



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH

Przeprowadzenie prac badawczo-rozwojowych produktu radiofarmaceutycznego do diagnostyki raka prostaty i guzów neuroendokrynych

Umowa nr 2022/ABM/04/00009

Projekt współfinansowany przez Agencję Badań Medycznych
W ramach konkursu

na opracowanie i rozwój innowacyjnych rozwiązań w obszarze nowych postaci farmaceutycznych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu, leków generycznych i leków biopodobnych

**ZAPYTANIE OFERTOWE 2/02/2023
Z DNIA 07.03.2023
DLA FIRMY Voxel S.A.**

W związku z realizacją projektu 2022/ABM/04/00009 pod nazwą „Przeprowadzenie prac badawczo-rozwojowych produktu radiofarmaceutycznego do diagnostyki raka prostaty i guzów neuroendokrynych”

Dofinansowanego ze środków budżetu państwa od Agencji Badań Medycznych.

Firma Voxel S.A. zaprasza do składania ofert.

DATA ZAMIESZCZENIA:

MIEJSCOWOŚĆ: Kraków

ZAMAWIAJĄCY: Voxel S.A. ul. Wielicka 265 30-663 Kraków

e-mail: a.kubica-misztal@voxel.pl

telefon: 601 866 488

RODZAJ ZAMAWIAJACEGO: Podmiot prywatny

Czy dopuszcza się złożenie oferty częściowej: NIE

Czy dopuszcza się złożenie oferty wariantowej: NIE

Termin realizacji umowy: maksymalnie do 31 sierpnia 2023 roku

PROCEDURA: Zapytanie ofertowe



KRS: 0000238176 wydany przez Sąd Rejonowy dla Krakowa-Śródmieścia w Krakowie, XI Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego
NIP: 679 285 46 42 • REGON: 120067787 • ALIOR Bank S.A., nr konta 21 2490 0005 0000 4530 2031 • Kapitał Akcyjny: 10 502 600,00 zł





TRYB ZAMÓWIENIA:

1. Niniejsze zamówienie nie podlega przepisom ustawy z dnia 11 września 2019 r. Prawo Zamówień Publicznych.
2. Niniejsze zamówienie zostaje przeprowadzone zgodnie z zachowaniem zasady konkurencyjności, jawności, przejrzystości i równego dostępu.
3. Zamawiający zastrzega sobie prawo unieważnienia postępowania na każdym jego etapie, bez podania przyczyn.
4. O zmianach wprowadzonych w zamówieniu Zamawiający poinformuje Oferentów.
5. Zamawiający zastrzega sobie prawo do wystąpienia do Oferentów z pytaniami uzupełniającymi dotyczącymi dodatkowych informacji, dokumentów lub wyjaśnień.
6. W uzasadnionych wypadkach, w każdym czasie, przed upływem terminu składania ofert, Zamawiający może zmodyfikować lub uzupełnić treść zaproszenia do składania ofert.
7. Niniejsze zaproszenie do składania ofert nie zobowiązuje Zamawiającego do zawarcia umowy.

SZCZEGÓŁY DOTYCZĄCE PRZEDMIOTU ZAMÓWIENIA

Kod CPV: 31600000-2

Nazwa kodu CPV: Sprzęt i aparatura elektryczna

Przedmiot zamówienia

Automatyczny dyspenser fiolek z wbudowanym autoklawem: sprzęt posłuży do zapewnienia odpowiednich warunków do prowadzenia działalności produkcyjnej podczas procesu produkcji farmaceutycznej, jednocześnie zapewni wymaganą ochronę operatora produkcji przed promieniowaniem jonizującym, będzie również służył do pomiaru aktywności substancji czynnej, formulacji kwasem solnym, dozowania roztworu i sterylizacji prekursora radiofarmaceutyku zawierającego izotop promieniotwórczy (^{64}Cu), a następnie sterylizacji parą nasyconą w zintegrowanym autoklawie.

Produkcja radiofarmaceutyków wymaga dozowania wysoce radioaktywnego produktu końcowego, a co za tym idzie pakowania ich do pojemników osłoniętych. Proces wymaga precyzyjnego dozowania roztworu produktu, weryfikacji dozowanej objętości i aktywności, końcowej sterylizacji oraz druku etykiety. Automatyczny dyspenser fiolek powinien również zapewniać ochronę radiologiczną personelu oraz spełniać wymagania prawa atomowego. Automatyczny dyspenser fiolek powinien być wyposażony w odpowiednie osłony ołowiane, gwarantujące tym samym ochronę radiologiczną operatorów. System może napełniać fiołki skalibrowanymi wartościami aktywności i objętości oraz mieć możliwość rozcieńczenia radiofarmaceutycznego API za pomocą substancji pomocniczej (0,1 M HCl) luzem do zaprogramowanego stężenia promieniotwórczego, a tym samym napełniania i kalibracji fiolek prekursora radiofarmaceutycznego na bazie metalicznego radioizotopu (^{64}Cu), poprzez bezpośrednie połączenie z modułem zautomatyzowanej produkcji. Automatyczny dyspenser fiolek powinien gwarantować wytwarzanie sterylne, czystego chemicznie produktu z tolerancją wartości stężenia radioaktywności (RAC) i dozowanej objętości z tolerancją +/- 10%. System powinien obsługiwać fiołki 10 ml (DIN/ISO20, d=25,5 mm, h=53,3 mm, Huayi Isotopes), kapsle aluminiowe (d=20,4 mm, h=7,6 mm, Huayi Isotopes) i wykorzystywać jednorazowe



podwójnie zapakowane rurki (zestawy). Automatyczny dyspenser fiolek powinien posiadać następujące funkcje, takie jak blokady bezpieczeństwa, mikroprzełączniki i przekaźniki bezpieczeństwa, hasła bezpieczeństwa dla różnych poziomów dostępu do programu, ścieżkę audytu z plikiem dziennika i wyświetlaniem alarmów, raport produkcji, raport recepty, wyświetlanie etykiet, konfigurator etykiet, konfigurator produktów, system dozowania oparty na ustalonym czasie odniesienia, integralności danych i systemie komputerowym. Automatyczny dyspenser do fiolek powinien składać się z ramienia robota, wagi z zintegrowanym kalibratorem dawki dla fiołki zbiorczej, wagi do napełniania, kalibratora napełniania, kapslarki do fiolek, autoklawu z przetwornikami ciśnienia i czujnikami temperatury kompatybilnymi z dyspenserem, które mogą obsłużyć fazę ekspozycji w temperaturze 134 -137 °C przez 3,5 min., osłona radiacyjna nie mniejsza niż 75 mm Pb, system wentylacji oparty na filtrach H14 HEPA z przepływem laminarnym i kaskadą podciśnienia w komorze głównej (klasa jakości powietrza cGMP), pre-komorze (klasa jakości powietrza B) cGMP) i systemie wydawania fiolek (klasa B jakości powietrza cGMP), monitoring cząstek wewnątrz komory wstępnej i komory głównej, linia wykonana z materiału niekorozyjnego dedykowana do przesyłu kwasu solnego do formulacji produktu, zabezpieczenie powierzchni wewnętrznych przed korozją, automatyczna linia czyszczenia zestawów dozujących wykonana z materiału niekorozyjnego, aby uniknąć korozji przez kwas solny. Automatyczny dyspenser fiolek powinien składać się ze szczelnej pre-komory do wprowadzania materiałów do komory głównej połączonej z komorą główną przez wewnętrzne i osłonne drzwi. Panel z pleksiglasu powinien być umieszczony z przodu, z dwoma portami na rękawice, kompatybilnymi ze środkami czyszczącymi, co pozwala na wykonywanie wewnętrznych operacji manipulacyjnych. Dozowanie powinno odbywać się w komorze głównej odpowiednio osłoniętej i szczelnej. Z przodu należy umieścić osłonięte drzwi, które umożliwią dostęp do maszyny w celu jej ustawienia i czyszczenia. Panel z pleksi powinien być umieszczony z przodu, z dwoma otworami na rękawice kompatybilne ze środkami czyszczącymi. Ramię robota zostanie umieszczone wewnątrz głównej komory w celu automatycznego przenoszenia fiolek podczas wszystkich operacji dozowania. Produkt zostanie wydany z komory głównej za pomocą wentylowanego systemu pobierania, który automatycznie umieszcza fiołki w pojemnikach osłonnych. System wentylacji powinien stwarzać określone warunki środowiskowe - klasa B dla pre-komory i systemu wydawania fiolek oraz klasa A dla komory głównej. Pre-komora i komora główna dyspensera powinny być zabezpieczone przed korozją w wyniku rozlania kwasu solnego z zaokrąglonymi narożnikami wewnętrznymi zapewniającymi czystość. Powierzchnie gładkie, bez rys i innych wad. Zewnętrzne powierzchnie dyspensera powinny być wykończone stalą nierdzewną AISI 304. Materiały komponentów wewnątrz komory głównej i pre-komory powinny być odporne na środki czyszczące takie jak: 70% i-Pa, Biocide E, Peroxide, a także na 0,1 M HCl. Wymagane dokumenty: protokoły i raporty FAT i SAT należy wykonać wspólnie z pracownikami Inwestora. Maszyna i dokumentacja powinny być zgodne z aktualnymi standardami cGMP oraz zgodne z przepisami UE i FDA oraz FDA CFR21 część 11.

Zabezpieczenia

Blokady elektryczne

Przekaźniki bezpieczeństwa

Mikroprzełączniki bezpieczeństwa.



Kontrola dostępu

Poziom hasła do wprowadzenia w systemie
Poziom operatora
Poziomy administratora
Hasło autoryzacyjne
Obsługa systemu kontroli dostępu HMI.

Dziennik nadzoru

System HMI prowadzi rejestr aktywności systemu zarówno poprzez:
Operacja rozdozowania
System ostrzegania i alarmowania
Procesy aplikacyjne
Aktywność użytkowników systemu
Aktywność użytkowników aplikacji
Wykrywanie wtargnięcia do procesu systemowego poprzez interfejs HMI
Rekordy opisujące zdarzenia systemowe
Brak możliwości edycji dziennika
Możliwość drukowania/prezentowania danych archiwalnych.

Wyjścia

Sprawozdanie z produkcji
Raport receptur
Raport rozdozowania
Logi alarmu
Lista użytkowników dziennika
Etykiety na fiolki i pojemniki
Raport z dziennika nadzoru
Raport z autoklawu.

Jednoznaczne komunikaty o błędach na HMI

W systemie powinna być zdefiniowana lista alarmów wraz z ich przyczyną i rozwiązaniami.
Listę błędów określi:
Numer komunikatu o błędzie
Opis
Data i godzina komunikatu o błędzie
Działania
Wynik działań.

Dokumentacja elektroniczna

Przechowywanie informacji w pliku elektronicznym o produkcji fiolek
Parametry robota
Dziennik historyczny
Zmiana informacji temperatura, ciśnienie autoklawu, parametry procesu sterylizacji pomiędzy dyspenserem i autoklawem zapisywane w bazie danych HMI.



Dziennik recepty
Dziennik zdarzeń, alarmów i ostrzeżeń.

Definicja danych, obowiązujące zakresy danych, granica i dokładność danych

Waga bulk
Waga filling
Punkty robota
Pomiary kalibratorów
Temperatura i ciśnienie w autoklawie
Dokładność procesu napełniania (fiolki)
Dokładność mieszania i rozcieńczania bulka
Dokładność i powtarzalność kapslowania fiolek
Dokładność ciśnienia w urządzeniu
Dokładność przepływu laminarnego ($0,45\text{m/s} \pm 0,09\text{m/s}$)
Wstępne ustawienia instalacji monitorowania cząstek w pre-komorze wstępnej i komorze głównej
Blokady
Zabezpieczenia
Test integralności i skuteczności filtrów.

Wymagane pliki

Bazy danych HMI
Biblioteka narzędzi systemu komputerowego
Oprogramowanie pośrednie
Wbudowane oprogramowania Office
Oprogramowanie do monitorowania sieci
Antywirus
Kopia zapasowa
Pomoc techniczna
Narzędzia do zarządzania konfiguracją IT i inne oprogramowanie sieciowe.

Wprowadzanie danych i edycja

Dane wejściowe procesu automatycznego dozowania to:

1. Parametry wejściowe robota (prędkość, moment obrotowy itp.)
2. Parametry wprowadzania recepty
3. Parametry wejściowe rozcieńczenia bulka
4. Parametry wejściowe wag
5. Parametry wejściowe wentylacji
6. Wprowadzanie ustawień standardowych (np. obciążenie wag bulk i filling)
7. Parametry wejściowe przepływu powietrza
8. Parametry ciśnienia
9. Parametry wejściowe pre-komory
10. Parametry wejściowe kalibratora.



Kopia zapasowa i odzyskiwanie

1. Odzyskiwanie dane aplikacji HMI i oprogramowania PLC
2. W przypadku krytycznych danych systemów szybko wróć do trybu online.
3. Kopiaj kopie zapasowe. Kopie zapasowe wszystkich wybranych plików
4. Możliwości. Ilość danych, których kopie zapasowe należy rutynowo tworzyć
5. Niezawodność. Niezawodność zapasowego sprzętu HMI i PLC.

Archiwizowanie

Podręcznik dobrych praktyk ISPE GAMP®: Elektroniczna archiwizacja danych ma na celu zapewnienie racjonalne i skalowalne podejście do elektronicznej archiwizacji danych poprzez opracowanie strategii archiwizacji. Wdrożenie tej strategii powinno pomóc organizacjom osiągnąć i utrzymać zgodność z przepisami oraz skutecznie zarządzać dokumentacją elektroniczną w perspektywie długoterminowej.

1. Archiwizacja zapisów elektronicznych (w szczególności zapisów regulowanych) oprogramowania HMI
2. Archiwizacja zapisów elektronicznych (w szczególności zapisów regulowanych) oprogramowania PLC step 7
3. Archiwizacji zapisów elektronicznych (w szczególności zapisów regulowanych) punktów robota.
4. Plan kontroli
5. FAT
6. SAT
7. Projektowanie mechaniczne, pneumatyczne i elektryczne
8. Ocena ryzyka
9. Przegląd kodu źródłowego
10. Testowanie
11. Zarządzanie zmianą
12. Zarządzanie dokumentacją
13. Macierz identyfikowalności
14. Raportowanie walidacyjne
15. Tworzenie kopii zapasowych i przywracanie
16. Monitorowanie wydajności.

Bezpieczeństwo danych i integralność plików zarządzania automatycznym dispenserem fiolek

1. Wykrywanie włamań do systemowego oprogramowania, oprogramowania maszyny poprzez system rejestrujący, który przechowuje niewłaściwy dostęp.
2. Zarządzanie poziomem użytkownika i kontrola dostępu (np.: Administrator, Poziom użytkownika 1, Poziom użytkownika 2, Gość).
3. Zaloguj się i wyloguj dostęp w systemie.
4. System bazy danych (dla lepszego bezpieczeństwa i integralności danych).
5. Kompletna dokumentacja elektroniczna (aplikacja, plik dziennika, ścieżka audytu).



Wymagania techniczne

1. Wszystkie specyfikacje niezbędne do przygotowania laboratorium do instalacji automatycznego dyspensera fiolek zostaną dostarczone do Inwestora. Układ mechaniczny układu automatycznego.
2. Należy wskazać położenie przyłączy (gazów pneumatycznych, elektrycznych i technicznych) oraz dla odpadów, które zostaną dostarczone Inwestorowi.
3. Przeświet i położenie nóżek wraz ze względnym rozkładem ciężaru zostaną dostarczone Inwestorowi.
4. Cała dokumentacja maszyny zostanie dostarczona Inwestorowi:

- a) Instrukcja obsługi
- b) Schemat elektryczny
- c) Schemat pneumatyczny
- d) Schemat P&ID
- e) Kopia zapasowa oprogramowania HMI i PLC
- f) Dokumenty FAT i SAT
- g) Arkusz danych głównych komponentów.

Interfejsy

System poza automatycznym dyspenserem nie posiada żadnych głównych interfejsów peryferyjnych (sprzęt i oprogramowanie); ze względu na charakter powstawania podsystemów:

1. Mechaniczne, pneumatyczne i elektryczne interfejsy wymiany sygnału (układ autoklawu).
2. Wymiana sygnałów elektrycznych przez inne maszyny (cyklotron).
3. Wymiana sygnału elektrycznego między niektórymi innymi dystrybutorami lub innymi ekranowanymi komorami gorącymi.
4. Blokady: musi istnieć system blokad, który zapobiega przedostaniu się radiofarmaceutyku do komory głównej w przypadku otwartych drzwi prowadzących w celu zagwarantowania bezpieczeństwa operatora.
5. Alarmy dźwiękowe i wizualne Przewiduje się alarm dźwiękowy i wizualny sygnalizujący warunki pracy i przestrzeganie przewidywanych przedziałów temperatury, wilgotności i ciśnienia, alarmy ogólne.
6. Interfejs HMI do sterowania procesem.

Parametry środowiskowe

Następujące parametry maszyny muszą być zgodne z warunkami środowiskowymi laboratorium:

1. Temperatura: 15-25°C
2. Wilgotność względna: 20-80% rH
3. Zasilanie 230 +/-5% , 208 VAC +/-5% , 16 A .częst.50/50 Hz ,cos fi=0,8
4. Dystrybucja niskiego napięcia 24 VDC 10 A +/-5%
5. Sprężone powietrze: max. co najmniej 6 barów
6. Powietrze do wentylacji: klasa C cGMP.



Elementy kwalifikacji

Właściwy projekt zakładu produkcyjnego jest wymagany zgodnie z 21 CFR część 211 przepisów cGMP dotyczących budynków i obiektów. W związku z tym istotne jest, aby działania związane z kwalifikacją wydajności dla obiektu i systemów automatycznego dyspensera fiolek były zasadniczo zakończone (tj. wykonane i przejrzone dane pod kątem kompletności i adekwatności bez znaczących odchyień od obiektu i działających procesów) przed wykonaniem serii walidacji procesu. Wymagania dotyczące kwalifikacji i walidacji procesów w celu wykazania, że systemy urządzeń (w tym aspekty systemu sterowania i narzędzia wymagane do prawidłowego funkcjonowania urządzeń) są odpowiednie do ich zamierzonego zastosowania, są określone w Gamp5 walidacji. Pożądane jest kontrolowanie procesów lub przechwytywanie, przechowywanie lub przesyłanie danych elektronicznych w systemie komputerowym bez funkcji ścieżki audytu. Powinien zawierać pełny opis tego, co zostało zmienione, tj. zarówno nowe, jak i wszystkie stare wartości powinny być wyraźnie widoczne. Nie powinno być możliwości edytowania danych ścieżki audytu ani dezaktywacji funkcji ścieżki audytu dla zwykłych lub uprzywilejowanych użytkowników pracujących w systemie. Należy określić, że uwierzytelnianie w systemach krytycznych powinno identyfikować regulowanego użytkownika z wysokim stopniem pewności. Konkretnie elementy, które będą musiały zostać zweryfikowane i przetestowane w ramach wymagań dotyczących instalacji i kwalifikacji operacyjnej, zostaną określone w (protokół przygotowania listy kontrolnej) dla każdego systemu, który zostanie zakwalifikowany przed walidacją procesu. Kluczowe obszary lub elementy, które można udokumentować jako zweryfikowane, poddane przeglądowi lub przetestowane w celu ustalenia, czy system jest odpowiedni do zamierzonego zastosowania lub zgodnie ze specyfikacją projektową, mogą obejmować:

1. Materiały konstrukcyjne automatycznego dyspensera fiolek
2. Główne elementy wyposażenia
3. Schematy i dokumentacja
4. Procedury kontroli procesu
5. Narzędzia
6. Oprzyrządowanie krytyczne/niekrytyczne
7. Kalibracja przyrządu krytycznego
8. Części zamienne
9. Konserwacja zapobiegawcza
10. Aspekty systemu sterowania: wejścia/wyjścia, sterowanie, wskaźniki, blokady i alarmy
11. Testowanie kontrolera (bezpieczeństwo / kontrola dostępu, część 11, funkcjonalność cyklu itp.)
12. Testy operacyjne / wydajnościowe.

Materiały konstrukcyjne automatycznego dyspensera fiolek

Automatyczny dyspenser fiolek będzie się składał z jednostek standardowych (zawsze obecnych we wszystkich możliwych konfiguracjach maszyny) oraz jednostek opcjonalnych. Modułowość konstrukcji musi zapewniać elastyczność konfiguracji maszyny w celu spełnienia wymagań operacyjnych klienta końcowego. Inwestor zapewnia maksymalny wymiar 100x200 cm do wprowadzenia części na plac budowy.

Aby pracować w warunkach aseptycznych, automatyczny dyspenser fiolek musi składać się z prekomory do wprowadzania materiałów, umieszczonej po lewej stronie komory głównej i połączonej z nią poprzez wewnętrzne, przesuwne i osłonne drzwi. Drzwi z pleksiglasu zostaną umieszczone z przodu, z rękawicami, które pozwolą na wykonanie przewidzianych czynności związanych z obsługą



wewnętrzna. Rozdzobowanie odbywać się będzie w komorze głównej (odpowiednio osłoniętej). Z przodu zostaną umieszczone osłonne drzwi, które umożliwią dostęp w celu ustawienia maszyny i operacji czyszczenia. Pojawią się drugie drzwi z pleksiglasu z rękawicami.. Wewnątrz komory głównej zostanie umieszczony robot do automatycznego przenoszenia fiolek podczas operacji rozdzobowania. Produkt zostanie wydany z komory głównej za pomocą półautomatycznego systemu wydawania fiolek, który umieszcza fiolkę w osłoniętych pojemnikach CF18T. Produkt ostatecznie jest sterylizowany za pomocą ekranowanego wbudowanego autoklawu, który jest podłączony bezpośrednio z prawej strony komory głównej poprzez automatycznie otwierane drzwi.

Pre-komora i komora główna mają następujące cechy:

Materiał: stal AISI 316L.

Wykończenie powierzchni wewnętrznej: mirror-bright.

Spawy ciągle metoda TIG.

Wewnętrzne narożniki zaokrąglone, aby zapewnić dobrą czystość.

Powierzchnie gładkie, bez rys i innych wad, które mogą sprzyjać odkładaniu się substancji organicznych po nieefektywnym czyszczeniu.

Wszystkie wyprodukowane maszyny zostaną poddane próbie szczelności w celu zagwarantowania szczelności komór. Zewnętrzne powierzchnie maszyny będą wykonane ze stali AISI 304 scotch-bright.

Główne wyposażenie

Lp.	Opis
	Systemy automatycznego dyspensera fiolek
1	Kontroler robota
2	PLC
3	Waga Bulk
4	Waga Filling
5	Pneumatyczne zawory zaciskowe dla strefy rozdzobowania
6	Kalibratory dawek
7	Różnica ciśnień
8	Manometry
9	Filtr z węglem aktywnym do wentylacji
10	Czytnik kodów kreskowych
11	Pompowanie/spuszczanie powietrza z uszczelek, aby utrzymać ciśnienie wewnątrz
12	Grupa zacisków
13	Silnik kontrolera
14	Mikroprzełączniki bezpieczeństwa
15	Przełącznik bezpieczeństwa



Schematy i dokumentacja

1. Schemat maszyny
2. Schemat osłon
3. Schemat elektryczny
4. Schemat pneumatyczny
5. Schemat P&ID
6. Moduł plan przeglądów
7. FAT (moduł testu odbioru fabrycznego)
8. SAT (test akceptacyjny strony)
9. Instrukcja obsługi (sprzęt i oprogramowanie interfejsu)
10. Instrukcja konserwacji okresowej
11. Lista części zamiennych.

Wentylacja

System wentylacyjny będzie zwymiarowany w sposób gwarantujący utrzymanie klasyfikacji przewidzianej dla każdej komory i wymaganych ciśnień. W komorze wstępnej wentylacja będzie miała następujące cechy:

Wlot filtra HEPA H14

Wylot filtra HEPA H14

Wentylatory wlotowe i wylotowe

Przygotowanie do sanityzacji przy użyciu gazowego nadtlenu wodoru

Konfiguracja do przeprowadzenia testu szczelności

Konfiguracja do przeprowadzania testu integralności

Konfiguracja do kontroli zatkanego filtra.

Wentylacja w komorze głównej będzie miała następujące cechy:

Wlot filtra HEPA H14

Wylot filtra HEPA H14* filtr węglowy 3.0

Przepływ laminarny (prędkość powietrza $0,45\text{m/s} \pm 0,09\text{m/s}$) na powierzchni roboczej oraz w obszarze dozowania i kapslowania

Wentylatory wlotowe i wylotowe

Przygotowanie do sanityzacji przy użyciu nadtlenu wodoru

Konfiguracja do przeprowadzenia testu szczelności

Konfiguracja do przeprowadzania testu integralności

Konfiguracja do kontroli zatkanego filtra.

Wentylacja będzie miała następujące cechy w systemie wydawania fiolek:

Wlotowy filtr absolutny

Wylotowy filtr absolutny

Przygotowanie do sanityzacji przy użyciu gazowego nadtlenu wodoru

Konfiguracja do przeprowadzania testu integralności

Konfiguracja do kontroli zatkanego filtra.



Test integralności i skuteczności filtrów

System wentylacyjny musi mieć wszystkie połączenia niezbędne do przeprowadzenia testów integralności i wydajności filtra. Producent opracuje szczegółową procedurę przeprowadzania tych testów.

Test integralności izolatora

Próba szczelności musi być przeprowadzana okresowo w komorze głównej i pre-komorze w celu sprawdzenia ich szczelności w stosunku do warunków zewnętrznych. System wentylacji zostanie zaprojektowany w taki sposób, aby testy te wykonywać w trybie automatycznym. Producent dostarczy szczegółową procedurę testową.

Monitorowanie

Zainstalowane zostaną przyrządy niezbędne do prowadzenia monitoringu:

Temperatura/wilgotność: połączona sonda temperatury/wilgotności – ciągłe monitorowanie

Ciśnienie: przetworniki ciśnienia - monitorowanie ciągłe

Monitorowanie cząstek stałych: ciągłe monitorowanie komory głównej — ustawienie wstępne e pre-komorze.

Ustawienie wstępne dla gazowego nadtlenu wodoru (VHP)

Komora główna i pre-komora będą przygotowane do wykonywania cykli sanityzacji gazowym nadtlenkiem wodoru. Jak już wskazano, konieczne będzie użycie materiałów kompatybilnych z tymi zastosowaniami. Robot z osłoną zgodną z cyklem sanityzacji zostanie dostarczony na życzenie. Rękawice komory głównej i komory wstępnej również będą wykonane z materiału kompatybilnego z cyklem sanityzacji.

Waga bulk i filling

System dozowania będzie wyposażony w dwie wagi, jedną bulk, a drugą filling z dokładnością dozowania $\leq 0,10$ g niezależnie od wartości nominalnej.

Kalibratory dawek

Automatyczny dyspenser fiolek będzie miał dwa kalibratory, jeden do fiołki bulk (minimalny zakres 10 Ci) i jeden do końcowego napełniania (minimalny zakres 5 Ci) do pomiaru aktywności z dokładnością 2% w stosunku do wartości nominalnej.

Autoklaw

Autoklaw jest modułem, który umożliwi dyspenserowi automatycznemu rozdozowanie radiofarmaceutyków ze sterylizacją końcową. Autoklaw będzie posiadał cykl sterylizacji trwający ok.18 minut i musi gwarantować sterylizację $F_0 \geq 18$ w temperaturze 134-137°C przez 3,5 min. w fazie ekspozycji. Generator pary powinien obsługiwać wodę WFI. Autoklaw powinien być wyposażony dodatkowo w równoległy niezależny system rejestracji temperatury i ciśnienia.

System czyszczenia i odpady

Przewiduje się automatyczne czyszczenie zestawu dozującego po zakończeniu produkcji. Ta operacja pozwoli obniżyć wartość promieniowania w maszynie. Stacja ładowania wody, etanolu i 0,1 M HCl będzie przewidziana w pre-komorze. Przewidziany będzie odpływ płynów umożliwiający



odprowadzanie wody zużytej z mycia. Podłączenie odpływu będzie bezpośrednio do systemu usuwania cieczy radioaktywnych, a dostęp do pojemnika osłonnego będzie możliwa od tyłu maszyny.

Oslony

Oslony muszą gwarantować odpowiednią równomierną ochronę zarówno komory głównej jak i autoklawu minimum 75 mm Pb. W częściach dyspenera o wysokim promieniowaniu, takich jak kalibrator bulk, przedmiotem dyskusji ma być 100 mm osłony (Pb).

Kalibracja

Kalibracja musi być akceptowalna dla programu kalibracji. Arkusze danych kalibracji i wyniki powinny być przeglądane w celu upewnienia się, że krytyczne instrumenty i urządzenia, które wymagają kalibracji, są odpowiednie do użycia przed uruchomieniem (tj. w zależności od krytyczności instrumentu w zapewnieniu prawidłowego działania sprzętu) i/lub kwalifikacji działania każdego systemu. Wszystkie instrumenty powinny mieć możliwość kalibracji i dobrze znane położenie w maszynie w celu łatwego demontażu.

Test rękawic

Automatyczny tester rękawic do testowania integralności. Jak wyraźnie stwierdzono w wersji EU GMP Aneks 1, test integralności rękawic ma fundamentalne znaczenie dla prawidłowej kwalifikacji przed i poprodukcyjnej w izolatorze. Ponieważ rękawica jest jednym z głównych źródeł ryzyka w procesie, musi być dokładnie kontrolowana przed i po każdej krytycznej fazie procesu produkcyjnego, zgodnie z jej zarządzaniem ryzykiem jakościowym, a tym samym z potrzebą zagwarantowania jakości produktu leczniczego. Tester rękawic to zasilany bateryjnie tester rękawic, który przeprowadza testy szczelności rękawic zainstalowanych na izolatorach, gdzie wymagana jest ścisła separacja między izolowanym obszarem a środowiskiem zewnętrznym. System przeprowadza testy integralności spadku ciśnienia, które są zgodne z wymaganiami normy ISO 14644-7, załącznik E.5. Powinien mieć: kompaktowe rozmiary (przenośny), szybką procedurę, wysoką dokładność, ekran dotykowy, technologię RFID, Wi-Fi, kompatybilność z VHP dla testu odwrotnego, zgodność z cGMP, raporty są zapisywane w plikach PDF, dostosować do rękawicy kołnierze o różnych wymiarach, system szybkiego napompowania.

Główne funkcje procesu

Automatyczny dyspenser fiolek musi być zaprojektowany w taki sposób, aby wykonywał procedurę pracy, gdy różne środowiska automatycznego dyspensera (pre-komora, komora główna i system wydawania fiolek) będą izolowane za pomocą uszczelek pneumatycznych, które będą działać po zamknięciu przedziałów przejściowych.

Biodekontaminacja komory głównej

Powierzchnie wewnętrzne będą okresowo poddawane biodekontaminacji przy użyciu odpowiednio zwalidowanych biocydów (o działaniu bakteriobójczym i sporobójczym Biocide E, Peroxide).

Biodekontaminacja materiałów

W przypadku rozdozowania w warunkach aseptycznych, materiały muszą być wprowadzane do komory głównej za pomocą pre-komory i po odpowiedniej biodekontaminacji powierzchni opakowań wtórnych. Biodekontaminacja zostanie przeprowadzona przy użyciu odpowiednio



zwalidowanych środków biobójczych (bakteriobójczych, grzybobójczych, sporocydowych). Wprowadzenie do komory głównej odbywać się będzie przez zamykany otwór wewnętrzny: materiały będą wprowadzane zapakowane w worki, które następnie będą rozładowywane przez ten sam otwór wejściowy.

Szkolenie

Przeszkolone zostaną osoby biorące udział w czynnościach instalacyjnych i konfiguracyjnych. Szkolenie operatorów w zakresie Standardowych Procedur Operacyjnych związanych z nowym obiektem i procesami zostanie przeprowadzone przed rozpoczęciem serii walidacji procesu. Szkolenie zostanie przeprowadzone i udokumentowane zgodnie z procedurami szkoleniowymi producenta.

Konserwacja

Panel sterowania pneumatycznego (komora główna i pre-komora), panel sterowania elektrycznego (komora główna i pre-komora) oraz autoklaw mogą być kontrolowane z przedziału technicznego, zgodnie z układem Inwestora. W ten sposób możliwe będzie również wykonywanie konserwacji z przedziału technicznego bez narażania go na bezpośredni kontakt z laboratorium. Wdrożony zostanie system rozwiązywania problemów, który pozwoli na szybką identyfikację przyczyny zatrzymania maszyny i szybką interwencję, ograniczając tym samym czas przestoju.

Przegląd dokumentacji walidacyjnej

Specyfikacja wymagań użytkownika, test odbioru fabrycznego (FAT), test odbioru na miejscu (SAT), które mają być wymagane dla tego projektu.

Obowiązujące przepisy i normy

1. Aktualne standardy cGMP, zgodne z UE i FDA
2. Wytyczne PIC/S PI 014 24 czerwca „Izolator stosowany do przetwarzania aseptycznego i badań sterylności”
3. Raport Techniczny PDA nr 34 „Projektowanie i Walidacja Systemu Izolatora do Wytwarzania i Badania Produktów Ochrony Zdrowia”
4. FDA CFR21 część 11.
5. Deklaracja zgodności CE.



SUBJECT OF THE ORDER

Automatic vial dispenser with a built-in autoclave: the equipment will be used to provide an appropriate environment for manufacturing operations during the pharmaceutical production process, at the same time it will provide the required protection of the production operator against ionizing radiation, it will also be used to measure the activity of the active substance, formulation with hydrochloric acid, dispensing of solution and sterilization of radiopharmaceutical precursor containing radioactive isotope (^{64}Cu) followed by saturated steam sterilization in integrated autoclave.

Production of radiopharmaceuticals requires dispensing of highly radioactive final product into primary containers and consequently packaging them into shielded containers. The process requires precise dispensing of product solution, verification of dispensed volume and activity, final sterilization and label printing. The automatic vial dispenser should also secure radioprotection of personnel and other requirements of atomic law. The automatic vial dispenser should be shielded using relevant lead shields, thus guaranteeing radioprotection of the operators. System can fill vials with calibrated values of activity and volume and have the ability to dilute the radiopharmaceutical API with excipient (0,1 M HCl) in bulk to programmed radioactive concentration thus fill and calibrate vials of radiopharmaceutical precursor based on metallic radioisotope (^{64}Cu), through direct connection with automated production module. The automatic vial dispenser should guarantee the production of a sterile, chemically pure product and with tolerance on the radioconcentration value (RAC) and the volume dispensed with tolerance of +/- 10%. System should handle the 10 ml vials (DIN/ISO20, d=25,5 mm, h=53,3 mm, Huayi Isotopes), aluminum rings (d=20,4 mm, h=7,6 mm, Huayi Isotopes) and utilizes the disposable double packed tubing (kits). The automatic vial dispenser should have following functions like safety interlocks, microswitches and safety relays, security passwords for different access level to the program, audit trail with log file and alarm display, production report, recipe report, label display, label configurator, molecule configurator, dispensing system based on set reference time, data integrity and computerized system. The automatic vial dispenser should consist of robotic arm, bulk load cell with integrated bulk dose calibrator, filling load cell, filling calibrator, vial crimper, autoclave with pressure transducers and temperature sensors compatible with dispenser which can handle the exposition phase at 134 -137 °C during 3,5 min., radiation shielding not less than 75 mm Pb, ventilation system based on H14 HEPA filters with laminar flow and negative pressure cascade in main-chamber (class A air quality cGMP), pre-chamber (class B air quality cGMP) and drawing system (class B air quality cGMP), particle monitoring inside the pre-chamber and main chamber, line made of non-corrosive material dedicated to transfer of hydrochloric acid for product formulation, a protection of the internal surfaces to protect against corrosion, an automatic cleaning line of dispensing kits made of non-corrosive material to avoid corrosion by hydrochloric acid. The automatic vial dispenser should be composed of an airtight pre-chamber for the introduction of materials to main chamber connected with the main chamber via an internal and shielded door. A plexiglass panel should be positioned on the front side, with two ports with gloves compatible with the cleaning agents that allows to perform the internal handling operations. Dispensing should be taken in the main chamber appropriately shielded and airtight. A shielded door should be positioned on the front side, which will allow access for the machine to set-up and cleaning operations. A plexiglass panel should be positioned on the front side, with two ports with gloves compatible with the cleaning agents. A robotic arm will be positioned inside the main chamber for automatic handling of vials during whole dispensing operations. The product will be removed from the main chamber via a ventilated drawing system that places vials automatically inside shielded containers. The ventilation system should create an certain environmental conditions



- class B for pre-chamber and drawing system and class A for main chamber. The dispensers' pre-chamber and the main chamber should be protected against corrosion by spillage of hydrochloric acid with internal corners rounded to guarantee cleanliness. Surfaces without ducts, drilling or other obstacles. The external coverings of the dispenser should be finished at least in AISI 304 stainless steel. The materials of the components inside the main chamber and the pre-chamber should be resistant to cleaning agents like: 70% i-Pa, Biocide E, Peroxide and also 0,1 M HCl. Required documents: FAT and SAT protocols and reports should be performed together with Investors' employees. Machine and documentation should be compatible with current cGMP standards and in compliance with EU and FDA and FDA CFR21 part 11.

Safety

Electrical interlocks
Safety relays
Security microswitches.

Security access control

Password level to enter in the process system
Operator level
Administrator levels
Authorization password
Access control system operation HMI.

Audit trail

HMI system maintain a record of system activity both by :
System dispensing operation
Warning and alarm system
Application processes
User activity of systems
User activity of applications
Intrusion Detection of the system process through HMI interface
Records describing system events
No possibility to edit the log
The ability to print / present archival data.

Output

Report of productions
Report of recipes
Report of dispensing
Log alarm
Log users list
Vial and container labels
Audit trial report
Autoclaving report.



Unambiguous error messages on HMI

There should be defined list of alarms with root cause and solutions in the system.

The list of errors will be defined by:

Number of error message

Description

Date and hour of the error message

Actions

Action result.

Definition of electronic records

Store of information in electronic file regarding production of vials

Parameters robot

Historical log

Change of informations temperature, pressure of autoclave, sterilizing process parameters between the process of dispenser and autoclave store in a database of HMI.

Recipes log

Events, alarms and warning log.

Definition of data , valid data ranges, limit and accuracy of data

Bulk load cell

Filling load cell

Points of robot

Calibrators measures

Temperature and pressure of autoclave

Accuracy on the filling process (vials)

Accuracy on the mixing bulk dilution

Accuracy and repeatability on the crimping vials

Accuracy of pressure inside the machine

Accuracy on the laminar flow ($0,45\text{m/s} \pm 0,09\text{m/s}$)

Particle monitoring presets inside the pre-chamber and main box

Interlocks

Safeties

Integrity test and filters efficiency.

Required files

Databases of HMI

Tools library of computerized system

Middleware

Office software windows embedded

Network monitoring software

Anti-virus

Backup

Help desk

IT configuration management tools and other network software.



Data input and subsequent editing

Input data of the automatic dispenser process are:

- Robot input parameters (speed, torque, etc.)
- Recipe input parameters
- Bulk dilution input parameters
- Load cells input parameters
- Ventilation input parameters
- Standard settings input (eg.bulk and filling capacity)
- Air flow input parameters
- Pressure parameters
- Pre-chamber input parameters
- Calibrator input parameters.

Back up and recovery

- Recover the data of application HMI and PLC software
- For critical data of the systems, get back online swiftly.
- Copy backups. All files that have been selected are backed up
- Capacity. The amount of data that you need to back up on a routine basis
- Reliability The reliability of the backup hardware HMI and PLC.

Archive requirements

The ISPE *GAMP® Good Practice Guide: Electronic Data Archiving* seeks to provide a rational and scalable approach to electronic data archiving through the development of an archiving strategy. The implementation of this strategy should help organizations achieve and maintain regulatory compliance, and to effectively manage electronic records over the long term.

To archive electronic records (particularly regulated records) of software HMI

To archive electronic records (particularly regulated records) of software PLC step7.

To archive electronic records (particularly regulated records) of robot points.

Inspection plan

FAT

SAT

Mechanical, pneumatic and electrical design

Risk assessment

Source code review

Testing

Change management

Document management

Traceability matrix

Validation reporting

Backup and restore

Performance monitoring.



Data security and integrity of the management files of the automatic vial dispenser

Intrusion detection on the system process of the software, firmware of machine through a recording system that store the wrong access.

User level management & access control (eg.: Admin, User Level1, User Level2, Guest).

Log in and logout access in the system process.

Data base system (for better data security & integrity).

Complete electronic documentation (application, log file, audit trail).

Technical requirements

All specifications necessary for setting-up the laboratory for installation of automatic vial dispenser, will be supplied to the investor. Mechanical layout of the automatic system.

The position of the connections must be indicated (pneumatic, electric and technical gases) and also for the waste, will be supplied to the investor.

The clearance and position of the feet with relative weight distribution will be supplied, to the investor.

All the documentation of the machine will be supplied to the investor:

Instruction manual

Electrical diagram

Pneumatic diagram

P&ID diagram

Backup software of HMI and PLC

FAT and SAT documents

Datasheet of the main components.

Interfaces

Beyond an automatic dispenser system instance does not have any major peripheral interfaces (hardware and software); due to the nature of the formation of sub-systems:

Mechanical, pneumatic and electrical exchange signal interfaces (autoclave system).

Electrical signal interchange by some other machines (cyclotron).

Interchange of electrical signal between some other dispensers or some other shielded hot cells.

Interlocks: an interlock system must be present that prevents the transfer of the radiopharmaceutical into the main chamber in the presence of open lead door in order to guarantee operator safety.

Audible and visual alarms an audible and visual alarm will be envisioned, which signals the work conditions and the respect for envisioned temperature, humidity and pressure intervals, generic alarms.

HMI interface for the process control.

Environmental

The following parameters of the machine must be kept compatible with the environmental conditions of the laboratory:

Temperature: 15-25°C

Relative humidity: 20-80% rH

Supply 230 +/-5% , 208 vac +/-5% , 16 A .freq.50/50 Hz ,cos fi=0,8

Low voltage distribution 24 vdc 10 A +/-5%



Compress air: max. 6 bar at least
Air for ventilation: class C cGMP.

Qualification Elements

Proper design of the manufacturing facility is required under 21 CFR Part 211 of the cGMP regulations on *Buildings and Facilities*. As such, it is essential that performance qualification activities for the facility and automatic vial dispenser systems be substantially complete (i.e., executed and data reviewed for completeness and adequacy with no significant deviations with facility and processes in operation) prior to execution of the process validation batches. The qualification and process validation requirements for demonstrating that equipment systems (including control system aspects and utilities required for the proper functioning of the equipment) are suitable for their intended use are defined in validation Gamp5. Controlling processes or capturing, holding or transferring electronic data in computerized system without audit trail functionality is desired. It should give a full account of what was changed, i.e. both the new and all old values should be clearly visible. It should not be possible to edit audit trail data or to deactivate the audit trail functionality for normal or privileged users working on the system. It should be specified that authentication on critical systems should identify the regulated user with a high degree of certainty. The specific elements that will be required to be verified and tested as part of the installation and operational qualification requirements will be identified in the *(Protocol Preparation Checklist)* for each system that will be qualified prior to process validation. The key areas or elements that may be documented as verified, reviewed, or tested to determine that the system is adequate for its intended use or as specified per design specification may include:

Materials of Construction of automatic vial dispenser

Major Equipment Components

Drawings and Documentation

Procedures Of process control

Utilities

Critical / Non-Critical Instrumentation

Critical Instrument Calibration

Spare Parts

Preventive Maintenance

Control System Aspects: Input / Outputs, Controls, Indicators, Interlocks and Alarms

Controller Testing (Security / Access Controls, Part 11, Cycle Functionality, etc.)

Operational / Performance Testing.

Materials of construction of the automatic vial dispenser

The automatic vial dispenser will be composed of standard units (always present in all possible machine configurations) and optional units. The design modularity must allow machine configuration flexibility in order to satisfy final customer operational requirements. Investor provide a maximum dimension of 100x200 cm for part introduction to the construction site.

In order to operate in asepsis the automatic vial dispenser must be composed of a pre-chamber for the introduction of materials, positioned on the left side of the main chamber and connected to the same via an internal, sliding and shielded door. A plexiglass door will be positioned on the front side, with gloves that allow to perform the internal handling operations envisioned. Dispensing will take place in the main chamber (appropriately shielded). A shielded door will be positioned on the front side,



which will allow access for the machine set-up and cleaning operations. A second plexiglass door with gloves will be present as well as the shielded door. A robot will be positioned inside the main chamber for automatic handling of vials during dispensing operations. The product will be removed from the main chamber via a semi-automatic extraction system that places the vial inside CF18T shielded containers.

Product is finally sterilised using a shielded built-in autoclave, which is connected directly into the right side of the main chamber via an automatically opening door.

The pre-chamber and the main chamber presents the following features:

Material: AISI 316L.

Internal surface finishing: mirror-bright.

TIG continuous welds.

Internal corners rounded to guarantee good cleanliness.

Surfaces without ducts, drilling or other obstacles, which can favour the deposit of organic substances following inefficient cleaning.

All machines produced will be subjected to a leak test in order to guarantee the chambers are sealed.

The external coverings of the machine will be realised in AISI 304 scotch-bright.

Major equipment components

No.	Description
	Systems of automatic vial dispenser
1	Controller Robot
2	PLC
3	Load Cell Bulk
4	Load Cell Filling
5	Pneumatic Pinch Valves for dispensing zone
6	Dose calibrators
7	Differential Pressure
8	Manometers
9	Absolute carbon filter for ventilation
10	Bar code reader
11	Gaskets inflate/ deflate to maintain pressure inside the machine
12	Clamp robot group
13	Controller Motor
14	Safety microswitches
15	Safety Relay

Drawings and documentation

Lay-out machine

Shielding drawing

Electrical diagram

Pneumatic diagram

P&ID diagram

Inspection plan module



FAT (factory acceptance test module)
SAT (site acceptance test)
Instruction manual (hardware and interface software)
Periodic maintenance manual
Spare parts list.

Ventilation system

The ventilation system will be sized in a way to guarantee maintenance of the classification envisioned for every chamber and the pressures requested. Ventilation will have the following features in the pre-chamber:

Inlet HEPA H14 filter
Outlet HEPA H14 filter
Inlet and outlet fans
Set-up for sanitization using hydrogen peroxide
Set-up for performing the leak-test
Set-up for performing the integrity test
Set-up for controlling clogged filter.

Ventilation will have the following features in the main chamber:

Inlet HEPA H14 filter
Outlet HEPA H14 filter* carbon filter 3.0
Laminar flow (air speed $0,45\text{m/s} \pm 0,09\text{m/s}$) on the work surface and in the dispensing and crimping area
Inlet and outlet fans
Set-up for sanitization using hydrogen peroxide
Set-up for performing the leak-test
Set-up for performing the integrity test
Set-up for controlling clogged filter.

Ventilation will have the following features in the drawing system:

Inlet absolute filter
Outlet absolute filter
Set-up for sanitization using hydrogen peroxide
Set-up for performing the integrity test
Set-up for controlling clogged filter.

Integrity test and filters efficiency

The ventilation system must have all of the connections necessary to perform the filter integrity and efficiency tests. Manufacturer will produce a detailed procedure for performance of these tests.



Leak test

The leak test must be performed periodically in the main chamber and the pre-chamber in order to verify sealing of the same with respect to the external environments. The ventilation system will be designed in a way to perform these tests in automatic mode. Manufacturer will supply a detailed test procedure.

Monitoring

The instruments necessary to perform the following monitoring will be installed:

Temperature/humidity: combined temperature/humidity probe - continuous monitoring
Pressure: pressure transducers - continuous monitoring
Particle monitoring: continuous monitoring of the main chamber- set-up in pre-chamber.

Preset for vaporized hydrogen peroxide

The main chamber and the pre-chamber will be prepared for performing sanitization cycles with vaporised hydrogen peroxide. As already indicated, it will be necessary to use materials that are compatible with these applications. The robot with a cover compatible with the sanitization cycle will be supplied on request. The main chamber and pre-chamber gloves will also be in a material compatible with the sanitization cycle.

Load cells bulk and filling

The dispensing system will be equipped by two balances, one of bulk and one of filling by an accuracy of dispensation $\leq 0,10$ g independently of the nominal value.

Dose calibrators

The automatic vial dispenser will have two calibrators, one for the bulk vial (min. capacity of 10 Ci) and one for final filling (min. capacity of 5 Ci) to measure the activity with accuracy of 2% respective to the nominal value.

Autoclave

The autoclave is a module that allows automatic dispenser to dispense radiopharmaceuticals with terminal sterilisation. The autoclave will have sterilisation cycle with duration approx. 18 minutes and must guarantee sterilisation with $F_0 \geq 18$ in temperature 134-137°C during 3,5 min. in the exposition phase. Steam generator should handle WFI water. Autoclave should be additionally equipped with parallel independent logging system of temperature and pressure.

Cleaning system and waste

Automatic cleaning of the dispensing kit at the end of production will be envisioned. This operation will allow to lower the radiation value. A water, ethanol and 0,1 M HCl loading station will envisioned in the pre-chamber for this procedure. A liquid waste will be envisioned to allow evacuation of water used from washing. Connection the drain directly to a radioactive liquid disposal system. Regarding the shielded container, access will be possible from the back of the machine.



Shielding

The shielding unit must guarantee suitable uniform protection of both the main chamber and autoclave minimum 75 mm Pb. In the high radiation parts of dispenser like bulk calibrator 100 mm of shielding (Pb) is to be subject of the discussion.

Calibration

Calibration must be acceptable for the Calibration Program. Calibration datasheets and results should be reviewed to assure that critical instruments and devices that require calibration are adequate for use prior to operational (i.e. dependent on criticality of the instrument in assuring proper operation of the equipment) and / or performance qualification of each system. All instruments should be able calibrate and well known positioning in the machine for easy dismounting.

Glove testing

Automatic glove tester for integrity testing. As specifically stated in the EU GMP Annex 1 revision, a glove integrity test is fundamental for the correct pre- and post-production qualification in an isolator. Since the glove is one of the main sources of risk in the process, it must be precisely controlled before and after each critical phase of the production process, compatibly with its Quality Risk management and therefore with the need to guarantee the quality of the medicinal product. Glove tester is a battery-powered glove tester that performs leak testing on gloves installed on isolators where a strict separation between the isolated area and the external environment is required. The system performs pressure decay integrity tests that comply with the requirements of ISO 14644-7 Annex E.5. Should have: compact size (stand alone), a fast operation, high accuracy, complete touch-screen, RFID technology, Wi-Fi ready, VHP compatibility for Reverse Test, cGMP compliance, Reports are saved in PDF files, easily adaptable to glove flanges of different dimensions, rapid inflation system.

Machine process main functions

The automatic vial dispenser must be developed in a way to perform the work procedure while the different environments of the automatic dispenser (pre-chamber, main chamber and extraction systems) will be isolated using pneumatic gaskets, which will function on closure of the passage compartments.

Main chamber bio-decontamination

The internal surfaces will be periodically bio-decontaminated using appropriately validated biocides (with bactericidal and sporicidal action Biocide E, Peroxide).

Bio-decontamination of the materials

In the event of dispensing in asepsis, the materials must be introduced into the main chamber using a pre-chamber and following suitable bio-decontamination of the secondary packaging surfaces. Bio-decontamination will be performed using appropriately validated biocides (bactericides, fungicides, sporicides). Introduction into the main chamber will take place through an interlocked internal opening: the materials will enter packaged in bags, which will then be unloaded through the same entry opening.



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH

Training

Individuals participating in installation and set-up activities will be trained. Training of operators on Standard Operating Procedures associated with the new facility and processes will be performed prior to starting the process validation batches. Training will be carried out and documented in accordance with the manufacturer procedures for training.

Maintenance

The pneumatic control board (main chamber and pre-chamber), the electric control board (main chamber and pre-chamber) and the autoclave can be inspected from the technical compartment, compatibly with the Investors' lay-out. In this way, it will also be possible to perform maintenance from the technical compartment without putting it into direct contact with the laboratory. A troubleshooting system will be implemented, which will allow fast identification of the cause of machine standstill and quick intervention, thus limiting down time.

Validation Documentation Overview

The user requirement specification, factory acceptance test (FAT), site acceptance test (SAT) to be required for this project.

Applicable regulations and standards

Current cGMP Standards, in compliance with EU and FDA

PIC/S Guideline PI 014 24 June "Isolator used for aseptic processing and Sterility Testing"

PDA Technical report No 34 "Design and Validation of Isolator System for Manufacturing and Testing of Health Care Products"

FDA CFR21 part 11

CE Conformity.



KRYTERIA WYBORU I OCENY OFERT:

- CENA (C) (MAKSYMALNA ILOŚĆ PUNKTÓW)-100PKT (100%)

Kryterium	Waga	Punkty	Wzór do obliczenia punktacji
Cena	100%	100	$C=(\text{najniższa cena netto}/\text{cena oferty badanej netto})\times 100 \text{ pkt}$

Całkowita liczba punktów, jaką otrzyma dana oferta, zostanie obliczona wg poniższego wzoru:

$$L = C$$

gdzie:

- L – całkowita liczba punktów,
- C – punkty uzyskane w kryterium „Cena”

Adres i termin składania ofert:

1. Oferty należy składać do Zamawiającego na adres mailowy: a.kubica-misztal@voxel.pl.
W przypadku braku potwierdzenia odebrania wiadomości prosimy o kontakt telefoniczny
2. Oferta musi być złożona nie później niż do 17.03.2023r.
3. Oferty złożone po terminie nie będą rozpatrywane.
4. Oferty złożone w walucie obcej będą przeliczane po średnim kursie NBP obowiązującym w dniu sporządzenia protokołu z przeprowadzonego zapytania ofertowego.
5. Oferta powinna być złożona na formularzu oferty zgodnie z załącznikiem nr 2 lub równoważnym.

Prezentacja ofert:

1. Każdy oferent może złożyć tylko jedną ofertę, w języku polskim lub angielskim.
2. Wraz ze złożeniem oferty, wymagane jest również złożenie "Oświadczenia o braku powiązań personalnych lub kapitałowych z Zamawiającym". Oświadczenie jest załącznikiem 1 do zapytania ofertowego.
3. Oferta musi pozostać ważna przez okres co najmniej 60 dni.
4. Termin płatności każdej wystawionej faktury musi wynosić co najmniej 30 dni.
5. Koszty przygotowania oferty ponosi Oferent.

ZAWIADOMIENIE O WYBORZE:

Informacja o wyniku postępowania zostanie opublikowana na stronie voxel.pl

UWAGI:

- W związku z wejściem w życie ustawy z dnia 13 kwietnia 2022 r. o szczególnych rozwiązaniach w zakresie przeciwdziałania wspieraniu agresji na Ukrainę oraz służących ochronie bezpieczeństwa narodowego (Dz. U. poz. 835) z udziału w niniejszym postępowaniu są wykluczone podmioty lub obywatele z Federacji Rosyjskiej objęte/-ci sankcjami określonymi w art. 1 ww. ustawy, o ile w dniu



składania oferty znajdują się na liście osób i podmiotów, względem których należy stosować środki sankcyjne, prowadzonej na stronie Biuletynu Informacji Publicznej Ministra Spraw Wewnętrznych i Administracji

- Zamawiający dopuszcza możliwość unieważnienia zamówienia lub rezygnacji z zamówienia towarów i usług wchodzących w skład postępowania częściowego, lub z całości postępowania, w przypadku nie uzyskania środków na realizację tego zamówienia lub w innych przypadkach, gdy realizacja zamówienia nie będzie leżała w interesie Zamawiającego.
- Z udziału w niniejszym postępowaniu są wykluczone podmioty powiązane z Zamawiającym osobowo lub kapitałowo.

Przez powiązania kapitałowe lub osobowe rozumie się wzajemne powiązania między Zamawiającym lub osobami upoważnionymi do zaciągania zobowiązań w imieniu Zamawiającego lub osobami wykonującymi w imieniu Zamawiającego czynności związane z przeprowadzeniem procedury wyboru wykonawcy a wykonawcą, polegające w szczególności na:

- a) uczestniczeniu w spółce jako wspólnik spółki cywilnej lub spółki osobowej,
- b) posiadaniu co najmniej 10% udziałów lub akcji, o ile niższy próg nie wynika z przepisów prawa lub nie został określony przez IZ PO,
- c) pełnieniu funkcji członka organu nadzorczego lub zarządzającego, prokurenta, pełnomocnika,
- d) pozostawaniu w związku małżeńskim, w stosunku pokrewieństwa lub powinowactwa w linii prostej, pokrewieństwa drugiego stopnia lub powinowactwa drugiego stopnia w linii bocznej lub w stosunku przysposobienia, opieki lub kurateli.

- Zamawiający dopuszcza możliwość negocjacji przedstawionej oferty.
- Zamawiający zastrzega sobie możliwość zmiany umowy zawartej z wybranym Oferentem w wyniku przeprowadzonego postępowania o udzielenie zamówienia publicznego z następujących powodów:
 - a) uzasadnionych zmian w zakresie sposobu wykonania przedmiotu zamówienia,
 - b) obiektywnych przyczyn niezależnych do Zamawiającego lub Oferenta,
 - c) zmian regulacji prawnych obowiązujących w dniu podpisania umowy,
 - d) siły wyższej,
 - e) wystąpienia innej przeszkody niezależnej od Oferenta uniemożliwiającej wykonywanie prac,
 - f) w przypadku wprowadzenia zmian do Przedmiotu Umowy wykraczających poza zakres rzeczowy i/lub finansowy wskazany w Ofercie, Strony zobowiązują się, że zmiany takie zostaną wprowadzone na podstawie stosownego aneksu.



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH

Załącznik nr 1

**Oświadczenie dotyczące braku powiązań osobowych lub kapitałowych z Beneficjentem projektu (Zamawiającym) dotyczącym zapytania ofertowego nr
(nazwa zapytania ofertowego).**

Niniejszym oświadczam, iż jako Oferent nie jestem powiązany/a osobowo lub kapitałowo z Zamawiającym. Przez powiązania kapitałowe lub osobowe rozumie się wzajemne powiązania między Beneficjentem lub osobami upoważnionymi do zaciągania zobowiązań w imieniu Beneficjenta lub osobami wykonującymi w imieniu Beneficjenta czynności związane z przeprowadzeniem procedury wyboru wykonawcy a Wykonawcą, polegające w szczególności na: 1. Uczestniczeniu w spółce jako wspólnik spółki cywilnej lub spółki osobowej; 2. Posiadaniu co najmniej 10% udziałów lub akcji, o ile niższy próg nie wynika z przepisów prawa lub nie został określony przez IZ PO, 3. Pełnieniu funkcji członka organu nadzorczego lub zarządzającego, prokurenta, pełnomocnika; 4. Pozostawaniu w związku małżeńskim, w stosunku pokrewieństwa lub powinowactwa w linii prostej, pokrewieństwa drugiego stopnia lub powinowactwa drugiego stopnia w linii bocznej lub w stosunku przysposobienia, opieki lub kurateli.

..... (data i podpis upoważnionej osoby)



Attachment No. 1 ENG

We declare that we have no personal or capital connections with the Purchaser.

Equity or personal relationship is understood as relations between the Ordering Party or individuals authorized to take commitments on behalf of the Ordering Party or those acting on behalf of the Ordering Party in order to prepare and implement the contractor selection procedure, and the Contractor, including in particular:

- a) being a partner to civil law partnership or commercial law partnership;
- b) holding at least 10% of shares
- c) being a member of a supervisory or management corporate body, a holder of general commercial power of attorney, an authorized representative;
- d) being married to, being in direct consanguinity or affinity, second-degree consanguinity or affinity of the second degree collaterally or by adoption or guardianship.



Załącznik nr 2 do Zapytania ofertowego

.....
(pieczęć Wykonawcy)

FORMULARZ OFERTOWY

Nawiązując do ogłoszenia o postępowaniu o udzielenie zamówienia, którego przedmiotem jest dostawa modułu do budowy linii pilotażowej: moduł oczyszczania.

Nazwa Wykonawcy:*

.....

Adres*:.....

.....

NIP*:.....

numer telefonu:.....

numer faksu:.....

e-mail:

Adres do korespondencji:

.....

.....

(należy wypełnić jeśli korespondencja ma być przekazywana na adres inny niż siedziba Wykonawcy)

1. Oferujemy wykonanie przedmiotu zamówienia zgodnie z opisem przedmiotu zamówienia za:

Cenę netto:

Cenę brutto:

(słownie:)

2. Oświadczamy, że oferujemy wykonanie przedmiotu zamówienia w terminie: tygodni od daty zawarcia umowy

3. Oświadczamy, że dla przedmiotu oferty okres gwarancyjny będzie wynosił: miesięcy.

4. Oświadczamy, że posiadamy aktualne certyfikaty zarządzania jakością UNI EN ISO 9001 i EN ISO 13485.



5. **Oświadczamy, że posiadamy niezbędną wiedzę i doświadczenie w zakresie dostawy urządzeń wykorzystywanych w radiochemii/produkcji radiofarmaceutyków, pozwalające na prawidłową realizację zamówienia.**
6. **Oświadczamy, że znajduje się w sytuacji, pozwalającej na prawidłową realizację zamówienia.**
7. Oświadczamy, że powyższa cena zawiera wszystkie koszty, jakie poniesie Zamawiający w przypadku wyboru niniejszej oferty.
8. Oświadczamy, że zapoznaliśmy się z treścią Zapytania ofertowego wraz z załącznikami i nie wnosimy do niej zastrzeżeń oraz zdobyliśmy informacje konieczne do przygotowania oferty na realizację przedmiotu zamówienia.
9. Oświadczamy, iż zaoferowany w niniejszym postępowaniu sprzęt spełnia minimalne wymagania określone w zapytaniu
10. Uważamy się za związanych ofertą na czas 60 dni od upływu terminu składania ofert.
11. Oświadczamy, że wybór naszej oferty: nie będzie prowadzić do powstania u Zamawiającego obowiązku podatkowego zgodnie z przepisami o podatku od towarów i usług* / będzie prowadzić do powstania u Zamawiającego obowiązku podatkowego zgodnie z przepisami o podatku od towarów i usług*, wobec czego poniżej wskazujemy nazwę (rodzaj) towaru lub usługi, których dostawa lub świadczenie będzie prowadzić do jego powstania, oraz wskazujemy ich wartość bez kwoty podatku.

.....
.....

(Jeśli nie dotyczy – wpisać „nie dotyczy”)

12. Oświadczamy, że wypełniliśmy obowiązki informacyjne przewidziane w art. 13 lub art. 14 RODO¹ wobec osób fizycznych, od których dane osobowe bezpośrednio lub pośrednio pozyskałem w celu ubiegania się o udzielenie zamówienia w niniejszym postępowaniu².
13. Oświadczam, że nie jesteśmy powiązani osobowo lub kapitałowo z Zamawiającym.

Przez powiązania kapitałowe lub osobowe rozumie się wzajemne powiązania między Zamawiającym lub osobami upoważnionymi do zaciągania zobowiązań w imieniu Zamawiającego lub osobami wykonującymi w imieniu Zamawiającego czynności związane z przygotowaniem

¹ Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. Urz. UE L 119 z 04.05.2016, str. 1).

² W przypadku gdy wykonawca nie przekazuje danych osobowych innych niż bezpośrednio jego dotyczących lub zachodzi wyłączenie stosowania obowiązku informacyjnego, stosownie do art. 13 ust. 4 lub art. 14 ust. 5 RODO treści oświadczenia wykonawca nie składa (usunięcie treści oświadczenia np. przez jego wykreślenie)



i przeprowadzeniem procedury wyboru sprzedawcy nieruchomości a wykonawcą, polegające w szczególności na:

- uczestniczeniu w spółce jako wspólnik spółki cywilnej lub spółki osobowej,
- posiadaniu co najmniej 10 % udziałów lub akcji,
- pełnieniu funkcji członka organu nadzorczego lub zarządzającego, prokurenta, pełnomocnika,
- pozostawaniu w związku małżeńskim, w stosunku pokrewieństwa lub powinowactwa w linii prostej, pokrewieństwa drugiego stopnia lub powinowactwa drugiego stopnia w linii bocznej lub w stosunku przysposobienia, opieki lub kurateli.

....., data 2023 r.

Pieczęć i podpis Wykonawcy lub
osoby/osób uprawnionych do reprezentowania
Wykonawcy

(*Niepotrzebne skreślić)



Attachment No. 2 to the Inquiry Form

.....

(stamp of the Contractor)

BID FORM

Referring to the announcement of a contract award procedure for the supply of module for building a pilot line: purification module.

Name of the Contractor*:.....

Address*:.....

NIP*:

phone number:

fax number:

e-mail:

Correspondence address:

(must be completed if the correspondence is to be delivered to an address other than the registered office of the Contractor)

1. We offer delivery of the order in accordance with the specifications of the order:

Net price:

Gross price:

(in words)

2. We declare that we offer the execution of the subject of the order on time: weeks from the date of placing the order
3. We declare that for the subject of the offer the warranty period will be: months.
4. We declare that we have valid certificates of quality management UNI EN ISO 9001, EN ISO 13485.
5. We declare that we have the necessary knowledge and experience in the delivery of devices used in radiochemistry / production of radiopharmaceuticals, allowing for the correct implementation of the contract.
6. We declare that we are in a situation, allowing the correct execution of the contract.



7. We declare that the price includes all costs incurred by the Ordering Party in the case of selection of this offer.
8. We declare that we have read the contents of the Request for Proposal with attachments and do not raise any objections to it and have obtained the information necessary to prepare an offer for the implementation of the subject of the contract.
9. We declare that the equipment offered in this proceeding meet the specifications set out in subject description
10. We consider ourselves bound by the offer for a period of 60 days from the expiry of the deadline for submission of tenders.
11. We declare that the choice of our offer: will not lead to tax liability on the part of the Ordering Party in accordance with the VAT regulations.* / will lead to tax liability on the part of the Ordering Party in accordance with the VAT regulations.* We indicate the name (type) of goods or services, the supply of which will lead to its creation, and indicate their value without the amount of tax.

.....
.....

(If not applicable, please write 'not applicable'.)

12. We declare that we have fulfilled the information obligations provided for in Article 13 or Article 14 of the General Data Protection Regulation („RODO”) with respect to natural persons from whom we obtained personal data directly or indirectly in order to apply for the award of a contract in this proceeding.³
13. We declare that we have no personal or capital connections with the Purchaser.

Equity or personal relationship is understood as relations between the Ordering Party or individuals authorized to take commitments on behalf of the Ordering Party or those acting on behalf of the Ordering Party in order to prepare and implement the contractor selection procedure, and the Contractor, including in particular:

- e) being a partner to civil law partnership or commercial law partnership;
- f) holding at least 10% of shares

³ Regulation (EU) 2016/679 of the European Parliament and of the Council of 27 April 2016 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data and repealing Directive 95/46/EC (General Data Protection Regulation) (OJ L 119, 04.05.2016, p. 1).

² When the tenderer does not transmit personal data other than those relating directly to him or where the obligation to provide information is waived pursuant to Article 13(4) or Article 14(5) General Data Protection Regulation („RODO”), the contractor does not submit the content of the declaration (deletion of the content of the declaration, e.g. by erasing it).



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH

- g) being a member of a supervisory or management corporate body, a holder of general commercial power of attorney, an authorized representative;
- h) being married to, being in direct consanguinity or affinity, second-degree consanguinity or affinity of the second degree collaterally or by adoption or guardianship.

....., date 2023

Stamp and signature of the Contractor or
a person authorised to represent the
Contractor (*Delete as appropriate.)