

MODULO 3

Informazione chimica, farmaceutica e biologica per
medicinali che contengono sostanze attive
chimiche e/o biologiche

3.1. INDICE

PREMESSA

3.2.S. SOSTANZA ATTIVA

3.2.S.1. INFORMAZIONI GENERALI	
3.2.S.1.1 NOMENCLATURA.....	
3.2.S.1.2 STRUTTURA	
3.2.S.1.3 PROPRIETÀ GENERALI.....	
3.2.S.2. FABBRICAZIONE	
3.2.S.2.1 FABBRICANTI	
3.2.S.2.2 DESCRIZIONE DEL PROCESSO DI FABBRICAZIONE E DEI PROCESSI DI CONTROLLO.....	
3.2.S.2.3 CONTROLLO DEI MATERIALI.....	
3.2.S.2.4 CONTROLLO DI STEP CRITICI ED INTERMEDI.....	
3.2.S.2.5 PROCESSO DI CONVALIDA E/O DI VALUTAZIONE	
3.2.S.2.6 SVILUPPO DEL PROCESSO DI FABBRICAZIONE	
3.2.S.3. CARATTERIZZAZIONE	
3.2.S.3.1 DELUCIDAZIONI SULLA STRUTTURA ED ALTRE CARATTERISTICHE	
3.2.S.3.2 IMPUREZZE	
3.2.S.4. CONTROLLO DELLA SOSTANZA ATTIVA.....	
3.2.S.4.1 SPECIFICHE	
3.2.S.4.2 PROCEDURE ANALITICHE.....	
3.2.S.4.3 CONVALIDA DELLE PROCEDURE ANALITICHE.....	
3.2.S.4.4 ANALISI DEL LOTTO	
3.2.S.4.5 GIUSTIFICAZIONI DELLE SPECIFICHE	
3.2.S.5. STANDARD DI RIFERIMENTO O MATERIALI.....	
3.2.S.6. SISTEMA DI CHIUSURA DEL CONTENITORE	
3.2.S.7. STABILITÀ	
3.2.S.7.1 SOMMARIO SULLA STABILITÀ E CONCLUSIONI	
3.2.S.7.2 PROTOCOLLO DI APPROVAZIONE DELLA STABILITÀ.....	
3.2.S.7.3 DATI SULLA STABILITÀ	

3.2.P. GAS MEDICINALE LIQUEFATTO IN CONTENITORI CRIOGENICI

3.2.P.1. DESCRIZIONE E COMPOSIZIONE DEL MEDICINALE.....	
3.2.P.2. SVILUPPO FARMACEUTICO.....	
3.2.P.2.1 COMPONENTI DEL MEDICINALE.....	
3.2.P.2.2 MEDICINALE.....	
3.2.P.2.3 SVILUPPO DEL PROCESSO DI FABBRICAZIONE	
3.2.P.2.4 SISTEMA DI CHIUSURA DEL CONTENITORE.....	
3.2.P.2.5 CARATTERISTICHE MICROBIOLOGICHE	
3.2.P.2.6 COMPATIBILITÀ	
3.2.P.3. PROCESSO DI FABBRICAZIONE DEL MEDICINALE FINITO.....	
3.2.P.3.1. FABBRICANTI	

3.2.P.3.2. FORMULA DEI LOTTI	
3.2.P.3.3 DESCRIZIONE DEL PROCESSO DI FABBRICAZIONE E DEI CONTROLLI.....	
3.2.P.3.4 CONTROLLO DELLE FASI CRITICHE E DEI PRODOTTI INTERMEDI	
3.2.P.3.5 CONVALIDA E/O VALUTAZIONE DEL PROCESSO.....	
3.2.P.4. CONTROLLO DEGLI ECCIPIENTI	
3.2.P.5. CONTROLLO DEL MEDICINALE	
3.2.P.5.1 SPECIFICHE	
3.2.P.5.2 PROCEDURE ANALITICHE.....	
3.2.P.5.3 CONVALIDA DELLE PROCEDURE ANALITICHE.....	
3.2.P.5.4 ANALISI DEI LOTTI.....	
3.2.P.5.5 CARATTERIZZAZIONE DELLE IMPUREZZE.....	
3.2.P.5.6 GIUSTIFICAZIONE DELLE SPECIFICHE.....	
3.2.P.6 STANDARD O MATERIALI DI RIFERIMENTO.....	
3.2.P.7. SISTEMA DI CHIUSURA DEL CONTENITORE	
3.2.P.8. STABILITÀ DEL MEDICINALE.....	
3.2.P.8.1 SOMMARIO SULLA STABILITÀ E CONCLUSIONI	
3.2.P.8.2 PROTOCOLLI DI APPROVAZIONE DELLA STABILITÀ	
3.2.P.8.3 DATI DI STABILITÀ	

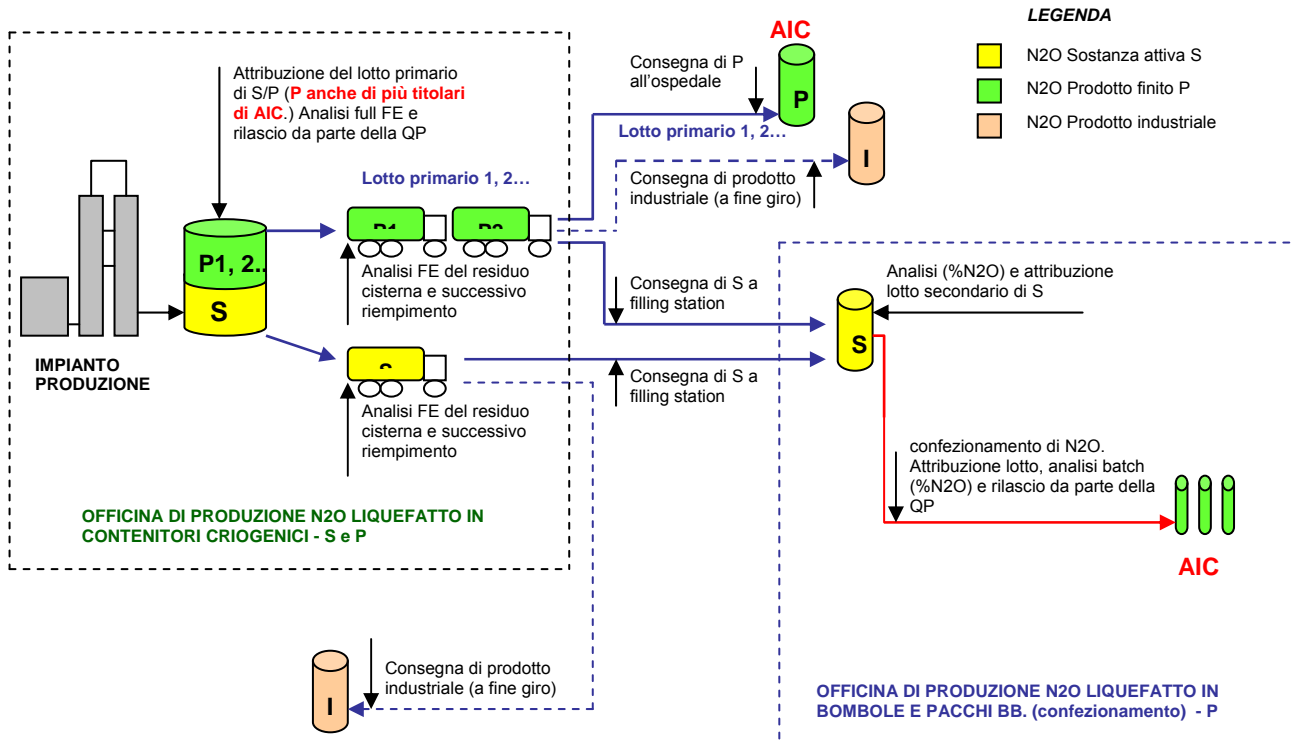
3.2.P. GAS MEDICINALE LIQUEFATTO IN BOMBOLE

3.2.P.1. DESCRIZIONE E COMPOSIZIONE DEL MEDICINALE.....	
3.2.P.2. SVILUPPO FARMACEUTICO.....	
3.2.P.2.1 COMPONENTI DEL MEDICINALE.....	
3.2.P.2.2 MEDICINALE.....	
3.2.P.2.3 SVILUPPO DEL PROCESSO DI FABBRICAZIONE	
3.2.P.2.4 SISTEMA DI CHIUSURA DEL CONTENITORE.....	
3.2.P.2.5 CARATTERISTICHE MICROBIOLOGICHE	
3.2.P.2.6 COMPATIBILITÀ	
3.2.P.3. PROCESSO DI FABBRICAZIONE DEL MEDICINALE FINITO.....	
3.2.P.3.1. FABBRICANTI	
3.2.P.3.2. FORMULA DEI LOTTI	
3.2.P.3.3 DESCRIZIONE DEL PROCESSO DI FABBRICAZIONE E DEI CONTROLLI.....	
3.2.P.3.4 CONTROLLO DELLE FASI CRITICHE E DEI PRODOTTI INTERMEDI	
3.2.P.3.5 CONVALIDA E/O VALUTAZIONE DEL PROCESSO.....	
3.2.P.4. CONTROLLO DEGLI ECCIPIENTI	
3.2.P.5. CONTROLLO DEL MEDICINALE	
3.2.P.5.1 SPECIFICHE	
3.2.P.5.2 PROCEDURE ANALITICHE.....	
3.2.P.5.3 CONVALIDA DELLE PROCEDURE ANALITICHE.....	
3.2.P.5.4 ANALISI DEI LOTTI.....	
3.2.P.5.5 CARATTERIZZAZIONE DELLE IMPUREZZE.....	

3.2.P.5.6 GIUSTIFICAZIONE DELLE SPECIFICHE.....	
3.2.P.6 STANDARD O MATERIALI DI RIFERIMENTO.....	
3.2.P.7. SISTEMA DI CHIUSURA DEL CONTENITORE	
3.2.P.8. STABILITÀ DEL MEDICINALE.....	
3.2.P.8.1 SOMMARIO SULLA STABILITÀ E CONCLUSIONI	
3.2.P.8.2 PROTOCOLLI DI APPROVAZIONE DELLA STABILITÀ	
3.2.P.8.3 DATI DI STABILITÀ	

PREMESSA

Inserire una introduzione che descriva come è strutturato il Modulo 3 in questione



3.2.S. SOSTANZA ATTIVA

3.2.S.1. INFORMAZIONI GENERALI

3.2.S.1.1. NOMENCLATURA

Denominazione comune internazionale raccomandata (INN): Nitrous oxide

Nome della Farmacopea Europea edizione corrente: Nitrous oxide

Nome chimico: **AZOTO PROTOSSIDO**

Numero CAS: 10024-97-2

Numero CE del EINECS: 233-032-0

3.2.S.1.2. STRUTTURA

La formula di struttura è un ibrido di risonanza fra due formule limite: $N\equiv N^{(+)}-O^{(-)} \leftrightarrow N^{(-)}=N^{(+)}=O$

La formula molecolare del Protossido di Azoto è: N_2O

Massa molecolare relativa: 44,01

3.2.S.1.3. PROPRIETÀ GENERALI

Caratteristiche organolettiche	Liquido azzurrognolo, gas incolore
Peso Molecolare	g/mole 44.01
Temperatura di fusione	-91 °C
Temperatura di ebollizione	-88,5 °C
Temperatura critica	36,4 °C
Densità del liquido (1,013 bar e T ebollizione)	1,22 Kg/m ³
Pressione critica	72,45 bar
Solubilità in acqua (1,013 bar e 0°C)	1vol di gas/1,5vol di acqua a 20°C e 101 KPa
Fattore di conversione m³ gas/kg (1,013 bar e 15°C)	0,534

Fonte: Gas Encyclopaedia, Air Liquide - Ed. Elsevier

3.2.S.2. FABBRICAZIONE

3.2.S.2.1. FABBRICANTI

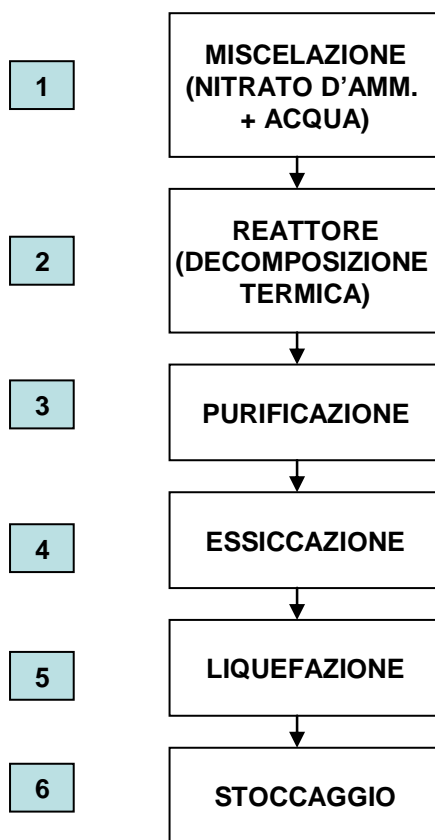
(elencare gli impianti di produzione con ragione sociale e indirizzo)

3.2.S.2.2. DESCRIZIONE DEL PROCESSO DI FABBRICAZIONE E DEI PROCESSI DI CONTROLLO

Breve descrizione del processo di fabbricazione

Il processo di produzione di azoto protossido è basato sulla decomposizione termica di Ammonio Nitrato.

Il diagramma seguente mostra le principali fasi del processo:



(esemplificare il processo mediante flow-sheet, aggiungendo eventuali altre fasi non comprese nello schema sopra proposto)

Controlli di processo

Indicare per ogni fase i principali controlli di processo (%miscela, temperatura di miscelazione, temperatura di reazione, ecc.)

(descrivere, anche tramite flow-sheet, il processo di fabbricazione nelle sue fasi principali e relativi controlli di processo)

Tutte le attività di produzione ed eventuali fuori specifiche vengono gestite dal responsabile di produzione in accordo alle procedure esistenti.

Le analisi eseguite sul lotto di produzione sono quelle previste dalla Farmacopea Europea edizione corrente.

3.2.S.2.3. CONTROLLO DEI MATERIALI

L'unica materia prima utilizzata nel processo di produzione è Nitrato di Ammonio (NH₄NO₃)

(descrivere i materiali che si ritiene abbiano incidenza sulla qualità del prodotto)

3.2.S.2.4. CONTROLLO DI STEP CRITICI ED INTERMEDI

(descrivere per ogni fase intermedia sopraindicata i controlli critici che ritenga abbiano incidenza sulla qualità del prodotto)

3.2.S.2.5. PROCESSO DI CONVALIDA E/O DI VALUTAZIONE

(descrivere i metodi ed i parametri utilizzati nella convalida del processo di fabbricazione – è necessario allegare piano di convalida e sintesi dei report dei risultati ottenuti)

3.2.S.2.6. SVILUPPO DEL PROCESSO DI FABBRICAZIONE

Non applicabile in quanto il processo è invariato da decine di anni.

3.2.S.3. CARATTERIZZAZIONE

3.2.S.3.1. DELUCIDAZIONI SULLA STRUTTURA ED ALTRE CARATTERISTICHE

L'azoto protossido è un composto chimico la cui presenza viene confermata da analizzatore ad infrarosso; tale metodo viene descritto nella Farmacopea Europea edizione corrente come test da utilizzare per la determinazione della sostanza.

3.2.S.3.2. IMPUREZZE

Le impurezze prese in considerazione sono quelle indicate nella Farmacopea Europea edizione corrente. Le analisi di controllo sono effettuate seguendo quanto stabilito nella Monografia n° 0416 della Farmacopea Europea edizione corrente per l'azoto protossido.

Impurezza	Specifica ppm
CO ₂	≤ 300
CO	≤ 5
NO + NO ₂	≤ 2
H ₂ O	≤67

3.2.S.4. CONTROLLO DELLA SOSTANZA ATTIVA

3.2.S.4.1. SPECIFICHE

L'azoto protossido prodotto risulta conforme alle specifiche della Monografia del protossido di azoto presente nella Farmacopea Europea edizione corrente.

Le specifiche del protossido di azoto nella Farmacopea Europea edizione corrente, monografia n° 0416 sono:

Aspetto	Gas incolore
Solubilità	1 vol di gas in 1,5 vol di acqua a 20°C- 101 KPa
Titolo	≥ 98%
CO₂	≤ 300 ppm
CO	≤ 5 ppm
NO + NO₂	≤ 2 ppm
H₂O	≤ 67 ppm

I metodi usati sono conformi alla Farmacopea Europea edizione corrente.

3.2.S.4.2. PROCEDURE ANALITICHE

I metodi di analisi, come da Farmacopea Europea edizione corrente, sono di seguito riportati:

specificata	limite	metodo
Titolo	98%	infrarosso
CO ₂	300 ppm	Gascromatografico
CO	5 ppm	Gascromatografico
NO + NO ₂	2 ppm	Chemiluminescenza
H ₂ O	67 ppm	Elettrolitico

(se vengono utilizzati metodi analitici alternativi, precisare i processi di convalida cui sono stati sottoposti)

3.2.S.4.3. CONVALIDA DELLE PROCEDURE ANALITICHE

I metodi analitici utilizzati sono quelli definiti dalla Farmacopea Europea edizione corrente, pertanto non necessitano di convalida.

(convalidare comunque i relativi processi analitici tramite protocolli IQ, OQ, PQ)

3.2.S.4.4. ANALISI DEL LOTTO

Vengono allegate le copie dei certificati di analisi di 3 lotti per ciascun sito produttivo.

3.2.S.4.5. GIUSTIFICAZIONI DELLE SPECIFICHE

L'azoto protossido liquefatto prodotto è analizzato in conformità alle specifiche e alle metodiche descritte nella Farmacopea Europea edizione corrente.

3.2.S.5. STANDARD DI RIFERIMENTO O MATERIALI

Gli standard di riferimento sono descritti nella Farmacopea Europea edizione corrente.

(precisare la composizione dei propri standard di riferimento, allegando esempi di certificati di analisi degli stessi)

Si allegano i certificati degli standard di riferimento utilizzati.

3.2.S.6. SISTEMA DI CHIUSURA DEL CONTENITORE

(descrivere i serbatoi nei quali è stoccata la sostanza attiva e i relativi sistemi di chiusura, specificando i materiali, le capacità e le normative di riferimento)

3.2.S.7. STABILITÀ

3.2.S.7.1. SOMMARIO SULLA STABILITÀ E CONCLUSIONI

L'azoto protossido è una molecola molto semplice e nei diversi decenni in cui è stato utilizzato, non ha mai manifestato problematiche relative all'instabilità. Si può pertanto considerare un gas stabile nelle normali condizioni di manipolazione ed uso.

Secondo la "Note for Guidance on Medicinal Gases: Pharmaceutical Documentation CPMP/QWP/1719/00", in caso di gas molto stabili, che sono di uso ben consolidato, sono sufficienti dati bibliografici per dimostrarne la stabilità.

A conferma di quanto sopra detto, dalla letteratura esistente si ricavano le seguenti indicazioni:

- 1) ADR
- 2) Enciclopedie de Gaz – Elsevier/Air Liquide
- 3) Gas Data Book - Matheson

1) ADR

Tutti i trasporti dei gas in pressione nell'ambito della Comunità Europea devono rispettare le indicazioni dell'ADR. In particolare il protossido di azoto è classificato nella classe 2, conseguentemente i contenitori ed i sistemi di chiusura devono essere conformi alle indicazioni dell'ADR.

Nell'ADR a proposito della stabilità si afferma che i Gas Instabili non possono essere trasportati se prima non sono resi stabilizzati.

Tutti i gas stabilizzati devono essere identificati nel loro "proper shipping name" che deve essere inserito sulla confezione e sui documenti di trasporto (p.e. "Vinyl Methyl Ether, Stabilised").

L'azoto protossido non è considerato un gas instabile ; non appartiene a questa categoria di prodotti instabili. Il proprio "shipping name" è "Nitrous Oxide" senza altre indicazioni.

2) – 3) Gas Data Book- Matheson / Enciclopedie des Gaz- Elsevier Air Liquide

L'azoto protossido è un prodotto molto stabile nelle condizioni di utilizzo: è un gas medicinale di uso ben consolidato.

Le condizioni di stoccaggio, di trasporto e di manipolazione e di utilizzo rappresentano condizioni di grande stabilità del prodotto:

TABELLA delle normali condizioni di uso

Temperatura (°C)	-70°	-50°	0°	15°	30°
Pressione (bar)	3	6	30	45	60

Il protossido di azoto si decompone spontaneamente a circa 600°C, anche se può iniziare la sua decomposizione a circa 300°C in presenza di catalizzatori. La decomposizione lo rende un gas comburente in quanto libera Ossigeno dalla propria molecola.

Tali condizioni (300°-600°C) non sono compatibili con le condizioni di manipolazione e d'uso del prodotto.

In ogni caso, sono stati effettuati test di stabilità sottoponendo due campioni di Azoto protossido analizzando secondo le indicazioni di Farmacopea Europea (titolo e impurezze) in un arco di tempo di sei mesi.

I risultati di tali test saranno disponibili presso il sito produttivo.

Pertanto, si propone una durata massima di conservazione di 5 anni.

(specificare che il serbatoio in pressione evita ogni possibile inquinamento del prodotto e chiarire che il prodotto ivi contenuto è sotto continuo controllo)

3.2.S.7.2. PROTOCOLLO DI APPROVAZIONE DELLA STABILITÀ

Non applicabile in quanto non è prevista una scadenza della stabilità.

3.2.S.7.3. DATI SULLA STABILITÀ

Non applicabile in quanto sulla base delle considerazioni fatte risulta giustificato non presentare studi di stabilità per l'azoto protossido, così come indicato nella Linea Guida dell'EMA sui Gas Medicinali CPMP/QWP/1719/00.

3.2.P. GAS MEDICINALE LIQUEFATTO IN CONTENITORI CRIOGENICI FISSI

3.2.P.1. DESCRIZIONE E COMPOSIZIONE DEL MEDICINALE

Il prodotto finito azoto protossido al 100% sotto forma di liquido in contenitori criogenici di varia capacità.

Caratteristiche organolettiche	Liquido azzurrognolo, gas incolore
Peso Molecolare	g/mole 44.01
Temperatura di fusione	-91 °C
Temperatura di ebollizione	-88,5 °C
Temperatura critica	36,4 °C
Densità del liquido (1,013 bar e T ebollizione)	1,22 Kg/m ³
Pressione critica	72,45 bar
Solubilità in acqua (1,013 bar e 0°C)	1vol di gas/1,5vol di acqua a 20°C e 101 KPa
Fattore di conversione m³ gas/kg (1,013 bar e 15°C)	0,534

Fonte: Gas Encyclopaedia, Air Liquide - Ed. Elsevier

Le caratteristiche del prodotto finito coincidono con quelle della sostanza attiva indicate nel modulo 3.2.S.

Contenitori

(inserire una descrizione generica dei contenitori fissi utilizzati)

Nella sezione 3.2.P.7 si forniscono maggiori dettagli sui contenitori impiegati.

3.2.P.2. SVILUPPO FARMACEUTICO

3.2.P.2.1. COMPONENTI DEL MEDICINALE

3.2.P.2.1.1. Sostanza attiva

La sostanza attiva è azoto protossido al 100%.

Non essendo previsto l'uso di eccipienti non esistono problemi legati all'interazione tra il principio attivo e gli stessi.

3.2.P.2.1.2. Eccipienti

Non applicabile, poiché il medicinale è costituito per il 100 % dalla sostanza attiva.

3.2.P.2.2. MEDICINALE

3.2.P.2.2.1. Sviluppo della formulazione

La formulazione del medicinale non ha subito nel tempo alcuna modifica in quanto trattasi di azoto protossido al 100%.

3.2.P.2.2.2. Sovradosaggio

Non applicabile al prodotto, essendo sempre dosato al 100%, indipendentemente dalla confezione.

3.2.P.2.2.3. Proprietà chimico fisiche e biologiche

Le proprietà chimico fisiche e biologiche non subiscono nel tempo alcuna modifica.

Caratteristiche organolettiche	Liquido azzurrognolo, gas incolore
Peso Molecolare	g/mole 44.01
Temperatura di fusione	-91 °C
Temperatura di ebollizione	-88,5 °C
Temperatura critica	36,4 °C
Densità del liquido (1,013 bar e T ebollizione)	1,22 Kg/m ³
Pressione critica	72,45 bar
Solubilità in acqua (1,013 bar e 0°C)	1vol di gas/1,5vol di acqua a 20°C e 101 KPa
Fattore di conversione m³ gas/kg (1,013 bar e 15°C)	0,534

Fonte: Gas Encyclopaedia, Air Liquide - Ed. Elsevier

3.2.P.2.3. SVILUPPO DEL PROCESSO DI FABBRICAZIONE

(esporre la scelta e l'ottimizzazione del processo di fabbricazione – descritto in dettaglio al paragrafo 3.2.P.3.3 – con particolare riguardo ai processi di travaso e trasporto)

3.2.P.2.4. SISTEMA DI CHIUSURA DEL CONTENITORE

(descrivere i contenitori utilizzati per lo stoccaggio – serbatoi fissi – e per il trasporto del medicinale – cisterne – indicando anche i relativi sistemi di chiusura e i relativi vincoli normativi riportando le caratteristiche tecniche dei materiali utilizzati)

Nella sezione 3.2.P.7 si forniscono maggiori dettagli sui contenitori.

3.2.P.2.5. CARATTERISTICHE MICROBIOLOGICHE

L'ambiente ossidante, l'assenza di luce ed umidità, le condizioni di temperatura e la mancanza di sostanze nutritive consentono di affermare che non vi è compatibilità con l'esistenza di forme di vita nel prodotto finito.

3.2.P.2.6. COMPATIBILITÀ

Non applicabile dato che non esistono diluenti di ricostituzione e/o dispositivi di somministrazione fatto salvo i dispositivi medici di somministrazione.

3.2.P.3. PROCESSO DI FABBRICAZIONE DEL MEDICINALE FINITO

3.2.P.3.1. FABBRICANTI

(elencare gli impianti di produzione con ragione sociale e indirizzo del sito)

3.2.P.3.2. FORMULA DEI LOTTI

(indicare, per ciascun sito, la dimensione indicativa del lotto in chilogrammi di prodotto)

3.2.P.3.3. DESCRIZIONE DEL PROCESSO DI FABBRICAZIONE E DEI CONTROLLI CUI È SOGGETTO

Descrizione del processo di fabbricazione

(inserire la descrizione del processo produttivo includendo il travaso in cisterne e il travaso in serbatoi; potrà essere prodotto un diagramma di flusso che rappresenti le fasi principali del processo, gli step critici e i punti di controllo con i relativi parametri di processo)

(indicare brevemente la declassazione ad industriale del residuo delle consegne all'ospedale)

Controlli sul medicinale

(precisare per ciascuna fase sopra descritta i controlli che devono essere effettuati)

Descrizione del processo di travaso

(descrivere i sistemi e le procedure di travaso)

3.2.P.3.4. CONTROLLO DELLE FASI CRITICHE E DEI PRODOTTI INTERMEDI

(descrivere i controlli che vengono effettuati in corrispondenza delle fasi critiche – includendo il processo di travaso – indicate al paragrafo precedente)

3.2.P.3.5. CONVALIDA E/O VALUTAZIONE DEL PROCESSO

(descrivere le modalità e i risultati del processo di convalida degli step critici identificati nel paragrafo precedente)

3.2.P.4. CONTROLLO DEGLI ECCIPIENTI

Non applicabile dal momento che l'azoto protossido liquefatto non contiene eccipienti.

3.2.P.5. CONTROLLO DEL MEDICINALE

3.2.P.5.1. SPECIFICHE

Le specifiche dell'azoto protossido liquefatto sono definite dalla Monografia n° 0416 contenuta nella Farmacopea Europea edizione corrente. Di seguito si riporta una tabella riassuntiva.

Aspetto	Gas incolore
solubilità	1 vol di gas in 1,5 vol di acqua a 20°C- 101 KPa
titolo	≥ 98%
CO₂	≤ 300 ppm
CO	≤ 5 ppm
NO + NO₂	≤ 2 ppm
H₂O	≤ 67 ppm

3.2.P.5.2. PROCEDURE ANALITICHE

I metodi analitici utilizzati per l'analisi del prodotto sono quelli definiti dalla Monografia dell'azoto protossido contenuta nella Farmacopea Europea edizione corrente. Di seguito si riporta una tabella riassuntiva.

(indicare eventuali metodiche analitiche alternative)

specificata	limite	metodo
Titolo	98%	infrarosso
CO ₂	300 ppm	Gas-cromatografico
CO	5 ppm	Gas-cromatografico
NO + NO ₂	2 ppm	Chemiluminescenza
H ₂ O	67 ppm	Elettrolitico

(se vengono utilizzati metodi analitici alternativi, precisare i processi di convalida cui sono stati sottoposti)

3.2.P.5.3. CONVALIDA DELLE PROCEDURE ANALITICHE

I metodi analitici utilizzati sono quelle definite dalla Farmacopea Europea edizione corrente, pertanto non necessitano di convalida.

(convalidare comunque i relativi processi analitici tramite protocolli IQ, OQ, PQ)

3.2.P.5.4. ANALISI DEI LOTTI

Le analisi dei lotti sono effettuate secondo quanto richiesto dalla Farmacopea Europea edizione corrente. Nel caso dei serbatoi di stoccaggio presso le officine di produzione le analisi vengono condotte in modo continuo o discontinuo.

I serbatoi criogenici presso i clienti, invece, sono sottoposti annualmente ad analisi completa secondo Farmacopea Europea edizione corrente (GMP, Annex VI).

In allegato si riportano i certificati analitici di 3 lotti per ciascun sito produttivo.

3.2.P.5.5. CARATTERIZZAZIONE DELLE IMPUREZZE

Le impurezze da caratterizzare sono unicamente quelle descritte nella monografia azoto protossido della Farmacopea Europea edizione corrente, i cui limiti e le metodiche analitiche sono descritte ai paragrafi 3.2.P.5.1 e 3.2.P.5.2.

3.2.P.5.6. GIUSTIFICAZIONE DELLE SPECIFICHE

Le specifiche del prodotto sono quelle definite dalla monografia azoto protossido della Farmacopea Europea edizione corrente.

3.2.P.6. STANDARD O MATERIALI DI RIFERIMENTO

Gli standard di riferimento sono descritti nella Farmacopea Europea edizione corrente.

(precisare la composizione dei propri standard di riferimento, allegando esempi di certificati di analisi degli stessi)

Si allegano i certificati degli standard di riferimento utilizzati,

specificata	limite	metodo	Standard di riferimento
Titolo	98%	Infrarosso	
CO ₂	300 ppm	Gas-cromatografico	
CO	5 ppm	Gas-cromatografico	
NO + NO ₂	2 ppm	Chemiluminescenza	
H ₂ O	67 ppm	Elettrolitico	

3.2.P.7. SISTEMA DI CHIUSURA DEL CONTENITORE

Descrizione

(specificare le norme di riferimento e i controlli effettuati sui contenitori con le relative eventuali azioni conseguenti come da procedura aziendale)

Sistema di chiusura

(descrivere i sistemi di chiusura utilizzati per i contenitori sotto riportati)

Serbatoi di stoccaggio presso i siti di produzione

(descrivere il serbatoio, specificando i materiali, le capacità e le normative di riferimento)

Serbatoi criogenici presso le strutture sanitarie

(descrivere i serbatoi installati presso la clientela specificando i materiali, le capacità e le normative di riferimento)

Cisterna mobile per il trasporto

(descrivere la cisterna utilizzata per il trasporto specificando i materiali, le capacità e le normative di riferimento)

3.2.P.8. STABILITÀ DEL MEDICINALE

3.2.P.8.1. SOMMARIO SULLA STABILITÀ E CONCLUSIONI

L'azoto protossido è una molecola molto semplice e nei diversi decenni in cui è stato utilizzato, non ha mai manifestato problematiche relative all'instabilità. Si può pertanto considerare un gas stabile nelle normali condizioni di manipolazione ed uso.

Secondo la "Note for Guidance on Medicinal Gases: Pharmaceutical Documentation CPMP/QWP/1719/00", in caso di gas molto stabili, che sono di uso ben consolidato, sono sufficienti dati bibliografici per dimostrarne la stabilità.

A conferma di quanto sopra detto, dalla letteratura esistente si ricavano le seguenti indicazioni:

- 1) ADR
- 2) Enciclopedia de Gaz – Elsevier/Air Liquide
- 3) Gas Data Book - Matheson

1) ADR

Tutti i trasporti dei gas in pressione nell'ambito della Comunità Europea devono rispettare le indicazioni dell'ADR. In particolare il protossido di azoto è classificato nella classe 2, conseguentemente i contenitori ed i sistemi di chiusura devono essere conformi alle indicazioni dell'ADR.

Nell'ADR a proposito della stabilità si afferma che i Gas Instabili non possono essere trasportati se prima non sono resi stabilizzati.

Tutti i gas stabilizzati devono essere identificati nel loro "proper shipping name" che deve essere inserito sulla confezione e sui documenti di trasporto (p.e. "Vinyl Methyl Ether, Stabilised").

L'azoto protossido non è considerato un gas instabile; non appartiene a questa categoria di prodotti instabili. Il suo "shipping name" è "Nitrous Oxide" senza altre indicazioni.

2) – 3) Gas Data Book- Matheson / Encyclopédie des Gaz- Elsevier Air Liquide

L'azoto protossido è un prodotto molto stabile nelle condizioni di utilizzo: è un gas medicinale di uso ben consolidato.

Le condizioni di stoccaggio, di trasporto e di manipolazione e di utilizzo rappresentano condizioni di grande stabilità del prodotto:

TABELLA delle normali condizioni di uso

Temperatura (°C)	-70°	-50°	0°	15°	30°
Pressione (bar)	3	6	30	45	60

Il protossido di azoto si decompone spontaneamente a circa 600°C, anche se può iniziare la sua decomposizione a circa 300°C in presenza di catalizzatori. La decomposizione lo rende un gas comburente in quanto libera Ossigeno dalla propria molecola.

Tali condizioni (300°-600°C) non sono compatibili con le condizioni di manipolazione e d'uso del prodotto.

In ogni caso, sono stati effettuati test di stabilità sottoponendo due campioni di Azoto protossido analizzando secondo le indicazioni di Farmacopea Europea (titolo e impurezze) in un arco di tempo di sei mesi.

I risultati di tali test saranno disponibili presso il sito produttivo.

Recipiente primario	Recipiente criogenico
Periodo massimo di immagazzinamento	3 mesi

(riportare il tempo stimato per il periodo di immagazzinamento del prodotto bulk)

(specificare che il serbatoio in pressione evita ogni possibile inquinamento del prodotto e chiarire che il prodotto ivi contenuto è sotto continuo controllo)

3.2.P.8.2. PROTOCOLLI DI APPROVAZIONE DELLA STABILITÀ

Non applicabile in quanto non è prevista una scadenza della stabilità.

3.2.P.8.3. DATI DI STABILITÀ

Non applicabile in quanto sulla base delle considerazioni fatte risulta giustificato non presentare studi di stabilità per il protossido di azoto liquefatto prodotto, così come indicato nella Linea Guida dell'EMA sui Gas Medicinali CPMP/QWP/1719/00.

3.2.P. GAS MEDICINALE LIQUEFATTO IN BOMBOLE/PACCHI BOMBOLE

3.2.P.1. DESCRIZIONE E COMPOSIZIONE DEL MEDICINALE

Descrizione del Prodotto finito

Il prodotto finito è azoto protossido al 100% sotto forma di gas liquefatto alla pressione di circa 50 bar alla temperatura di 15 °C, in bombole o pacchi bombole, di varia capacità.

Caratteristiche organolettiche	Liquido azzurrognolo, gas incolore
Peso Molecolare	g/mole 44.01
Temperatura di fusione	-91 °C
Temperatura di ebollizione	-88,5 °C
Temperatura critica	36,4 °C
Densità del liquido (1,013 bar e T ebollizione)	1,22 Kg/m ³
Pressione critica	72,45 bar
Solubilità in acqua (1,013 bar e 0°C)	1vol di gas/1,5vol di acqua a 20°C e 101 KPa
Fattore di conversione m³ gas/kg (1,013 bar e 15°C)	0,534

Fonte: Gas Encyclopaedia, Air Liquide - Ed. Elsevier

Le caratteristiche del prodotto finito coincidono con quelle della sostanza attiva indicate nella parte 3.2.S.

Contenitori

Il gas medicinale azoto protossido è confezionato in bombole o pacchi bombola di diversa capacità (in acciaio o in lega di alluminio).

La quantità di prodotto contenuta è definita dal “grado di riempimento” pari a 0.75 kg/litro

Le bombole e i pacchi bombole sono corredate di valvola per consentire l'erogazione del prodotto.

(inserire una descrizione generica dei contenitori fissi utilizzati)

Nella sezione 3.2.P.7 si forniscono maggiori dettagli sui sistemi di chiusura e sulle bombole e sui pacchi bombole utilizzati.

3.2.P.2. SVILUPPO FARMACEUTICO

3.2.P.2.1. COMPONENTI DEL MEDICINALE

3.2.P.2.1.1. Sostanza attiva

La sostanza attiva è azoto protossido al 100%.

Non essendo previsto l'uso di eccipienti non esistono problemi legati all'interazione tra il principio attivo e gli stessi.

3.2.P.2.1.2. Eccipienti

Non applicabile, poiché il medicinale è costituito per il 100 % dalla sostanza attiva.

3.2.P.2.2. MEDICINALE

3.2.P.2.2.1. Sviluppo della formulazione

La formulazione del medicinale non ha subito nel tempo alcuna modifica in quanto trattasi di azoto protossido al 100%.

3.2.P.2.2.2. Sovradosaggio

Non applicabile al prodotto, essendo sempre dosato al 100%, indipendentemente dalla confezione.

3.2.P.2.2.3. Proprietà chimico fisiche e biologiche

Le proprietà chimico fisiche e biologiche non hanno subito nel tempo alcuna modifica.

Caratteristiche organolettiche	Liquido azzurrognolo, gas incolore
Peso Molecolare	g/mole 44.01
Temperatura di fusione	-91 °C
Temperatura di ebollizione	-88,5 °C
Temperatura critica	36,4 °C
Densità del liquido (1,013 bar e T ebollizione)	1,22 Kg/m ³
Pressione critica	72,45 bar
Solubilità in acqua (1,013 bar e 0°C)	1vol di gas/1,5vol di acqua a 20°C e 101 KPa
Fattore di conversione m³ gas/kg (1,013 bar e 15°C)	0,534

Fonte: Gas Encyclopaedia, Air Liquide - Ed. Elsevier

3.2.P.2.3. SVILUPPO DEL PROCESSO DI FABBRICAZIONE

Il processo di fabbricazione nelle sue linee generali non ha subito sviluppi trattandosi di un processo fisico di immissione e compressione di gas liquefatto in contenitori idonei. Sono stati invece migliorati e ottimizzati i sistemi di controllo del processo.

(descrivere in sintesi i metodi attuati per l'ottimizzazione nel tempo dei processi di riempimento con particolare riguardo per i suoi aspetti critici)

3.2.P.2.4. SISTEMA DI CHIUSURA DEL CONTENITORE

I sistemi di chiusura dei contenitori (bombole o pacchi bombole) hanno subito nel tempo uno sviluppo legato alla evoluzione tecnica e legislativa finalizzata principalmente a garantire la sicurezza degli operatori e degli utilizzatori del prodotto. Le caratteristiche dei sistemi di chiusura (materiali e caratteristiche costruttive) sono regolati da precise norme tecniche di riferimento in vigore.

Nella sezione 3.2.P.7 si forniscono maggiori dettagli sui contenitori.

3.2.P.2.5. CARATTERISTICHE MICROBIOLOGICHE

L'ambiente ossidante, l'assenza di luce ed umidità e la mancanza di sostanze nutritive consentono di affermare che non vi è compatibilità con l'esistenza di forme di vita nel prodotto finito.

3.2.P.2.6. COMPATIBILITÀ

Non applicabile dato che non esistono diluenti di ricostituzione e/o dispositivi di somministrazione fatto salvo i dispositivi medici di somministrazione.

3.2.P.3. PROCESSO DI FABBRICAZIONE DEL MEDICINALE FINITO

3.2.P.3.1. FABBRICANTI

L'azoto protossido, gas medicinale in bombole e pacchi è prodotto da:

(elencare gli impianti di produzione con ragione sociale e indirizzo del sito)

3.2.P.3.2. FORMULA DEI LOTTI

(indicare, per ciascun sito, la dimensione indicativa del lotto in chilogrammi di prodotto per ogni sito produttivo)

3.2.P.3.3. DESCRIZIONE DEL PROCESSO DI FABBRICAZIONE E DEI CONTROLLI CUI È SOGGETTO

Descrizione del processo di fabbricazione

(inserire la descrizione del processo produttivo; potrà essere prodotto un diagramma di flusso che rappresenti le fasi principali del processo, gli step critici e i punti di controllo con i relativi parametri di processo)

Controlli sul medicinale

(precisare per ciascuna fase sopra descritta i controlli che devono essere effettuati)

3.2.P.3.4. CONTROLLO DELLE FASI CRITICHE E DEI PRODOTTI INTERMEDI

(descrivere i controlli che vengono effettuati in corrispondenza delle fasi critiche indicate al paragrafo precedente)

3.2.P.3.5. CONVALIDA E/O VALUTAZIONE DEL PROCESSO

(descrivere le modalità e i risultati del processo di convalida degli step critici identificati nel paragrafo precedente)

3.2.P.4. CONTROLLO DEGLI ECCIPIENTI

Non applicabile dal momento che l'azoto protossido non contiene eccipienti.

3.2.P.5. CONTROLLO DEL MEDICINALE

3.2.P.5.1. SPECIFICHE

Le specifiche dell'azoto protossido sono definite dalla Monografia numero 0416 contenuta nella Farmacopea Europea edizione corrente. Di seguito si riporta una tabella riassuntiva

Aspetto	Gas incolore
solubilità	1 vol di gas in 1,5 vol di acqua a 20°C- 101 KPa
titolo	≥ 98%
CO₂	≤ 300 ppm
CO	≤ 5 ppm
NO + NO₂	≤ 2 ppm
H₂O	≤ 67 ppm

3.2.P.5.2. PROCEDURE ANALITICHE

I metodi analitici utilizzati per l'analisi del prodotto sono quelli definiti dalla Monografia dell'azoto protossido contenuta nella Farmacopea Europea edizione corrente. Di seguito si riporta una tabella riassuntiva.

(indicare eventuali metodiche analitiche alternative)

specifica	limite	Metodo
Titolo	98%	Infrarosso
CO ₂	300 ppm	Gas-cromatografico
CO	5 ppm	Gas-cromatografico
NO + NO ₂	2 ppm	Chemiluminescenza

(se vengono utilizzati metodi analitici alternativi, precisare i processi di convalida cui sono stati sottoposti)

3.2.P.5.3. CONVALIDA DELLE PROCEDURE ANALITICHE

I metodi analitici utilizzati sono quelle definite dalla Farmacopea Europea edizione corrente, pertanto non necessitano di convalida.

(convalidare comunque i relativi processi analitici tramite protocolli IQ, OQ, PQ)

3.2.P.5.4. ANALISI DEI LOTTI

Le analisi dei lotti sono effettuate secondo quanto richiesto dalla Farmacopea Europea edizione corrente (GMP, Annex VI), tenendo conto delle indicazioni delle GMP. In ogni caso periodicamente (con periodicità almeno annuale), si effettuano analisi complete secondo le specifiche della Farmacopea Europea edizione corrente, su una bombola di un lotto di prodotto finito, di ogni sito di produzione.

In allegato si riportano i certificati analitici di 3 lotti per ciascun sito produttivo.

3.2.P.5.5. CARATTERIZZAZIONE DELLE IMPUREZZE

Le impurezze da caratterizzare sono unicamente quelle descritte nella monografia azoto protossido della Farmacopea Europea edizione corrente, i cui limiti e le metodiche analitiche sono descritte ai paragrafi 3.2.P.5.1 e 3.2.P.5.2.

3.2.P.5.6. GIUSTIFICAZIONE DELLE SPECIFICHE

Le specifiche del prodotto sono quelle definite dalla monografia azoto protossido della Farmacopea Europea edizione corrente.

3.2.P.6. STANDARD O MATERIALI DI RIFERIMENTO

Gli standard di riferimento sono descritti nella Farmacopea Europea edizione corrente.

(precisare la composizione dei propri standard di riferimento, allegando esempi di certificati di analisi degli stessi)

Si allegano i certificati degli standard di riferimento utilizzati.

3.2.P.7. SISTEMA DI CHIUSURA DEL CONTENITORE

Il gas medicinale liquefatto azoto protossido è confezionato in bombole o pacchi bombola di diversa capacità in cui è contenuto ad una pressione di circa 50 bar a 15 °C.

Descrizione Sistema di chiusura

I sistemi di chiusura delle bombole o dei pacchi bombole sono costituiti da valvole di intercettazione (VI o VP): consentono la chiusura/apertura della bombola o del pacco; le caratteristiche dei contenitori e delle valvole sono regolate da leggi e norme tecniche che definiscono le caratteristiche dei materiali, il dimensionamento, le caratterizzazioni che vi devono essere riportate (tramite punzonatura permanente o etichettatura mobile), le modalità e le tempistiche di revisione periodica (collaudo).

(descrivere i sistemi di chiusura utilizzati per i contenitori sotto riportati)

Bombole

(descrivere in maniera più dettagliata le bombole utilizzate e i sistemi di chiusura – valvole – specificando i materiali, le capacità e le normative di riferimento)

(segue esempio)

Materiale del contenitore	Tipo di valvola	Quantità di prodotto (kg)

3.2.P.8. STABILITÀ DEL MEDICINALE

3.2.P.8.1. SOMMARIO SULLA STABILITÀ E CONCLUSIONI

L'azoto protossido è una molecola molto semplice e nei diversi decenni in cui è stato utilizzato, non ha mai manifestato problematiche relative all'instabilità. Si può pertanto considerare un gas stabile nelle normali condizioni di manipolazione ed uso.

Secondo la "Note for Guidance on Medicinal Gases: Pharmaceutical Documentation CPMP/QWP/1719/00", in caso di gas molto stabili, che sono di uso ben consolidato, sono sufficienti dati bibliografici per dimostrarne la stabilità.

A conferma di quanto sopra detto, dalla letteratura esistente si ricavano le seguenti indicazioni:

- 1) ADR
- 2) Enciclopedia de Gaz – Elsevier/Air Liquide
- 3) Gas Data Book - Matheson

1) ADR

Tutti i trasporti dei gas in pressione nell'ambito della Comunità Europea devono rispettare le indicazioni dell'ADR. In particolare il protossido di azoto è classificato nella classe 2, conseguentemente i contenitori ed i sistemi di chiusura devono essere conformi alle indicazioni dell'ADR.

Nell'ADR a proposito della stabilità si afferma che i Gas Instabili non possono essere trasportati se prima non sono resi stabilizzati.

Tutti i gas stabilizzati devono essere identificati nel loro "proper shipping name" che deve essere inserito sulla confezione e sui documenti di trasporto (p.e. "Vinyl Methyl Ether, Stabilised").

L'azoto protossido non è considerato un gas instabile ; non appartiene a questa categoria di prodotti instabili. Il suo "shipping name" è "Nitrous Oxide" senza altre indicazioni.

2) – 3) Gas Data Book- Matheson / Encyclopédie des Gaz- Elsevier Air Liquide

L'azoto protossido è un prodotto molto stabile nelle condizioni di utilizzo: è un gas medicinale di uso ben consolidato.

Le condizioni di stoccaggio, di trasporto e di manipolazione e di utilizzo rappresentano condizioni di grande stabilità del prodotto:

TABELLA delle normali condizioni di uso

Temperatura (°C)	-70°	-50°	0°	15°	30°
Pressione (bar)	3	6	30	45	60

Il protossido di azoto si decompone spontaneamente a circa 600°C, anche se può iniziare la sua decomposizione a circa 300°C in presenza di catalizzatori. La decomposizione lo rende un gas comburente in quanto libera Ossigeno dalla propria molecola.

Tali condizioni (300°-600°C) non sono compatibili con le condizioni di manipolazione e d'uso del prodotto.

In ogni caso, sono stati effettuati test di stabilità sottoponendo due campioni di Azoto protossido analizzando secondo le indicazioni di Farmacopea Europea (titolo e impurezze) in un arco di tempo di sei mesi.

I risultati di tali test saranno disponibili presso il sito produttivo.

(riportare nella tabella successiva il valore stimato per il periodo di immagazzinamento del prodotto conservato in bombole)

Recipiente primario	Bombola o Pacco
Periodo massimo di immagazzinamento	5 anni

3.2.P.8.2. PROTOCOLLI DI APPROVAZIONE DELLA STABILITÀ

Non applicabile in quanto non è prevista una scadenza della stabilità.

3.2.P.8.3. DATI DI STABILITÀ

Non applicabile in quanto sulla base delle considerazioni fatte risulta giustificato non presentare studi di stabilità per il gas medicinale azoto protossido liquefatto in bombole, così come indicato nella Linea Guida dell'EMA sui Gas Medicinali CPMP/QWP/1719/00.