



Struttura Complessa Gestione Beni e Servizi – Ufficio Ricerca
Tel. +39 081.5903450/1800
Fax. +39 081. 5462043

OGGETTO: Capitolato Tecnico (All D)

GARA EUROPEA A PROCEDURA APERTA TELEMATICA PER L’AFFIDAMENTO DELLA FORNITURA, MEDIANTE SOMMINISTRAZIONE FINO AL 30/06/2022, DI “DRUG PRODUCT MANUFACTURING” nell’ambito del POR CAMPANIA FESR 2014/2020 dal titolo “*COMBATTERE LA RESISTENZA TUMORALE: PIATTAFORMA INTEGRATA MULTIDISCIPLINARE PER UN APPROCCIO TECNOLOGICO INNOVATIVO ALLE ONCOTERAPIE – CAMPANIA ONCO TERAPIA*”.

CUP B61G18000470007 - SURF 17061BP000000010

CIG 33696500-0 Reattivi per laboratorio

REFERENTE PROG. - DOTT. NICOLA NORMANNO.

DEC - DOTT. LUIGI BUONAGURO.

Servizio di produzione flaconcini di peptidi in standard

Good Manufacturing Pratiche GMP

1. DESCRIZIONE DELL’ APPALTO

Per gli obiettivi del Progetto, alla Ditta candidata è richiesto di presentare migliore offerta per la produzione di un numero massimo di 1500 preparazioni farmaceutiche finali in flaconcini, con un minimo di produzione fissato in 1000 fiale, contenenti la miscela di peptidi (APIs) che saranno forniti al candidato sottoforma di liofilizzati in bulk da parte di un produttore terzo a cui è stata affidata la produzione della sostanza farmaceutica in standard GMP.

2.1 Prodotti richiesti:

Il candidato dovrà fornire i seguenti prodotti, certificati e documenti:



- Fornitura dei documenti rilevanti durante la certificazione del cliente (almeno la licenza di produzione, il certificato GMP, un site master file, procedure operative standard - SOPs rilevanti);
- Il medicinale infialato ed imballato in scatole appropriate per la spedizione;
- Certificato di Analisi;
- Certificato di Conformità firmato da una persona qualificata (produzione parziale secondo l'Allegato 16 delle Linee Guida per il GMP previste dalla UE- senza il rilascio della partita finale);
- Certificato TSE/BSE;
- Documentazione CMC contenente tutti i dati rilevanti da includere nei documenti da sottoporre (ovvero IMPD/IND);
- Versione corrente e aggiornamenti sulle sezioni specifiche della produzione del Medicinale nell'ambito del documento di specificazione del prodotto (PSF);
- Documenti di validazione (protocollo e relazioni);
- Documentazione analitica del lotto di produzione (relazione e protocollo della produzione).

2.2 Processo produttivo:

Il processo di produzione dovrà avvenire in condizioni asettiche mediante uso di apparecchiature dedicate. Il processo produttivo dovrà essere distinto dalle seguenti fasi:

- pesatura dei peptidi in appositi contenitori;
- scioglimento di ogni peptide in un solvente acido, WFI o miscuglio dei suddetti agitando o tramite trattamento ultrasonico;
- miscela delle soluzioni peptidiche;
- aggiunta degli eccipienti;
- filtrazione sterile attraverso due serie di filtri sterilizzanti (adatti per una concentrazione totale di circa il 30-40% di acido acetico);
- riempimento delle flaconcini (volume di riempimento di circa 1.5mL, sotto l'atmosfera di azoto);
- liofilizzazione:
 - durata del processo fino a 40 ore;
 - temperatura di circa -40° e vuoto fino a ≤ 0.005 mbar;
 - sigillatura in camera di liofilizzazione e in vapori di azoto.
- chiusura finale;



- ispezione visiva;
- stoccaggio del prodotto in fiato e non etichettato a $<-15^{\circ}$ C.

Il processo produttivo dovrà essere sottoposto ad una serie di controlli durante le fasi (ispezioni visive, oltre che test di carica batterica).

I test sulla carica batterica dovranno essere eseguiti prima e dopo la filtrazione sterile.

I materiali usati per l'imballaggio (flaconcini di vetro con grado di purezza farmaceutica, tappi per la liofilizzazione in bromobutile e tappi a pressione), solventi, gas e gli eccipienti dovranno essere forniti dall'offerente.

I materiali e i reagenti dovranno avere le seguenti caratteristiche:

- ottenuti commercialmente da fornitori qualificati o prodotti dal contraente stesso (es. azoto o acqua per l'iniezione);
- di origine non animale/non umana;
- testati dal produttore per caratteristiche specifiche predefinite.

2.3 Validazione dei metodi

Le seguenti procedure analitiche per il rilascio e i controlli del farmaco durante la produzione devono essere validati in accordo con la normativa Europea. Il candidato deve fornire le stime dei costi per ogni singola validazione di seguito indicata:

- Validazione del test della carica batterica sulla soluzione del Medicinale in accordo con EP 2.6.12;
- validazione del test di sterilità del Medicinale in fiato in accordo con EP 2.6.1;
- validazione del test delle endotossine sul Medicinale in fiato in accordo con l'EP 2.6.14;
- Il **test di rilascio** deve includere almeno le seguenti specifiche ed al candidato è richiesto di fornire le stime dei costi per ciascun test:
 - Test per la Contaminazione particellare (particelle al di sotto della visibilità EP/USP):
 - Per particelle $\geq 10 \mu\text{m}$: Criteri di Accettabilità: assenza di particelle
 - Per particelle $\geq 25 \mu\text{m}$: Criteri di Accettabilità: assenza di particelle
 - Test per la sterilità (EP/USP):
 - Criteri di accettabilità: Sterilità
 - Test per le endotossine (LAL; EP/USP):
 - Criteri di Accettabilità: $< 1 \text{ IU} / \text{mg}$



2. CONSEGNA E TEMPISTICA

Il candidato deve assicurare la seguente tempistica oltre al diagramma di Gantt:

- Spedizione del medicinale infialato, senza etichettatura e messo in quarantena per ulteriori test di rilascio e stabilità esterni entro due settimane dopo la data di produzione;
- Spedizione alla Ditta che farà packaging del Medicinale infialato, senza etichettatura e messo in quarantena per ulteriori trattamenti (etichettatura, imballaggio e rilascio finale del QP) entro quattro settimane dopo la data di produzione.

La Ditta dovrà presentare una tempistica adeguata sottoforma di diagramma di Gantt per la produzione del Medicinale fino alla certificazione e alla fornitura della documentazione sopra menzionata.

3. ONERI DELL'OFFERENTE

L'offerta dovrà, inoltre, includere i seguenti punti:

- Tutti i costi di spedizione verso ognuna una destinazione all'interno dell'Unione Europea in conformità con tutte le direttive, le norme e le linee guida appropriate;
- Tutti i costi di produzione fino alla certificazione QP (vedi lista prodotti par. 2.1)
 - Stoccaggio del medicinale infialato e non etichettato per sei mesi a -20°C ($\pm 5^{\circ}\text{C}$),
 - Risultato di ispezioni della durata di uno-due giorni effettuate ogni tre anni per la certificazione del cliente ed il monitoraggio della conformità contrattuale al GMP,
 - Project management relativo a tutte le attività/prodotti menzionati nel presente capitolato tecnico.

Altri costi/tariffe aggiuntivi (ovvero i costi per lo stoccaggio aggiuntivo mensile o trimestrale del Medicinale infialato) devono essere inclusi nel preventivo compatibilmente alla tipologia del prodotto in questa fase di sviluppo.

Sono a carico dell'offerente tutte le forniture ed attività non descritte nel presente capitolato, ma necessarie per la produzione in parola.

La produzione s'intende completa di ogni altro onere accessorio necessario non descritto nel presente capitolato ma necessario alla stessa.