

CAPITOLATO TECNICO

Sistemi di a flusso tangenziale (TFF) per la concentrazione di particelle virali

Il presente capitolato, nell'ambito della creazione di centri di ricerca nazionale, selezionati con procedure competitive, che siano in grado di raggiungere, attraverso la collaborazione con le Università, centri di ricerca e imprese, una soglia critica di capacità di ricerca e innovazione, ha come oggetto la fornitura degli strumenti necessari per l'incremento del pacchetto strumentale già in dotazione all'Ospedale nell'ambito dell'iniziativa PNRR e la creazione di un Centro Nazionale per Terapia RNA e Terapia Genica.

Nell'implementazione delle attività di ricerca e sviluppo svolte dall'Unità di Ricerca Terapia Genica dei Tumori, afferente all'Area di Ricerca Oncoematologia e Officina Farmaceutica, è stata scelta la strumentazione:

- **Repligen modello KrosFlo® FS-15 Tangential Flow Filtration (TFF) System** (KrosFlo® FS-15 TFF System w/ KFComm2 SW cod. SYFS-015-2; KR1 Pump cod. ACR1-U20-01R; Konduit Base Unit cod. ACCD-BR; QUATTROFLOW 150SU PUMPHEAD cod. ACFS-QF-015-PH; Installation, Set up and Test cod. SV-IT-FS15)
- **Repligen modello KrosFlo® FS-500 Tangential Flow Filtration (TFF) System** (KrosFlo® FS-500 TFF System w/ KFComm2C S cod. SYFS-500-2C; KR1 Pump cod. ACR1-U20-01R; Konduit Base Unit cod. ACCD-BR; QUATTROFLOW 1200SU PUMPHEAD cod. ACFS-QF-500-PH; Installation, Set up and Test cod. SV-IT-FS500; IOQ Validation Package cod. SV-IOQ-FS500)

per la purificazione e la concentrazione di particelle lentivirali.

Lo sviluppo del processo per la produzione di un vettore lentivirale prevede prima una fase di amplificazione del vettore lentivirale (LVV) all'interno di cellule di packaging, poi una successiva fase di purifica e di concentrazione del LVV. La fase di concentrazione del LVV è necessaria per ottenere la concentrazione ottimale di LVV in volumi minimi da introdurre nei sistemi di trasduzione. Il processo di concentrazione dei LVV si effettua mediante sistema di filtrazione a flusso tangenziale (TFF), nota anche come filtrazione a flusso incrociato, che fa passare un fluido tangenzialmente attraverso la superficie di un filtro o di una membrana porosa.

I due sistemi Repligen KrosFlo® FS-15 e Repligen KrosFlo® FS-500 (come di sopra configurati) presentano le seguenti caratteristiche tecniche che rispondono alle esigenze progettuali:

- L'azienda Repligen ha brevettato una valvola di controllo della contropressione (brevetto WO2021030573A1), posizionata sulla linea del retentato (linea di ritorno), per controllare la pressione transmembrana della membrana filtrante (TMP). I sensori di pressione nella linea di alimentazione, nella linea del retentato e nella linea del permeato vengono utilizzati per misurare rispettivamente le pressioni di alimentazione, del retentato e del permeato e per determinare la pressione transmembrana (TMP). La tecnologia così descritta prevede il controllo della fuoriuscita di prodotto dalla linea del retentato, consentendo un adeguato flusso sulla linea del permeato (linea di scarto). Il tutto determinando un valore di TMP costante durante l'intero processo.
- Sono stati individuati il modello KrosFlo® FS-15 TFF System, in grado di filtrare volumi fino a 15L di prodotto filtrato in membrane piane di area 0,1m² – 0,3m², e il modello KrosFlo® FS-500 TFF System, in grado di filtrare volumi fino a 500L di prodotto filtrato in membrane piane di area 0,5m² – 1,5m², al fine di coprire l'intera scalabilità del processo.

Entrambi i sistemi sono configurati con una pompa a quattro vie, la valvola di controllo della contropressione, due pompe ausiliari, due bilance (da 20 kg per il modello FS-15 e da 60 kg per il modello FS-500), un modulo per il controllo di conduttività, temperatura e UV del buffer, un reservoir con tappo a immersione, progettato per ridurre al minimo i volumi di ristagno e dotato di porte sul fondo per il massimo recupero del prodotto purificato. Entrambi i modelli sono forniti di software di gestione KF Comm 2 (conforme a 21 CFR Parte 11), che consente il monitoraggio integrato dei set-point del processo introdotti dall'utente, per una migliore precisione e riproducibilità mantenendo elevata l'efficienza del processo. Per entrambi i modelli, è possibile installare configurazioni monouso ProConnex Flow Path disegnate e progettate sulla base delle necessità di processo, con connessioni asettiche ed irradiate per consentire la lavorazione in un sistema chiuso, soluzioni ottimali per le filtrazioni in ambiente GMP.

- Entrambi i modelli sono dotati di pompa di alimentazione/di ricircolo Quattroflow™ (portata 0,018 - 3,0 L/min mod. FS-15; portata 0,2 - 18,0 L/min mod. FS-500), a 4 vie, non peristaltica, che minimizza la formazione di forze di taglio nel moto del fluido nel circuito di filtrazione.
- Entrambi i modelli sono dotati di pompe ausiliarie per le produzioni walk-away, senza la presenza dell'operatore. I sistemi possono anche essere utilizzati in modalità manuale.

N.B. su tutta la strumentazione deve essere prevista la consegna al piano, la garanzia 12 mesi "Full Risk", che include per tutto il periodo la copertura di manutenzione correttiva (compresa di ricambi) e attività di manutenzione preventiva come prevista dal fabbricante.