

**Procedura aperta, in ambito CE, per l'appalto di servizi
per la produzione di peptidi in standard
Good Manufacturing Practices GMP**



CAPITOLATO TECNICO

CUP: H68C13000040006

CIG: 60667318CA



INDICE

1. OGGETTO E FINALITA' DELL' APPALTO	03
2. DESCRIZIONE DELL' APPALTO	04
3. SERVIZI	06
4. GARANZIA	06
5. ONERI DELL'OFFERENTE	07
6. DOCUMENTAZIONE	07

1. OGGETTO E FINALITA' DELL'APPALTO

Il presente capitolato descrive le caratteristiche per l'appalto di servizi per la produzione di un numero massimo di 20 peptidi (3 grammi per ognuno di essi) in standard GMP (Good Manufacturing Practice) che saranno utilizzati come ingredienti farmaceutici attivi (APIs) per la produzione di un vaccino tumorale su base peptidica per la fase I di una sperimentazione clinica - Progetto Europeo Hepavac Resp. Scientifico Dott. Luigi Buonaguro, UOC Biologia Molecolare e Oncogenesi Virale dell'I.N.T. Fondazione G. Pascale Napoli. Tale vaccino tumorale rappresenterà una innovazione tecnologica tale da permettere all'Istituto Tumori di Napoli di fare un notevole salto di qualità non solo nell'ambito della propria ricerca istituzionale in house, ma anche di quella regionale e nazionale. Successivamente sarà descritta e dettagliata la composizione della fornitura richiesta.



Figura 1 – Vista INT Fondazione Pascale di Napoli

Il contratto sarà stipulato in forma pubblica amministrativa a misura ai sensi dell'Art. 53 del D.lgs. 163/2006 ss.mm.ii.. La gara verrà aggiudicata con il criterio del prezzo più basso, secondo quanto previsto dall'art. 82 del D. Lgs. 12 aprile 2006, n. 163 nonché dalle disposizioni contenute nel bando e nel presente disciplinare, in base ai criteri e alle modalità di seguito stabilite. L'aggiudicazione avrà luogo anche in presenza di una sola offerta presentata e/o valida.

2. DESCRIZIONE DELL' APPALTO

Per gli obiettivi del Progetto Europeo Hepavac, alla Ditta candidata è richiesto di presentare offerta per la produzione di un numero massimo di 20 peptidi (3 grammi per ognuno di essi) in standard GMP che saranno utilizzati come ingredienti farmaceutici attivi (APIs) per la produzione di un vaccino tumorale su base peptidica per la fase I di una sperimentazione clinica.

- Ogni singolo peptide dovrà contenere 9 o 16 L-aminoacidi naturali, non modificati e con gli estremi C ed N liberi.
- Il candidato deve proporre un prezzo per i peptidi brevi (lungi 9 aminoacidi) ed un prezzo per i peptidi più lunghi (lungi al massimo 16 aminoacidi).
- Tutti i peptidi devono essere forniti come sali acetati.

Inoltre il preventivo deve contemplare i seguenti punti:

- Tutti i materiali utilizzati nella fase iniziale e nei successivi processi produttivi devono essere di origini non animale/non umana;
- Tutti i materiali che vanno a costituire la struttura molecolare finale di ogni singolo peptide devono rispettare requisiti predefiniti;
- La sintesi peptidica deve essere realizzata secondo la sintesi in fase solida standard utilizzando la chimica Fmoc. Le varie fasi durante il processo devono essere monitorate da controlli appropriati.
- La separazione dei peptidi dalle resine deve essere monitorata da controlli appropriati durante il processo.
- La purificazione dei peptidi grezzi deve avvenire mediante tecnica di HPLC a fase inversa; inoltre devono essere utilizzate colonne specifiche/dedicate per l'API (peptide) e sistemi di rilevazione ed eluizione adeguati;
- Il controllo della qualità/l'analisi del rilascio deve avvenire secondo le normative nazionali ed europee correnti;
- Tutti i metodi analitici di rilascio devono essere validati almeno su una base generica;
- La verifica generica della purezza deve essere disponibile per dimostrare l'assenza di qualunque reagente e dei reagenti di legame utilizzati durante le fasi di produzione.

Per ogni singolo peptide devono essere rispettati i seguenti requisiti (verifica e metodo: criteri di accettazione):

- Aspetto alla ispezione visuale: la polvere deve essere bianca o bianco sporco;

- Aspetto della soluzione all'ispezione visuale: Chiara, soluzione incolore (1 mg/mL di acido acetico, acqua o una loro miscela)
- Identificazione mediante ESI-MS (EP 2.2.43): teoria +/-1 di Dalton
- Identificazione mediante analisi dell'aminoacido (EP2.2.56): in conformità con la teoria di Dalton;
- Purezza mediante RP-HPLC (EP 2.2.29): $\geq 95.0\%$
- Impurità relative mediante RP-HPLC (EP 2.2.29): Rapporto individuale $\geq 0.10\%$
- Impurità individuale mediante RP-HPLC (EP 2.2.29): $\leq 2.0\%$
- Contenuto totale dell'impurità relative mediante RP-HPLC (EP 2.2.29): $\leq 5.0\%$
- Saggio mediante analisi degli elementi (EP 2.2.56): $\geq 75\%$
- Contenuto dell'acqua mediante titolazione di Karl Fischer (EP 2.5.12) : $\leq 10\%$
- Contenuto dell'acido acetico mediante HPLC o IC: Determinare e relazionare
- Contenuto dell' Acido trifluoroacetico mediante IC o HPLC: $\leq 0.3\%$
- Solventi organici residuali mediante GC: controllo di tutti i solventi che sono stati utilizzati durante le fasi di produzione dell'API. Limiti in conformità con la versione corrente della linea guida della qualità Q3C dell'ICH.
- Bilanciamento della massa: 95-105 % (somma del saggio, del contenuto dell'acqua e del contenuto dell'acido acetico)
- Endotossine batteriche (EP 2.6.14): ≤ 2 IU/mg
- Test limite microbico:
 - TAMC $\leq 10^3$ CFU/g
 - TYMC $\leq 10^2$ CFU/g

Prodotti da fornire:

- Tre (3) grammi ciascuno per un numero massimo di 20 peptidi totali;
- Versione corrente e aggiornata delle sezioni rilevanti dell'API all'interno del Product Specification File.

La Ditta deve possedere una lunga esperienza nella produzione di peptidi in standard GMP per le fasi I-III della sperimentazione clinica e per quelle successive della commercializzazione, in ottemperanza delle regolamentazioni nazionali ed Europei. **Si precisa che il numero di peptidi totali richiesti non sarà inferiore a 15 (quindici).**

Si procederà all'aggiudicazione dell'appalto anche nel caso in cui sia pervenuta o rimasta in gara una sola offerta purché ritenuta conveniente per la Stazione Appaltante.

Le specifiche tecniche descritte devono considerarsi indicative del livello minimo qualitativo atteso dalla Stazione appaltante a riguardo della Fornitura. Saranno quindi ammesse alla gara altresì le offerte di prodotti che presentino, a giudizio della Stazione appaltante, il medesimo livello qualitativo e funzionale e di performance al fine di garantire le esigenze dell'attività scientifica cui saranno dedicate.

Pertanto l'offerente che propone prodotti equivalenti alle specifiche definite nel Capitolato, pena l'esclusione dalla Gara, dovrà, così come previsto dall'art. 68, comma 4, del Codice, provare in modo ritenuto soddisfacente dalla Stazione appaltante, con qualsiasi mezzo appropriato (documentazione da allegare alle schede tecniche, dichiarazioni, ecc.) che quanto proposto ottemperi in maniera equivalente ai requisiti definiti dalle specifiche tecniche minime richieste.

3. SERVIZI

3.1 Consegna e tempistica

La proposta deve comprendere almeno tre (3) spedizioni da effettuarsi a temperatura controllata ($\leq 8^{\circ}\text{C}$) di singole confezioni sigillate, ognuna verso una destinazione all'interno dell'Unione Europea in conformità con tutte le direttive, le norme e le linee guida appropriate. La Ditta deve presentare una tempistica adeguata sottoforma di diagramma di Gantt per la produzione di tutti e 20 i peptidi corredati dalla suddetta certificazione "PRONTI PER LA SPEDIZIONE". Tutti i peptidi saranno inizialmente sintetizzati con un grado di qualità adatto alla ricerca utilizzando resine e reagenti standard al fine di dimostrare la fattibilità della produzione in standard GMP. Solo i peptidi classificati idonei saranno ordinati. Informazioni dettagliate su queste attività (e.g purezza del peptide grezzo, condizioni di purificazione e solubilità) saranno fornite al candidato prima di effettuare l'ordine. La consegna dovrà avvenire entro 180 (centottanta) gg dalla data di approvazione dell'ordine.

4. GARANZIA

Tutti i peptidi saranno inizialmente sintetizzati con un grado di qualità adatto alla ricerca utilizzando resine e reagenti standard al fine di dimostrare la fattibilità della produzione in standard GMP. Solo i peptidi classificati idonei saranno ordinati. Informazioni dettagliate su queste attività (e.g purezza del peptide grezzo, condizioni di purificazione e solubilità) saranno fornite al candidato prima di effettuare l'ordine.

5. ONERI DELL'OFFERENTE

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.

6. DOCUMENTAZIONE

La Ditta dovrà produrre la seguente documentazione necessaria per ciascun peptide:

- Documentazione CMC contenente tutti i dati rilevanti per il riempimento dell'IMPD;
- Certificato di analisi;
- Cromatogrammi dell'HPLC per il controllo della purezza;
- Certificato del TSE/BSE;
- Dati sulla sicurezza del materiale, Material safety data sheet (MSDS).