

ALLEGATO 1 - TECNICO

**SPECIFICHE DEL LIOFILIZZATORE RICHIESTO**

**1) PROCESSO DI LIOFILIZZAZIONE**

Il processo prevede il riempimento della soluzione da liofilizzare in flaconi preventivamente lavati, la parziale chiusura degli stessi mediante opportuni tappi, il carico dei flaconi nel liofilizzatore, l'avvio del ciclo di liofilizzazione e lo stoppering dei flaconi, lo scarico del liofilizzatore e la successiva ghieratura dei flaconi.

Nel caso che in cui i prodotti siano liofilizzati all'interno dei flaconi essi avranno capacità diverse nel campo da 5 ml a 50 ml.

Le caratteristiche dei flaconi sono riportate nella tabella sottostante:

	Flacone 5 ml
Dimensioni 0 x h (mm)	20x40
Volume riempito (ml)	2
	Flacone 10 ml
Dimensioni 0 x h (mm)	25x45
Volume riempito (ml)	5
Dimensioni 0 x h (mm)	25x60
Volume riempito (ml)	10
	Flacone 50 ml
Dimensioni 0 x h (mm)	45x75
Volume riempito (ml)	25

In particolare il liofilizzatore dovrà consentire una capacità di carico con il formato da 10 ml di almeno 1200 flaconi

Il liofilizzatore dovrà essere progettato in modo da garantire il congelamento del prodotto ad una temperatura di -60 - -65°C. Tale temperatura dovrà essere raggiunta in un tempo massimo approssimativo di circa 1 ora e mezzo ed in presenza del carico massimo. La temperatura minima raggiungibile del condensatore dovrà essere di almeno 20°C inferiore rispetto alla temperatura di congelamento del prodotto (almeno -85°C).

La temperatura massima a cui dovrà essere sottoposto il prodotto durante la fase di liofilizzazione secondaria è di circa +70°C.

**Il processo potrà prevedere la liofilizzazione successiva di prodotto nei formati prima riportati; il cambio di formato (interdistanza delle piastre) quindi dovrà essere realizzato esclusivamente tramite semplici aggiustaggi manuali senza prevedere lo smontaggio ed il rimontaggio di parti meccaniche dell'apparecchiatura.**

**2) CARATTERISTICHE COSTRUTTIVE**

Il liofilizzatore dovrà essere realizzato in ottemperanza alle norme italiane ed internazionali

Il liofilizzatore dovrà essere progettato in modo da consentire una velocità di raffreddamento delle piastre tale da portare la temperatura delle piastre stesse da +20°C a -40°C in meno di 40 minuti.

Il liofilizzatore dovrà essere progettato in modo da consentire una velocità di evacuazione della camera e condensatore tale da portare la pressione interna del sistema da pressione ambiente a 0,12 mbar in meno di 20 minuti, il massimo valore di vuoto raggiungibile dovrà essere inferiore a 0,01 mbar.

La camera di liofilizzazione, il condensatore e tutti i bocchelli (*ports*) di ingresso dei servizi e dei sensori dovranno essere facilmente accessibili ed ispezionabili, per le normali operazioni di pulizia o per le attività di manutenzione e di convalida.

La camera del liofilizzatore dovrà essere dotata di almeno un bocchello (*validation port*) per l'inserimento di sonde per la rilevazione della temperatura e della pressione durante le operazioni di convalida analogamente il

## ALLEGATO 1 - TECNICO

condensatore dovrà essere dotato di almeno una validation port.

La camera del liofilizzatore dovrà essere dotata di una porta ad apertura a piena luce posta nella zona di produzione.

La camera del liofilizzatore dovrà essere corredata da almeno 1 specola visiva localizzata nell'area di produzione per la verifica visiva dell'andamento del processo di liofilizzazione. Analogamente dovrà essere prevista almeno 1 specola visiva sulla camera del condensatore per la verifica visiva della quantità di ghiaccio presente.

Il liofilizzatore dovrà essere progettato e realizzato per permettere l'alloggiamento del corpo macchina in una apposita area tecnica e la parte frontale dell'apparecchiatura dovrà essere dotata di apposita cornice atta a separare la parte frontale della macchina, posta nella zona di produzione, tale cornice dovrà essere realizzata in maniera opportuna onde permetterne facilmente la sua completa pulizia e successiva sanitizzazione (flangia per montaggio su clean room).

Il condensatore dovrà essere progettato in modo da garantire, in condizioni di massimo carico dell'apparecchiatura, la completa condensazione del vapore acque contenuto all'interno di 1,5 batch produttivi.

La camera del liofilizzatore dovrà essere separata dalla camera di condensazione mediante un'opportuna valvola, comandabile in maniera automatica, in grado di garantire, anche durante le operazioni di scarico, la possibilità di eseguire lo sbrinamento del condensatore. Saranno da preferire sistemi di sbrinamento tramite inversione del ciclo frigorifero del tipo a gas caldo

Il ciclo frigorifero dovrà essere realizzato mediante compressori opportunamente dimensionati, sia come numero, sia come potenze, in modo che il ciclo di liofilizzazione possa essere portato a termine, in ogni fase del processo. Prevedere la doppia opzione di raffreddamento del condensatore dei gruppi frigoriferi sia ad aria sia ad acqua.

I flaconi o le fiale, riempiti, dovranno essere disposti in vassoi o comici di dimensioni adeguate i quali dovranno essere caricati, nel liofilizzatore attraverso la porta posta nell'ambiente di produzione. La distanza tra le piastre dovrà essere non inferiore a 90 mm.

L'apparecchiatura non dovrà comportare rischi per il prodotto; le parti esposte non dovranno essere chimicamente reattive ne dovranno dar luogo a fenomeni di cessione o assorbimento in tutte le condizioni operative in misura tale da condizionare la qualità del prodotto.

La camera di liofilizzazione ed il condensatore, ed in generale tutte le superfici metalliche esposte, dovranno essere realizzati in acciaio di elevata qualità quale ad esempio AISI 316L, in modo tale da minimizzare la possibilità di corrosione, con rugosità superficiale massima di 0,6 micron Ra.

Tutte le tubazioni in ingresso ed in uscita, dovranno essere, dove possibile, realizzate in acciaio 316L. Le parti esterne in contatto con l'area di produzione (flangia e porta) dovranno essere realizzate in acciaio AISI 304, AISI 316 o altro idoneo materiale.

### **2.1) Strumentazione**

Il liofilizzatore dovrà essere corredata almeno della seguente strumentazione:

- 2 sensori di temperatura prodotto di tipo RTD (PT100) o termocoppia tipo T per ogni piastra
- 1 sensore di temperatura per ogni circuito di raffreddamento del condensatore
- 1 sensore di temperatura sull'ingresso del fluido di diatermico alle piastre
- 1 sensore di temperatura sull'uscita del fluido diatermico dalle piastre
- 2 sensori di vuoto per la misurazione della pressione della camera e condensatore durante le fasi di liofilizzazione, dovranno essere quotati sia sensori di tipo Pirani sia di tipo capacitivo.
- 1 sensore di pressione in corrispondenza dell'aspirazione del sistema di vuoto anche in questo caso dovranno essere quotati sia sensori di tipo Pirani sia di tipo capacitivo.

Sono da ritenersi preferibili strumenti interfacciati con il sistema di controllo mediante trasmettitori con uscita analogica 4-20 mA.

### **2.2) Sistema di controllo**

Il sistema di controllo deve garantire il corretto funzionamento dell'impianto gestendo in tempo reale i segnali di ingresso e uscita, gli allarmi, le sequenze operative, etc..

Il sistema di controllo dovrà prevedere un'interfaccia operatore facilmente utilizzabile per le normali operazioni

## ALLEGATO 1 - TECNICO

quali ad esempio:

- visualizzazione dei parametri operativi impostati e dei valori in tempo reale durante il ciclo di liofilizzazione
- impostazione dei parametri operativi relativi al ciclo di liofilizzazione (vuoto in camera, temperatura piastre o prodotto in fase di carico e durante il processo di liofilizzazione, tempi, pressione interna in fase di stoppering)
- visualizzazione, riconoscimento e stampa degli allarmi secondo CFR 21 parte 11
- stampa dei dati relativi al lotto di produzione e all'esito del ciclo di secondo CFR 21 parte 11

I dati devono poter essere visualizzati in tempo reale e non devono essere presenti ritardi di acquisizione o rielaborazioni di dati.

I valori delle variabili fisiche indicate devono essere sempre le stesse, indipendentemente dalla pagina video in cui sono riportate ed indipendentemente dalla forma di stampa; devono essere visualizzate con le corrette unità di misura espresse nel Sistema Internazionale non sono ammesse deroghe a tale requisito.

Il sistema dovrà prevedere il controllo degli accessi mediante autenticazione degli utenti mediante Nome Utente e Password e dovrà essere garantita la tracciabilità di ogni intervento

Gli allarmi dovranno essere chiaramente visualizzati. Dovrà essere prevista una pagina dedicata alla registrazione degli allarmi accessibile da qualunque altra schermata. In tale pagina devono essere indicati il nome dell'allarme, la data e l'ora dell'attivazione e lo stato dell'allarme (attivo, riconosciuto o cessato).

Gli allarmi dovranno essere archiviati secondo CFR 21 parte 11 e dovrà essere prevista la possibilità di stampa degli stessi in base al batch di liofilizzazione.

Il sistema deve essere equipaggiato almeno con i seguenti dispositivi di sicurezza (oltre a quelli previsti per legge):

- 1 valvola di sicurezza su ogni sistema di refrigerazione per alta pressione del fluido frigogeno
- Sicurezze elettriche per ogni motore installato

Nel caso l'intervento di sistemi di sicurezza possa presentare un rischio potenziale per il prodotto, tale evento dovrà essere acquisito dal sistema di controllo e riportato in modo indelebile sui report relativi alle operazioni di produzione non è ammessa deroga alcuna a tale requisito.

### **3) Certificazioni GMP**

**L'apparecchiatura deve essere costruita e fabbricata per essere utilizzata in processi GMP e corredata di Validation Doc.**

### **4) Documentazione**

**Tutta la documentazione dovrà essere prodotta in lingua italiana.**

Tutti i disegni dovranno essere consegnati in n. 3 copie su carta e n. 2 copie su supporto CD-Rom in formato Autodesk Autocad versione 14.

Specifiche, capitolati, documentazione tecnica, manuali ecc. devono essere consegnati in n. 3 copie cartacee e n. 2 copie su supporto CD-Rom.