacyjnego – układy AHU02 i AHU03 zasilanych z MAHU01 dostarczać będą odpowiednio przygotowane powietrze do pomieszczeń klasy B, C i D nieaktywnych,

System powietrza usuwanego - system wyciągowy AHU04, AHU05, AHU06, AHU07 i AHU08 pobiera powietrze odpowiednio z laboratorium analitycznego, laboratorium badawczo-rozwojowego, pomieszczeń czystych w klasie C i D aktywne, vivarium oraz pomieszczeń biurowych, umożliwiając tym samym wprowadzenie powietrza świeżego.

Parametry powietrza dla obszarów o różnych funkcjach i poziomach czystości będą spełniać wymagania zawarte w poniższej tabeli:

Parametry	Strefa czarna	Strefa Laboratoryjna	Strefa Laboratoryjna o podwyższonej czystości	Strefa vivarium	Klasa D	Klasa C	Klasa B	Klasa A
Klasa	Niekontr.	Niekontr.	Niekontr.	Niekontr.	Wg. Rozp. Min.Zdr. dot. DPW Aneks 1	Wg. Rozp. Min.Zdr. dot. DPW Aneks 1	Wg. Rozp. Min.Zdr. dot. DPW Aneks 1	Wg. Rozp. Min.Zdr. dot. DPW Aneks 1
Temperatura projektowana	20°C - 25°C Szatnie: ≥24°C Pom.1.13 min18°C Korytarz 20-26°C	20°C – 24°C Szatnie: ≥ 24°C Chłodnia 4-6oC Korytarz 20-26°C	20°C – 24°C	20°C – 24°C Pom.2,06 min18°C	20°C – 24°C (chłodnia 4-6°C)	20°C – 24°C	20°C – 24°C	20°C – 24°C
Wilgotność projektowana	RHmin 30%	RHmin 30%	40% - 65%	45% - 65%	40% - 65%	40% - 65%	40% - 65%	40% - 65%
Temperatura (kryteria walidacyjne)	Magazyn 1.12 16°C - 25°C oraz mapowanie temperatury  Pozostałe – N/D	N/D	N/D	N/D	18°C – 25°C	18°C – 25°C	18°C – 25°C	18°C – 25°C
Wilgotność (kryteria walidacyjne)	N/D	N/D	N/D	N/D	35% - 70%	35% - 70%	35% - 70%	35% - 70%
Ilość wymian powietrza	Zgodnie z potrzebą	Min 8 ac/h	Min 15 ac/h	Min. 10 ac/h	Min. 15 ac/h	Min. 25 ac/h	Min. 50 ac/h	Nawiew laminarny 0,45 m/s±2
Różnica ciśnień pomiędzy klasami	N/A	N/A	10-15 Pa	10-15 Pa	10-15 Pa	10-15 Pa	10-15 Pa	N/A
Filtracja	W centrali	W centrali / Zgodnie z potrzebą	W centrali / Zgodnie z potrzebą	W centrali / Zgodnie z potrzebą	W centrali/ anemostat	W centrali / anemostat	W centrali / anemostat	Nawiew laminarny
Filtry HEPA	N/A	N/A	N/A	N/A	H13	H13	H14	H14
Poziom głośności	max. 65dB(A) Biura max. 55dB(A)	max. 65dB(A)	max. 65dB(A)	max. 60dB(A) max.35dB(A)- pom 5.13,5,14	max. 65dB(A)	max. 65dB(A)	max. 65dB(A)	max. 65dB(A)
Liczba cząstek	N/A	N/A	N/A	N/A	Stan 'w spoczynku': 3.520.000 Ppm <sup>3</sup> (≥0,5µm), 29.000Ppm <sup>3</sup> (≥5µm), Stan 'w działaniu': brak wyt.	Stan 'w spoczynku': 352.000Ppm <sup>3</sup> (≥0,5µm) 2900Ppm <sup>3</sup> (≥5µm), Stan 'w działaniu': 3.520.000Ppm <sup>3</sup> (≥0,5µm) 29000Ppm <sup>3</sup> (≥5µm)	Stan 'w spoczynku': 3.520Ppm <sup>3</sup> (≥0,5µm) 29Ppm <sup>3</sup> (≥5µm) Stan 'w działaniu': 352.000Ppm <sup>3</sup> (≥0,5µm) 2900Ppm <sup>3</sup> (≥5µm)	Stan 'w spoczynku': 3.520Ppm <sup>3</sup> (≤0,5µm), 20Ppm <sup>3</sup> (≤5µm) Stan 'w działaniu': 3.520Ppm <sup>3</sup> (≤0,5µm) 20Ppm <sup>3</sup> (≤5µm)
Cząstki żywe w działaniu	N/A	N/A	N/A	N/A	200 cfu/m <sup>3</sup>	100 cfu/m <sup>3</sup>	10 cfu/m <sup>3</sup>	<1 cfu/m <sup>3</sup>

Szczegółowy opis instalacji wentylacji klimatyzacji HVAC zawarty jest w dokumencie A-WK Opis Wentylacji i Klimatyzacji w punkcie 2.

( )

#### 4.2.15 Instalacja elektryczna

Szczegółowy opis instalacji elektrycznej zawarty jest w dokumencie EL-01-0001 Opis Instalacje elektryczne.

#### 4.2.16 System sterowania i nadzoru dla instalacji HVAC i mediów (BMS)

W projektowanym obiekcie przewiduje się zastosowanie zintegrowanego systemu sterowania i nadzoru BMS zarządzającego następującymi systemami:

Tytuł: Główny Plan Walidacji  
Projekt: Gdański Park Naukowo Technologiczny Etap III Budynek A  
Autor: Michał Kucharczyk

Rev.:0



- Automatyki wentylacji i klimatyzacji (HVAC);
- Sterowanie i monitoring wentylacją wyciągową;
- Monitoring nawiewu laminarnego w pomieszczeniach klasy A oraz innych;
- Monitoring sygnałów z dygestoriów;
- Sterowanie i monitoring systemem dystrybucji wody lodowej;

- Sterowanie i monitoring systemem wody gorącej;
- Monitoring generacji WFI;
- Sterowanie i monitoring pętlą dystrybucji WFI;
- Monitoring generacji PW;;
- Sterowanie i monitoring pętlą dystrybucji PW;
- Monitoring systemu generacji i dystrybucji sprężonego powietrza;
- Monitoring systemu generacji i dystrybucji pary czystej;
- Monitoring systemu energetycznego;
- Monitoring sygnału alarmu pożarowego;
- Monitoring wybranych urządzeń dla technologii (sprężarki, generatory WFI, PW, Instalacji sprężonego powietrza, pary czystej);
- Monitoring alarmów z systemu detekcji gazów;
- Monitoring innych systemów automatyki budynku.

System automatyki wentylacji, przewidziany dla obiektu, ma realizować funkcje automatycznej regulacji i sterowania systemem wentylacji (HVAC) oraz kontroli jego działania. System ma zapewnić komfortową obsługę instalacji, bezpieczeństwo eksploatacji, stabilność parametrów procesowych (bezpośrednio wpływając na jakość produkcji zakładu) oraz przyczynić się do minimalizacji kosztów użytkowania i uzyskania optymalnej wydajności nadzorowanych instalacji, między innymi poprzez przełączanie trybu pracy instalacji HVAC pomiędzy trybem normalnym (produkcja) a oszczędnościowym (okresy pozaprodukcyjne). Zadaniem systemu jest również podtrzymanie pracy układów związanych z zapewnieniem prawidłowych warunków środowiskowych w pomieszczeniach klasy A/B/C oraz w wiwarium w przypadku zaniku podstawowego napięcia zasilania.

System BMS ma realizować następujące funkcje:

- Automatyczna regulacja, sterowanie i monitoring (zarządzanie) podsystemami technologii budynku (HVAC, media czyste / brudne, urządzenia technologiczne);
- Wizualizacja stanów analogowych i binarnych wszystkich elementów nadzorowanych instalacji;
- Załączanie i wyłączenie poszczególnych elementów systemów ogrzewania, wentylacji i klimatyzacji;
- Rejestrację danych w pamięci sterownika;
- Dostęp do zgromadzonych informacji;
- Możliwość zadawania i zmiany wszystkich istotnych dla procesu wartości parametrów procesowych w granicach przewidzianych w założeniach dla instalacji HVAC, możliwość zmian będzie dostępna tylko przez osoby do tego uprawnione, dostęp do modułu zadawania będzie chroniony hasłem dostępu;
- Ciągły monitoring sygnałów alarmowych i rejestrację ich wystąpienia w pamięci sterownika oraz wizualną i dźwiękową sygnalizację wystąpienia nowego alarmu;
- Kasowanie zaistniałych zdarzeń alarmowych tylko poprzez zaakceptowanie ich przez operatora systemu;
- Archiwizację danych i raportowanie;
- Minimalizacja czasu czynności diagnostycznych i serwisowych;
- Utrzymanie odpowiednich poziomów i stabilności parametrów środowiskowych wpływających bezpośrednio na jakość wytwarzanego produktu;

Stworzenie korelacji międzysystemowych pozwalających na sterowanie funkcjami w danym podsystemie w zależności od zdarzeń, które zachodzą w innych podsystemach;

Optymalne sterowanie instalacjami technicznymi budynku przy pomocy katalogów czasowych dziennych lub całorocznych pozwalających na dostosowanie do okresów użytkowania pomieszczeń

Ekonomiczne zarządzanie instalacjami w zależności od pór roku;

Realizację funkcji awaryjnych (np. zatrzymanie wentylacji od alarmu pożarowego, zmiana trybu pracy wentylacji od alarmów z systemu detekcji gazów itp.);

Możliwości logowania operatorów systemu w celu identyfikacji i przypisania określonych działań do danego operatora;

Korekta temperatury zadanej dla nawiewu/wyciągu w zależności od temperatury zewnętrznej (tryb pracy lato-zima).

Szczegółowy opis systemu BMS zawarty jest w dokumencie A-TL1-A-Opis systemu BMS, EMS, systemu śluz, detekcji gazów w punkcie 2.

#### **4.2.17 Instalacja ciśnienia referencyjnego**

Instalacja ciśnienia referencyjnego (odniesienia) jest dedykowana dla systemu BMS do pomiarów ciśnień różnicowych w obiekcie.

Szczegółowy opis instalacji ciśnienia referencyjnego zawarty jest w dokumencie A-TL1-A-Opis systemu BMS, EMS, systemu śluz, detekcji gazów w punkcie 3.

( )

#### **4.2.19 Instalacja monitorowania parametrów środowiskowych (EMS)**

System EMS zrealizowany będzie w oparciu o sieć czujników/przetworników podłączonych poprzez sterownik do komputerowej stacji monitorowania i rejestracji. System musi spełniać wymagania FDA zawarte w 21 CFR Part 11 oraz być zgodny z przepisami GMP i Rozporządzeniem Rady Ministrów w sprawie dobrej praktyki wytwarzania.

EMS będzie systemem autonomicznym, niezależnym od BMS – nie będzie istnieć żadne fizyczne połączenie (wymiana informacji) pomiędzy tymi systemami.

System EMS będzie spełniał następujące funkcje:

- Ciągły monitoring parametrów środowiskowych;
- Rejestracja danych zgodnie z FDA CFR 21 p. 11;
- Generowanie raportów;
- Alarmowanie (na stacji operatorskiej i lokalnie na panelach indykacyjnych).

System składał się będzie z dedykowanych przetworników pomiarowych połączonych poprzez odpowiednie wejścia analogowe do sterowników PLC. Monitoring czystości powietrza będzie prowadzony przez liczniki cząstek podłączone do systemu EMS.

Monitorowane parametry środowiskowe w pomieszczeniach:

- Temperatura;
- Wilgotność względna;
- Różnica ciśnień;
- Liczba cząstek 0,5 µm i 5 µm w klasach A i B;
- Prędkość przepływu powietrza pod nawiewem laminarnym w klasie A równa 0,45 m/s.

Monitorowane parametry w instalacji wody oczyszczonej (PW) oraz wody do wstrzykiwań (WFI):

- TOC;

Przewodność;  
Temperatura;  
Ciśnienie;  
Prędkość przepływu na powrocie pętli do zbiornika.

Monitorowane parametry w instalacji pary czystej (CS):

Ciśnienie;  
Temperatura;  
przewodność- pomiar na kondensacie CS.

Monitorowane parametry w instalacji sprężonego powietrza (CA):

Punkt rosy – pomiar wykonywany przez moduł osuszacza, sygnał wystawiany do BMS.

**Monitorowane parametry w instalacji gazów (tlen, azot, dwutlenek węgla):**

**Ciśnienie – pomiar wykonywany na rurociągach dystrybucyjnych instalacji.**

Szczegółowy opis instalacji EMS zawarty jest w dokumencie A-TL1-A-Opis systemu BMS, EMS, systemu śluz, detekcji gazów w punkcie 4.

( )

#### 4.2.22 System śluz

Na projektowanym obszarze występują pomieszczenia, które pełnią rolę śluz rozgraniczających strefy czystości. Przyjęto, że śluzy wykonane zostaną z drzwiami normalnie zablokowanymi. Otwarcie dowolnych drzwi prowadzących do pomieszczenia śluzy może nastąpić po wciśnięciu przycisku wejścia/wyjścia bądź zbliżeniu karty do czytnika kontroli dostępu. Otwarcie drzwi śluzy spowoduje automatyczną blokadę drzwi pozostałych. Po zamknięciu drzwi wszystkie wejścia są zablokowane przez definiowalny czas zwłoki. Po obu stronach drzwi śluzy umieszczone będą sygnalizatory optyczne (czerwony/zielony) wskazujące na możliwość lub zakaz otwarcia danych drzwi (w zależności od stanu innych drzwi śluzy).

Światło czerwone -> "otwarcie drzwi zabronione"

Światło zielone -> "otwarcie drzwi dozwolone"

System sygnalizacji śluz będzie współpracował z systemem kontroli dostępu. Sygnał ze sterownika kontroli dostępu będzie przekazywany do sterownika śluzy, który podejmie decyzję o możliwości odblokowania przejścia. System kontroli śluz będzie współpracował z autonomicznym systemem automatyki drzwiowej – automatyczne otwieranie drzwi. Sterownik śluzy będzie przekazywał do systemu automatyki drzwi informacji o pozwoleniu na otwarcie drzwi. Odblokowanie przejścia oraz

sterowanie siłownikami drzwi leży po stronie systemu automatyki drzwi. Informacja o stanie drzwi będzie przekazywana z systemu automatyki drzwi do systemu kontroli śluz.

Szczegółowy opis systemu śluz zawarty jest w dokumencie A-TL1-A-Opis systemu BMS, EMS, systemu śluz, detekcji gazów w punkcie 6.

Dodatkowo, pomiędzy obszarami znajdować się będą okna podawcze (pass-box), które będą zawierały interlokowane drzwi, a także podłączenie do systemów wentylacji i klimatyzacji. Okna podawcze będą się charakteryzowały odpowiednią różnicą ciśnień między obszarami, które łączą. Różnice tych ciśnień przedstawione zostały na rysunku: VA01G01 Rev.3 Strefy czystości - kaskada ciśnień.

( )

### 4.3 Klasyfikacja pomieszczeń

W celu zapewnienia bezpieczeństwa prowadzonych operacji oraz najwyższej jakości produktów, w budynku będą obowiązywały specyficzne wymagania higieniczne i sanitarne zarówno dla pomieszczeń laboratoryjnych, produkcyjnych jak i dla zatrudnionego personelu (odpowiedni strój, higiena osobista itd.).

Wyodrębniono następujące strefy i klasy czystości:

- Strefa Czarna - niekontrolowana
- Strefa Laboratoryjna - niekontrolowana
- Strefa Laboratoryjna o podwyższonej czystości - niekontrolowana
- Strefa vivarium - niekontrolowana
- Pomieszczenia klasy D
- Pomieszczenia klasy C
- Pomieszczenia klasy B
- Obszary klasy A

Strefy i klasy czystości przedstawione zostały na rysunku: VA01G01 Rev.3 Strefy czystości – kaskada ciśnień.

Podział na obszary oraz specyficzne wymagania środowiskowe dla pomieszczeń zostały podane w dokumencie PT-02-0001 Opis Procesu Technologicznego.

### 4.4 Ciśnienie w pomieszczeniach

Różnice między ciśnieniami panującymi w pomieszczeniach będą chronić pomieszczenia o wyższym stopniu czystości przed zanieczyszczeniem od obszarów sąsiadujących o niższym stopniu czystości, w tym produkt przed zanieczyszczeniami krzyżowymi oraz obszary przed zanieczyszczeniami ze względu na pyły od stosowanych materiałów.

W wybranych pomieszczeniach będzie panować układ ciśnień (w stosunku do warunków zewnętrznych) ustanowiony w taki sposób iż stworzona zostanie kaskada ciśnień ukierunkowująca przepływ powietrza z pomieszczenia o wyższym ciśnieniu do pomieszczenia o niższym ciśnieniu. Podstawę działania takiego systemu stanowi odpowiednie zasilanie pomieszczenia powietrzem świeżym oraz ilość powietrza wyciąganego. Ilość powietrza zarówno na nawiewie jak i na wyciągu z pomieszczenia kontrolowana będzie przez regulatory zmiennego wydatku umieszczone w kanałach doprowadzających i odprowadzających powietrze.

Takie rozwiązanie zapewni utrzymanie zadanego ciśnienia w pomieszczeniach objętych kaskadą ciśnień.

Różnica ciśnień pomiędzy sąsiadującymi pomieszczeniami o różnych klasach czystości powietrza będzie wynosić 10 - 15 Pa.

Strefy ciśnień przedstawione zostały na rysunku VA01G01 Rev.3 Strefy czystości - kaskada ciśnień.

( )

## 6 OGÓLNE PODEJŚCIE DO WALIDACJI

Czynności walidacyjne/kwalifikacyjne będą przeprowadzane w zależności od przedmiotu walidacji/kwalifikacji i od charakteru czynności przez Zespół Walidacyjny powoływany do wykonania poszczególnych czynności przez Kierownika Projektu. Zespół Walidacyjny będzie się składał z przedstawicieli zapewnienia jakości, użytkownika/kierownika projektu, ekspertów technicznych oraz technologicznych (jesli dotyczy) oraz Kontroli Jakości (jesli dotyczy). ( )

### 6.1 Wymagania odnośnie walidacji

Podejście do walidacji i prowadzenie prac walidacyjnych jest spełnieniem przepisów i wytycznych określonych w Dyrektywie Komisji Europejskiej 2003/94/WE [1] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 1 października 2008 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz.U. 2008.184.1143) z późniejszymi zmianami. [2]

Walidacja jest to działanie mające na celu potwierdzenie w sposób udokumentowany i zgodny z zasadami Dobrej Praktyki Wytwarzania, że procedury, procesy, urządzenia, materiały, czynności, systemy i instalacje rzeczywiście prowadzą do zaplanowanych wyników. Osiągane jest to poprzez opracowywanie planów, protokołów i procedur testów, a także realizację zapisów ustanowionych w protokołach oraz udokumentowanie uzyskanych wyników w raportach cząstkowych i końcowych. Protokół stanowi zatwierdzony pisemny plan pomiarów, kontroli i metodyki badania oraz dokumentowania wyników. Protokół określa kryteria akceptacji oraz zawiera dodatkowo wzory podległych dokumentów.

Sprawdzanie i zatwierdzanie dokumentacji kwalifikacyjnej i walidacyjnej odbywa się zgodnie z procedurą wewnętrzną przed rozpoczęciem działań kwalifikacyjnych/walidacyjnych..

W każdym przypadku czynności walidacyjne wykonywane przez firmy zewnętrzne przebiegają pod nadzorem ZF Polpharma SA oraz podlegają akceptacji i zatwierdzeniu przez pracowników ZF Polpharma SA.

Te same osoby oraz osoby wykonujące badania, (jeśli są to inne osoby niż te wchodzące w skład Zespołu Walidacyjnego) sprawdzają i zatwierdzają również raporty danego etapu kwalifikacji/walidacji po wykonaniu badań, w celu potwierdzenia, że środowisko produkcji, urządzenia oraz proces rzeczywiście nadają się do wytwarzania biofarmaceutyków na oddziale Biotechnologii Budynku A Gdańskiego Parku Naukowo Technologicznego oraz że spełniają wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania.

Pełen zestaw dokumentów kwalifikacyjnych i walidacyjnych składa się z protokołów, kart testów oraz raportów dla:

- Oceny Wpływu wraz z Oceną Krytyczności Komponentów (System Impact Assessment SIA),
- Analizy Ryzyka (Risk Analysis RA),
- Kwalifikacji Projektu (Design Qualification DQ) z Przeglądem GMP (GMP Review - GMPR),
- Kwalifikacji Instalacyjnej (Installation Qualification IQ),
- Kwalifikacji Operacyjnej (Operational Qualification OQ),
- Kwalifikacji Procesowej (Performance Qualification PQ),
- Walidacji Metod Analitycznych
- Walidacji Czyszczenia
- Walidacji Procesu

Protokoły IQ i OQ są opracowywane dla wszystkich krytycznych modułów systemów, instalacji i urządzeń. Protokoły PQ opracowuje się tylko dla tych systemów, instalacji lub urządzeń, dla których dane dotyczące ich działania są konieczne do weryfikacji poprawności prowadzenia procesu, oraz dla których zaleca się długoterminowe monitorowanie ich działania (np. System wody oczyszczonej). Systemy, instalacje lub urządzenia, dla których działania PQ będą konieczne zostaną wytypowane na



etapie Analizy Ryzyka (RA). Jakikolwiek niezgodności od warunków określonych w protokołach napotkane podczas realizacji procesu walidacji będą zarejestrowane i poddane ocenie. Zarejestrowane niezgodności zostaną przeanalizowane, a następnie zostaną określone działania dotyczące sposobu dalszego postępowania z niezgodnościami (np. opracowanie uzasadnienia/wyjaśnienia, wniesienie poprawek, a następnie przeprowadzenie badań rekwalifikacyjnych). Wszystkie tego typu dane zostaną udokumentowane i zachowane. Uzyskane wyniki zostaną zebrane i przedstawione w odpowiednich raportach po zakończeniu każdego etapu kwalifikacji.

## 6.2 Podejście do walidacji

Walidacja pomieszczeń, urządzeń, systemów i instalacji wykorzystywanych przy produkcji realizowanej na oddziale Biotechnologii Budynku A Gdańskiego Parku Naukowo Technologicznego jest częścią polityki zapewnienia jakości Polpharma S.A. ( )

Działania kwalifikacyjne/walidacyjne i tworzenie odpowiedniej dokumentacji zostanie przeprowadzone zgodnie z harmonogramem kwalifikacji/walidacji przez przedstawicieli ZF Polpharma S.A., dostawców instalacji, systemów, urządzeń technologicznych i/lub kontraktowych wykonawców usług walidacyjnych. Nadzór i koordynacja działań kwalifikacyjnych/walidacyjnych będzie prowadzona przez Przewodniczącego Zespołu Walidacyjnego (przedstawiciela zewnętrznej firmy nadzorującej walidację).

Zespoły Walidacyjne i kontraktorzy walidacji opracują serię protokołów w celu sprawdzenia wszystkich krytycznych parametrów pomieszczeń, systemów, instalacji i urządzeń znajdujących się na oddziale Biotechnologii Budynku A Gdańskiego Parku Naukowo Technologicznego. Realizacja protokołów będzie odbywać się w zgodności z metodami badania przedstawionymi w protokołach. Każdy protokół posłuży do uzyskania dokumentacji, która potwierdzi zgodność systemu, instalacji lub urządzenia z wytycznymi GMP.

Wszystkie protokoły, raporty po ich końcowym zatwierdzeniu będą archiwizowane w Dziale Zapewnienia Jakości.

Prowadzenie walidacji nie może stanowić zagrożenia dla procesu produkcyjnego.

## 6.3 Zakres kwalifikacji i walidacji

### 6.3.1 Zakres kwalifikacji pomieszczeń

Zakres prac kwalifikacyjnych do wykonania będzie określony w oparciu o klasyfikację pomieszczeń uwzględniającą takie parametry jak liczba cząstek stałych i zanieczyszczenia mikrobiologiczne. Dla pomieszczeń czystych należy przeprowadzić kwalifikację DQ z przeglądem GMP (GMPR), oraz IQ. Kwalifikacja operacyjna OQ dla pomieszczeń czystych zawiera się i jest przeprowadzane równocześnie z kwalifikacją OQ instalacji HVAC, poprzez weryfikację parametrów powietrza (ilość cząstek stałych, przepływ powietrza, różnica ciśnień, temperatura i wilgotność) występujących w danych pomieszczeniach.

### 6.3.2 Zakres kwalifikacji systemów i instalacji

Zakres prac kwalifikacyjnych do wykonania będzie określony w oparciu o sposób działania i budowę systemów i instalacji. Dla każdego systemu i instalacji określono czy wymaga on DQ, IQ, OQ, PQ (patrz załącznik nr 4 do niniejszego dokumentu).

Raporty DQ, IQ, OQ, PQ stanowią podsumowanie czy dany system/instalacja zostały skwalifikowane, bądź czy dany element systemu/ instalacji został skwalifikowany. W zależności od natury



systemu/instalacji może zostać uzgodniony inny zakres działań kwalifikacyjnych, m.in. dla danego systemu/instalacji można wykonać IQ i OQ jako wspólny etap.

### 6.3.3 Zakres kwalifikacji i walidacji urządzeń

Zakres prac kwalifikacyjnych i walidacyjnych do wykonania będzie określony w oparciu o sposób działania i budowę urządzenia. Dla każdego urządzenia zostanie określone przez dostawców danego urządzenia i zaakceptowane przez ZF Polpharma S.A., czy wymaga ono IQ, OQ, PQ. Raporty IQ, OQ, PQ stanowią podsumowanie czy dane urządzenie bądź element urządzenia został skwalifikowany/zwalidowany. Kwalifikacje IQ, OQ i PQ powinny zostać wykonane dla urządzeń krytycznych dla procesu produkcyjnego. Możliwe jest łączenie m.in. etapu kwalifikacji OQ z PQ.

### 6.4 Opracowanie i realizacja dokumentów walidacyjnych

Będzie zachowana właściwa kolejność realizacji prac kwalifikacyjnych:

SIA	System Impact Assessment – Ocena Wpływu Systemów
RA	Risk Analysis - Analiza Ryzyka
DQ z GMPR	Design Qualification GMP Review – Kwalifikacja Projektu z Przeglądem GMP
IQ	<i>Installation Qualification</i> – Kwalifikacja Instalacyjna
OQ	<i>Operational Qualification</i> – Kwalifikacja Operacyjna
PQ	<i>Performance Qualification</i> - Kwalifikacja Procesowa
AMV	<i>Analytical Method Validation</i> – Walidacja Metod Analitycznych
CV	<i>Cleaning Validation</i> – Walidacja Czyszczenia
PV	<i>Process Validation</i> – Walidacja Procesu

Późniejsza faza może być rozpoczęta tylko wtedy, gdy poprzednia faza została zakończona bez otwartych odchyżeń krytycznych i zatwierdzona. Podczas trwania projektu liczne zadania kwalifikacyjne będą realizowane jednocześnie. W związku z tym konieczne jest śledzenie statusu poszczególnych zadań.

Zasadniczo każda faza składa się z następujących części:

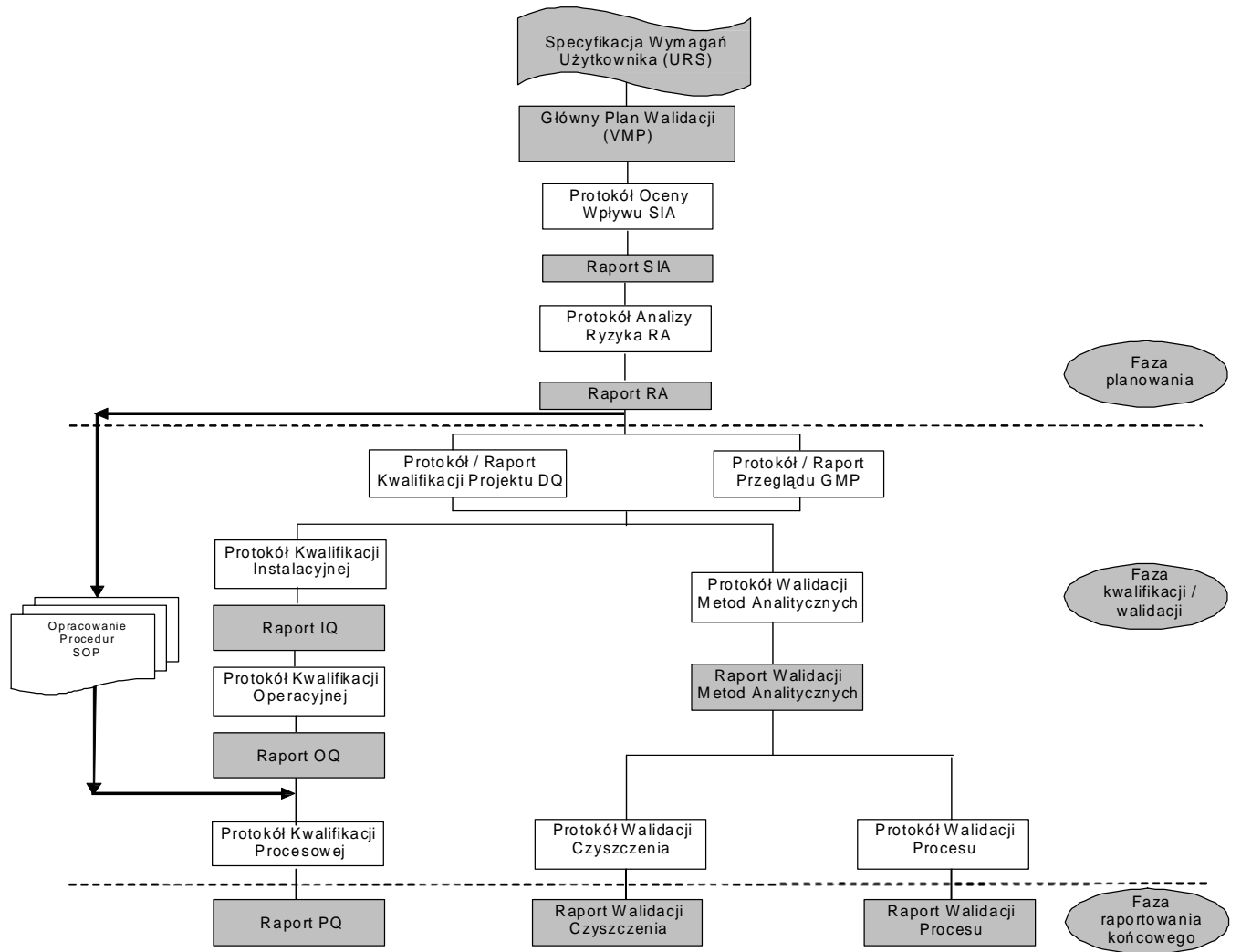
1	Opracowanie protokołów, włącznie z planami testów
2	Sprawdzenie i zatwierdzenie protokołów przed wykonaniem testów
3	Realizacja protokołów (badań)
4	Rejestracja wyników i ewentualnych niezgodności w formularzu wyników badania stanowiącym część protokołu
5	Sprawdzenie uzyskanych wyników, propozycja postępowania z zarejestrowanymi niezgodnościami
6	Opracowanie i zatwierdzenie raportu

Każdy protokół będzie zawierać opis metodyki badań, formularz wyników badania, kryteria akceptacji.

## Struktura dokumentów kwalifikacyjnych i walidacyjnych

Numeracja dokumentów jest zgodna z procedurą wewnętrzną Polpharma S.A. Na rys.1 przedstawiono strukturę organizacyjną dokumentów walidacyjnych.

Rys. 1 Struktura dokumentów walidacyjnych



#### 6.4.1 Format i numeracja dokumentów

Dokumenty kwalifikacyjne i walidacyjne, tj. protokoły i raporty muszą być sporządzone według wzorów dokumentów Polpharma SA. Dopuszczalne jest stosowanie przez dostawców instalacji/systemów/urządzeń innych formatów i układów dokumentów. Wzory dokumentów powinny zostać uprzednio zatwierdzone przez Zespół Walidacyjny Polpharma SA.

Protokoły kwalifikacyjne i walidacyjne powinny zawierać następujące zasadnicze elementy:

- Zatwierdzenie dokumentu przed wykonaniem;
- Warunki wstępne rozpoczęcia kwalifikacji / walidacji;
- Opis systemu;
- Karty testów zawierające opis metodyki testów wraz z kryteriami akceptacji;
- Lista załączników;
- Lista odchyleń;
- Podsumowanie z jednoznacznym wynikiem kwalifikacji;
- Zatwierdzenie i przekazanie do następnego etapu.

System numeracji dokumentów kwalifikacyjnych/walidacyjnych opisano w procedurze wewnętrznej walidacji i rewalidacji.

#### 6.4.2 Zatwierdzanie dokumentów

Każdy protokół DQ z GMPR, SIA, RA, IQ, OQ, PQ, AMV, CV i PV musi zostać sprawdzony i zatwierdzony przed wykonaniem przez przedstawiciela ZF Polpharma SA..

Po wykonaniu kwalifikacji każdy protokół jest ponownie sprawdzany na kompletność i zgodność zapisów z procedurą wykonania protokołu.

#### 6.4.3 Wypełnianie dokumentów

Podczas wykonywania testów wszystkie zapisy w protokole muszą zostać wykonane zgodnie z procedurą zapisaną w odpowiednich protokołach. Zatwierdzone dokumenty są kompletowane (uzupełniane) przez członków Zespołu Walidacyjnego, a następnie są przekazywane do sprawdzenia i zatwierdzenia przez osoby odpowiedzialne. Wszelkie poprawki powinny być nanoszone w taki sposób aby możliwe było odczytanie informacji pierwotnej oraz datowane i podpisane.

#### 6.4.4 Okresowe sprawdzanie dokumentacji

Główny Plan Walidacji i pozostała dokumentacja kwalifikacyjna i walidacyjna są sprawdzane (przeglądane) okresowo i aktualizowane w razie wprowadzenia zmian wpływających na status kwalifikacji bądź walidacji.

#### 6.4.5 Opracowanie raportu

W celu podsumowania i zatwierdzenia zakończenia poszczególnych etapów działań kwalifikacyjnych/walidacyjnych sporządza się odpowiednie raporty, które są sprawdzane i zatwierdzane przez odpowiednie osoby.

Raport musi zawierać podsumowanie przebiegu kwalifikacji/walidacji, opis wyników testów oraz udokumentowane, wyjaśnione i ocenione niezgodności. Po zatwierdzeniu raportu, jeśli nie zostały znalezione żadne niezgodności krytyczne bądź wszystkie niezgodności krytyczne zostały rozwiązane, zezwala się na przejście do następnej fazy kwalifikacji/walidacji.

#### 6.4.6 Postępowanie z niezgodnościami

Każdą niezgodność w stosunku do uprzednio zatwierdzonych kryteriów akceptacji należy zarejestrować na liście niezgodności, znajdującą się w każdym protokole kwalifikacyjnym, jako kolejny numer niezgodności. Pojedyncze niezgodności muszą być wprowadzone a następnie zinterpretowane i poddane ocenie. Następnie zostanie podjęta decyzja w sprawie sposobu realizacji działań korygujących. Do opisu niezgodności, przyczyny jej wystąpienia oraz zaproponowania sposobu jej rozwiązania posłużą formularze niezgodności, których wzór znajduje się w każdym protokole kwalifikacyjnym. Sposób postępowania przy rozwiązywaniu każdej niezgodności musi być każdorazowo zatwierdzony przez Zespół Walidacyjny. Formularze niezgodności muszą być przedłożone do sprawdzenia i zatwierdzenia przez Osobę Zarządzającą Obszarem oraz przedstawiciela zapewnienia jakości.

Niezgodności zostaną również udokumentowane i opisane w odpowiednim raporcie (dotyczącym danego etapu kwalifikacji/walidacji). W niektórych przypadkach specyficzne wymagania procesowe mogą sprawić, że naprawa i ponowne wykonanie testu nie będą konieczne. Dotyczy to niezgodności niekrytycznych.

#### 6.5 Ocena wpływu i analiza ryzyka

Ocena Wpływu jest usystematyzowaną metodą używaną do szacowania wpływu warunków działania, systemów/instalacji/urządzeń lub ich składowych na jakość produktu farmaceutycznego. Proces oceny wpływu jest podzielony na trzy etapy:

Zdefiniowanie systemów i ich granic

Ocena wpływu systemu na jakość i czystość produktu. W efekcie systemy podzielone są na trzy grupy: „Bezpośredniego Wpływu”, „Pośredniego Wpływu” oraz „Bez Wpływu” na jakość i czystość produktu końcowego

Weryfikacja krytyczności komponentów. Celem prac jest określenie komponentów krytycznych systemów „Bezpośredniego Wpływu”, które będą poddawane kwalifikacji.

Systemy „Pośredniego Wpływu” oraz „Bez Wpływu” na jakość i czystość produktu końcowego zostaną poddane formalnym działaniom odbiorowym (commissioning) zgodnie z Dobrą Praktyką Inżynierią (GEP).

Systemy „Bezpośredniego Wpływu” posiadają zarówno krytyczne, jak i niekrytyczne komponenty. Komponenty określone jako niekrytyczne weryfikowane zostaną jedynie na etapie formalnych działań odbiorowych (commissioning) zgodnie z GEP (Dobra Praktyka Inżynierią). Systemy z krytycznymi komponentami będą poddane działaniom kwalifikacyjnym i walidacyjnym zgodnie z GMP.

Ocena Wpływu ukierunkowuje działania kwalifikacyjne i walidacyjne poprzez zidentyfikowane systemy GMP krytycznych. Wnioski z tej oceny dostarczają danych wyjściowych do Analizy Ryzyka.

Analiza ryzyka jest to metoda oceny i opisu parametrów krytycznych dla funkcjonowania procesu bądź instalacji/systemu/urządzenia. Analiza ryzyka pozwala na zdefiniowanie, na podstawie obiektywnej oceny, odpowiednich działań zapobiegawczych w celu osiągnięcia najwyższej jakości produktu (np. działań kwalifikacyjnych, utworzenia i stosowania procedur wewnętrznych lub instrukcji). Analizę ryzyka przeprowadza się w interdyscyplinarnych zespołach specjalistów, aby zidentyfikować i ocenić ryzyko na poszczególnych etapach procesu oraz zdefiniować sposoby wyeliminowania i/lub ograniczenia ryzyka do akceptowalnego poziomu. Na podstawie takiej oceny określa się działania zapobiegawcze, których efektywność sprawdza się podczas rozruchu i kwalifikacji.

Ocena krytyczności oraz analiza ryzyka dla systemów skomputeryzowanych będzie przeprowadzana zgodnie z wymaganiami ZF Polpharma SA.

#### 6.6 Kwalifikacja projektu z Przeglądem GMP

Kwalifikacja Projektu DQ stanowi udokumentowaną weryfikację potwierdzającą, że proponowany projekt obiektów, systemów i urządzeń jest odpowiedni w stosunku do zamierzonego celu. Weryfikuje

się również czy założenia projektowe są zgodne z aktualnie obowiązującymi przepisami GMP (Przegląd GMP).

W skład dokumentów wymaganych do przeprowadzenia Kwalifikacji Projektu wchodzi: zatwierdzone specyfikacje projektowe, schematy P&ID, opisy systemów, instalacji, urządzeń, opisy oprogramowania i lista komponentów, alarmy itp. Przegląd dokumentów projektowych jest podsumowywany w ramach raportu kwalifikacyjnego odpowiedniego systemu, instalacji, urządzenia.

Przegląd projektu powinien być wykonany conajmniej dwukrotnie: na etapie projektu koncepcyjnego oraz budowlanego.

## 6.7 Kwalifikacja dostawców

Kwalifikacja dostawców systemów typu „single-use“ ma na celu ocenę zdolności dostawcy do dostarczenia materiałów/urządzeń o wymaganej (zdefiniowanej w specyfikacji) jakości.

Działania kwalifikacyjne podejmowane są w przypadku:  
potrzeby zakupu nie nabywanego dotychczas materiału/urządzenia,  
weryfikacji kwalifikowanych dostawców.

Dostawców kwalifikuje się na podstawie dokonanej wcześniejszej oceny (np. audit dostawcy; analiza wypełnionej ankiety przez dostawcę, ocena systemu jakości dostawcy przez kompetentną jednostkę; posiadanie stosownych certyfikatów GMP, ISO 9001 przez dostawcę; zbadanie zdolności dostawcy w zakresie technicznych możliwości realizacji itp.).

Efektym działań kwalifikacyjnych jest lista kwalifikowanych dostawców sporządzana dla poszczególnych systemów typu „single-use“.

## 6.8 Kwalifikacja pomieszczeń, urządzeń, systemów i instalacji

### 6.8.1 Kwalifikacja instalacyjna (IQ)

Celem IQ jest wykazanie, że urządzenia w systemie są zainstalowane zgodnie z wymaganiami i odpowiednimi przepisami oraz, że urządzenie / system zostało dostarczone zgodnie ze specyfikacją / wymaganiami.

IQ musi być przeprowadzona zgodnie z zatwierdzonym planem. Weryfikacja zebranych danych podczas IQ pozwala sprawdzić czy elementy krytyczne systemu są zgodne z założonymi / wymaganiami.

Warunkiem przystąpienia do kwalifikacji musi być zakończona komplecja mechaniczna.

Opisane poniżej punkty należy realizować w zależności od wymagań dla danego urządzenia (systemu):

- a) opis działania urządzenia (systemu) - należy ogólnie opisać urządzenie (system) podlegające kwalifikacji instalacyjnej.
- b) sposób wypełniania dokumentacji - należy dokładnie opisać sposób wypełniania i poprawiania dokumentacji.
- c) lista osób przeszkolonych z obsługi urządzenia
- d) lista osób uczestniczących w kwalifikacji
- e) dokumentacja referencyjna - należy sprawdzić czy są dostępne zatwierdzone dokumenty niezbędne do weryfikacji poprawnego zainstalowania i działania systemu/urządzenia oraz eksploatacji.
- f) elementy składowe systemu - należy porównać dane zawarte w dokumentacji technicznej z informacjami widocznymi na tabliczkach znamionowych.
- g) instalacja - wyznaczone osoby sprawdzają zgodności montażu ze schematami P&ID oraz rzutami. Schematy P&ID powinny być opatrzone unikalnym tytułem, numerem oraz numerem wersji. Wszelkie niezgodności należy zaznaczyć na rysunku na czerwono i opisać. Wszystkie rysunki należy opatrzyć datą i podpisem osób sprawdzających; sprawdzone kopie rysunków powinny zostać dołączone do

raportu z IQ i OQ jako załącznik. Wszystkie ewentualne uwagi dotyczące systemu lub rysunków winny być zawarte w raporcie z IQ i OQ.

- h) aparatura kontrolno-pomiarowa - wyznaczone osoby sprawdzają w oparciu o wymagania przedstawione w formie załącznika, czy aparatura jest odpowiednio zainstalowana i oznakowana, oraz posiada certyfikaty kalibracyjne, których kopie dołącza się do dokumentacji. Aparatura musi zostać podzielona na krytyczną i niekrytyczną.
- i) materiały konstrukcyjne, uszczelnienia, wykończenia powierzchni. Do dokumentacji należy załączyć certyfikaty/deklaracje potwierdzające rodzaj materiału / powierzchni.
- j) podłączenia elektryczne i technologiczne (przyłącza gazów, wody itd.)
- k) systemy sterowania, alarmy, blokady

#### 6.8.1.1. Kryteria akceptacji dla Kwalifikacji Instalacyjnej

Podczas kwalifikacji instalacyjnej należy udokumentować, że wszystkie elementy systemu są zainstalowane zgodnie z wymaganiami.

- a) Wszystkie dokumenty zamieszczone w planie kwalifikacji instalacyjnej i operacyjnej muszą być podpisane, sprawdzone, zatwierdzone i zarchiwizowane.
- b) Wszystkie rysunki muszą być aktualne i zgodne z rzeczywistością.
- c) Wszystkie urządzenia zainstalowane w systemie muszą odpowiadać wymaganiom.
- d) Wszystkie przyłącza mediów (gaz, woda, elektryczność) muszą być zgodne z wymaganiami.
- e) Instrukcje dotyczące konserwacji zapobiegawczej muszą być zatwierdzone.
- f) Cała aparatura kontrolno- pomiarowa musi być zainstalowana zgodnie z wymaganiami. Zapiski kalibracji / kwalifikacji muszą być dostępne.
- g) Odpowiednie dla danego systemu procedury i instrukcje obsługi muszą być dostępne.
- h) Kopie odpowiednich certyfikatów muszą być zamieszczone w dokumentacji walidacyjnej.

Każdy przypadek nie osiągnięcia kryteriów akceptacji musi zostać opisany i wyjaśniony.

#### 6.8.1.2. Podsumowanie Kwalifikacji Instalacyjnej

W podsumowaniu IQ należy udokumentować wszelkie odchylenia i różnice zauważone w trakcie wykonywania kwalifikacji instalacyjnej. Niespełnienie kryteriów akceptacji należy traktować jako odchylenie.

Krytyczność odchylenia powinna być oceniona. Odchylenia dzielimy na: krytyczne, ważne i drobne. Odchylenia krytyczne i ważne należy zamknąć przed przystąpieniem do następnego etapu kwalifikacji.

Odchylenia drobne mogą pozostać otwarte, i nie limitują one przejścia do kolejnego etapu.

Podsumowanie IQ musi zakończyć się wnioskiem czy Kwalifikacja Instalacyjna została zakończona pozytywnie oraz, czy dopuszcza się urządzenie/system do następnego etapu kwalifikacji.

Takie podsumowanie powinno być podpisane przez Osobę Zarządzającą Obszarem i koordynatora Zapewnienia Jakości.

### 6.8.2 Kalibracja

Kalibracja krytycznych przyrządów pomiarowych będzie dokumentowana podczas realizacji IQ lub OQ. Wszystkie certyfikaty kalibracji będą zacytowane w dokumentacji kwalifikacyjnej. Kopie (w tym kopie certyfikatów użytych do pomiarów przyrządów kalibracyjnych) będą dołączone do protokołów.

Kalibracja urządzeń sterujących, oraz monitorujących (takich jak mierniki ciśnienia, czujniki temperatury i in.), które mają wpływ na bezpieczeństwo, jakość lub skuteczność produktu,



przeprowadzana jest przez dostawców i/lub podwykonawców przy pomocy przyrządów skalibrowanych zgodnie z udokumentowanymi normami.

### 6.8.3 Kwalifikacja operacyjna (OQ)

Celem Kwalifikacji Operacyjnej jest dostarczenie udokumentowanego dowodu na to, że system działa zgodnie z wymaganiami i przepisami.

Przed rozpoczęciem OQ powinna być zakończona IQ. Dopuszcza się jednak przeprowadzenie OQ przed zakończeniem IQ o ile pozostałe do przeprowadzenia testy oraz stwierdzone w trakcie IQ odchylenia i niezgodności nie mają negatywnego wpływu na funkcjonowanie urządzenia (systemu) i jakość produktu.

Kwalifikacja operacyjna musi być przeprowadzona zgodnie z zatwierdzonym planem. Weryfikacja zebranych danych podczas OQ pozwala sprawdzić, że urządzenie / system funkcjonuje zgodnie ze specyfikacją / wymaganiami.

Podczas OQ sprawdzone zostanie działanie wszystkich krytycznych elementów (podzespołów) danego wyposażenia w wymaganym zakresie operacyjnym.

Opisane poniżej punkty należy realizować w zależności od wymagań dla danego systemu:

- a) lista osób przeprowadzających kwalifikację
- b) procedury operacyjne - należy sprawdzić, czy są dostępne przynajmniej projekty (drafty) dokumentów niezbędnych do realizacji procesów oraz eksploatacji (wzorcowe procedury postępowania, instrukcja czyszczenia, instrukcja konserwacji).
- c) lista aparatury kontrolno-pomiarowej wykorzystywanej w trakcie kwalifikacji - należy wpisać dane dotyczące wszystkich używanych przyrządów. Należy dołączyć kopie świadectw potwierdzające ważność kalibracji / kwalifikacji.
- d) sprawdzenie działania urządzenia oraz wszystkich jego podzespołów; działania urządzenia jako całości oraz wszystkich niezbędnych podzespołów, np:
  - skuteczność grzania i chłodzenia urządzenia,
  - działanie elementów mechanicznych – taśmociągi, silniki elektryczne (prawidłowy kierunek obrotów), obroty mieszadła.,
  - działanie fotoelementów i połączonego z tymi elementami działania np.: odrzucanie niewłaściwego opakowania, odrzucanie nie napełnionego blistra itp.,
  - działanie wyłącznika bezpieczeństwa oraz innych wyłączników warunkujących bezpieczeństwo pracy (np.: uniesienie osłony powoduje wyłączenie pracy urządzenia),
  - uzyskanie poprawnych parametrów wynikających z działania urządzenia np.: pomiar cząstek w powietrzu, ilość wymian powietrza, wydajność itp.
- e) kontrola działania systemów sterowania / alarmów / blokad
- f) zaleca się także przeprowadzenie testów wydajnościowych, tzn. sprawdzenie działania całego urządzenia z produktem lub placebo przez określony czas.

#### 6.8.3.1. Kryteria akceptacji Kwalifikacji Operacyjnej

Podczas kwalifikacji operacyjnej zostanie udokumentowane, że system działa zgodnie z pisemnymi wymaganiami i jest gotowy do użytkowania.

Aparatura kontrolno-pomiarowa wykorzystywana w kwalifikacji operacyjnej musi posiadać aktualne w czasie wykonywania testów świadectwa kalibracji / kwalifikacji.

Każdy przypadek nie osiągnięcia kryteriów akceptacji musi zostać opisany i wyjaśniony.

#### 6.8.3.2. Podsumowanie Kwalifikacji Operacyjnej

W podsumowaniu OQ należy udokumentować wszelkie odchylenia i różnice zauważone w trakcie wykonywania kwalifikacji operacyjnej, oraz podać opis problemów w przypadku pozycji, które wymagają dodatkowych działań.

Krytyczność odchylenia powinna być oceniona. Odchylenia dzielimy na: krytyczne, ważne i drobne. Odchylenia krytyczne i ważne należy zamknąć przed przystąpieniem do następnego etapu kwalifikacji.

Odchylenia drobne mogą pozostać otwarte, i nie limitują one przejścia do kolejnego etapu.

Podsumowanie Kwalifikacji Operacyjnej musi zakończyć się wnioskiem czy Kwalifikacja Operacyjna została zakończona pozytywnie oraz, czy dopuszcza się urządzenie/system do następnego etapu kwalifikacji bądź użytkowania.

Takie podsumowanie powinno być podpisane przez Osobę Zarządzającą Obszarem i Koordynatora Zapewnienia Jakości.

#### **6.8.4 Kwalifikacja działania (PQ)**

Po pozytywnym przeprowadzeniu i zatwierdzeniu DQ, IQ, fazy rozruchów oraz OQ można przystąpić do kwalifikacji działania urządzeń, systemów i instalacji wymagających testów PQ. Realizacja PQ łączy w sobie sprawdzenie funkcjonowania procedur, personelu, materiałów, wyposażenia oraz technologii.

Cele badania, metody badania (chemiczne, fizyczne, mikrobiologiczne) oraz kryteria akceptacji zostaną określone i zatwierdzone przed realizacją PQ.

Celem Kwalifikacji Procesowej jest dostarczenie udokumentowanej weryfikacji stwierdzającej, że obiekty, systemy i urządzenia jako całość, działają skutecznie i w sposób powtarzalny w odniesieniu do zatwierdzonego procesu i specyfikacji produktu.

Kwalifikacja procesowa powinna obejmować badania z wykorzystaniem materiałów produkcyjnych lub materiałów symulujących produkt; w warunkach obejmujących górne i dolne limity parametrów operacyjnych.

Działania w ramach kwalifikacji procesowej, w niektórych przypadkach mogą być wykonane łącznie z kwalifikacją operacyjną.

Testy PQ przeprowadza się najczęściej dla urządzeń oraz systemów wody (PW, WFI), wentylacji (HVAC), oraz pary czystej (CS). W trakcie PQ wykorzystywane są również dane gromadzone przez systemy skomputeryzowane (EMS, CMAS).

Należy przeprowadzić, co najmniej taką liczbę powtórzeń badań, aby określić zdolność urządzenia, systemu i instalacji do uzyskania powtarzalnych wyników.

W przypadku wykrycia jakichkolwiek niezgodności należy postępować zgodnie z opisem (rozdz. 6.4.7 Postępowanie z niezgodnościami). Po zatwierdzeniu niezgodności wypełniane są raporty Kwalifikacji Działania (Raporty PQ) dla poszczególnych urządzeń, systemów i instalacji.

Podsumowanie Kwalifikacji Procesowej musi zakończyć się wnioskiem czy Kwalifikacja Procesowa została zakończona pozytywnie oraz, czy dopuszcza się urządzenie/system do kolejnego etapu.

Takie podsumowanie powinno być podpisane przez Osobę Zarządzającą Obszarem i Koordynatora Zapewnienia Jakości.

#### **6.8.4. Raport Końcowy z Kwalifikacji**

**Wypełnione kopie protokołów wraz z załącznikami oraz podsumowaniem całości prac kwalifikacyjnych stanowią kompletny raport z kwalifikacji systemu / urządzenia.**

Raport Końcowy z Kwalifikacji IQ/OQ/PQ zawiera wniosek, czy dopuszcza się urządzenie/system do użytkowania.



Dokument ten zatwierdzany jest przez: Osobę Zarządzającą Obszarem, oraz Koordynatora  
Zapewnienia  
Jakości.

( )

## 7 HARMONOGRAM PRAC WALIDACYJNYCH

Szczegółowe harmonogramy opracowywania i realizacji protokołów będą przygotowywane w późniejszym terminie, stosownie do rzeczywistej realizacji projektu. Harmonogram będzie aktualizowany i omawiany na spotkaniach Zespołu Walidacyjnego

## 8 ODPOWIEDZIALNOŚCI

Zespoły Walidacyjne odpowiadają między innymi za:

- opracowywanie protokołów i raportów kwalifikacyjnych i walidacyjnych,
- przeprowadzanie prac kwalifikacyjnych i walidacyjnych zgodnie z zatwierdzoną dokumentacją,
- rejestrację niezgodności,
- opracowywanie propozycji działań w celu eliminacji niezgodności,
- sprawdzanie protokołów i raportów kwalifikacji i walidacji.

Czynności walidacyjne/kwalifikacyjne dla nowego wyposażenia przeprowadzają Dostawcy urządzeń/systemów/instalacji, a ich praca podlega nadzorowi i zatwierdzaniu przez przedstawicieli ZF Polpharma SA.

( )

## 9 TABELA DOKUMENTÓW WALIDACYJNYCH

Lista dokumentów walidacyjnych umieszczona jest w Załączniku 3, który będzie systematycznie wypełniany przez ZF Polpharma S.A.

## 10 PROGRAM KONTROLI ZMIAN

Wszystkie zmiany po zakończeniu procesów kwalifikacji i walidacji podlegają kontroli zmian zgodnie z odpowiednimi procedurami ZF Polpharma SA.

## 11 TEMATY DODATKOWE

( )



POLPHARMA – BIOLOGICS Gdański  
Park Naukowo-Technologiczny Etap III  
Budynek A



## 12 TERMINOLOGIA I DEFINICJE

### **Analiza ryzyka**

Analiza ryzyka oznacza metodę oceny i opisu parametrów krytycznych dla funkcjonowania systemu lub procesu.

### **BMS**

System zarządzania budynkiem (Building Management System).

### **cGMP**

Bieżące wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania (Current Good Manufacturing Practice).

### **Dobra Praktyka Wytwarzania (GMP)**

Dobrą Praktyką Wytwarzania (Good Manufacturing Practice) jest praktyka, która gwarantuje, że produkty lecznicze są wytwarzane i kontrolowane odpowiednio do ich zamierzonego zastosowania oraz zgodnie z wymaganiami zawartymi w ich specyfikacjach i dokumentach stanowiących podstawę wydania pozwolenia na dopuszczenie produktu leczniczego do obrotu.

### **HVAC**

Instalacja klimatyzacyjno-wentylacyjna (Heating Ventilation and Air Conditioning).

### **Kalibracja**

Zespół czynności wykonywanych w celu ustalenia, w zdefiniowanych warunkach, zależności między wartościami wskazanymi przez przyrząd lub układ pomiarowy albo wartościami reprezentowanymi przez wzorzec miary a odpowiadającymi im znanymi wartościami wzorca odniesienia.

### **Kontrola Jakości (KJ)**

Pomiary parametrów procesu lub produktu prowadzone w celu porównania ich wartości z określonymi normami dla zapewnienia, że produkt jest akceptowalny do stosowania.

### **Kontrola Zmian**

Formalny system, w ramach, którego wykwalifikowani przedstawiciele odpowiednich dyscyplin przeglądają proponowane lub faktyczne zmiany, które mogą wpłynąć na status zwalidowanych obiektów, systemów, urządzeń lub procesów. Jego celem jest określenie potrzeby działań zapewniających i dokumentujących utrzymanie elementów systemu w stanie zwalidowanym.

### **Kryteria akceptacji**

Specyfikacje i/lub warunki, jakie muszą zostać spełnione, aby uzyskać zapewnienie, że zostanie spełniony wymagany poziom jakości.

### **Kwalifikacja**

Działanie dowodzące, że każde urządzenie pracuje poprawnie i pozwala uzyskiwać spodziewane wyniki.

### **Kwalifikacja Instalacyjna**

Kwalifikacja Instalacyjna (IQ) stanowi udokumentowaną weryfikację stwierdzającą, że instalacje systemy i urządzenia, zainstalowane lub zmodyfikowane, są zgodne z zatwierdzonym projektem i zaleceniami producenta.

### **Kwalifikacja Operacyjna**

Kwalifikacja Operacyjna (OQ) stanowi udokumentowaną weryfikację stwierdzającą, że instalacje systemy i urządzenia, zainstalowane lub zmodyfikowane, funkcjonują w przewidywanych zakresach operacyjnych, zgodnie z wymaganiami wytwórcy produktów leczniczych.

### **Kwalifikacja Procesowa**

Kwalifikacja Procesowa (PQ) stanowi udokumentowaną weryfikację stwierdzającą, że instalacje systemu i urządzenia jako całość działają skutecznie i w sposób powtarzalny w odniesieniu do zatwierzonego procesu i specyfikacji produktu.

### **Kwalifikacja Projektu**

Kwalifikacja Projektu (DQ) stanowi udokumentowaną weryfikację stwierdzającą, że proponowany projekt instalacji, systemów i urządzeń jest odpowiedni do zamierzonego celu.

### **Limity działania**

Ustalone kryteria przebiegu procesu, których przekroczenie wymaga podjęcia natychmiastowych działań następczych i naprawczych.

### **Nie zgodność**

Niespełnienie ustalonych kryteriów akceptacji.

### **Obszar produkcyjny**

Obszar, w którym prowadzi się operacje wytwarzania produktu.

### **Ocena wpływu systemu**

Proces oceny wpływu warunków działania, sterowania, alarmowania i awarii systemu na jakość produktu.

### **Odchylenie**

Odstępstwo od zatwierdzonej instrukcji lub ustalonego wymagania.

### **Pomieszczenie czyste**

Pomieszczenie o ustalonym sposobie kontroli zanieczyszczeń cząstkami i drobnoustrojami w środowisku, zbudowane i użytkowane w sposób ograniczający wprowadzanie, powstawanie i gromadzenie się zanieczyszczeń.

### **Produkt końcowy**

Produkt leczniczy, który przeszedł wszystkie etapy produkcji, łącznie z pakowaniem w opakowania końcowe.

### **Protokół Kwalifikacyjny**

Pisemny plan opisujący jak będzie przeprowadzana kwalifikacja konkretnego urządzenia, systemu i/lub instalacji.

### **Rekwalifikacja**

Powtórzenie procesu kwalifikacji lub pewna część takiego procesu, która jest wymagana, jeśli nastąpią znaczące zmiany w skwalifikowanym już wyposażeniu.

### **RMS**

System monitorowania pomieszczeń (Room Monitoring System).

### **Specyfikacja Wymagań Użytkownika (URS)**

Dokument opisujący oczekiwania użytkownika wobec obiektu/instalacji/systemu.

### **Standardowe Procedury Operacyjne (SOP)**

Procedury wewnętrzne określające sposób postępowania z wyposażeniem, materiałami i etapami działania w odniesieniu do określonej czynności (np. wytwarzanie, czyszczenie).

### **System**

Grupa urządzeń przeznaczonych do realizacji wspólnego celu.

### **Śluza**

Zamknięta przestrzeń z dwójgim lub większą liczbą drzwi, z których tylko jedne mogą być otwarte, znajdująca się między dwoma lub większą liczbą pomieszczeń o różnych klasach czystości, w celu kontrolowania przepływu powietrza między tymi pomieszczeniami.

### **Urządzenia procesowe**

Ogół wyposażenia niezbędny do wykonania zadanych procesów zgodnie z określoną instrukcją. Przykładem mogą być: zbiorniki, mieszalniki itp.

### **Walidacja**

Działanie mające na celu potwierdzenie w sposób udokumentowany i zgodny z zasadami Dobrej Praktyki Wytwarzania, że procedury, procesy, urządzenia, materiały, czynności i systemy rzeczywiście prowadzą do zaplanowanych wyników.

### **Wyposażenie krytyczne**

Wyposażenie (urządzenia), które wpływają na jednolitość i jakość produktu. Są to urządzenia, które kontaktują się w sposób bezpośredni z produktem, zapewniają sterylność produktu lub są odpowiedzialne za automatyzację etapów krytycznych.

### **Wytwarzanie produktów leczniczych**

Wytwarzaniem produktów leczniczych jest każde działanie prowadzące do powstania produktu leczniczego, w tym zakup i przyjmowanie w miejscu wytwarzania przez wytwórcę materiałów używanych do produkcji, produkcja, dopuszczanie do kolejnych etapów wytwarzania, w tym także pakowanie lub przepakowywanie oraz magazynowanie i dystrybucja własnych produktów leczniczych, a także czynności kontrolne związane z tymi działaniami.

### **Wzorcowanie**

Czynności ustalające relację między wartościami wielkości mierzonej wskazanymi przez przyrząd pomiarowy a odpowiednimi wartościami wielkości fizycznych, realizowanymi przez wzorzec jednostki miary

### **Kontrola Jakości (KJ)**

Pomiary parametrów procesu lub produktu prowadzone w celu porównania ich wartości z określonymi normami dla zapewnienia, że produkt jest akceptowalny do stosowania.

### **Zapewnienie Jakości (ZJ)**

Działanie dostarczające dowodów na to, że wszystkie informacje niezbędne do określenia, że produkt spełnia stawiane mu wymagania, zostały zebrane, ocenione i zatwierdzone.

### **Zespół Walidacyjny**

Zespół powołany do realizacji walidacji pomieszczeń, wyposażenia, procesów oraz innych projektów walidacyjnych. Zespół jest odpowiedzialny za organizację i wykonanie planów walidacji w tym protokołów walidacyjnych.

## 13 PIŚMIENICTWO

1. Commission Directive 2003/94/EC of October 2003 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice for medicinal products for human use
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 1 października 2008 r. w sprawie Dobrej Praktyki Wytwarzania ( Dz.U.2008.184.1143) z późniejszymi zmianami
3. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing, Practices, Medicinal Products for Human and Veterinary Use, European Commission, 12 February 2008
4. Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo Farmaceutyczne, (Dz.U.2008.45.271) z późniejszymi zmianami
5. GAMP® 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems, ISPE
6. Commissioning and Qualification: Pharmaceutical Engineering Guides for New and Renovated Facilities, Vol.5, ISPE
7. Recommendations on the Validation of Aseptic Processes, Pharmaceutical Inspection Convention, Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme PI 007-5, PIC/S 2009
8. Recommendations on Validation Master Plan. Installation and Operational Qualification. Non-Sterile Process Validation. Cleaning Validation, Pharmaceutical Inspection Convention, Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme PI 006-3, PIC/S 2007
9. Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products, PE 009-7, PIC/S 2007
10. Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices, January 2011, Current Good Manufacturing Practices (cGMP), Revision 1
11. PN-EN ISO 14644 (1-7): 2005. Pomieszczenia czyste i związane z nimi środowiska kontrolowane



## 14 ZAŁĄCZNIKI

1. LISTA PRODUKTÓW
2. ODPOWIEDZIALNOŚĆ
3. LISTA DOKUMENTÓW WALIDACYJNYCH
4. MATRYCA WALIDACJI
5. LISTA PROCEDUR SOP
6. SCHEMAT BLOKOWY PROCESU TECHNOLOGICZNEGO
7. LISTA DOKUMENTÓW ZWIĄZANYCH

**KONIEC DOKUMENTU**

# ZAŁĄCZNIK 4 DO GŁÓWNEGO PLANU WALIDACJI

## MATRYCA WALIDACJI

0	MKU/07.09.2011	MSZ/09.09.2011	MRO/09.09.2011		
Rev	Autor/ Data / Podpis	Sprawdził / Data / Podpis	Dopuścił / Data / Podpis	Sprawdził / Data / Podpis	Przyjął / Data / Podpis
Nr.				<b>MWPI</b>	
 Pomorska Specjalna Strefa Ekonomiczna Sp.zo.o. Ul. Władysława IV nr 9 81-703 Sopot, Polska			 <b>M+W GROUP</b> M+W Process Industries Sp. z o.o. Oddział w Polsce A Company of the M+W Group ul. Sadowa 8 80-771 Gdańsk, Polska		
Projekt			Typ dokumentu		
<b>POLPHARMA-BIOLOGICS</b> Gdański Park Naukowo Technologiczny Etap III Budynek A Ul. Trzy Lipy 3, Gdańsk			<b>Lista</b>		
Projekt-Nr. Klient			Nr dokumentu		
<b>N/A</b>			<b>VC-01-0001-00-04</b>		
Projekt-Nr. LSMW		Liczba stron: <b>3</b>			
<b>2303309</b>					



## MATRYCA WALIDACJI



L.p.	System / Instalacja	DQ	IQ	OQ	PQ	PV	CV	AMV	CSV
1	System Wody oczyszczonej (PW)	T	T	T	T	N	N	N	T
2	System wody do wstrzykiwań (WFI)	T	T	T	T	N	T	N	T
3	Instalacja sprężonego powietrza (CA)	T	T	T	T	N	N	N	T
4	Instalacja pary czystej (CS)	T	T	T	T	N	T	N	T
5	Instalacja gazów farmaceutycznych	T	T	T	T	N	T	N	N
6	Instalacja gazów sprężonych	T	N	N	N	N	N	N	N
7	Instalacja zimnej wody użytkowej	T	N	N	N	N	N	N	N
8	Instalacja ciepłej wody użytkowej i cyrkulacji	T	N	N	N	N	N	N	N
9	Instalacja wody przeciwpożarowej	T	N	N	N	N	N	N	N
10	Wody zmiękczonej – otrzymywanej z wody zimnej użytkowej	T	N	N	N	N	N	N	N
11	Instalacja wody grzewczej	T	N	N	N	N	N	N	N
12	Instalacja wody lodowej	T	N	N	N	N	N	N	N
13	Instalacja kanalizacji sanitarnej	T	N	N	N	N	N	N	N
14	Instalacja kanalizacji technologicznej i laboratoryjnej	T	N	N	N	N	N	N	N
15	Instalacja elektryczna	T	N	N	N	N	N	N	N
16	Instalacja Wentylacji i Klimatyzacji (HVAC)	T	T	T	T	N	N	N	N
17	System sterowania i nadzoru dla instalacji HVAC i mediów (BMS)	T	N	N	N	N	N	N	N
18	Instalacja monitorowania parametrów środowiskowych (EMS)	T	T	T	T	N	N	N	T
19	System telewizji dozoru (CCTV)	T	N	N	N	N	N	N	N
20	System kontroli dostępu	T	N	N	N	N	N	N	N
21	System śluz	T	T	T	N	N	N	N	N
22	System sygnalizacji pożaru	T	N	N	N	N	N	N	N
23	Pomieszczenia ogólne	T	N	N	N	N	N	N	N
24	Pomieszczenia ogólne – tylko pomieszczenie nr. 1.12	T	T	T	T	N	T	N	N
25	System wody demineralizowanej DEMI	T	N	N	N	N	N	N	N
26	Pomieszczenia Laboratorium Analitycznego i Kontroli Jakości	T	N	N	N	N	N	N	N
27	Kompleks Laboratoriów badawczo-rozwojowych R&D	T	N	N	N	N	N	N	N
28	Pomieszczenia Laboratorium Pilot Plant i Scale-up	T	T	T	T	N	T	N	N
29	System sterowania mediami czystymi CMAS	T	T	T	T	N	N	N	T
30	Instalacja ciśnienia referencyjnego	T	N	N	N	N	N	N	N

## Załącznik 5 do Głównego Planu Walidacji VC-01-0001-00

### LEGENDA:

T – System / Instalacja wymaga danych działań walidacyjnych,  
N - System / Instalacja nie wymaga danych działań walidacyjnych,  
DQ – Kwalifikacji projektu,  
IQ – Kwalifikacja Instalacyjna,  
OQ – Kwalifikacja Operacyjna;  
PQ – Kwalifikacja Działania,  
PV – Walidacja Procesu,  
CV – Walidacja Czyszczenia,  
AMV – Walidacja Metod Analitycznych,  
CSV – Walidacja Systemów Skomputeryzowanych.

# ZAŁĄCZNIK 7 DO GŁÓWNEGO PLANU WALIDACJI LISTA DOKUMENTÓW ZWIĄZANYCH

0	MKU/07.09.2011	MSZ/09.09.2011	MRO/09.09.2011		
Rev	Autor/ Data / Podpis	Sprawdził / Data / Podpis	Dopuścił / Data / Podpis	Sprawdził / Data / Podpis	Przyjął / Data / Podpis
Nr.				<b>MWPI</b>	
 Pomorska Specjalna Strefa Ekonomiczna Sp.zo.o. Ul. Władysława IV nr 9 81-703 Sopot, Polska			 <b>M+W GROUP</b> M+W Process Industries Sp. z o.o. Oddział w Polsce A Company of the M+W Group ul. Sadowa 8 80-771 Gdańsk, Polska		
Projekt			Typ dokumentu		
<b>POLPHARMA-BIOLOGICS</b> Gdański Park Naukowo Technologiczny Etap III Budynek A Ul. Trzy Lipy 3, Gdańsk			<b>Lista</b>		
Projekt-Nr. Klient			Nr dokumentu		
<b>N/A</b>			<b>VC-01-0001-00-07</b>		
Projekt-Nr. M+W		Liczba stron: <b>2</b>			
<b>2303309</b>					

**TABELA DOKUMENTÓW ZWIĄZANYCH**

L.p.	Numer dokumentu	Nazwa dokumentu	Rewizja
1	PT-02-0001	Opis Procesu Technologicznego	04
2	A-WK	Opis Wentylacji i Klimatyzacji	02
3	A-S	Opis Instalacji Sanitarnych	02
4	A-SC	Opis Instalacji Sanitarnych – Media Czyste	01
5	A-SP	Instalacji Sprężonego Powietrza	02
6	A-GT	Opis Instalacji Gazów Sprężonych i Próżni	02
7	ICH-A	Opis Woda Lodowa	02
8	EL-01-0001	Opis Instalacje elektryczne	02
9	A-TL1-A	Opis systemu BMS, EMS, systemu śluz, detekcji gazów	02
10	A-TL4-A	Opis systemów teletechnicznych	02
11	A-TL3-A	Instalacje Teletechniczne Jawne	02
12	A-TL2-A	Opis systemu CMAS	01
13	VA01G01	Strefy czystości – Kaskada ciśnień	03
14	VA01G03	Przepływ personelu	03
15	VA01G04	Przepływ materiałów	03