

## ALLEGATO A

### CARATTERISTICHE TECNICHE DI MINIMA

| N  | CARATTERISTICA RICHIESTA  | INDICARE IL POSSESSO DELLA CARATTERISTICA RICHIESTA (SI/NO) | DESCRIVERE E SPECIFICARE LE CARATTERISTICHE DEL DISPOSITIVO PROPOSTO (ALLEGANDO SCHEDA TECNICA ) |
|--|---|---|--|
| <b>FORNITURA E POSA IN OPERA “CHIAVI IN MANO” DI N. 1 ISOLATORE E ATTREZZATURE A CORREDO PER LA REALIZZAZIONE DI UNA CELL FACTORY PER LA PRODUZIONE DI TERAPIE AVANZATE (Terapia Cellulare a scopo Rigenerativo, Terapia Genica per talassemia e CAR-T) PRESSO L’UNITÀ OPERATIVA DI EMATOLOGIA E MALATTIE RARE DEL PO CERVELLO</b> |   |   |  |
| 1  | <b>ISOLATORE</b>  |   |  |
| 1.1  | <p>L'isolatore dovrà essere compatibile con l'installazione e l'operazione in un'area in Grado D (ISO 8 "a riposo" ISO 14644-1) e dovrà essere in grado di ottenere un Grado di pulizia "A" all'interno di tutti i suoi settori.</p> <p>Classe di tenuta: 3 secondo ISO 10648-2</p> <p>Il regime a cascata di pressione dell'aria (negativa o positiva a seconda dei processi di produzione) dovrà impedire qualsiasi contaminazione tra operatore/prodotto e viceversa, a seconda dei casi</p>   |   |  |
| 1.2  | <p>L'isolatore dovrà funzionare come un'unità indipendente autonoma. Sarà dotato di propri sistemi di ventilazione e controllo della pressione che, in funzione del processo di produzione, potrà essere impostata come positiva o negativa (per quest'ultimo caso sarà predisposta un'UTA dedicata) rispetto all'ambiente esterno. In entrambi i casi dovrà essere garantito il salto di pressione in conformità alle linee guida Eudralex.</p> <p>L'isolatore sarà costituito dai seguenti settori principali ciascuno dotato di un numero adeguato di guanti in modo da consentire all'operatore di raggiungere ogni area sia durante la produzione che durante la pulizia</p> |   |  |

|     |  |  |  |
|-----|--|--|--|
|     | <p>manuale:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Transfer Hatch (TH) per le procedure di introduzione di materiali nell'adiacente Camera di Lavoro WA (in questa area la classificazione particellare transiziona tra Grado D e Grado A in funzione delle fasi di apertura delle porte esterne durante il caricamento/estrazione del materiale).</li> <li>- Zona di lavoro in Grado A (WA) accessoriata con incubatore CO2 da 188lt, microscopio con monitor (no ottiche), sistema gestione rifiuti.</li> <li>- Modulo CAR-T in Grado A particellare (CTM) nella quale potrà essere montato il Sistema automatico di produzione CAR-T</li> </ul> <p>L'isolatore proposto dovrà, inoltre, includere:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- generatore VHP</li> <li>pannello di controllo touch-screen a colori.</li> </ul> |  |  |
| 1.3 | <p>L'incubatore a CO2 dovrà essere integrato sulla parete posteriore della camera principale per il processo di coltura cellulare e dovrà essere, completamente, controllato tramite l'interfaccia dell'isolatore.</p>   |  |  |
| 1.4 | <p>Il Modulo CAR-T in Grado A particellare (CTM) dovrà fornire un ambiente sterile asettico in cui installare un sistema di produzione automatizzata a Sistema Chiuso di cellule CAR-T in ambiente regolato.</p> <p>La soluzione, proposta dovrà consentire una manipolazione agevole ed efficace per la preparazione, configurazione e gestione di tutte le fasi operative di un sistema di produzione automatizzata di cellule CAR-T.</p>  |  |  |
| 1.5 | <p>Il generatore VHP integrato dovrà essere programmabile al fine di poter procedere alla sterilizzazione delle diverse aree dell'isolatore in queste</p>  |  |  |

|     |  |  |  |
|-----|--|--|--|
|     | <p>configurazioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Transfer hatch</li> <li>• Transfer hatch + Zona di Lavoro</li> <li>• Transfer hatch + Zona di Lavoro + Modulo CAR-T</li> <li>• Transfer hatch + Zona di Lavoro + Modulo CAR-T + Incubatore</li> </ul>  |  |  |
| 1.6 | <p>La Zona di Lavoro (WA) dovrà essere disegnata per l'esecuzione dei processi indicati in capitolato speciale: manipolazione cellulare, transfezione attraverso vettori virali o elettroporazione, ecc.</p> <p>La zona di lavoro (WA), dovrà essere dotata di RTP per l'estrazione dei rifiuti integrata nella superficie di lavoro. Dovrà essere possibile utilizzare contenitori flessibili sterili monouso con attacco RTP per l'eliminazione dei rifiuti. Il contenitore monouso dovrà essere fornito sterile e dovrà essere inviato per l'incenerimento al termine delle operazioni.</p> <p>L'accoppiamento tra isolatore e contenitore dovrà essere del tipo alfa (isolatore) / beta (contenitore).</p> |  |  |
| 1.7 | <p>La parte anteriore di ogni modulo dovrà essere realizzata in vetro di sicurezza stratificato. Le porte e le guarnizioni gonfiabili dovranno garantire la tenuta all'aria del sistema. Le porte d'ingresso dovranno rimanere chiuse durante le attività di produzione e decontaminazione. L'apertura delle porte dovrà essere realizzata tramite un sistema meccanico aiutato da molle a gas.</p>  |  |  |
| 1.8 | <p>La struttura dell'isolatore dovrà essere rigida e realizzata completamente in acciaio inossidabile AISI 304. I materiali in ingresso dal SAS (TH) di trasferimento alla Zona di lavoro (WA) dovranno essere trasportati per mezzo di un vassoio scorrevole. Una volta che i materiali saranno scaricati nella zona di preparazione, il vassoio dovrà essere spinto nel Transfer Hatch (TH) di trasferimento e la porta tra la WA e il TH</p>  |  |  |

|     |   |  |  |
|-----|---|--|--|
|     | dovrà essere chiusa.  |  |  |
| 2   | <b>TRANSFER HATCH (TH)</b>  |  |  |
| 2.1 | Il Transfer Hatch dovrà essere disegnato per essere utilizzato nello svolgimento delle procedure GMP di introduzione/decontaminazione superficiale di materiali/campioni nell'isolatore e dovrà essere il settore attraverso il quale dovrà essere eseguito il passaggio tra l'ambiente di laboratorio esterno di Grado D e l'area di preparazione di Grado A, necessaria per il processo in condizioni asettiche.  |  |  |
| 2.2 | Il Transfer Hatch (TH) dovrà essere dotato di una porta laterale destra attraverso la quale l'operatore potrà inserire il materiale sul vassoio interno e di una porta laterale sinistra per l'accesso alla Zona di Lavoro (WA); egli dovrà potere lavorare con i guanti previsti nel pannello di vetro frontale al fine di poter disimballare il materiale, smaltire l'imballaggio nell'area rifiuti, rimettere il materiale sul vassoio. Un sistema di interblocchi dovrà impedire l'apertura simultanea accidentale della porta d'ingresso e delle porte interne. Le porte interne potranno essere aperte solo dopo il recupero in Grado A nel TH. |  |  |
| 2.3 | Il vassoio scorrevole interno al TH dovrà consentire la manipolazione dei materiali introdotti nel TH ed il loro passaggio nella Zona di Lavoro; la sua capacità di carico dovrà essere di 5 kg e dovrà sporgere di circa il 75% verso la Zona di Lavoro (WA) quando sarà posizionato in fase di scarico.   |  |  |
| 3   | <b>MODULO CAR-T (CTM)</b>   |  |  |
| 3.1 | Questo modulo dovrà ospitare lo strumento per la produzione automatizzata di cellule CAR-T e consentire un accesso agevole dell'operatore a tutte le manipolazioni di preparazione dello strumento e a quelle richieste durante la fase operativa. A questo scopo dovrà essere dotato di piattaforma mobile verticalmente e piano d'appoggio estraibile verso il frontale dell'isolatore per un accesso facilitato in fase di manutenzione.<br>Dovrà essere dotato di uno sportello apribile verso la Zona di Lavoro (WA), di un vetro frontale dotato di guanti di manipolazione e un piano di lavoro forato   |  |  |

|     |   |  |  |
|-----|---|--|--|
|     | movimentato manualmente, per agevolare l'introduzione di materiali nella Zona di Lavoro. Il modulo dovrà essere classificato in Grado A particellare.   |  |  |
| 3.2 | Il Modulo CTM disporrà di tre guanti e di una zona inferiore accessibile dall'esterno (in fase non operativa) per l'eventuale rimozione di materiali caduti durante la manipolazione e per la manutenzione della piattaforma mobile.  |  |  |
| 4   | <b>ZONA DI LAVORO (WA)</b>  |  |  |
| 4.1 | <p>Nell'area di lavoro l'operatore dovrà essere in grado di eseguire protocolli di produzione cellulare/genica in un ambiente totalmente isolato in Grado A senza alcun rischio di contaminazione esterna. La WA dovrà essere dotata di un incubatore a CO<sub>2</sub>, un microscopio con monitor modello EVOS e di una porta RTP per lo smaltimento dei rifiuti.</p> <p>Due porte posizionate sui lati destro e sinistro dovranno rispettivamente consentire il passaggio da/per il TH e da/per il CTM mediante utilizzo di un vassoio scorrevole di tipo manuale.</p> <p>Da WA si dovrà accedere, direttamente (attraverso i guanti), all'incubatore a CO<sub>2</sub> installato sulla parete di fondo, in modo che l'intero processo venga eseguito come un sistema chiuso riducendo il rischio che le cellule possano essere contaminate. I guanti dovranno essere posizionati in modo da consentire operazioni confortevoli durante la manipolazione dei campioni e la loro osservazione al microscopio</p> |  |  |
| 4.2 | Un sistema di interblocchi dovrà evitare l'apertura simultanea accidentale del portello della WA e delle porte interne.   |  |  |
| 5   | <b>SISTEMA COMPUTERIZZATI PER IL CONTROLLO OPERATIVO E LA GESTIONE DELL'ISOLATORE</b>   |  |  |
| 5.1 | <p>L'isolatore dovrà essere controllato tramite un'interfaccia Panel PC touch-screen che dovrà fungere da modulo SCADA locale interfacciandosi con il sistema di controllo dell'isolatore, consentendo il controllo, il monitoraggio e la registrazione dei dati in conformità ai requisiti GAMP (Good Automated Manufacturing Practice), alle norme 21 CFR (Code of Federal Regulations) Part 11.</p> <p>Il panel PC dovrà consentire la realizzazione di un sistema composto da</p>   |  |  |

|     |   |  |  |
|-----|---|--|--|
|     | <p>grafica per l'archiviazione dei dati, gestione degli accessi tramite user e password e gestione dei report per il controllo della qualità dell'ambiente.</p> <p>Il sistema di gestione dovrà consentire le seguenti funzioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Consentire all'utente di navigare e controllare, facilmente, la propria attività all'interno del modulo.</li> <li>- Registrazione dei parametri e dei dati necessari, al fine di garantire la tracciabilità delle produzioni.</li> </ul> <p>Il pannello operatore di interfaccia dovrà essere del tipo touch-screen, di circa 12", e dotato di porta USB sul frontale.</p>                              |  |  |
| 5.2 | <p>Sistema di gestione dovrà:</p> <p>Consentire un facile controllo e navigazione delle attività svolte.</p> <p>Consentire il controllo e monitoraggio dei parametri essenziali e secondari e la trasmissione dei dati necessari per garantire la tracciabilità durante tutte le fasi del ciclo di produzione</p>   |  |  |
| 5.3 | <p>L'interfaccia Panel PC dovrà avere le seguenti caratteristiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- touch-screen, circa 12", e porta USB frontale</li> <li>- Opzione di connessione per lettore di codici a barre.</li> </ul> <p>L'interfaccia dell'operatore dovrà essere dotata di uno schermo HMI predisposto per tutte le funzioni dell'apparecchiatura.</p> <p>Il sistema di controllo dovrà essere idoneo per essere installato ed utilizzato in un ambiente di Grado D. Il PLC dovrà essere configurato per comunicare con un server centrale.</p>   |  |  |
| 5.4 | <p>Le grandezze fisiche e gli stati controllati dovranno includere:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pressione (lettura e controllo)</li> <li>- Temperatura moduli (lettura)</li> <li>- Umidità relativa moduli (lettura)</li> <li>- Concentrazione di particolato (lettura e controllo)</li> <li>- Velocità dell'aria (lettura e controllo)</li> <li>- Concentrazione H2O2 (lettura e controllo)</li> <li>- Temperatura incubatore (lettura e controllo)</li> <li>- Concentrazione di CO2 incubatore (lettura e controllo)</li> <li>- Umidità relativa incubatore (lettura)</li> <li>- Concentrazione di O2 (lettura e controllo per valori inferiori al 21%)</li> </ul> |  |  |

|     |  |  |  |
|-----|--|--|--|
| 5.5 | <p>Il sistema dovrà permettere di eseguire l'audit trail delle seguenti operazioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Set-up, modifica ed eliminazione dei parametri stabiliti</li> <li>- Identificazione allarmi</li> <li>- Gestione manuale di ogni parametro e loop di controllo</li> <li>- Configurazione, modifica ed eliminazione degli utenti</li> <li>- Gestione ricette sterilizzazione</li> </ul>   |  |  |
| 5.6 | <p>Lo stato dell'isolatore dovrà essere rappresentato, schematicamente, in una pagina grafica che dovrà permettere il controllo immediato dei parametri e delle condizioni di processo da parte dell'operatore.</p> <p>Il sistema dovrà riportare gli allarmi nel quadro sinottico grafico.</p> <p>Gli allarmi dovranno essere classificati in due diversi livelli di priorità:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Priorità critica</li> <li>- Priorità non critica</li> </ul> |  |  |
| 5.7 | Possibilità di remotizzare gli stati macchina per scopi di supervisione  |  |  |
| 6   | <p><b>INCUBATORE CO2 MULTIGAS</b><br/>L'incubatore a CO2 dovrà essere integrato con le seguenti specifiche</p>   |  |  |
| 6.1 | Capacità interna di almeno 188 litri   |  |  |
| 6.2 | Camera interna in acciaio inossidabile AISI 304, con angoli completamente arrotondati e senza sporgenze o fori interni, facile da pulire, resistente alla corrosione e che riduce al minimo il rischio di contaminazione.  |  |  |
| 6.3 | Controllo e monitoraggio precisi della temperatura da parte di 4 elementi riscaldanti diretti controllati in modo indipendente   |  |  |
| 6.4 | Riscaldamento diretto su 6 lati (porta inclusa)  |  |  |
| 6.5 | 7 termistori per la misurazione e il controllo della temperatura interna entro 0,1 °C dal valore impostato   |  |  |
| 6.6 | Percentuale di CO2 misurata da un sensore IR indipendente dall'umidità dell'ambiente di coltivazione   |  |  |
| 6.7 | Umidità mantenuta passivamente sopra il 90%  |  |  |
| 6.8 | Sistema di controllo collegato direttamente all'interfaccia dell'isolatore   |  |  |
| 6.9 | Guarnizione gonfiabile che consente la decontaminazione dell'isolatore anche quando l'incubatore è in uso senza rischio di danneggiare i campioni in esso contenuti  |  |  |

|      |   |  |  |
|------|---|--|--|
| 6.10 | Sensori industriali di CO <sub>2</sub> , temperatura e umidità relativa con certificato di calibrazione individuale.  |  |  |
| 6.11 | Controllo attivo della concentrazione di O <sub>2</sub> (≤ 21%) per creazione di atmosfera ipossica.  |  |  |
| 7    | <b>VHP</b>  |  |  |
| 7.1  | Tutte le apparecchiature e la strumentazione all'interno dei moduli dovranno essere sterilizzabili, attraverso un ciclo VHP, e dovranno essere resistenti all'esposizione al VHP.   |  |  |
| 7.2  | Il sistema VHP dovrà essere un apparato stand-alone con sistema di gestione integrato nel pannello di controllo dell'isolatore. Il generatore dovrà permettere la sterilizzazione dell'isolatore in modo da garantire la sterilità dell'ambiente di lavoro prima di iniziare nuovi lotti di produzione e dopo l'esecuzione della pulizia manuale o a seguito di interventi di manutenzione. I cicli dovranno, sempre, essere preceduti da un test di tenuta per garantire la sicurezza del processo e evitare fuoriuscite accidentali di vapori di perossido di idrogeno. |  |  |
|      | Il sistema VHP dovrà avere le seguenti specifiche:  |  |  |
| 7.3  | Principio di sterilizzazione: H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> vaporizzato   |  |  |
| 7.4  | Tipo di generatore: Generatore stand-alone con sistema di controllo integrato nell'interfaccia dell'isolatore   |  |  |
| 7.5  | Ripetibilità: Il sistema dovrà consentire la validazione del ciclo. Una volta che il ciclo sarà convalidato, durante l'OQ, l'operatore dovrà poter selezionare l'apposita ricetta sul display dell'isolatore per garantire ripetibilità ed efficacia  |  |  |
| 7.6  | Il generatore dovrà essere dotato di un PLC integrato che dovrà permettere la gestione totale del ciclo   |  |  |
| 7.7  | Dovrà essere possibile poter produrre cicli diversi, in funzione di quali moduli dovranno essere sterilizzati (cfr. Punto 2.4), o di eventuali necessità di processo specifiche   |  |  |
| 8    | <b>SISTEMA MILTENYI CLINIMACS PRODIGY PER LA PRODUZIONE DELLE CAR-T</b>   |  |  |

|      |   |  |  |
|------|---|--|--|
| 8.1  | <p>Piattaforma conforme GMP che consente la produzione automatizzata, scalabile e chiusa di vari tipi di cellule.</p> <p>Il sistema deve essere flessibile al fine di poter essere utilizzato all'interno di un modulo dell'isolatore per la ottimizzazione di protocolli di produzione di terapie cellulari avanzate (CAR-T, etc..).</p> |  |  |
| 9    | <b>CAPPA A FLUSSO LAMINARE</b>  |  |  |
| 9.1  | Cappa a flusso laminare verticale Biohazard di Classe II che consenta di avere un'area di lavoro protetta e autonoma, a flusso laminare, per la preparazione di soluzioni, terreni e materiali, preliminarmente al loro passaggio all'interno dell'isolatore  |  |  |
| 9.2  | Dimensioni idonee ad essere posizionata all'interno del locale in classe D dove sarà ubicato l'isolatore  |  |  |
| 9.3  | Posizionata su banco dedicato (o su supporto dedicato)  |  |  |
| 9.4  | Conforme agli standard EN 12469   |  |  |
| 9.5  | Luce UV   |  |  |
| 9.6  | Apertura scorrevole elettrica a tenuta d'aria e di aerosol  |  |  |
| 9.7  | Apertura frontale inclinata di 5° per massimizzare il comfort   |  |  |
| 9.8  | Griglia frontale anti-ostruzione a forma di V   |  |  |
| 9.9  | Utenze opzionali per gas e vuoto, installabili in campo   |  |  |
| 9.10 | Segnalazione in tempo reale delle velocità dell'aria (afflusso e deflusso)  |  |  |
| 9.11 | Camera di lavoro e superficie completamente in acciaio inox   |  |  |
| 10   | <b>SISTEMA PER RAPIDO CONTROLLO MICROBIOLOGICO (CERTIFICATO SECONDO LE DIRETTIVE FARMACOPEA NAZIONALI O ESTERE)</b>   |  |  |
| 10.1 | Il sistema deve determinare la presenza di agenti contaminanti in liquidi biologici, mezzi di coltura, soluzioni etc. in tempi stimati tra le 24/48h.   |  |  |
| 10.2 | Il sistema deve assolvere contemporaneamente alla funzione di:  |  |  |

|        |  |  |  |
|--------|--|--|--|
| 10.2.1 | Incubatore (temperatura costante a $35,0 \pm 1,5$ °C dei flaconi in ogni posizione   |  |  |
| 10.2.2 | Agitatore (ha lo scopo di ottenere una distribuzione omogenea delle sostanze nutritive e dei prodotti microbici presenti nel terreno di crescita dei flaconi   |  |  |
| 10.2.3 | Lettore con lettura in continuo, ogni 10 minuti, con meccanismo su base ottica che sfrutta l'emissione di fluorescenza dovuta alla produzione di CO <sub>2</sub> derivante dal metabolismo batterico o il consumo di O <sub>2</sub> nel caso dei micobatteri.  |  |  |
| 10.3   | Ogni postazione deve essere provvista di sensore che rileva immediatamente l'inserimento o la rimozione dei flaconi  |  |  |
| 10.4   | Ogni postazione deve avere un indicatore LED che si attiva al momento dell'apertura del cassetto e che si colora o lampeggia in modo diverso a seconda che la postazione sia: libera, con campione in corso, con campione positivo, con campione negativo, con campione anonimo, con campione anonimo positivo   |  |  |
| 10.5   | La tecnologia per la lettura si basa sulla rilevazione dell'emissione di fluorescenza da parte del sensore presente sul fondo di ogni flacone. L'attività metabolica determina quantità di CO <sub>2</sub> rilasciata dai microrganismi (o il consumo di ossigeno nel caso dei micobatteri) la quale reagisce con il sensore modulando la quantità di luce assorbita da un materiale fluorescente presente nel sensore stesso; il livello di fluorescenza viene misurato da un fotorilevatore. |  |  |
| 10.6   | La misurazione deve essere interpretata dal sistema in base a parametri di positività preimpostati e ad algoritmi specifici per il tipo di terreno utilizzato.   |  |  |
| 10.7   | Le colture positive, oltre che segnalate da un indicatore luminoso, devono essere visualizzate su schermo  |  |  |

|       |   |  |  |
|-------|---|--|--|
| 10.8  | Sistema informatico<br>- Lo strumento deve essere collegato ad un sistema informatico con piattaforma per la gestione e la tracciabilità dei dati<br>- comprensivo di SOFTWARE gestionale, costi di trasporto, installazione e formazione   |  |  |
| 11    | <b>n. 1 TOXINOMETRO su base TURBIDIMETRICA (certificato secondo le direttive FARMACOPEA nazionali o estere)</b>   |  |  |
| 11.1  | Sistema di misura turbidimetrica di endotossine (workflow LAL test) utilizzato per la rilevazione di endotossine batteriche presenti in terreni, soluzioni, sopranatanti e prodotti.<br>- Il sistema deve essere completo di Toxinometro, PC Set e software per la lettura in tempo reale delle curve standard e dei risultati e per la tracciabilità dei dati. |  |  |
| 12    | <b>n. 1 CENTRIFUGA DA BANCO REFRIGERATA comprensiva di sistema di biosicurezza per garantire il trasporto dei campioni da/in ambiente GMP di classe A</b>   |  |  |
| 12.1  | dimensioni compatte, capacità massima nominale di 2,5 litri circa   |  |  |
| 12.2  | Velocità massima e forza di gravità non inferiore a 18.000 rpm e non inferiore a 30.980 x g Precisione velocità $\pm 10$ rpm  |  |  |
| 12.3  | Range di temperatura da -20°C a + 40°C  |  |  |
| 12.4  | Impostazione e monitoraggio in continuo della temperatura del campione o della camera   |  |  |
| 12.5  | Programma di precool e postcool   |  |  |
| 12.6  | Impostazione e visualizzazione dei parametri tramite monitor LCD touch-screen   |  |  |
| 12.7  | Sistema di apertura di emergenza per il recupero campioni   |  |  |
| 12.8  | Livello sonoro massimo di 55 decibel  |  |  |
| 12.9  | Apertura/chiusura coperchio motorizzata con possibilità di apertura automatica del coperchio a fine corsa   |  |  |
| 12.10 | Avviso in linea ad effettuare le manutenzioni al rotore da parte dell'operatore   |  |  |
| 12.11 | Timer impostabile da 10 secondi a 99 ore e 59 minuti + corse infinite   |  |  |
| 12.12 | Programmi memorizzabili fino a 99 protetti da password  |  |  |

|           |   |  |  |
|-----------|---|--|--|
| 12.13     | Dotata di rotore, cestelli e coperchi di biosicurezza adatti a centrifugare un totale di almeno 10 provette falcon, sia da 50 ml che da 15 ml |  |  |
| <b>13</b> | <b>n. 1 CENTRIFUGA DA BANCO REFRIGERATA</b>   |  |  |
| 13.1      | fino a 10.000 rpm   |  |  |
| 13.2      | idonea per alloggiamento tubi da 15-50 ml   |  |  |
| <b>14</b> | <b>n. 1 MICROCENTRIFUGA (TIPO EPPENDORF)</b>  |  |  |
| 14.1      | idonea per tubi Eppendorf da 1,5/2 ml   |  |  |
| <b>15</b> | <b>N. 1 INCUBATORE AD ARIA, REFRIGERABILE</b>   |  |  |
| 15.1      | con temperature settabili a 20°-25°   |  |  |
| 15.2      | con minimo 3 ripiani per test di sterilità (rilevazione batteri) di superfici, aria e personale operante in camera bianca,                    |  |  |
| 15.3      | dimensioni, circa 28 litri  |  |  |
| 15.4      | Pannello di controllo per l'impostazione della temperatura  |  |  |
| 15.5      | Buona distribuzione della temperatura   |  |  |
| 15.6      | Sistema di raffreddamento e riscaldamento Peltier   |  |  |
| 15.7      | Chiudibile con chiave   |  |  |
| 15.8      | Max. 6 ripiani possibili  |  |  |
| <b>16</b> | <b>N. 1 INCUBATORE AD ARIA</b>  |  |  |
| 16.1      | con temperature settabili a 35° per test di sterilità (rilevazione di lieviti) di superfici, aria e personale operante in clean room.         |  |  |
| 16.2      | dimensioni, circa 28 litri  |  |  |
| 16.3      | Pannello di controllo per l'impostazione della temperatura  |  |  |
| 16.4      | Buona distribuzione della temperatura<br>Chiudibile con chiave Max. 6 ripiani possibili   |  |  |
| <b>17</b> | <b>N. 1 FRIGORIFERO IDONEO PER UTILIZZO IN LABORATORIO - 4°C - TIPO FRIGO-EMOTECA</b>   |  |  |
| 17.1      | minimo 400 litri<br>con porta a vetro<br>minimo 5 ripiani<br>interno in acciaio INOX aisi 304   |  |  |
| <b>18</b> | <b>N. 2 CONGELATORI IDONEI PER UTILIZZO IN LABORATORIO</b>  |  |  |
| 18.1      | -30 °C - da laboratorio verticale, certificato<br>- minimo 400 litri - display temperatura -<br>allarme visivo/sonoro di discesa temperatura  |  |  |

|       |  |  |  |
|-------|--|--|--|
|       | - minimo 5 ripiani - coibentazione spessore minimo 90 mm - interno in acciaio INOX aisi 304 - assenza di sistema di sbrinamento - 18dotati di datalogger interfacciabili con SOFTWARE MY SIRIUS SERVER di registrazione delle temperature già in dotazione all'Azienda |  |  |
| 19    | <b>N. 1 CONGELATORE idoneo per utilizzo in laboratorio - -80 -84 °C (fino a -40°C) - da laboratorio verticale - certificazione 93/42-CE</b>  |  |  |
| 19.1  | gas tipo HC  |  |  |
| 19.2  | con doppio impianto ciascuno a doppio stadio con funzionamento alterno indipendente, isolamento termico con pannello, guarnizione di chiusura tripla, ripiani indipendenti con sportelli, allarme visivo/sonoro di discesa della temperatura                           |  |  |
| 19.3  | minimo 500 litri   |  |  |
| 19.4  | Isolamento ottenuto con pannelli sottovuoto VIP ad alta efficienza e poliuretano espanso con bassissimo spessore, eco compatibili  |  |  |
| 19.5  | Rivestimento interno in acciaio INOX Aisi 304 di facile sanificazione - Porta di servizio dotata di guarnizione siliconica a 3 canali, di maniglia meccanica   |  |  |
| 19.6  | Controportelli interni adeguatamente isolati, e dotati di guarnizione di tenuta  |  |  |
| 19.7  | Chiusura meccanica a leva  |  |  |
| 19.8  | Display TOUCHSCREEN da 7"  |  |  |
| 19.9  | precisione temperatura 0,2°C, accesso con password   |  |  |
| 19.10 | Registratore di temperatura elettronico  |  |  |
| 19.11 | Sistema di refrigerazione con due impianti indipendenti, ciascuno dotato di doppio compressore ermetico funzione in alternanza. In caso di guasto di un compressore l'altro dovrà mantenere una temperatura di -80°C   |  |  |
| 19.12 | Sistema di allarme acustico e visivo, dotato di batteria tampone, per: minima e massima temperatura, porta aperta, temperatura ambiente, sonda danneggiata, batteria scarica, assenza energia elettrica  |  |  |
| 19.13 | Maniglia meccanica, completa di serratura con chiave e chiusura con lucchetto  |  |  |
| 19.14 | Interfaccia USB per poter scaricare i dati di registrazione e allarmi  |  |  |

|       |   |  |  |
|-------|---|--|--|
| 19.15 | Basso livello di rumorosità uguale o inferiore a 52dbA - Consumo energetico inferiore o uguale a 12kw/h/giorno  |  |  |
| 19.16 | Misure di ingombro massime: 105(l)x 111(p) x198(h)  |  |  |
| 19.17 | Dotato di datalogger interfacciabile con SOFTWARE MY SIRIUS SERVER di registrazione delle temperature già in dotazione all'Azienda  |  |  |
| 20    | <b>n. 1 STAZIONE PER PCR QUANTITATIVA</b><br><b>Sistema integrato di amplificazione, di rilevamento ed analisi dei dati PCR real time quantitativa, completo di software per l'analisi dei dati, con le seguenti caratteristiche minime:</b>  |  |  |
| 20.1  | Alloggio dei campioni: blocco da 96 pozzetti, con possibilità di utilizzare per il caricamento dei campioni sia piastre da 96, sia strip, sia provette singole da 0.2 ml.   |  |  |
| 20.2  | Numero di fluorocromi utilizzabili in multiplex: possibilità di effettuare saggi in multiplex utilizzando almeno 5 fluorocromi diversi (possibilità di leggere la fluorescenza utilizzando quattro canali).   |  |  |
| 20.3  | Tipo di fluorocromi utilizzabili: possibilità di inserire fino a 6 filtri intercambiabili di eccitazione-emissione utilizzabili per la lettura di fluorocromi i cui segnali di fluorescenza siano emessi in range di lunghezza d'onda compresi tra 435 e 665 nm (SYBR, FAM, HEX, ROX, Cy3, Cy5, ATTO425). |  |  |
| 20.4  | Sistema di emissione luminosa/eccitazione: dotazione di un sistema ottico con fonte di emissione LED (light-emitting diode) con almeno 8 punti di lettura specifici per modulo ottico.  |  |  |
| 20.5  | Velocità di rampa ed uniformità di temperatura: capacità di rampa media della temperatura fra pozzetti in uno stesso saggio non inferiore ai 3.0°C/sec, con un'uniformità garantita di 0.2 +/-°C secondo quanto dichiarato dal produttore.  |  |  |

|      |  |  |  |
|------|--|--|--|
| 20.6 | Computer e connettività. dotazione di un display touch-screen per la programmazione dei saggi, con opzione di utilizzo stand-alone; possibilità di collegamento in remoto; fornitura PC configurato con sistema operativo (Windows 7 o superiore) per la gestione dello strumento, uso del software necessario all'analisi dei dati, e per analisi di espressione genica; possibilità di connessione via LAN con monitoraggio seriale e simultaneo di almeno 20 strumenti  |  |  |
| 21   | <b>N. 1 BIOREATTORE per la produzione di cellule o derivati cellulari come medicinali di terapie avanzate</b><br><b>Sistema automatizzato per l'espansione in coltura di cellule in adesione (es. MSC), basato sull'utilizzo di Kit monouso, sterili. Il sistema deve potere gestire in modo automatizzato tutte le operazioni di semina delle cellule, lavaggio, cambio del terreno di coltura, acquisizione di immagini microscopiche, passaggio (da una camera di coltura piccola ad una di dimensioni maggiori), raccolta delle cellule e/o del mezzo di coltura condizionato e deve avere le seguenti caratteristiche minime:</b> |  |  |
| 21.1 | sistema chiuso con presenza di specifiche connessioni asettiche e utilizzabile in ambienti di Grado D, come da indicazioni delle linee guida GMP per la produzione di ATMP (EudraLex Vol. 4).  |  |  |
| 21.2 | Devono essere disponibili in commercio Kit monouso, sterili e specifiche per il bioreattore. Questi devono includere tutte le componenti necessarie per una classica espansione cellulare (sacche di input/output, camere di coltura, tubi per movimentazione dei fluidi, connessioni asettiche fra le varie sezioni, filtri per scambi gassosi, valvole di campionamento, etc.).  |  |  |
| 21.3 | Il bioreattore deve essere dotato di una camera termostata con il controllo di temperatura e percentuale di CO <sub>2</sub> (es. 37°C con 5% di CO <sub>2</sub> ) dove le camere di coltura sono alloggiare in vassoi che ne permettono la movimentazione.   |  |  |
| 21.4 | Il sistema deve essere dotato di 2 camere di coltura interconnesse: una fiasca da 175 cm <sup>2</sup> e una fiasca multi-strato con una superficie che sia maggiore a 3000 cm <sup>2</sup> per l'espansione massiva di cellule in coltura  |  |  |

|       |   |  |  |
|-------|---|--|--|
| 21.5  | Il bioreattore deve essere dotato di un sistema automatizzato per l'acquisizione delle immagini microscopiche delle cellule in coltura e di un algoritmo che stima la confluenza delle cellule che crescono in adesione (es. cellule staminali mesenchimali, MSC).  |  |  |
| 21.6  | Il sistema può essere programmato con protocolli di espansione cellulare specifici, dove è possibile modificare le operazioni di movimentazione dei fluidi, movimentazione delle camere di coltura, tempistiche per l'acquisizione delle immagini microscopiche, etc.   |  |  |
| 21.7  | Il bioreattore deve avere un display che permette l'interazione degli utilizzatori con il bioreattore stesso.   |  |  |
| 21.8  | Il sistema deve garantire la possibilità di monitoraggio del processo in corso (es. fase di coltura in corso, temperatura, CO2, immagini microscopiche acquisite, percentuale della confluenza stimata, presenza di allarmi) da display o da remoto (connessione mediante WebApp su pc, smartphone o tablet). Inoltre, il sistema garantisce la tracciabilità dei dati di processo, che possono essere scaricati in formato pdf, sia come "Cell Culture Report" (documento sintetico), sia come dati grezzi. Il sistema consente la possibilità di assegnare diversi livelli di accesso degli utenti, con privilegi diversi per i diversi operatori (es. "Base" o "Professionale"). |  |  |
| 21.9  | Il sistema deve essere corredato di un lettore di codice a barre presente in un badge, associato ad un PIN personale, per garantire la tracciabilità degli utilizzatori del bioreattore.  |  |  |
| 21.10 | Il sistema deve garantire la tracciabilità delle componenti monouso utilizzate, tutte dotate di codice a barre, che può essere letto e registrato durante le fasi di installazione con possibilità di riportare i dati nel Cell Culture Report.   |  |  |
| 21.11 | dimensioni contenute, orientativamente meno di un metro per ciascuna dimensione   |  |  |

|       |   |  |  |
|-------|---|--|--|
| 21.12 | <p>conforme alle seguenti direttive di riferimento:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Direttiva 2006/42/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 17 maggio 2006 relativa alle macchine e che modifica la direttiva 95/16/CE</li> <li>o Direttiva 2014/30/UE del Parlamento europeo e del Consiglio del 26 febbraio 2014 concernente l'armonizzazione delle legislazioni degli Stati membri relative alla compatibilità elettromagnetica</li> <li>o Direttiva 2011/65/UE del Parlamento e del Consiglio dell'8 giugno 2011 sulla restrizione dell'uso di determinate sostanze pericolose nelle apparecchiature elettriche ed elettroniche - RoHS II.</li> </ul>  |  |  |
| 22    | <b>ARREDI</b>   |  |  |
| 22.1  | <p>La fornitura deve intendersi comprensiva di tutti gli arredi/complementi di arredo per il corretto posizionamento di tutte le apparecchiature e postazioni di lavoro degli operatori, sia all'interno dell'ambiente classificato in classe D che nella zona non classificata, per le attività di supporto quali: Laboratorio colture cellulari, Area preparazione e gestione attività GMP; Laboratorio Controllo Qualità; Depositi; etc. A titolo indicativo e non esaustivo, dovranno essere forniti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Banconi di appoggio per tutte le attrezzature accessorie da fornire a corredo dell'isolatore nell'ambiente in classe D;</li> <li>- Postazioni di lavoro per n. 4 operatori (scrivanie, sedie, ecc..) all'interno dell'area di gestione dei processi GMP;</li> <li>- Banconi di appoggio per n. 2 cappe e n. 2 incubatori già in dotazione dell'Azienda nel laboratorio colture cellulari;</li> <li>- Banconi di appoggio per tutte le attrezzature accessorie da fornire a corredo dell'isolatore nel Laboratorio Controllo Qualità;</li> <li>- Arredi e complementi per Air-lock spogliatoio e magazzino pulito</li> <li>- N. 4 armadietti/spogliatori per gli operatori</li> </ul> |  |  |
| 23    | <b>OPERE EDILI ED IMPIANTISTICHE</b>  |  |  |
| 23.1  | <p>La fornitura dovrà includere la progettazione e realizzazione dei lavori necessari per l'adeguamento degli ambienti e degli impianti tecnologici per accogliere lo</p>   |  |  |

|      |  |  |  |
|------|--|--|--|
|      | <p>stesso isolatore e le attrezzature fornite a corredo. Pertanto dovranno essere adeguatamente progettate e quindi realizzate tutte le opere edili ed impiantistiche per la rifinitura di tutta l'area di intervento, costituita dalle seguenti aree, presso il piano seminterrato del padiglione Cutino:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Area Ingressi e corridoi</li> <li>- Area laboratorio controllo di qualità (non classificata)</li> <li>- Laboratorio colture cellulari (non classificato)</li> <li>- Open space (non classificato)</li> <li>- Area camera bianca in classe D comprensiva di Airlock, magazzino pulito, area produzione e con annesso un corridoio tecnico per gestione impianti e apparecchiature</li> <li>- Area magazzini (magazzino GPM, magazzino colture)</li> <li>- Area microscopio UV</li> <li>- Locale impianti tecnologici</li> </ul>   |  |  |
| 24   | <b>SUPPORTO ALLA RICHIESTA DI SCIENTIFIC ADVICE PRESSO AIFA</b>  |  |  |
| 24.1 | <p>Dovrà essere garantita una fase di supporto alla corretta presentazione della documentazione da sottoporre preliminarmente ad AIFA per l'ottenimento dell'autorizzazione del sito produttivo, in conformità a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Linee Guida per la presentazione di richieste di Scientific Advice all'AIFA [0.49 Mb] [PDF] &gt;</li> <li>- AIFA guidance for applicants requesting national Scientific Advice [0.42 Mb] [PDF] &gt;</li> </ul> <p>Il supporto, della durata indicativa di circa 10gg lavorative, dovrà essere garantito da personale competente e dotato di adeguato curriculum, con specifica esperienza in ambito GMP ed ATMP.</p> <p>Dovranno essere intesi come esclusi dal supporto indicato, in quanto dipendenti dalla disponibilità del personale della committente, le attività di redazione della documentazione richiesta in conformità alle norme GMP cogenti, quale, a titolo puramente indicativo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Procedure (SOP)</li> <li>- Piani di convalida</li> <li>- Documentazione di base GMP (VMP, SMF, RA)</li> </ul> |  |  |
| 25   | <b>CERTIFICAZIONE PERCORSO DI UTILIZZO CON SISTEMA MILTENYI CLINIMACS PRODIGY PER LA PRODUZIONE DELLE CAR-T</b>  |  |  |

|      |   |  |  |
|------|---|--|--|
| 25.1 | <p>Dovrà essere garantita una fase di supporto finalizzata alla corretta certificazione del percorso di utilizzo dell'isolatore con il sistema Miltenyi CliniMACS Prodigy per la produzione delle CAR-T.</p> <p>Il processo di sanitizzazione periodica dell'apparecchiatura sarà sviluppato con procedure compatibili con il sistema Prodigy e con prodotti validati da Miltenyi</p> |  |  |
| 26   | <b>CERTIFICAZIONE DEI PERCORSI DI TRASFERIMENTO</b>   |  |  |
| 26.1 | <p>Dovrà essere garantita una fase di supporto finalizzata alla corretta certificazione dei percorsi di trasferimento dei prodotti cellulari e delle CAR-T all'interno dell'Azienda Ospedaliera o verso l'esterno.</p>  |  |  |