

LOTTO 3

Analiti vari da quantificare su strumentazione per immunochimica, HPLC, LC-MS

PREMESSA

Il presente capitolato tecnico di gara descrive le caratteristiche tecniche richieste e i criteri di valutazione relativi alla strumentazione analitica e di supporto e a tutti i reagenti necessari relativi al **LOTTO 3** denominato **“Analiti vari da quantificare su strumentazione per immunochimica, HPLC, LC-MS.**

Il settore di Farmaco-tossicologia dell'Unità Operativa Patologia Clinica ha sede nel Centro Servizi Laboratorio Unico di Pievesestina (FC).

Una delle attività del settore è quella di eseguire analisi di tipo specialistico relativamente a determinazioni di farmaci, CDT%, amine biogene e metaboliti, compresi in questo unico lotto.

La piattaforma strumentale richiesta per la misurazione di questa aggregazione di esami offre la possibilità di un eventuale spostamento di dosaggi all'interno della piattaforma stessa nel rispetto dei vincoli contrattuali ed in accordo con i contraenti, qualora il rapido evolversi delle tecnologie e dei metodi messa a punto di nuove metodiche e necessità organizzative lo consentano o lo richiedano.

Requisiti indispensabili

La strumentazione richiesta consiste in: uno spettrometro di LC-MS triplo quadrupolo, un HPLC con rivelatori UV- Fluorimetro, un HPLC di back up con solo rilevatore UV, un preparatore per i vari metodi di dosaggio da eseguire su queste strumentazioni, un analizzatore immunochimico.

Tale strumentazione dovrà essere installata a Pievesestina nei locali n. 104A e 107 al I° piano.

Dovranno essere disponibili e ottimizzate sul posto metodiche standardizzate per l'analisi quantitativa (con curve di calibrazione) in matrice sangue (sg), siero (s) o plasma (p) e urina (u) di:

Analisi	N ° analisi/anno	Frequenza
Con metodica in spettrometria di massa:		
Catecolamine (u)	832	1/7
Metanefrine (u)	849	1/7
VMA, 5HIAA, HVA (u)	301 – 318 - 59	1/7
Metanefrine plasmatiche (p)	162	1/7
Levetiracetam – (s/p)	2500	2/7
Lamotrigina – (s/p)	1200	1/7
Lacosamide – (s/p)	120	1/7
Oxcarbazepina – (s/p)	610	1/7
Zonisamide – (s/p)	170	1/7
Primidone – (s/p)	40	1/7
Etosuccimide – (s/p)	80	1/7
Clozapina – (s/p)	130	1/7
Aripiprazolo (s/p)	130	1/7
Olanzapina(s/p)	130	1/7
Quetiapina(s/p)	130	1/7
Risperidone(s/p)	130	1/7
Aloperidolo(s/p)	130	1/7
Citalopram (s/p)	130	1/7
Fluoxetina	130	1/7
Fluvoxamina	130	1/7
Paroxetina	130	1/7

Sertralina	130	1/7
Venlafaxina	130	1/7

Con metodica in HPLC:

CDT% (s/p)	8200	3/7
Porfirine (u)	80	1/14

Con metodo immunochimico:

Amikacina antibiotici – (s/p)	80	6/7
Gentamicina antibiotici – (s/p)	120	6/7
Vancomicina– (s/p)	1500	6/7
Benzodiazepine – (s/p)	80	6/7
Ciclosporina – (sg)	1900	6/7
Tacrolimus – (sg)	3800	6/7
Micofenolato - (sg)	200	6/7
Triciclici – (s/p)	30	6/7
Salicilati – (s/p)	24	6/7

Si richiedono manuali d'uso con specifiche strumentali in lingua italiana da poter consultare per eventuali approfondimenti in sede di valutazione per l'attribuzione dei punteggi.

CROMATOGRAFO LIQUIDO (HPLC) con rivelatore UV

- Cromatografo liquido a pompa quaternaria
- Pressione massima di esercizio superiore a 300 bar
- Flussi di lavoro operativo almeno da 0.05 ml/min a 5.00 ml/min
- Volume morto totale del sistema inferiore a 700 µL
- Autocampionatore con capienza superiore a 100 vials da 2 mL con volume di iniezione variabile da software (volume di iniezione almeno di 1 - 100 µL)
- Vano colonna termostatabile e programmabile almeno da 20 °C a 65 °C con possibili incrementi di 1 °C
- Rivelatore UV-VIS a lunghezza d'onda variabile con intervallo almeno da 190 a 700 nm e che può utilizzare in analisi due lunghezze d'onda contemporaneamente

Il programma di gestione degli strumenti dovrà controllare in toto il sistema e gestire, durante la corsa cromatografica, tutte le grandezze relative a:

- flusso della fase mobile e gradienti
- volume di iniezione
- temperatura della colonna
- parametri di tutti i rivelatori
- Tutte le componenti della strumentazione offerta (UPLC/UHPLC, spettrometro di massa e software gestionale) devono rispondere alla direttiva 98/79/CE del parlamento europeo e del consiglio del 27 ottobre 1998 relativa ai dispositivi medico-diagnostici in vitro (CE-IVD)

CROMATOGRAFO LIQUIDO (HPLC) con rivelatore UV e Fluorimetro

Questo HPLC dovrà avere le stesse caratteristiche dell'HPLC con rivelatore UV con, in aggiunta :

- Rivelatore fluorimetrico di elevata sensibilità con un intervallo di lunghezza d'onda che vada almeno da 200 ad 890 nm con precisione di +/- 0.25 nm

SOFTWARE APPLICATIVO

- Completo controllo e gestione degli HPLC.
- Deve gestire tutti i metodi richiesti da capitolato con possibilità di inserimento in futuro di nuove metodiche in accordo con l'azienda fornitrice.
- Deve utilizzare un algoritmo che consenta la rielaborazione dei tracciati cromatografici, l'integrazione automatica dei picchi e un'immediata visualizzazione del risultato con produzione personalizzata di report di refertazione
- E' indispensabile l'interfacciamento informatico con HALIA/LIS del Software applicativo

LC-MS TRIPLO QUADRUPOLO

SISTEMA PER U-HPLC

- Il sistema deve poter operare come UPLC/U-HPLC e come HPLC classico e utilizzare anche colonne impaccate con diametro particellare $<2\ \mu\text{m}$

Il cromatografo liquido deve essere gestito dallo stesso software dello spettrometro di massa

Pompa

- Possibilità di gestire fino a 4 solventi, in accoppiamento binario.
- Mescolamento con miscelazione ad alta pressione.
- Intervallo di flussi selezionabile da 0,010 – 2,00 ml/min con step di incremento di almeno 0,01 ml Precisione minima del flusso $<0,2\%$ RSD (deviazione standard relativa percentuale) nell'intervallo di flusso 0,2-2 ml/min, rilevata a temperatura ambiente costante
- Accuratezza minima della composizione del gradiente almeno 0,5%
- Intervallo di composizione del gradiente regolabile almeno da 0,0% a 100,0%
- Sistemi di sicurezza che comprendano sensori di perdita e diagnostica automatica
- Vassoio con almeno 4 bottiglie di solvente da 1 L
- Pressione massima della pompa almeno 18000 psi ad 1 ml/min
- Intervallo di pH di lavoro 2-12

Sistema di degasaggio

- Sistema di degasaggio integrato dei solventi del tipo a permeazione sotto vuoto per almeno quattro canali indipendenti, senza che sia richiesto l'uso di gas ausiliari quali l'elio
- Dispositivo di rilevazione per le perdite di solvente
- Il sistema di degasaggio deve essere completo di bottiglie dotate di un sistema di sicurezza per evitare la fuoriuscita dei vapori in ambiente lavorativo.

Modulo di termostatazione del vano colonne

- Modulo di termostatazione operante nel intervallo di temperatura almeno da 20 °C fino a 80 °C
- Accuratezza del comparto colonne almeno $\pm 0,5\ ^\circ\text{C}$
- Possibilità di alloggiare di almeno 2 colonne di lunghezza fino a 150 mm

Campionatore automatico

- Piatto porta campioni per vials e well-plates di almeno 96 posti
- Loop di iniezione a capacità variabile, da 0.1 μL ad almeno 50 μL , selezionabile via software
- Modulo di termostatazione ad effetto Peltier almeno nell'intervallo da 4 a 40 °C
- Precisione migliore di 1% di RSD fra 0,1 e 5 μL
- La profondità dell'introduzione dell'ago, la velocità di aspirazione-iniezione del campione devono poter essere selezionati automaticamente dal software
- Dispositivo elettronico che consenta di registrare e memorizzare tutti i parametri operativi del sistema di gestione dei campioni (informazione da software registrabile su file)
- Sistemi di sicurezza che comprendono sensori di perdita e diagnostiche automatiche

- Carryover <0,004% su bianco di caffeina (UV)

SPETTROMETRO DI MASSA

- Spettrometro di MS/MS a triplo quadrupolo
- I quadrupoli analizzatori devono essere dotati di pre-filtri per massimizzare la risoluzione e la trasmissione e a fini di protezione da possibili contaminazioni
- Tutti i voltaggi relativi alle lenti e agli analizzatori devono essere controllati digitalmente
- Velocità di scansione ≥ 10000 amu/sec
- La sorgente non dovrà essere in asse con l'orifizio di entrata alla zona di analisi
- La cella di collisione deve poter ridurre il tempo di permanenza degli ioni in cella, allo scopo di permettere rapide acquisizioni in MRM senza perdite di segnale, riducendo nel contempo virtualmente a zero ogni effetto di trascinamento tra canali di MRM adiacenti. Inoltre, deve assicurare la completa compatibilità con le alte velocità di acquisizione richieste per le analisi multicomponente di qualità in U-HPLC-MS
- Intervallo di massa analizzabile da 10 ad almeno 2000 m/z in modalità costante di massima sensibilità
- S/N su 1 pg di reserpina in colonna $\geq 200.000 : 1$ calcolato come RMS su dato grezzo senza processamento alcuno
- L'isolamento della parte a pressione atmosferica dalla parte di misura ad alto vuoto deve avvenire senza l'uso di capillari di alcun tipo, dimensione e forma, allo scopo di ridurre al minimo effetti memoria, occlusione del capillare stesso, formazione di addotti

SOFTWARE APPLICATIVO

Deve consentire:

- controllo e gestione dello spettrometro di massa e dell'U-HPLC. completi
- automazione delle operazioni di riprocessamento nell'analisi di composti singoli in miscela per la determinazione automatica dei pesi molecolari e/o informazioni strutturali
- quantificazione in automatico di un composto incognito (o di una sostanza endogena) mediante il metodo dello "standard addition"
- elaborazione dei dati per l'analisi quantitativa

Deve utilizzare un algoritmo che consenta l'integrazione automatica dei picchi e un'immediata visualizzazione del risultato con produzione personalizzata di report di refertazione

E' indispensabile l'interfacciamento informatico del Software applicativo con HALIA/LIS

Tutte le componenti della strumentazione offerta (UPLC/UHPLC, spettrometro di massa e software gestionale) devono rispondere alla direttiva 98/79/CE del parlamento europeo e del consiglio del 27 ottobre 1998 relativa ai dispositivi medico-diagnostici in vitro (CE-IVD)

PREPARATORE AUTOMATICO

- Sistema in grado di operare da tubo primario di diversa altezza e diametro
- Lettore di codice a barre
- Capacità di carico di almeno 96 campioni
- Sistema robotico di almeno due aghi
- Agitazione del campione prima del campionamento per la fase preparativa

ANALIZZATORE IMMUNOCHEMICO

- Produttività media complessiva di almeno 100 test/ora
- Riconoscimento del campione tramite lettore di codice a barre garantendone la completa tracciabilità nel percorso analitico
- Riconoscimento diversificato di calibratori, controlli e campioni
- Tutti gli accessori necessari per il buon funzionamento della strumentazione in relazione ai carichi di lavoro dichiarati
- Gestione del campione con il minimo intervento dell'operatore
- Interfacciamento informatico con HALIA/LIS del Software applicativo e trasmissione automatica dei risultati e dei controlli
- L'analizzatore deve possedere il marchio CE ed attestazioni di conformità alle norme di sicurezza CEI e rispondere alla direttiva 98/79/CE del parlamento europeo e del consiglio del 27 ottobre 1998 relativa ai dispositivi medico-diagnostici in vitro (CE-IVD)

Si richiede inoltre la fornitura come accessori dei generatori in loco (o di altro sistema di alimentazione) per i gas tecnici necessari, o l'acqua distillata con particolari gradi di purezza, tenendo presente la disponibilità nel locale di installazione solamente di Aria Compressa tramite impianto centralizzato. A puro titolo esemplificativo potrebbe essere necessario fornire un generatore di azoto da collegarsi al sistema di distribuzione dell'Aria Compressa e/o un sistema di deionizzazione.

KIT DIAGNOSTICI

- Devono comprendere calibratori e controlli necessari alla validazione della seduta analitica
- Confezionamento reagenti e prodotti diagnostici che consentano di rispondere all'attività indicata con il minor spreco possibile.
- Servizio di formazione e assistenza applicativa sui metodi analitici
- Sottoscrizione a VEQ nazionali e/o internazionali per tutti gli analiti in gara
- Devono rispondere alla direttiva 98/79/CE del parlamento europeo e del consiglio del 27 ottobre 1998 relativa ai dispositivi medico-diagnostici in vitro (CE-IVD)

Caratteristiche oggetto di valutazione

Di seguito è riportata la tabella con la descrizione con le caratteristiche oggetto di valutazione, e i relativi punteggi massimi di qualità

	Caratteristiche Qualitative	Criteri Motivazionali	Punti
1	Automazione ed organizzazione del lavoro	Coerenza complessiva della proposta tecnica, automazione offerta, novità tecnologiche adottate, semplificazione e riduzione dei processi operativi	4
		Valutazione delle caratteristiche tecniche relative al sistema di trattamento del campione	4
2	Qualità tecnica della strumentazione e Kit proposti:		
2a	Strumento e Kit Immunochimici	Livello di automazione Caricamento in continuo dei campioni Caricamento in continuo dei reagenti Semplice e rapida manutenzione ordinaria dello strumento	5
		Fasi preparative dei campioni rapide Reagenti pronti all'uso Stabilità dei reagenti dopo apertura delle	7

		<p>confezioni</p> <p>Costanza e validità dei lotti per reagenti, calibratori e controlli</p> <p>Sensibilità analitica</p> <p>Calibratori in matrice</p> <p>Linearità del metodo</p> <p>Controlli di qualità in matrice su almeno due livelli</p> <p>Possibilità di estendere il sistema ad altre metodiche non richieste dal presente capitolato</p>	
2b	Strumenti e Kit HPLC	<p>Possibilità di gestire le colonne direttamente da software e il riconoscimento automatico della colonna installata</p> <p>Dispositivo elettronico che consenta di memorizzare le informazioni relative alla storia della colonna, dalla sua origine (data di produzione, batch, lotto, certificati di analisi, ecc.) e per tutta la sua vita (numero di iniezioni, pressioni operative, eluenti, ecc.) a garanzia della più completa tracciabilità</p> <p>Ampiezza intervallo lunghezza d'onda dei rivelatori UV-Visibile e Fluorimetrico.</p>	6
		<p>Fasi preparative dei campioni rapide</p> <p>Reagenti pronti all'uso</p> <p>Stabilità dei reagenti dopo apertura delle confezioni</p> <p>Costanza e validità dei lotti per reagenti, calibratori e controlli</p> <p>Sensibilità analitica</p> <p>Calibratori in matrice</p> <p>Linearità del metodo</p> <p>Controlli di qualità in matrice su almeno due livelli</p> <p>Espandibilità del sistema ad altri dosaggi attualmente non richiesti</p>	7
		<p>Valutazione del software di gestione proposto per il sistema HPLC relativamente a:</p> <ul style="list-style-type: none"> . memorizzazione sedute analitiche . gestione liste di lavoro . ottimizzazione di tracciati cromatografici 	3
2c	Strumenti e Kit LC-MS	<p>Sorgente in grado di poter eseguire analisi sia in modalità ESI che APCI con possibilità di passaggio rapido dall'una all'altra sullo stesso picco in tempi ≤ 20 ms</p>	3
		<p>Capacità di passare da MS (full scan) a MS/MS (che include MRM, "product ion scanning" e "neutral loss scanning") in tempi inferiori o uguali a 3 ms senza compromettere in alcun modo la qualità del dato</p>	5
		<p>Minor consumi dei gas utilizzati nella spettrometria di massa. Indicare la tipologia di gas utilizzati e loro purezza (allegare site planning guide)</p>	1

		Reagenti pronti all'uso Stabilità dei reagenti dopo apertura delle confezioni Completezza del kit (nessuna richiesta di reagenti ausiliari) Presenza di standard interno deuterato Linearità del metodo Sensibilità analitica Durata dei lotti per reagenti, calibratori e controlli	3
		Presenza di calibratori in matrice Controlli di qualità in matrice su almeno due livelli Reagenti e colonne comuni a dosaggi diversi Espandibilità del sistema ad altri dosaggi attualmente non richiesti Maggior numero di standard interni nella stessa corsa per diversi analiti	5
		Valutazione del software di gestione proposto per il sistema LC-MS relativamente a: <ul style="list-style-type: none"> un'interfaccia utente semplice ed intuitiva sia nel controllo strumentale che nella gestione dei report e con presenza di sistemi di sicurezza (sensori di perdita, diagnostiche automatiche) memorizzazione sedute analitiche gestione liste di lavoro report che dovranno essere stampabili, compresi quelli per calibrazione e controlli. 	3
2d	Preparatore automatico	Sistema in grado di operare da tubo primario senza necessità di togliere il tappo	3
		Lettore di codice a barre automatico per provette e piastre integrato nel preparatore	3
3	Assistenza tecnica (straordinaria) Organizzazione Assistenza tecnica e manutenzione programmata	Servizio di assistenza che preveda l'intervento tecnico in loco almeno 6 giorni su 7 (domenica e festivi esclusi) per strumento immunochimico e preparatore e almeno 5 giorni su 7 (domenica e festivi esclusi) per HPLC e LC-MS. Indicare la copertura giorni/orari settimanali, le modalità di richiesta dell'assistenza Indicare tempo d'intervento massimo dall'attivazione della chiamata per ogni tipo di strumentazione (compilare modulo F2) (Al massimo 24 ore solari dalla chiamata per strumento immunochimico e preparatore, e 48 ore solari dalla chiamata per HPLC e LC-MS, escluso domenica e festivi) Indicare tempo massimo di risoluzione del guasto	4

		e/o malfunzionamento dall'attivazione della chiamata (compilare modulo F2) (Al massimo 48 ore solari dalla chiamata per strumento immunochimico e preparatore, e 120 ore solari dalla chiamata per HPLC e LC-MS, escluso domenica e festivi)	
4	<p>D. Lgs. 9 aprile 2008, n. 81 in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro.</p> <p>Qualità e quantità dei rifiuti prodotti</p>	<p>- <i>Rischio biologico</i> Saranno valutate positivamente le misure tecniche, organizzative e procedurali, proposte, per evitare ogni esposizione dei lavoratori ad agenti biologici</p> <p>- <i>Rischio chimico</i> Saranno valutati i prodotti chimici (analitici ed ausiliari) classificati pericolosi secondo i Regolamenti (CE) REACH n. 1907/2006 e CLP n. 1272/2008 a minor rischio chimico per gli operatori. Le informazioni sulla classificazione saranno ricavate dalle Schede Dati di Sicurezza fornite e dalla compilazione dell'allegato E3, come richiesto da capitolato di gara.</p> <p>- <i>Rischio rumore</i> Saranno giudicate positivamente le soluzioni atte a ridurre al minimo possibile tale rischio. Allegare dichiarazione di rumorosità della singola attrezzatura.</p> <p>- <i>Qualità e quantità dei rifiuti prodotti</i> Viene richiesta la compilazione del modulo E.1, per ogni strumentazione di analisi. Sarà giudicata positivamente, oltre alla completezza dei dati forniti, la minor quantità di rifiuti prodotti, la loro classificazione in categoria a minor impatto ambientale, la maggiore compatibilità allo scarico in fognatura del refluo, la possibilità di collegare la strumentazione a scarico centralizzato e non in tanica.</p>	4