**菌苗楼小容量注射剂分装车间**

**稀释间配制罐更换URS**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **起草、审核及批准** | | | | |
|  | **部 门** | **责任人** | **签名** | **日期** |
| **起 草** | 细菌类疫苗室 | 陈少华 |  |  |
| **审 核** | 细菌类疫苗室 | 瞿明霞 |  |  |
| **审 核** | 工程技术部 | 徐砾 |  |  |
| **审 核** | 生产技术部 | 张潇文 |  |  |
| **审 核** | 质量保证部 | 鲁潇 |  |  |
| **批 准** | 质量保证部 | 聂希霖 |  |  |

**目录**

[1. 目的 3](#_Toc504376583)

[2. 范围 3](#_Toc504376584)

[3. 职责 3](#_Toc504376585)

[4. 内容 4](#_Toc504376586)

[4.1 概述 4](#_Toc504376587)

[4.2 法规要求 4](#_Toc504376588)

[4.2.1 GMP要求 4](#_Toc504376589)

[4.2.2安全及环保要求 4](#_Toc504376590)

[4.2.3其他要求 4](#_Toc504376591)

[**4.4安装要求** 5](#_Toc504376592)

[**4.4运行要求** 5](#_Toc504376593)

[**4.5电气、自动控制要求** 6](#_Toc504376594)

[4.6安全要求 8](#_Toc504376595)

[4.7文件要求 8](#_Toc504376596)

[4.8服务要求 10](#_Toc504376597)

[5.附件 11](#_Toc504376598)

# 1. 目的

本URS适用于菌苗楼小容量注射剂分装车间稀释间配制罐更换要求。

# 2. 范围

本URS的范围涉及到菌苗楼小容量注射剂分装车间稀释间配制罐更换要求。

供应商应将URS作为详细设计以及报价的基础。供应商在设计、制造、组装时必须要按照URS来执行，并就本URS未提出但需要涉及的内容做相应补

# 3. 职责

|  |  |
| --- | --- |
| **部 门** | **职 责** |
| 细菌类疫苗室 | 负责从用户的角度起草并审核本URS文件。  负责本URS文件的修改、打印，并将纸质版送各相关部门签字。 |
| 工程技术部 | 负责从工程技术角度审核本URS文件。  负责补充工程技术及维护维修相关内容。  负责本URS文件归档。 |
| 生产技术部 | 负责从生产的发角度审核本URS文件。 |
| 质量保证部 | 负责提供URS文件模板。  负责从质量管理法规角度审核本URS文件。  负责批准本URS文件。 |

# 4. 内容

# 4.1 概述

菌苗楼小容量注射剂分装车间稀释间有1000L半成品配制罐2个，用于半成品配制。原配制罐由黄石恒丰医疗器械有限公司制造，2012年投入使用。2017年底大罐出现夹套保温层漏液现象，经厂家技术人员现场查看，漏液原因为夹套保温材料老化，无法修复继续使用，必须予以更换。现紧急采购两个半成品配制罐，规格尺寸与原罐相同，以保证大罐所有接口与原管道对接。

# 4.2 法规要求

## 4.2.1 GMP要求

《药品生产质量管理规范》（现行版）

《药品GMP指南》无菌药品（现行版）

《药品生产验证指南》（现行版）

欧洲GMP 第一部分 人用药品及兽药制剂生产质量管理规范，附录1无菌药品的生产，附录11计算机系统，附录15确认和验证，附录20质量风险管理（EU-GMPPart 1, Annexes 1,Annexes 11, Annexes 15, Annexes20）

21联邦法规，第210部分：生产，加工，包装和药品持有的现行GMP：总则；第211部分：制剂现行GMP；美国电子记录和电子签名（FDA CGMP，21CFR210，211，Part11）

GAMP5药品生产自动化管理规范（The Good Automated Manufacturing Practice (GAMP) Guide for Validation of Automated Systems in Pharmaceutical Manufacture, Vol. 5.）

## 4.2.2安全及环保要求

电气部件：遵循EN 标准，电气部件和控制柜须有CE 标志。

机械部件：遵循ASME BPE2005和ISO 9000标准。

## 4.2.3其他要求

《医药工业洁净厂房设计规范》GB50457-2008

《Good Engineering Practice》

21CFR Part 11 电子记录和电子签名

ASME BPE—2009

**4.4安装要求**

**4.4.1 安装位置**

4.4.1.1菌苗楼小容量注射剂分装车间稀释间。

**4.4.2安装尺寸**

4.3.2.1与原配制罐一致。

4.3.2.2设备的形式及尺寸应符合供应商说明文件及技术文件规定的要求。

4.3.2.3 供应商必须给出设计选型方案及相应的具体参数，并交给我公司使用部门、质量部门及工程类部门审核。

**4.4.3地面承重**

与原配制罐一致。

**4.4.4可用的公用系统**

已具备水电气等公用系统。

**4.4.5洁净级别及房间环境条件**

4.3.5.1稀释间为B级。车间温度：18℃～26℃。

4.3.5.2 工作环境相对湿度：45%～65%。

**4.4.6可用的能源配置**

4.4.6.1交流电电源220V,50Hz。

4.4.6.2 备用电源220V,50Hz。

**4.3.7外观及材质要求：**

4.4.7.1大罐内胆为316不锈钢材质，能耐酸耐盐，光洁度Ra≤0.6；大罐外部为304不锈钢，外表面为亚光处理，所有材质提供产地证明；

4.4.7.2所用的管道连接用卡箍垫圈均为硅胶或聚四氟材质；

4.4.7.3罐体搅拌要求最少搅拌体积不大于罐体容积10%，封头选用和制造应尽可能地减少搅拌死体积，供应商应声明最小搅拌体积；

4.4.7.4夹套采用全夹套设计，配有上下2个口，并有导流板。

4.4.7.5大罐至少配备以下接口：搅拌口、温度套管口、pH探头口、蒸汽进口、蒸汽出口、安全阀口、排汽口、视镜灯口、回流口、加料口（带观察孔，快开设计）、2个清洗口，人孔。（详情见附件）

**4.4运行要求**

**4.4.1原辅料、包装材料、产品的规格标准**

配制罐应包装完好，到场安装时应无外伤。

**4.4.2设备效率、产能**

最大生产能力1000L。

**4.4.3工艺参数范围**

4.4.3.1 空罐灭菌及管道灭菌参数：设定灭菌温度为120℃~130℃，灭菌时间为30分钟。

4.4.3.1 大罐溶液灭菌参数：设定灭菌温度为120℃~130℃，灭菌时间为40分钟。

**4.5电气、自动控制要求**

**4.5.1自动控制过程的要求**

4.5.1.1 PLC控制系统需求

|  |  |
| --- | --- |
| 权限需求、审计跟踪 | 触摸屏升级程序满足权限管理、电子签名、审计跟踪功能 |
| 整个控制系统应为封闭式系统，应该采用分级密码方式管理系统的访问。 |
| 控制系统应有用户管理功能，进行用户授权、调整权限、增删用户等功能 |
| 至少采用3级管理权限：*管理组、操作员组、访客组* |
| 每级权限可设置多个用户账户，不设上限。不同权限等级的人员，应该享有不同的操作权限。 |
| 每个授权用户，应该拥有唯一的身份识别码和密码组合。 |
| 密码至少为6位数以上，可多种字符组合，例如“数字＋字母”等。 |
| 可由管理员权限设置密码定时更换时限，时限设置范围至少涵盖30天到1年 |
| 可生成并存储权限配置表，权限配置表可查询、打印、输出、备份恢复 |
| 时间戳可通过权限管理；权限配置只能由管理员权限执行；审计追踪功能的管理由管理员权限执行，其他权限人员对审计追踪记录具备查看、打印权限，无操作权限，便于审计追踪记录的审查；关键参数设置由管理员执行，必要的日常操作参数可由操作员输入，但管理员必须具备锁定输入范围的权限 |
| 具备电子签名和电子记录功能，符合GAMP5和FDA21 CRF Part 11中审计追踪的要求。任何针对控制系统的登录、退出、参数设置及信息修改等操作事件，都必须被记录在系统中。关键操作可输入操作原因。 |
| 审计追踪记录内容至少包括用户名、姓名、操作时间与日期、操作内容、操作原因、必要的描述。 |
| 审计追踪记录不可修改，可存储、查询、打印、输出、备份恢复。审计追踪记录的查询可通过不同方式查询，例如时间段、名称、类型等 |
| 报警需求 | 应设计工艺要求的关键参数（如：温度、压力、PH、重量、液位）超（上、下）限报警，报警上下限可由管理员权限设置；应对涉及安全因素的异常情况报警；应对设备的运行条件不满足运行需求时报警；应对设备、部件的异常状态及故障状态报警。 |
| 报警信息显示在显示屏报警页面上，并有历史记录报警管理。  每个报警信息包括：日期，时间，报警类型，报警记录可以输出打印，操作现场提供声音或声光报警提示。  报警记录可存储、查询、打印、输出、备份恢复，存储格式为不可修改格式 |
| 数据存储、打印需求 | 单独设置一台*上位机*，实现实时监视、数据记录及报表生成功能 |
| 温度、压力、PH、液位、重量等在线监测数据能上传至*上位机*存储。 |
| 关键设备部件的工作状态应能存储在*上位机*中。 |
| 设备报警信息应能存储在*上位机*中。 |
| 上位机至少保存3年的历史数据，并能以表格和曲线的方式输出，输出格式为PDF。 |
| 所有存储的原始记录，包括数据、曲线及相关元数据等都为不可修改格式 |
| 所有历史数据可查询、打印、输出、备份恢复 |
| 提供上位机历史数据备份方案 |
| 功能需求 | 满足配制罐及管道CIP/SIP需求 |
| 所有的传感器重新标定，对标定不合格的传感器更换 |
| 提供满足系统紧急情况的备品备件清单及报价 |
| 系统与软件 | 系统必须为正版，若为Windows系统，必须至少是专业版以上级别，功能全面 |
| 软件必须为正版 |
| 提供系统安全功能配置，以便备份执行 |
| 提供完整的计算机化系统配置清单，便于系统灾难恢复 |
| 提供程序备份策略，以及系统、软件的备份，便于系统灾难恢复 |

**4.5.2计算机化系统的验证要求**

4.5.2.1该设备计算机化系统需经过计算机化系统评估、FAT、SAT、DQ、IQ、OQ、PQ。

4.5.2.2该设备计算机化系统验证需与设备验证同步进行，其设备FAT、SAT、DQ、IQ、OQ、PQ文件中需包含对其计算机化系统的验证。

# 4.6安全要求

**4.6.1密封连锁及压力保护**

满足半成品配制工艺要求。

**4.6.2电气保护**

满足半成品配制工艺要求。

# 4.7文件要求

4.7.1投标文件、合同及订单。

4.7.2卖方发运清单及相关检验报告。

4.7.3功能设计及详细设计文件：详细设计说明和功能说明；须提供工艺描述和功能标准。

4.7.4图纸：实物图；各种验证、维修等活动所需的电子版及打印版设备布局图、尺寸图、系统控制原理图、拓扑图、P&ID图、零部件图纸、安装图纸、注释参考、图纸清单等。

4.7.5各零部件、易损件、易耗品、备件、元件清单：包括编号、对应厂家名称、生产地、规格及必要说明。

4.7.6厂家文件：出厂测试合格证、材质（各关键部件材质）报告、证书及合格证（写明材料有效期）、各相关检测报告及证书、清洁处理程序记录、配置清单

4.7.7校验方法、校验报告及计量证书。

4.7.8安全报告。

4.7.9仪器仪表清单。

4.7.10设备交付计划表。

4.7.11工厂验收测试（FAT）报告和现场验收测试（SAT）报告。

4.7.12调试文件：调试计划（调试说明书、调试进度报告、调试清单、验收测试和启动程序、保修信息、运行和维护手册、培训计划等），总测试计划，检查计划，检测清单，各测试报告，调试总结报告等。

4.7.13验证文件：

（1）设计确认及文件（DQ）（包括但不局限于：回顾罐体制造图，回顾P&ID，回顾设备整体布局图，回顾自控系统功能设计设计说明等）；

（2）安装确认及文件（IQ）（包括但不局限于：安装确认计划，检查罐体，根据P&ID图及部件清单进行安装检查，软件安装检查，仪表校正检查，电气连接图检查，检查I/Q清单，偏差表等）；

（3）运行确认及文件（OQ）（包括但不局限于：操作确认计划，检查控制回路，检查各种报警，自动化操作功能检查，记录参数的设定，温度分布图，偏差表等）；

（4）评估文件（符合法规要求的系统评估、计算机化系统评估、风险评估等）；

（5）指导我公司完成PQ

（6）满足法规要求的追溯矩阵

4.7.14使用操作说明书及维护保养说明（即运行及维护手册）3份。

4.7.15提供设备及其零部件使用寿命清单及报价单。

4.7.16厂家需提供安装说明书。

4.7.17提供书面的设备维护、保养计划；提供记录及控制软件维护计划。

4.7.18认证文件、满足GAMP5要求的计算机化系统交付文件及符合GEP的交付文件包

4.7.19文件具体要求：

（1）系统相关方案中，应明确本系统的配置、规格，并且通过分析阐述每一个系统环节的必要性；

（2）标书中明确系统所有组件的品牌、材质、型号，并且注明每一个组件的保修期。

（3）任何与此URS产生的偏差需在供方提供的标题为“变更及偏差”中重点说明。

（4）供应商应提供可满足欧盟cGMP、FDA cGMP及中国GMP认证的文件，至少包括DQ、SAT、IQ、OQ、记录及控制系统包括PLC\计算机验证，压力表校准文件及有关材质证明文件。

（5）交付后的现场测试（SAT），供应商准备测试细则，SAT执行前需获得用户批准。

# 4.8服务要求

**4.8.1培训要求**

4.8.1.1设备供应商应免费对设备使用方人员进行全面培训，包括对操作人员及设备维护、维修人员，并填写培训记录。

4.8.1.2操作人员培训包括设备结构原理、性能、操作、故障排除等基本知识。合格标准为用户参加培训人员能够独立正确操作设备，会排除常见故障。

4.8.1.3设备维护、维修人员培训应包括设备结构原理、基本操作、维修、日常保养内容、故障排除等基本知识。合格标准为维修人员能对硬件、软件部分进行基本维修，能够了解设备日常保养内容，能对造成常见故障的易损部件有明确认识。

**4.8.2运输要求**

4.8.2.1相关组件在运输途中需做好防护措施，不得有任何损伤。

4.8.2.2运输箱坚固防水耐用，便于安全运输

**4.8.3验证要求**

4.8.3.1验证包括DQ、FAT、SAT、IQ、OQ服务与文件，以及PQ指导。

4.8.3.2各验证工作开始前验证方案需经过本公司相关部门审核，并经质量保证部批准。

4.8.3.3验证工作应按时保质完成，供应商需提供验证工作计划表。

4.8.3.4验证项目应包含法规要求的测试项目，以及本公司提出的测试项目。

4.8.3.5验证工作完成后，验证记录经本公司相关部门审核，并经质量保证部批准。

4.8.3.6验收前，验证工作已成功完成，验证最终报告已经本公司相关部门审核，并经质量保证部批准。

**4.8.4售后服务及备件要求**

4.8.4.1设备保质期从确认验收的阶段就开始计算。

4.8.4.2设备质保期为一年，一年内免费保修，一年后应提供良好的售后服务。

4.8.4.3售后服务必须响应及时，要求设备出现须厂家维修的故障后，应在4小时内明确答复，当电话沟通无法解决时，须24小时内派人至现场解决。

4.8.4.4一年免费保修期后，厂家应终生提供及时的维修、维护，厂家应定期回访，解决设备运行当中可能出现的疑问，排除潜在故障，使设备保持良好工作状态。

4.8.4.5厂家应提供合格的备件，用于设备相应部件的维修、更换。

**4.8.5验收要求**

4.8.5.1货物到达买方使用现场后，由买卖双方共同验收，卖方工程师免费为买房提供调试。

4.8.5.2供应商进厂施工需遵守安全和施工规定。

4.8.5.3确认试车验收合格后，买卖双方签订验收报告。

# 5.附件

配制罐工艺图