



UNIVERSITÀ
DI PAVIA

TECHNICAL AND ECONOMIC PROPOSAL

BASIC DESIGN – NEW STERILE FACILITY

NEW FILLING LINE – CLINICAL TRIALS AND SMALL BATCHES

DATE	02 Agosto 2024
DOCUMENT CODE	OFFX_UPV_20240411A_02
DOCUMENT TYPE	Technical and Economic Proposal
CUSTOMER	Università degli Studi di Pavia Corso Carlo Alberto, 5 27100 Pavia
ATTENTION OF	Arch. Mauro Mericco Ing. Alessandro Greco Ing. Hermes Giberti Prof. Giuseppina Sandri
AUTHOR	Marco Alberio Engineering Director



Indice:

1	Scope of Work (SOW)	4
1.1	STEP 1: Process Definition - URS Definition and Editing	5
1.2	STEP 2: Layout Review and definition	6
1.3	STEP 3: Raccolta informazioni per Basic Engineering Design	6
1.4	STEP 4: Compounding & Dispensing Design	7
1.5	STEP 5: HVAC design	7
1.6	STEP 6: Clean & Black Basic Design	8
1.7	STEP 7: Electrical conceptual design	8
2	Quotazione	12
3	Sicurezza	14
4	Riferimenti per ordini / comunicazioni formali	15
5	Condizioni Generali	16
5.1	Responsabilità di PHARMAPROCESS	17
5.2	Responsabilità del Cliente	18

Controllo documento

Document issue

	Nome	Incarico	Firma	Data
Author	Marco Alberio	Engineering Director	MA	02 Agosto 2024

Controllo versione

Versione	Data	Autore	Motivo di emissione
01	11 Aprile 2024	Marco Alberio	Customer Request
02	02 Agosto 2024	Marco Alberio	Customer Request

Documento associato

Riferimenti	Descrizione

1 Scope of Work (SOW)

In riferimento alla richiesta pervenuta relativa alla gestione del progetto di inserimento di una nuova linea per la produzione di lotti di piccola scala all'interno dell'area identificata si propone l'attività di basic design per la definizione e progettazione degli impianti di processo a servizio della linea e dell'area.

Si richiede il supporto da parte di Università di Pavia e degli studi già coinvolti per il reperimento delle informazioni necessarie per la realizzazione del progetto (utilities disponibili, requirements generali).

Team di progetto GENERALE

Pharmaprocess ha una consolidata esperienza in progettazione di Impianti e stabilimenti farmaceutici in ambienti regolamentati.

Abbiamo all'interno del nostro team ingegneri, managers, project managers ed esperti in ambito qualità e GMP che saranno direttamente coinvolti nella progettazione.

Grazie alla nostra esperienza in ambito farmaceutico accertiamo che il progetto verrà sviluppato considerando gli standards cGMP correnti.

Le figure di seguito proposte sono parte del leadership team aziendale e verranno direttamente coinvolte nel Progetto in caso di necessità:

MARCO ALBERIO
CEO & Engineering Director

More than 15 years spent in leadership functions
for pharmaceutical industries mainly focused on
sterile drugs manufacturing for both EU and US
Market (FDA approved facilities).

RENATO PICCHI
General Manager & Principal Consultant

More than 20 years serving pharmaceutical
industries in Consultancy leading company.
Consolidated and proved experience in Validation,
Process Development, cGMP compliance.

Per la parte progettuale prevediamo il coinvolgimento di nostri Senior Project e Process Engineers interni.

Il personale coinvolto nel progetto ha pluriennale esperienza in progettazione di impianti farmaceutici.

1.1 STEP 1: Process Definition - URS Definition and Editing

Si prevede una fase iniziale di mappatura e definizione del processo mediante l'emissione di un **Process Flow Diagram** all'interno del quale raccogliere tutte le informazioni base sulla quale viene poi sviluppato lo studio. Tale aspetto è di fondamentale importanza per poi prevedere una configurazione completa e un dimensionamento attinente alla capacità produttiva desiderata e alle considerazioni principali di carattere GMP.

A titolo esemplificativo si valuteranno i seguenti razionali:

- Scelta della configurazione (oRABS vs Isolatori)
- Carico / Scarico automatico liostato
- Open / Closed Isolator e background (grado C o D)
- Modalità di esecuzione delle attività di compounding
- Strategia di esecuzione PUPSIT
- Definizione delle soluzioni per il trasferimento della soluzione / sospensione
- Scelta delle modalità e step di filtrazione da prevedere

Si prevede la redazione di URS in versione conceptual per i seguenti equipment principali. A livello di URS verranno catturati ed esplicitati tutti i requisiti GMP e produttivi raccolti all'interno del PFD e dell'assessment GMP:

- Filling line e Isolatori a servizio della linea
- Liostato
- Autoclave
- Washing Machine
- Compounding & Compounding Isolators (low priority)
- Dispensing Down Cross Hood e Dispensing Isolator (low priority)

Si prevede la revisione della documentazione proposta con le figure interne di riferimento e la partecipazione a tutte le call di allineamento con i fornitori che si andranno ad identificare.

1.2 STEP 2: Layout Review and definition

Si prevede la redazione di un layout civile con all'interno la rappresentazione degli equipment con le reali dimensioni di ingombro e aree di rispetto da prevedere.

Si prevede oltre all'emissione del layout civile anche la formalizzazione dei seguenti:

- Flussi Materiali
- Flussi personale
- Layout Classi e pressioni
- Layout tecnico (preliminare)

Valutazione degli interventi da prevedere a livello civile (passaggi, cavedi, etc...)

1.3 STEP 3: Raccolta informazioni per Basic Engineering Design

Per poter approcciare un congruo studio di basic engineering design è necessario provvedere alla raccolta di tutte le informazioni necessarie per il dimensionamento preliminare delle utilities e degli impianti a servizio del nuovo reparto.

Tali informazioni verranno tabulate all'interno di un file dedicato.

L'utilities consumption verrà definita sulla base di uno scenario produttivo definito.

Valutazione della presenza delle utilities a servizio del nuovo reparto e impianto sulla base della utilities consumption list desunta dal progetto e sulla base delle indicazioni fornite da UniPV o degli interlocutori progettisti (disponibilità utilities).

1.4 STEP 4: Compounding & Dispensing Design

In riferimento alla configurazione e alla definizione dei batch sizes e delle caratteristiche dei prodotti si prevede una preliminare definizione dell'area di compounding e dispensing.

Si prevede pertanto:

COMPOUNDING

- Definizione della configurazione dell'area compounding
- Definizione degli equipment principali (tanks – disposable)
- Definizione della strategia di contenimento e degli isolatori a servizio dell'area
- Conceptual layout dell'area compounding

DISPENSING (dispensazione di Eccipienti e di API OEB4/5)

- Definizione della configurazione dell'area dispensing
- Definizione degli equipment da prevedere (Down cross, Isolatore e sistemi di pesatura) e dei flussi
- Conceptual layout dell'area dispensing

1.5 STEP 5: HVAC design

In riferimento alla configurazione del reparto si propone la realizzazione della zonizzazione e la redazione dei documenti base di progetto per l'impianto HVAC:

- Design Criteria
- P&id (non prevista la numerazione sonde e attuatori)
- Descrizione e raccolta informazioni per formalizzazione del budget
- HVAC zoning & pressures layout

1.6 STEP 6: Clean & Black Basic Design

Calcolo e stima consumi e definizione della configurazione da adottare in base alla **configurazione delle clean utilities e in base alle clean utilities disponibili.**

Redazione dei PFD per la generazione e distribuzione di:

- PW (Purified Water)
- CS (Clean Steam)
- WFI (Water For Injection)
- N2 (Azoto)
- PA (Process Air)

Valutazione della strategia da adottare per la generazione, stoccaggio e distribuzione delle clean utilities.

Emissione di PFD per:

- Industrial Steam
- Instrument Air
- Chilled Water
- Hot Water
- Process Drains

1.7 STEP 7: Electrical conceptual design

Raccolta dei consumi elettrici principali, stima delle contemporaneità e definizione di un Electrical load layout preliminare.

- Layout con ubicazione utenze elettriche
- Electrical Load List
- PFD Electrical Distribution

Definizione di un Resource Planning dalla fase di detailed desing fino alla fase di validazione.

Fuori Scopo

UniPV riconosce e accetta che Pharmaprocess fornirà all'utente i servizi proposti e non fornirà o parteciperà alla fornitura di alcun materiale, attrezzatura o prodotto.

Pharmaprocess non sarà tenuta a fornire alcun servizio che sia:

(a) al di fuori dell'ambito definito nella documentazione riportata;

(b) al di fuori della sua area di competenza; o

(c) che violi qualsiasi legge, codice o regolamento applicabile.

Pharmaprocess ritiene inoltre che le attività seguenti non rientrino nell'ambito dello scopo di questo progetto:

- Progettazione di dettaglio;
- Progetti strutturali e pratiche edilizia;
- Progetto Vigili del Fuoco;
- Calcoli strutturali;
- Rapporti con enti pubblici;
- Appalti e gestione dei fornitori al di fuori dello scopo riportato nella presente;
- HAZOP;
- Verifica e approvazione della documentazione dei fornitori;
- Sviluppo software e programmazione hardware;
- Costruzione e Assemblaggio Industriale;
- Fornitura di materiali da costruzione/montaggio;
- Gestione della costruzione e direzione lavori;
- Redazione di Validation plans;
- Dimensionamento di generazioni e distribuzioni utilities al di fuori di quanto previsto in scopo (nuovo reparto);
- Redazione ed esecuzione di protocolli di Design Validation;
- Validazione degli impianti;
- Preparazione di protocolli (standard) di qualifica;
- Preparazione di validation plan e altra documentazione associata;
- Esecuzione delle attività di validazione;
- Formazione e Manutenzione al personale;
- Emissione di documentazione as built;
- Preparazione di layout per sistemi di supervisione;
- Costruzione e Assemblaggio Industriale;
- Fornitura di materiali da costruzione/montaggio;
- Gestione della costruzione e direzione lavori;
- Commissioning e Validazione degli impianti;

Nota:

Tutti i servizi sopra descritti possono essere forniti su richiesta.

Software e Tools

Pharmaprocess userà in base alle necessità i seguenti software e sistemi per sviluppare il Progetto e gestire le comunicazioni con il cliente:

- 2D/3D Design Tools: AutoCAD, Microsoft Office;
- Programmazione: MS Excel;
- Budget: Software's, Excel;
- Comunicazioni: Skype, MS Teams, Phone, Email;
- Documentazione – piattaforma di scambio: DropBox, MS-Share Point.

Tutta la documentazione presentata e condivisa sarà in versione non editabile.

Responsabilità UniPV:

- Nominare un project manager con potere decisionale;
- Facilitare la comunicazione con gli stakeholder;
- Partecipare a riunioni, workshop e revisioni di progetti;
- Fornire documentazione precedentemente sviluppata e dati rilevanti;
- Rispondere alle Richieste di Informazioni (RFI) in modo tempestivo;
- Revisionare i documenti di progetto in 3 (tre) giorni lavorativi;
- Approvare i documenti di progetto in 3 (tre) giorni lavorativi.
- Si prevede che UNIPV abbia accesso agli strumenti di Autodesk Navisworks, MS Office e lettori PDF per poter rivedere e commentare i documenti di progettazione.

Kick-off

All'inizio del progetto si prevede una riunione di kick-off del progetto. Questo evento dovrebbe verificarsi in un formato "workshop" di 1 o 2 giorni e includere anche se non limitatamente le seguenti attività:

- Riunione d'inizio: presentazione dei team, obiettivi generali del progetto, obiettivi della fase del progetto, strumenti di gestione, strategia di esecuzione del progetto, rischi, presentazione del calendario.

- Riunioni di fine: revisione generale del progetto, requisiti di segnalazione, registrazione problematiche, recepimento commenti e azioni.
- Sopralluoghi con i professionisti e gli enti che si decideranno di coinvolgere.

Incontri di revisione

I workshop di revisione del progetto si svolgeranno durante il progetto secondo un calendario condiviso. Questo evento dovrebbe essere tenuto in un formato "workshop" di 1 - 2 giorni e includere ma non essere limitato alle seguenti attività:

- Presentazione di documenti di progettazione per ciascuna disciplina
- Revisione del registro delle segnalazioni da parte di clienti e commenti
- Revisione del programma

Reference Documents

UNIPV metterà a disposizione tutti i disegni e i dati rilevanti precedentemente sviluppati che possono essere utilizzati nel progetto.

Si presume che tali documenti vengano forniti in formato elettronico, nativo e modificabile. UNIPV fornirà le informazioni di riferimento per tutte le discipline previste. Queste informazioni dovrebbero includere i dati di progettazione storici associati a tutte le discipline previste nel progetto.

Gestione delle terze parti

Se una terza parte (fornitore, team operativo, team corporate ecc.) è coinvolta dal lato UNIPV, si presume che la stessa UNIPV faciliterà e coordinerà i contributi in modo da fornire a Pharmaprocess un unico interlocutore per il progetto.

Tempi di realizzazione

Si prevede l'inizio del progetto a partire dal mese di Settembre 2024 con la consegna prevista per Novembre 2024.

Tali tempistiche verranno confermate al ricevimento dell'incarico formale.

2 Quotazione

Per le attività descritte nelle sezioni precedenti, vi proponiamo la seguente quotazione:

Descrizione dell'attività	Importi € (*,**)
<p>STEP 1:</p> <p><u>URS Definition and Editing</u> – Supplier Selection</p> <ul style="list-style-type: none"> - Linea e isolatori - Liostato - Autoclave - Washing Machine - Compounding & Compounding Isolators (lower priority) - Dispensing Down Cross Hood e Dispensing Isolator <p>Redazione, condivisione, revisione, condivisione con i fornitori e recepimento informazioni per la progettazione concettuale.</p>	<p>15'000,00</p>
<p>STEP 2: Layout Review and definition</p> <p>Redazione di layout per la definizioni degli spazi tecnici per l'installazione di linea, liostato, isolatori, impianti HVAC a servizio della linea.</p> <p>Realizzazione e formalizzazione dei seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Civil layout review and definition - Personnel and material flow layout - Classifications and pressures layout <p>Layout tecnici preliminari</p>	<p>16'500,00</p>
<p>STEP 3: Raccolta delle informazioni per Basic Design</p>	<p>8'000,00</p>
<p>STEP 4: Compounding & Dispensing Basic Design</p> <p>Progettazione della configurazione dell'area compounding e dispensing</p>	<p>10'000,00</p>

Descrizione dell'attività	Importi € (*, **)
Step 5: HVAC Zoning e redazione della configurazione HVAC di reparto	15'000,00
Step 6: Clean and Black Utilities basic design Calcolo e stima consumi e definizione della configurazione da adottare Redazione dei PFD	22'000,00
Step 7: Electrical conceptual design	5'000,00
Importo totale	91'500,00

(*) IVA Esclusa

(**) Le spese verranno rimborsate al costo (presentazione di giustificativi) per le trasferte effettuate presso i fornitori di equipment e per tutte le attività non svolte presso gli uffici e presso la sede UNIPV

Invoicing

SAL Mensili

Payment

60 giorni data fattura

3 Sicurezza

Il Cliente, prima dell'emissione dell'ordine d'acquisto relativo alla fornitura dei servizi descritti nella presente offerta dovrà fornire a PHARMAPROCESS la seguente documentazione:

- copia del Documento di Valutazione dei Rischi o documentazione equivalente
- eventuale comunicazione specifica, qualora l'attività prevista dal personale di PHARMAPROCESS comporti la manipolazione di agenti cancerogeni.

Tale documentazione dovrà essere inviata, indicando chiaramente il codice dell'offerta PHARMAPROCESS di riferimento.

Il Cliente dovrà illustrare al personale di PHARMAPROCESS operante presso il proprio stabilimento le norme comportamentali, e indicare eventuali dispositivi di protezione individuali da utilizzare.

Il Cliente dovrà fornire assistenza durante le attività svolte dal personale di PHARMAPROCESS sulle proprie attrezzature / impianti.

Il Cliente dovrà fornire al personale di PHARMAPROCESS operante presso il proprio stabilimento l'indicazione dei propri responsabili per l'emergenza e per il primo soccorso. Il Cliente dovrà garantire l'intervento di tali funzioni anche a tutela del personale di PHARMAPROCESS presente nel proprio stabilimento.

4 Riferimenti per ordini / comunicazioni formali

Le prestazioni di PHARMAPROCESS descritte nella presente offerta avranno inizio non prima del ricevimento di vostro ordine formale. Qualora, per esigenza del Cliente, le prestazioni dovessero avere inizio prima del ricevimento dell'ordine, PHARMAPROCESS invierà la documentazione di inizio attività al Responsabile Tecnico e all'Ufficio Acquisti per i loro adempimenti. In tal caso chiediamo che la presente offerta venga accettata utilizzando la tabella di seguito inserita.

Per accettazione:
Funzione / Nome per esteso
Firma/Data
Commenti

A seguito di questo la fatturazione sarà condotta conformemente a quanto stabilito nell'offerta.

L'ordine formale dovrà essere intestato a:

Company name	PHARMAPROCESS S.r.l.
Address	via GB Bazzoni, 8
City	20123 Milano (MI)
Country	Italia
e-mail	sales@PharmaProcess.it
VAT	03720100134

Una copia dell'ordine dovrà essere anticipata:

- ✓ via e-mail all'indirizzo **sales@PharmaProcess.it**

5 Condizioni Generali

Le condizioni elencate in questa sezione sono da ritenersi valide unicamente se non diversamente specificato in altre parti dell'offerta.

Inizio dei lavori

L'inizio dei lavori è subordinato a:

- ricevimento da parte di PHARMAPROCESS di un ordine formale emesso dal Cliente;
- definizione di un piano di lavoro concordato fra le parti, sulla base delle rispettive esigenze, che preveda la pianificazione temporale delle attività, dal loro inizio fino alla loro conclusione.

Qualora, per inderogabili esigenze del Cliente e su sua specifica richiesta le attività dovessero avere inizio in assenza di un ordine formale, l'accettazione, anche tacita, da parte del Cliente di tale procedura implica che:

- la presente offerta è accettata di fatto;
- PHARMAPROCESS è autorizzata alla relativa fatturazione nei tempi e modi stabiliti nella presente offerta.

Importo dell'offerta

L'importo dell'offerta, sia per quanto riguarda i compensi per le prestazioni professionali sia per quanto riguarda le spese, è stato calcolato presupponendo l'ottimizzazione delle risorse utilizzate.

Inoltre, le tariffe giornaliere applicate sono riferite ad una giornata lavorativa di 8 ore da effettuarsi tra le 08.00 e le 18.00; i prefestivi ed i festivi sono esclusi.

Qualsiasi variazione all'organizzazione delle attività e agli orari indicati che avvenga non per diretta responsabilità di PHARMAPROCESS comporta una nuova contrattazione degli importi definiti nella sezione "Proposta Economica".

Definizione del Responsabile di Commessa

In sede di pianificazione delle attività, dovranno essere indicate le figure di riferimento di entrambe le parti: il Responsabile di Commessa di PHARMAPROCESS e il corrispondente responsabile del Cliente.

Stati Avanzamento Lavoro

A cadenze stabilite in sede di pianificazione delle attività, comunque non oltre il mese, il Responsabile di Commessa di PHARMAPROCESS presenterà al responsabile di commessa del Cliente un documento di Stato Avanzamento Lavori (S.A.L.), che dovrà essere controfirmato dal Cliente.

Prestazioni aggiuntive

L'Ufficio Amministrazione provvederà all'emissione della fattura sulla base dei S.A.L. mensili emessi dal Responsabile di Commessa di PHARMAPROCESS.

ripetizioni di prove successive a interventi correttivi o di sostituzione per disfunzioni riscontrate, dovranno essere formalmente richieste dal Cliente e saranno regolate secondo tariffe da concordare.

Ritardi

Qualora si dovessero verificare ritardi nella fornitura di informazioni importanti ai fini del progetto o ripetizioni di prove successive a interventi correttivi o di sostituzione per disfunzioni riscontrate, l'eventuale conseguente slittamento della data di fine lavori non potrà essere imputato a PHARMAPROCESS.

Sostituzione di personale

Nel caso si rendesse necessaria la sostituzione di membri del team di progetto, PHARMAPROCESS metterà a disposizione in tempi brevi personale di adeguata esperienza..

Penalità

Non applicabili.

Validità dell'offerta

L'offerta è da ritenersi valida fino a 1 mese dalla data indicata nella prima pagina.

5.1 Responsabilità di PHARMAPROCESS

Riservatezza e proprietà del lavoro

PHARMAPROCESS è tenuta ad osservare rigorosamente le regole del segreto professionale a proposito di eventi, informazioni, conoscenze, documenti o altro di cui verrà a conoscenza nello svolgimento delle attività. Tali documenti o informazioni non potranno in nessun modo essere divulgati a terzi. Il servizio fornito da PHARMAPROCESS sarà sempre considerato di proprietà esclusiva del Cliente.

Rispetto dei tempi e garanzie

È responsabilità di PHARMAPROCESS rispettare i tempi di erogazione del servizio concordati con il Cliente. Condizioni di vendita particolari (eventuali imprevisti, prestazioni aggiuntive, etc.) potranno essere definite in altre parti dell'offerta.

5.2 Responsabilità del Cliente

**Sicurezza sul
luogo di lavoro**

Il Cliente è tenuto, oltre che a rispettare quanto previsto alla sezione Sicurezza della presente offerta, ad informare il personale PHARMAPROCESS su eventuali rischi presenti all'interno dello stabilimento, illustrando le norme comportamentali e indicando eventuali dispositivi di protezione individuali da utilizzare.

Collaborazione

È responsabilità del Cliente mettere a disposizione tutti i documenti e i dati aziendali necessari alla realizzazione del servizio. È altresì responsabilità del Cliente fornire il personale operativo preposto alla conduzione dell'impianto durante l'esecuzione dei test.

Pagamento

È responsabilità del Cliente assolvere al pagamento delle condizioni economiche sottoscritte nell'ordine. A fronte di inadempimenti, PHARMAPROCESS si riserva la facoltà di sospendere l'erogazione dei propri servizi.

**Rispetto dei
tempi**

È responsabilità del Cliente rispettare i tempi concordati con PHARMAPROCESS in fase di pianificazione delle attività e formalizzati nel piano delle attività. Qualora ciò non avvenga, non per diretta responsabilità PHARMAPROCESS, un adeguamento economico del preventivo potrà rendersi necessario.