

## User Requirement Specification

### 1. Tytuł i numer referencyjny projektu / Project title and project reference number

ND.

### 2. Numer i wersja URS / Number and version of URS

URS/8/2023/

### 3. Zakres specyfikacji / Scope of specifications

Dokument ten określa wymagania funkcjonalne, wydajnościowe i inne wymagania systemowe dla bioreaktora o objętości 200L. Opisuje również obowiązki dostawcy w zakresie testów akceptacji oraz kwalifikacji urządzenia, określa również mierzalne kryteria wydajności związane z wymaganiami operacyjnymi.

### 4. Wymagania / Requirements

#### 1. Wymagania technologiczne i konstrukcyjne

- 1.1. Bioreaktor do prowadzenia hodowli komórkowych w szerokim zakresie (ssących lub owadzych w zawiesinie) do produkcji biotechnologicznej cGMP.
- 1.2. Bioreaktor działa przy użyciu jednorazowych, sterylnych worków, filtrów i przyłączy bioreaktorowych.
- 1.3. Bioreaktor będzie działał z wykorzystaniem czujników jedнокrotnego użytku lub wielokrotnego, pozwalających na ich każdorazową sterylizację przed użytkowaniem.
- 1.4. Układ bioreaktora przystosowany do ciągłej pracy przez co najmniej 30 dni.
- 1.5. Bioreaktor pracuje w systemie wsadowym z możliwością rozbudowy do technologii perfuzyjnej.
- 1.6. W skład systemu bioreaktora powinny wchodzić: naczynie hodowlane, jednostka kontrolna oraz komputer sterujący. Poszczególne elementy systemu mogą być ze sobą zintegrowane lub stanowić indywidualne kompatybilne ze sobą urządzenia, stanowiące integralne środowisko.
- 1.7. Dostępność dodatkowego skalowalnego systemu bioreaktorów dla skali laboratoryjnej poprzez skalę pilotażową do 200L.
- 1.8. Waga: mniej niż 1000 kg (na pusto).
- 1.9. Zasilanie: 230/400 V.
- 1.10. Częstotliwość: 50 Hz.
- 1.11. Zewnętrzne stalowe elementy konstrukcyjne urządzenia powinny być wykonane ze stali nierdzewnej 304, polerowane do  $Ra \leq 1,0 \mu m$  (lub równoważne)
- 1.12. Zewnętrzne powierzchnie urządzenia powinny być odporne na kontakt ze środkami dezynfekującymi na bazie alkoholu, amin i chloru.
- 1.13. Bioreaktor powinien być zaprojektowany w sposób umożliwiający łatwy i bezpieczny montaż i demontaż wszystkich elementów jednorazowego użytku.
- 1.14. Uchwyty lub specjalne półki urządzenia winny umożliwiać łatwy montaż węży odprowadzających lub doprowadzających do jednorazowego worka.
- 1.15. Łatwy dostęp do wszystkich portów czujników i portów próbkowania z poziomu roboczego.
- 1.16. Urządzenie wyposażone w mieszadło obrotowe.
- 1.17. Urządzenie wyposażone w jednostkę sterującą

- 1.18. Dostawca zapewnia kompleksowe oprogramowanie, które nie wymaga instalacji dodatkowych aplikacji do obsługi
- 1.19. Logowanie do aplikacji przy użyciu poświadczeń Active Directory

## 2. Wymagania funkcjonalne

- 2.1. Objętość robocza: w zakresie co najmniej od 40 do 200L
- 2.2. Mieszanie za pomocą mieszadła zapewniającego jednorodną zawiesinę komórkową i równomierny transfer gazów
- 2.3. Zakres prędkości mieszania odpowiedni do konstrukcji wirnika
- 2.4. Możliwość sterowania prędkością obrotową mieszadła w określonym zakresie, pozwalającym na zmianę prędkości w ustalonym schemacie
- 2.5. Bioreaktor musi mieć regulację temperatury z możliwością chłodzenia/grzania.
- 2.6. Temperatura procesu w zakresie od 0 do 40 °C (jeśli temperatura otoczenia wynosi od 5 do 30 °C). Dokładność pomiaru czujnika temperatury co najmniej  $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ .
- 2.7. Możliwość kontrolowania temperatury naczynia z dokładnością do  $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$  względem wartości docelowej
- 2.8. Ogrzewanie wsadu za pomocą płaszcza grzewczego wypełnionego cieczą, sterowane pomocą zewnętrznego regulatora temperatury lub instalacji zlokalizowanej w obiekcie zamawiającego
- 2.9. Bioreaktor musi posiadać grzałkę filtra odprowadzającego gazy, działającą w zakresie temperatur pozwalających na wydajne działanie filtra
- 2.10. Bioreaktor musi zawierać uchwyt lub podporę pozwalającą na utrzymanie pionowej orientacji filtra odprowadzającego oraz innych wymagających tego przewodów.
- 2.11. Możliwość dostarczania do hodowli pojedynczego gazu lub mieszaniny gazów (powietrza, tlenu, dwutlenku węgla lub azotu) do dolnej części worka bioreaktora za pomocą bełkotek (spargers) i górnej części worka bioreaktora (overlay gassing).
- 2.12. Możliwość pracy tylko jedną z metod dostarczania gazów lub oboma jednocześnie
- 2.13. Dostarczanie gazów do hodowli przez regulatory masowego przepływu (MFC) tlenu, dwutlenku węgla, azotu i powietrza.
  - 2.13.1. MFC dla powietrza w zakresie co najmniej 0,2 - 5 SLPM
  - 2.13.2. MFC dla tlenu w zakresie co najmniej 0,2 - 5 SLPM
  - 2.13.3. MFC dla dwutlenku węgla w zakresie co najmniej 0,2 - 5 SLPM
  - 2.13.4. MFC dla azotu w zakresie co najmniej 0,2 - 5 SLPM
  - 2.13.5. MFC dla mieszaniny gazów co najmniej 0,2 - 5 SLPM
  - 2.13.6. Overlay gassing w zakresie co najmniej 0.2 - 5 SLPM
  - 2.13.7. Możliwość zadania dowolnej mieszaniny powietrza, tlenu, dwutlenku węgla i azotu
- 2.14. Możliwość użytkowania czterech zintegrowanych z bioreaktorem pomp perystaltycznych. Pompy mają być dostarczone przez dostawcę wraz z bioreaktorem. Sterowanie pracą pompy powinno być możliwe z poziomu oprogramowania bioreaktora. Jednostka sterująca zbiera surowe dane z pomp. Oprogramowanie bioreaktora powinno mieć możliwość kalibracji pomp.
- 2.15. Możliwość integracji z bioreaktorem co najmniej jednej zewnętrznej pompy perystaltycznej. Sterowanie pracą pompy powinno być możliwe z poziomu oprogramowania bioreaktora. Jednostka sterująca zbiera surowe dane z pompy.
- 2.16. Na bioreaktorze (lub szafie sterowniczej) powinna znajdować się sygnalizacja świetlna sygnalizująca aktywne alarmy.

**2.17. Czujniki i komunikacja:**

- 2.17.1. Co najmniej dwa czujniki DO jedнокrotnego lub wielokrotnego użytku
  - 2.17.2. Co najmniej dwa czujniki pH jedнокrotnego lub wielokrotnego użytku
  - 2.17.3. Możliwość wprowadzania wartości zadanych oraz stref nieczułości (deadbands) dla temperatury, pH i DO.
  - 2.17.4. Możliwość automatycznej regulacji wartości zadanych i stref nieczułości dla temperatury, pH i DO.
  - 2.17.5. Możliwość automatycznej regulacji DO w sposób kaskadowy (np. poprzez natężenie przepływu powietrza, przepływu O<sub>2</sub>).
  - 2.17.6. Sterowanie ręczne i automatyczne pomp perystaltycznych.
  - 2.17.7. Wyjście analogowe dla zewnętrznej wagi.
  - 2.17.8. Wejścia analogowe dla zewnętrznej pompy.
  - 2.17.9. Możliwość wprowadzania wartości zadanych dla masy na ogniwach obciążnikowych.
- 2.18. Kontrola pH za pomocą podaży gazu CO<sub>2</sub> (MFC), dodawania kwasów lub zasad (pompa) .

**3. Wymagania ergonomii oraz bezpieczeństwa i higieny pracy**

- 3.1. Urządzenie musi posiadać certyfikat CE (w języku angielskim i polskim) dostarczony wraz z urządzeniem oraz znak CE na urządzeniu.
- 3.2. Urządzenie musi posiadać dyrektywę maszynową 2006/42/WE, dyrektywę 2014/30/EU oraz dyrektywę kompatybilności elektromagnetycznej 2004/108/WE.
- 3.3. Urządzenie musi być oznakowane etykietami ostrzegawczymi.
- 3.4. Urządzenie powinno posiadać wyłącznik bezpieczeństwa

**4. Wymagania dotyczące systemu sterowania****4.1. Zgodność systemu**

- 4.1.1. Oprogramowanie powinno być tworzone zgodnie z zasadami GAMP5.
- 4.1.2. Oprogramowanie do użytku GMP zgodne z wymaganiami EMA i FDA dla systemów komputerowych i rejestrów.
- 4.1.3. System w szczególności zgodny z EMA GMP Annex 11 i FDA 21 CFR Part 11.
- 4.1.4. System powinien mieć zdefiniowane kontrole zmiany czasu z letniego (DST - Daylight Saving Time) na czas standardowy bez utraty/nadpisania danych.
- 4.1.5. System powinien mieć możliwość dokładnego odtwarzania zarchiwizowanych danych po wszelkich aktualizacjach i zmianach systemu.
- 4.1.6. Obsługa aplikacji przez przeglądarkę internetową
- 4.1.7. Aplikacja zainstalowana w rozwiązaniu klient serwer

**4.2 Ograniczenie dostępu**

- 4.2.1 Logowanie do aplikacji przy użyciu poświadczeń Active Directory
- 4.2.2 Możliwość zdefiniowania macierzy praw dostępu dla grup np. (administrator, operator itp.)
- 4.2.3 Testy potwierdzające poprawność zdefiniowanej macierzy
- 4.2.4 Oprogramowanie musi posiadać funkcję „ścieżki audytu” („audit trail)”. Funkcja ta musi zawierać następujące dane (godzina i data, login użytkownika, wykonane czynności, dokonane zmiany)
- 4.2.5 Ścieżka audytu musi mieć możliwość filtrowania danych (np. po wpisaniu frazy, loginie itp.).
- 4.2.6 Ścieżka audytu jest nieedytowalna, nie ma możliwości wyłączenia funkcji
- 4.2.7 Możliwość podłączenia do wewnętrznego oprogramowania „SCADA”.
- 4.2.8 Dokumentacja projektowa i kwalifikacyjna zgodnie z GAMP5
- 4.2.9 System będzie zdolny do generowania bezpiecznej, wygenerowanej

komputerowo, opatrzonej znacznikiem czasu ścieżki audytu w celu niezależnego rejestrowania daty i godziny wpisów operatora oraz działań, które tworzą, modyfikują lub usuwają zapisy elektroniczne, w tym zmiany w konfiguracji i kalibracji czujników .

4.2.10 Ścieżki audytu obejmują zmiany, które są opatrzone datą i godziną zgodnie z procedurą regulującą gromadzenie lub przetwarzanie danych lub zapisu.

4.2.11 System powinien być w stanie wygenerować listę wszystkich użytkowników wraz z ich aktualnymi uprawnieniami/poziomami dostępu.

#### 4.3 Funkcje ogólne

4.3.1 Oprogramowanie umożliwiające kontrolę i monitorowanie wszystkich parametrów procesowych

4.3.2 Oprogramowanie umożliwiające ręczne i automatyczne sterowanie parametrami.

4.3.3 Oprogramowanie umożliwiające tworzenie receptur wsadowych. Receptury wsadowe powinny zawierać co najmniej następujące informacje: wartość PH, wartość DO, obroty, temperatura, ciśnienie, przepływomierz dla każdego gazu.

4.3.4 Oprogramowanie musi posiadać konfigurowalne alarmy. Każdy parametr procesu powinien mieć możliwość ustawienia dwustopniowego alarmu w postaci ostrzeżenia i przekroczenia.

#### 4.4 Sterowanie procesem

4.4.1 Oprogramowanie posiada opcję umożliwiającą automatyczną kontrolę DO poprzez zmianę udziału tlenu w mieszaninie gazów, działającą na zasadzie regulatora PID.

4.4.2 Oprogramowanie posiada opcję umożliwiającą automatyczną kontrolę pH z wykorzystaniem odpowiedniej podaży CO<sub>2</sub> lub miareczkowania kwasów/zasad.

4.4.3 Systemy automatycznej kontroli powinny rejestrować wszystkie dane dotyczące zmian wartości zadanych parametrów podczas automatycznej kontroli.

4.4.4 System musi sygnalizować przekroczenie zakresu parametrów poprzez uruchomienie alarmu.

4.4.5 Parametry sterowane ręcznie i automatycznie powinny mieć określone limity alarmów.

4.4.6 System powinien mieć konfigurowalne dwa poziomy: alarmowy i ostrzegawczy dla dolnej i górnej granicy każdego parametru.

4.4.7 Użytkownicy powinni mieć możliwość ustawienia zakresów sterowania dla wszystkich parametrów procesu.

4.4.8 Wartości zadane parametrów są zachowywane i w przypadku przerwy w zasilaniu urządzenie przywróci wartości zadane i jest gotowe do kontynuowania pracy poprzez wyświetlenie opcji „retry”. Urządzenie po przywróceniu zasilania kontynuuje przerwana partię.

4.5 Możliwość podłączenia sterowników bioreaktora do zewnętrznego systemu akwizycji danych i bezpośredniej akwizycji danych bez przerywania funkcjonalności systemu sterowania bioreaktorem.

4.6 Jednostka kontrolna lub komputer sterujący powinny mieć możliwość śledzenia trendów danych dla wszystkich mierzonych parametrów.

#### 4.7 Raportowanie danych

4.7.1 System powinien być zdolny do generowania dokładnych i kompletnych kopii zapisów zarówno w formie kontroli, przeglądu i kopiowania.

4.7.2 System powinien być zdolny do generowania raportów z danej partii procesowej.

- 4.7.3 Raporty powinny być generowane w chronionym przed zmianami, możliwym do wydrukowania formacie pliku, który zawiera znacznik czasu wygenerowania raportu oraz nazwę użytkownika.
- 4.8 System powinien mieć możliwość podłączenia do sieci.
- 4.9 System powinien posiadać konfigurowalny, automatyczny backup wszystkich danych procesowych do lokalizacji sieciowej.
- 4.10 System powinien umożliwiać użytkownikowi ręczną archiwizację danych, tj. wierną kopię (dane surowe, metadane i dane ze ścieżki audytu) poza systemem w sposób okresowy.
- 4.11 Dane powinny być zabezpieczone przed usunięciem z poziomu systemu operacyjnego bez zdefiniowanego poziomu uprawnień.
- 4.12 System powinien posiadać możliwość odtworzenia danych po awarii.

### **5. Wymagania instalacyjne**

- 5.1. Podłączenie elektryczne (wtyczka) urządzenia powinno być zgodne ze standardami: CEE 7/4, 7/6, 7/7 lub gniazdko AC.
- 5.2. Urządzenie zostanie zainstalowane w firmie Mabion S.A. w miejscu użytkowania przez dostawcę (instalacja w biofarmaceutycznym środowisku produkcyjnym cGMP Grade D).
- 5.3. Urządzenie powinno być demontowalne w celu zmniejszenia jego rozmiarów.

### **6. Inne wymagania**

- 6.1. Gwarancja: 24 miesięcy lub więcej
- 6.2. FAT, instalacja, SAT, IQ, OQ urządzenia i systemu będą śledzone za pomocą matrycy śledzenia wymagań użytkownika oraz matrycy testów, które zostaną przygotowane przez dostawcę i uzgodnione przed realizacją.
- 6.3. Wszystkie dokumenty wymienione w sekcji Wymagania dotyczące dokumentacji będą przeglądane i zatwierdzane na piśmie przez Mabion S.A.
- 6.4. Dostawca zapewni szkolenia dla pracowników firmy z zakresu obsługi urządzenia po jego kwalifikacji.
- 6.5. Naprawy, konserwacje i usługi kalibracji będą wykonywane w Mabion.
- 6.6. Umowa na usługi przeglądów profilaktycznych i napraw będzie dostępna na terenie UE
- 6.7. Po podpisaniu odpowiednich dokumentów sprzedawca dostarczy kopię zapasową logiki drabinkowej PLC, w tym dokumentację potwierdzającą, że program (oprogramowanie wbudowane) został opracowany i zakodowany przy użyciu oprogramowania do tworzenia programów i dokumentacji. Dokumentacja wewnętrzna nie zostanie przekazana klientowi. Kopia zapasowa do przywracania oprogramowania PLC i SCADA zostanie dostarczona w formacie binarnym. Klientowi nie zostanie dostarczony żaden kod źródłowy.

### **7. Wymagania dotyczące dokumentacji**

- 7.1. Ogólny wymagany poziom dokumentacji zgodny z praktykami GAMP (good automation manufacturing practices) i cGMP
- 7.2. Sprzedawca zobowiązany jest dostarczyć ogólny schemat konstrukcyjny urządzenia
- 7.3. Sprzedawca zobowiązany jest dostarczyć schemat P&ID
- 7.4. Sprzedawca zobowiązany jest dostarczyć schematy elektryczne urządzenia
- 7.5. Sprzedawca zobowiązany jest dostarczyć listę zalecanych części zamiennych wraz z ich wyceną

- 7.6. Sprzedawca zobowiązany jest dostarczyć dokument: Functional Requirement Specification (FRS)
- 7.7. Sprzedawca zobowiązany jest dostarczyć dokumentu Hardware Design Specifications (HDS)
- 7.8. Sprzedawca zobowiązany jest dostarczyć dokumentu Software Design Specifications (SDS)
- 7.9. Sprzedawca zapewnia dokumentację i wykonanie Factory Acceptance Test (FAT)
- 7.10. Dostarczenie przez sprzedawcę dokumentacji i wykonanie Site Acceptance Test (SAT)
- 7.11. Sprzedawca zapewnia dokumentację i wykonanie kwalifikacji instalacyjnej (IQ) i operacyjnej (OQ)
- 7.12. Sprzedawca udostępni instrukcję obsługi urządzenia w języku angielskim i polskim.
- 7.13. Sprzedawca udostępni Instrukcję konserwacji urządzenia w języku angielskim i polskim.
- 7.14. Protokoły kwalifikacji zostaną przesłane co najmniej 2 tygodnie przed planowaną instalacją do weryfikacji przez przedstawicieli Mabion.

#### 8. Wymagania dotycząca efektywności energetycznej (jeżeli dotyczy)

8.1. Maks. pobór mocy 18kW

#### 9. Wymagania dotyczące ochrony środowiska (jeżeli dotyczy)

N/A

#### 10. Spis załączników

N/A

### 5. Zatwierdzenie specyfikacji

|              | Stanowisko                          | Imię i Nazwisko      | Data       | Podpis  |
|--------------|-------------------------------------|----------------------|------------|---|
| Opracował:   | Specjalista ds. realizacji projektu | Piotr Juszcak        | 13.09.2023 |  |
| Akceptował:  | Kierownik Produkcji                 | Ewelina Zielińska    | 13.09.2023 |  |
| Akceptował:  | Starszy Specjalista ds. Walidacji   | Wiktor Pszczółkowski | 13.09.2023 |  |
| Akceptował:  | Dyrektor Działu Utrzymania Ruchu    | Tomasz Kurpiewski    | 13.09.2023 |  |
| Zatwierdził: | Dyrektor Działu Zapewnienia Jakości | Łukasz Waszak        | 13.09.2023 |  |