

SIA PHARMIDEA
Reģ.Nr.: 40003791173
Adrese: Rūpnīcu iela 4, Olaine, LV-2114

Rīgā, 2024.gada 5. novembrī

Iepirkuma priekšmeta tehniskā specifikācija/Technical Specification of Procurement Subject

1. Vispārīga informācija par finansējuma saņēmēju:

Nosaukums: SIA PHARMIDEA

Vienotais reģ. Nr.: 40003791173

Adrese: Rūpnīcu ielā 4, Olaine, LV-2114

Kontaktpersonas: Inguna Grīnšteine, tālrunis: +371-29123827, e-pasts: inguna@pharmidea.lv;

Ieva Stafecka, tālrunis: +371 26622241, e-pasts: ieva.stafecka@pharmidea.lv;

General information on Beneficiary of the funding:

Name of the company: SIA PHARMIDEA

Registration number: 40003791173

Address: 4, Rupnicu Str., Olaine, LV-2114

Contact person: Inguna Grinsteine, tel: +371-29123827, e-mail: inguna@pharmidea.lv; Ieva Stafecka, tel. +371 26622241, e-mail: ieva.stafecka@pharmidea.lv

2. Iepirkuma priekšmeta apraksts/Description of Procurement Subject

Kaspo fungīna 50 mg un 70 mg pulvera gatavās zāļu formas liofilizācijas cikla izstrāde

Development of freeze drying cycle of final dosage form of Caspofungin 50 mg and 70 mg powders

I NEPIECIEŠAMO PAKALPOJUMU SPECIFIKĀCIJA SPECIFICATION OF REQUIRED SERVICES

Kaspo fungīna 50 mg un 70 mg pulvera gatavās zāļu formas liofilizācijas cikla izstrāde atbilstoši ICH* vadlīnijām, ņemot vērā sekojošus izejas parametrus:

- Kaspo fungīna koncentrācija starpproduktā – 42 mg/ml;
- Liofilizatora piepildījums ražošanas laikā – pilnībā piepildīts ar 50 mg devu (8 plaukti, 6864 flakoni) vai 50 mg deva (5 plaukti, 4290 flakoni) kombinācijā ar 70 mg devu (3 plaukti, 2574 flakoni);
- Starpprodukta pildīšanas tilpums flakonā – 1,3 mL (50 mg devai, iesk. *overflow*); 1,8 mL (70 mg devai, iesk. *overflow*);
- Produkta formulācija:

1. Tabula. Kaspo fungīna 50 mg un 70 mg pulvera infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai sastāvs

Nr.	Izejviela	Funkcija	Daudzums/ml	50 mg deva	70 mg deva
				Daudzums flakonā (pildīšanas tilpums 1.3 ml)	Daudzums flakonā (pildīšanas tilpums 1.8 ml)
1.	Kaspo fungīna acetāts ⁽¹⁾	Farmaceitiski aktīva viela	46.61 mg	60.6 mg	83.9 mg
	Ekvivalents ar Kaspo fungīnu ⁽²⁾		42 mg	54.6 mg	75.6 mg

2.	Saharoze ⁽³⁾	Apjoma piešķiršana	30 mg	39 mg	54 mg
3.	Mannīts ⁽³⁾	Apjoma piešķiršana	20 mg	26 mg	36 mg
4.	Ledus etiķskābe ⁽³⁾	Šķīduma buferēšana	1.5 mg	1.95 mg	2.70 mg
5.	Nātrija hidroksīds	pH regulēšana	pH regulēšanai	pH regulēšanai	pH regulēšanai
6.	Injekciju ūdens	Starpprodukta sastāvdaļa; līofilizācijas laikā tiek aizvadīts	Līdz 1 ml	Līdz 1.3 ml	Līdz 1.8 ml
7.	Slāpekļis ar zemu skābekļa saturu ⁽⁴⁾	Gāze flakonā virs pulvera	q.s.	q.s.	q.s.

¹ Aprēķināts uz bezūdens un no šķīdinātājiem brīvu vielu.

² Aprēķināts uz bezūdens, un no šķīdinātājiem un etiķskābes brīvu vielu.

³ Aprēķināts uz bezūdens vielu.

⁴ Lai dzēstu vakuumu pēc līofilizēšanas.

- Primārais iepakojums sastāv no:

- Bezkrāsains 10 ml I tipa stikla flakons (21.25±0.2 mm flakona diametrs un 51±0.5 mm flakona augstums, 16 mm kakla atveres diametrs)
- 20 mm 2-kāju tipa līofilizācijas korķis
- 20 mm alumīnija flip-off vāciņš ar noņemamu plastmasas pogu.

Development of freeze drying cycle of final dosage form of Caspofungin 50 mg and 70 mg powders according to ICH guidelines considering the following output parameters:*

- Concentration of Caspofungin in intermediate product – 42 mg/mL;
- Freeze-dryer load during production – full load of 50 mg strength (8 shelves, 6864 vials) or load of 50 mg strength (5 shelves, 4290 vials) combined with load of 70 mg strength (3 shelves, 2574 vials);
- Filling volume of the intermediate product in the vial – 1.3 ml (for a 50 mg strength, including overfill); 1.8 mL (for a 70 mg strength, including overfill);
- Product formulation:

Table 1. Composition of Caspofungin 50 mg and 70 mg powders for concentrate for solution for infusion

No	Component	Function	Amount per 1 mL	50 mg strength	70 mg strength
				Amount per vial (fill volume 1.3 ml)	Amount per vial (fill volume 1.8 ml)
1.	Caspofungin acetate ⁽¹⁾	Active pharmaceutical ingredient	46.61 mg	60.6 mg	83.9 mg
	Equal to Caspofungin ⁽²⁾		42 mg	54.6 mg	75.6 mg
2.	Sucrose ⁽³⁾	Bulking agent	30 mg	39 mg	54 mg
3.	Mannitol ⁽³⁾	Bulking agent	20 mg	26 mg	36 mg
4.	Acetic acid, glacial ⁽³⁾	Buffering agent	1.5 mg	1.95 mg	2.70 mg
5.	Sodium hydroxide	For pH adjustment	For pH adjustment	For pH adjustment	For pH adjustment
6.	Water for injections	Vehicle, removed during freeze-drying	Up to 1 ml	Up to 1.3 ml	Up to 1.8 ml
7.	Nitrogen, low oxygen ⁽⁴⁾	Headspace gas	q.s.	q.s.	q.s.

¹ Calculated on anhydrous and solvent free substance.

² Calculated on anhydrous, solvent and acetic acid free basis.

³ Calculated on anhydrous substance.

⁴ To relieve vacuum after freeze-drying is completed.

- Primary packaging consists of:

- 10 ml colourless glass type I vial (21.25±0.2 mm vial diameter and 51±0.5 mm vial height, with 16 mm neck internal diameter)
- 20 mm 2-leg type stopper for freeze-drying
- 20 mm aluminium flip-off cap with removable plastic button.

Veicamie
uzdevumi/
*Tasks to be
performed*

- Kopīgi ar pasūtītāju definēto Ph.Eur** metožu verifikācija/ adaptācija.
- Formulācijas termiskā analīze ar diferenciālo skenējošo kalorimetriju (DSC, Differential Scanning Calorimetry).
- Formulācijas sabrukšanas punkta izvērtēšana, izmantojot kritiskā spiediena skenēšanu (CPS, Critical Pressure Scanning).
- Kaspo fungīna 70 mg pulvera liofilizācijas cikla izstrāde (kā kritiskā deva liofilizācijas procesam), sasniedzot sekojošus mērķus:
 - Cikla ilguma mērķis – ne vairāk par 36 h, vēlams cikla ilgums 24 h
 - Izstrādātais cikls piemērots arī Kaspo fungīna FAV no cita ražotāja;
 - Izstrādātais cikls piemērots arī 50 mg devai;
 - Izstrādātais cikls piemērots arī kombinētajai sērijai, kur vienlaicīgi tiek liofilizēta 50 mg un 70 mg deva;
- Iegūtajam produktam jāatbilst sekojošiem kvalitātes kritērijiem:

2. Tabula. Produkta kvalitātes kritēriji

Parametrs	Prasības	Ana līžu metode
Izskats	Balta vai gandrīz balta kūka vai pulveris	Vizuāla pārbaude
Rekonstitūcijas laiks (10,5 ml injekciju ūdenī)	Ne vairāk kā 50 s	Uzņēmuma metode
Izskats pēc rekonstitūcijas (10,5 ml injekciju ūdenī): - Šķīduma dzidrība	Dzids	Ph.Eur.cur.ed. 2.2.1
Ūdens saturs (Karla-Fišera metode)	Ne vairāk kā 1.0% (vēlams ne vairāk kā 0.5%)	Ph.Eur. cur.ed. 2.5.32
- Eksperimentu daudzums izstrādē – ne vairāk kā 10 liofilizācijas cikli;
- No katra izstrādes cikla, kur formulācija satur FAV, jā saglabā ne mazāk kā 10 produkta flakoni (glabāšanas apstākļi: 2-8 °C) un izstrādes beigās jānosūta pasūtītājam.

- Kaspo fungīna 70 mg pulvera liofilizācijas cikla izstrāde, pielāgojot izpildītāja liofilizatora iestatījumus, kas modelē pasūtītāja liofilizatora jaudu ar sekojošiem raksturlielumiem:
 - Kondensatora ietilpība – 50 kg ledus;
 - Kondensatora sublimācijas slodze – 1.25 kg ledus/h;
 - Vārsts starp kameru un kondensatoru – tauriņa tipa, 300 mm diametrs;
 - Plauktu kopējā platība – 3,0 m²;
 - Zemākā plauktu temperatūra – (–60) °C.
- Tehnoloģijas pārnese uz pasūtītāja liofilizatoru, kas ietver:
 - Izstrādāto liofilizācijas procesa parametru pielāgošanu pasūtītāja liofilizatoram;
 - Pasūtītāja veiktā liofilizācijas procesa izdruku izvērtēšanu;
 - Pasūtītāja saražoto produkta paraugu analizēšanu izpildītāja laboratorijā.

- Verification/adaptation of Ph.Eur** methods defined jointly with the customer.*
- Thermal analysis of the formulation with differential scanning calorimetry (DSC).*
- Product collapse monitoring using Critical Pressure Scanning (CPS).*
- Development of the freeze-drying cycle of Caspo fungin 70 mg powder (as critical strength for freeze-drying process), achieving the following goals:*
 - Cycle duration target – not more than 36 h; desirable cycle duration 24 h*
 - The developed cycle is applicable to Caspo fungin API from another manufacturer;*
 - The developed cycle is also suitable for a 50 mg product strength;*

	d) The developed cycle is also suitable for the combined series, where 50 mg and 70 mg strengths are freeze-dried at the same time; e) The obtained product must meet the following quality criteria: <table><tr><th colspan="3">Table 2. Requirements for drug products</th></tr><tr><th>Specifications</th><th>Requirements</th><th>Analysis methods</th></tr><tr><td>Appearance</td><td>White to off white cake or powder</td><td>Visual examination</td></tr><tr><td>Reconstitution time (in 10.5 ml of water for injection)</td><td>NMT 50 s</td><td>In-house method</td></tr><tr><td>Appearance after reconstitution (in 10.5 ml of water for injection): - Clarity of solution</td><td>Clear</td><td>Ph.Eur.cur.ed. 2.2.1</td></tr><tr><td>Water (KF method)</td><td>NMT 1.0% (preferably NMT 0.5%)</td><td>Ph.Eur. cur.ed. 2.5.32</td></tr></table> f) Number of experiments in development – not more than 10 freeze-drying cycles; g) From each development cycle, where the formulation contains API, at least 10 product vials must be kept (storage conditions: 2-8 °C) and sent to the customer at the end of development. 5. Development of the freeze-drying cycle of Caspofungin 70 mg powder by adapting the contractor's freeze-dryer for modeling of the customer's freeze-dryer performance with the following characteristics: a) Condenser capacity – 50 kg of ice; b) Condenser sublimation load – 1.25 kg of ice/h; c) Valve between chamber and condenser – butterfly type, 300 mm in diameter; d) Total shelf area – 3.0 m²; e) Lowest shelf temperature – (–60)°C. 6. Technology transfer to the customer's freeze-dryer, which includes: a) Adaptation of the developed freeze-drying process parameters to the customer's freeze-dryer; b) Evaluation of printouts of the freeze-drying process performed by the customer; c) Analyzing product samples produced by the customer in the contractor's laboratory.	Table 2. Requirements for drug products			Specifications	Requirements	Analysis methods	Appearance	White to off white cake or powder	Visual examination	Reconstitution time (in 10.5 ml of water for injection)	NMT 50 s	In-house method	Appearance after reconstitution (in 10.5 ml of water for injection): - Clarity of solution	Clear	Ph.Eur.cur.ed. 2.2.1	Water (KF method)	NMT 1.0% (preferably NMT 0.5%)	Ph.Eur. cur.ed. 2.5.32
Table 2. Requirements for drug products																			
Specifications	Requirements	Analysis methods																	
Appearance	White to off white cake or powder	Visual examination																	
Reconstitution time (in 10.5 ml of water for injection)	NMT 50 s	In-house method																	
Appearance after reconstitution (in 10.5 ml of water for injection): - Clarity of solution	Clear	Ph.Eur.cur.ed. 2.2.1																	
Water (KF method)	NMT 1.0% (preferably NMT 0.5%)	Ph.Eur. cur.ed. 2.5.32																	
Iegūto rezultātu iesniegšana/ Results to be submitted	Darba izpildes rezultātā finansējuma saņēmējam jāiesniedz: 1.-5. uzdevums: Atskaite par katru darbu paku (aktivitāti), t.sk. katru veikto liofilizācijas ciklu, kas saskaņota ar pasūtītāju. Dokumentam jābūt sagatavotam angļu valodā (.docx un .pdf formātā) un jāietver informācija par izmantotajiem materiāliem, metodēm, eksperimenta dizainu, rezultātiem un secinājumiem. Eksperimentu laikā iegūtie dati pēc pieprasījuma jānodod pasūtītājam. 6. uzdevums: Tehniskā transfēra dokuments, kurā apkopoti galvenie liofilizācijas procesa parametri piemēroti pasūtītāja liofilizatoram un veikts transfēra izvērtējums. As the result of work performed the following results/deliverables should be submitted: Task 1-5: Report on each work package (task), incl. each performed freeze-drying cycle; report should be confirmed by the customer. The document must be prepared in English (in .docx and .pdf formats) and contain information about the used materials, methods, experimental design, results and conclusions. The data obtained during the experiments must be transferred to the customer upon request.																		

	<i>Task 6: Technical transfer document, which summarizes the main parameters of the freeze-drying process applicable for the customer's freeze-dryer and evaluates the transfer.</i>
--	--

*) Starptautiskā padome cilvēkiem paredzēto farmaceitisko līdzekļu tehnisko prasību saskaņošanai
Guidelines of International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use,

**) Eiropas farmakopeja
European Pharmacopoeia (Pharmacopoeia Europaea)

II PIEDĀVĀJUMU ATLASES KRITĒRIJI (VĒLAMIE)

QUALIFICATION CRITERIA (PREFERABLE)

1.	Papildus prasības: <i>Additional requirements</i>	Izpildītājam jābūt vismaz 3 gadu pieredzei darbā ar farmaceitisko produktu izstrādi. <i>Contractor should have at least 3 years experience with the development of pharmaceutical products.</i>
2.	Atbilstība: <i>Compliance</i>	Ja tehniskajā specifikācijā uzskaitītajām prasībām ir iespējams ekvivalents, kura esamību finansējuma saņēmējs nav paredzējis, pretendents var iesniegt prasībām atbilstošu ekvivalentu piedāvājumu. Pretendents var iesniegt arī augstākām prasībām atbilstošu piedāvājumu. <i>If there is an equivalent to the requirements indicated in the Technical Specification, but not provided by the beneficiary, tenderer may submit appropriate equivalent. Tender may submit also an offer compliant to higher requirements.</i>
3.	Veicamo darbu izpildes termiņš: <i>Implementation period</i>	1.-5. Uzdevums: ne vēlāk kā līdz 2025. gada 31. martam; 6. Uzdevums: ne vēlāk kā līdz 2025. gada 30. jūnijam. <i>Tasks 1-5: not later than March 31, 2025;</i> <i>Task 6: not later than June 30, 2025.</i>
4.	Apmaksas nosacījumi: <i>Payment terms:</i>	Pretendents piekrīt, ka apmaksas nosacījumi tiks atrunāti līgumā. Par katru darba paku (veicamo uzdevumu), t.sk. katru liofilizācijas eksperimentu (ciklu) apmaksa tiks veikta atsevišķi pēc atskaites apstiprināšanas. Maksimālais pieļaujamais avansa maksājums par katru veicamo uzdevumu, t.sk. katru liofilizācijas ciklu nepārsniedz 50%, un darbu uzsākšana jāsaskaņo ar pasūtītāju. Maksa par vienu liofilizācijas izstrādes vai verifikācijas ciklu, ieskaitot analīzes – ne vairāk kā EUR 25 000. <i>Tenderer accepts, that payment conditions will be agreed in the contract. For each work package (task to be performed), incl. payment for each freeze-drying cycle will be made separately after approval of the report. The maximum allowable advance payment for each task to be performed, incl. each freeze-drying cycle shall not exceed 50%, and the start of work must be coordinated with the customer.</i> <i>Fee for one freeze-drying development or verification cycle including analysis – not more than EUR 25,000.</i>
5.	Darbu apturēšana: <i>Suspension of work:</i>	Pasūtītājs patur tiesības jebkurā brīdī pārtraukt līguma izpildi atkarībā no iegūtajiem rezultātiem. <i>The customer reserves the right to suspend execution of the agreement at any time depending on the obtained results.</i>
6.	Cena:	Jānorāda EUR (bez PVN)

	<i>Price:</i>	<i>Shall be indicated in EUR (without VAT)</i>
7.	Prasības piedāvājuma noformējumam: <i>Requirements for preparation of offer</i>	- Piedāvājumu jāiesniedz sagatavotu datorrakstā, latviešu vai angļu valodā, parakstītu, elektroniski (skenēts dok.); - 1. lappuse jādrukā uz uzņēmuma veidlapas (ja tāda ir); - jānorāda dokumenta sagatavošanas datums, numurs un kontaktpersonas vārds; - lūdzam iekļaut norādi, ka iesniegtais piedāvājums ir galīgais piedāvājums. - <i>Tender proposal should be prepared in Latvian or in English, signed and submitted electronically (as scanned doc.);</i> - <i>Letterhead of the company should be used for preparation of the Quotation (if applicable);</i> - <i>Date, number of quotation and name of contact person should be indicated;</i> - <i>Please indicate that the submitted proposal is the final proposal.</i>

SIA PHARMIDEA valdes loceklis

Vitālijs Skrīvelis

Signature not validated

Digitally signed by VITĀLIJS SKRĪVELIS

Date: 2024.11.08 10:35:12 EET

Location: Olaine, Latvia

Reason: Pharmidea SIA, Member of the Board

*DOKUMENTS PARAKSTĪTS AR DROŠU ELEKTRONISKO PARAKSTU UN SATUR LAIKA ZĪMOGU