

# **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 CRIOGENICO IN CONTENITORI CRIOGENICI FISSI

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 CRIOGENICO IN CONTENITORI CRIOGENICI MOBILI (UNITÀ BASE)**

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.....	

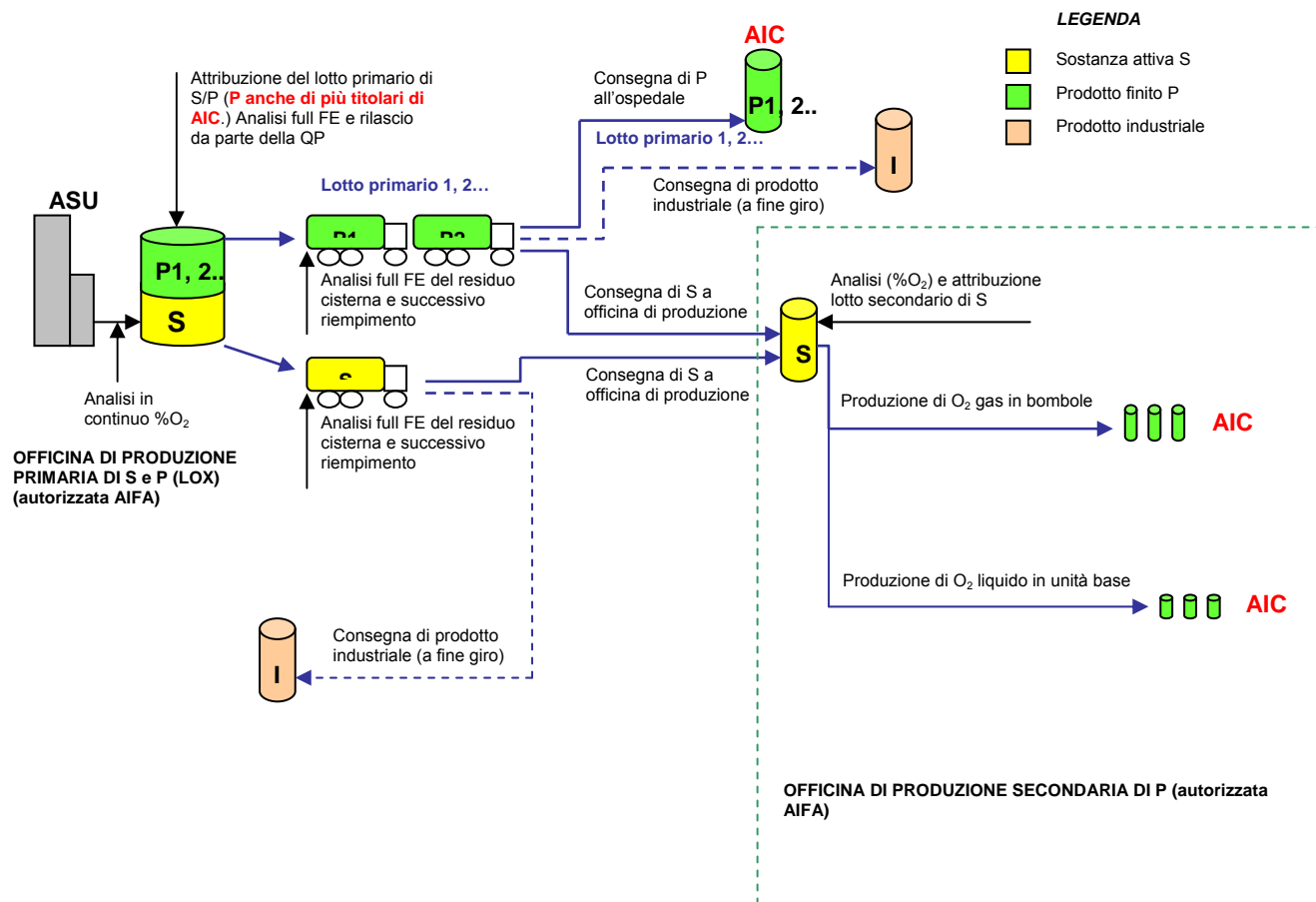
3.2.P.6 STANDARD O MATERIALI DI RIFERIMENTO.....	
3.2.P.7. SISTEMA DI CHIUSURA DEL CONTENITORE .....	
3.2.P.8. STABILITÀ DEL MEDICINALE.....	
3.2.P.8.1 SOMMARIO SULLA STABILITÀ E CONCLUSIONI .....	
3.2.P.8.2 PROTOCOLLI DI APPROVAZIONE DELLA STABILITÀ .....	
3.2.P.8.3 DATI DI STABILITÀ .....	

### **3.2.P. GAS MEDICINALE COMPRESSO**

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 e che anticipi il numero di parti 3.2.P di cui lo stesso si compone.



## 3.2.S. SOSTANZA ATTIVA

### 3.2.S.1. INFORMAZIONI GENERALI

#### 3.2.S.1.1. NOMENCLATURA

Denominazione comune internazionale raccomandata (INN): Oxygen

Nome della Farmacopea Europea edizione corrente: Oxygenium

Nome chimico: Ossigeno

Numero CAS: 7782-44-7

Numero CE del EINECS: 231-956-9

#### 3.2.S.1.2. STRUTTURA

La formula di struttura è: O=O

La formula molecolare dell'Ossigeno è O<sub>2</sub>

Massa molecolare relativa: 32,00 g/mol

#### 3.2.S.1.3. PROPRIETÀ GENERALI

<b>Caratteristiche organolettiche</b>	Liquido azzurrognolo, gas incolore, insapore e inodore
<b>Peso Molecolare</b>	32 g/mole
<b>Temperatura di fusione</b>	- 219 ° C
<b>Temperatura di ebollizione</b>	- 183° C
<b>Temperatura critica</b>	- 118,6° C
<b>Densità del liquido (1,013 bar e T ebollizione)</b>	1141 Kg/m <sup>3</sup>
<b>Pressione critica</b>	50,43 bar
<b>Solubilità in acqua (1,013 bar e 0°C)</b>	0,0489 vol/vol
<b>Concentrazione nell'aria</b>	20,94 vol %
<b>Fattore di conversione m<sup>3</sup> gas/litro (0,981 bar e 15°C):</b>	0,871
<b>Fattore di conversione m<sup>3</sup> gas/kg (0,981 bar e 15°C):</b>	0,763

### 3.2.S.2. FABBRICAZIONE

#### 3.2.S.2.1. FABBRICANTI

*(elencare gli impianti di produzione ASU 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

L'O<sub>2</sub> è prodotto da una separazione fisica dei componenti dell'aria usando la tecnica della distillazione frazionata.

La composizione percentuale in volume dell'aria secca è:

N<sub>2</sub> 78,09%

O<sub>2</sub> 20,94%

Ar 0,93%

CO<sub>2</sub> 0,03%

Oltre a tracce di gas rari come idrogeno, neon, elio, krypton e xenon (Fonte: Gas Encyclopaedia, Air Liquide - Ed. Elsevier). L'aria ambiente contiene una percentuale variabile di vapore acqueo.

L'intero processo avviene in un sistema chiuso e si compone delle seguenti fasi:

1. Filtrazione dell'aria.
2. Compressione dell'aria.
3. Purificazione dell'aria (essiccamento e decarbonatazione).
4. Raffreddamento dell'aria fino alla temperatura di liquefazione.
5. Separazione dell'O<sub>2</sub> liquido per distillazione frazionata dell'aria.
6. Stoccaggio dell'ossigeno liquido.

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

### Controlli di processo

*(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 l'aria atmosferica.

*(descrivere i materiali che si ritiene abbiano incidenza sulla qualità del prodotto, quali ad esempio i setacci molecolari e i filtri)*

Per consentire all'impianto di lavorare in condizioni stabili l'aria viene prepurificata in unità (setacci molecolari) e all'uscita si controlla il tenore di CO<sub>2</sub> quale indicatore dell'efficienza del processo.

### 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, quali ad esempio umidità, anidride carbonica e titolo dell'ossigeno)*

### 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'ossigeno è un elemento chimico la cui presenza viene confermata dal test con analizzatore paramagnetico; 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 numero 0417 della Farmacopea Europea edizione corrente per l'Ossigeno.

<b>Impurezza</b>	<b>Specifica</b>
Diossido di Carbonio	≤ 300 ppm V/V
Monossido di Carbonio	≤ 5 ppm V/V
Acqua	≤ 67 ppm V/V

### 3.2.S.4. CONTROLLO DELLA SOSTANZA ATTIVA

#### 3.2.S.4.1. SPECIFICHE

L'Ossigeno prodotto risulta conforme alle specifiche della Monografia dell'Ossigeno presente nella Farmacopea Europea edizione corrente.

Le specifiche dell'ossigeno nella Farmacopea Europea edizione corrente, monografia 0417 sono:

<b>Aspetto</b>	Gas incolore, inodore
<b>Solubilità in acqua a 20°C e 101 kPa</b>	1/32 V/V
<b>Identificazione</b>	Secondo Ph. Eur.
<b>Contenuto di Ossigeno</b>	≥ 99,5% V/V
<b>Diossido di Carbonio</b>	≤ 300 ppm V/V
<b>Monossido di Carbonio</b>	≤ 5 ppm V/V
<b>Acqua</b>	≤ 67 ppm V/V

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:



<b>specifica</b>	<b>limite</b>	<b>metodo</b>
Contenuto di Ossigeno	≥ 99,5% V/V	paramagnetico
Diossido di Carbonio	≤ 300 ppm V/V	infrarosso
Monossido di Carbonio	≤ 5 ppm V/V	infrarosso
Acqua	≤ 67 ppm V/V	igrometro 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'ossigeno liquido 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

Secondo la "Note for Guidance on Medicinal Gases: Pharmaceutical Documentation CPMP/QWP/1719/00" edizione corrente, si considera che l'Ossigeno non possieda, in senso stretto

una data di scadenza. Si può infatti ritenere che la molecola sia stabile in natura e alle condizioni di esercizio. Pertanto, si propone una validità 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'ossigeno liquido prodotto, così come indicato nella Linea Guida dell'EMA sui Gas Medicinali CPMP/QWP/1719/00.

## 3.2.P. GAS MEDICINALE CRIOGENICO IN CONTENITORI CRIOGENICI FISSI

### 3.2.P.1. DESCRIZIONE E COMPOSIZIONE DEL MEDICINALE

Il prodotto finito è ossigeno al 100% sotto forma di liquido in contenitori criogenici fissi di varia capacità.

<b>Caratteristiche organolettiche</b>	Liquido azzurrognolo, gas incolore, insapore e inodore
<b>Peso Molecolare</b>	32 g/mole
<b>Temperatura di fusione</b>	- 219 ° C
<b>Temperatura di ebollizione</b>	- 183° C
<b>Temperatura critica</b>	- 118,6° C
<b>Densità del liquido (1,013 bar e T ebollizione)</b>	1141 Kg/m <sup>3</sup>
<b>Pressione critica</b>	50,43 bar
<b>Solubilità in acqua (a 20°C e 101 kPa)</b>	1/32 vol/vol
<b>Concentrazione nell'aria</b>	20,94 vol %
<b>Fattore di conversione m<sup>3</sup> gas/litro (0,981 bar e 15°C)</b>	0,871
<b>Fattore di conversione m<sup>3</sup> gas/kg (0,981 bar e 15°C)</b>	0,763

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 ossigeno 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 Ossigeno 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.

<b>Caratteristiche organolettiche</b>	Liquido azzurrognolo, gas incolore, insapore e inodore
<b>Peso Molecolare</b>	32 g/mole
<b>Temperatura di fusione</b>	- 219 ° C
<b>Temperatura di ebollizione</b>	- 183° C
<b>Temperatura critica</b>	- 118,6° C
<b>Densità del liquido (1,013 bar e T ebollizione)</b>	1141 Kg/m <sup>3</sup>
<b>Pressione critica</b>	50,43 bar
<b>Solubilità in acqua (1,013 bar e 0°C)</b>	0,0489 vol/vol
<b>Concentrazione nell'aria</b>	20,94 vol %
<b>Fattore di conversione m<sup>3</sup> gas/litro (0,981 bar e 15°C)</b>	0,871
<b>Fattore di conversione m<sup>3</sup> gas/kg (0,981 bar e 15°C)</b>	0,763

### 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 fortemente 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 utilizzati nell'ossigeno terapia.

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

### 3.2.P.3.1. FABBRICANTI

*(elencare gli impianti di produzione ASU 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 metri cubi di gas)*

### 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 fissi; 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'ossigeno liquido non contiene eccipienti.

### 3.2.P.5. CONTROLLO DEL MEDICINALE

#### 3.2.P.5.1. SPECIFICHE

Le specifiche dell'ossigeno liquido sono definite dalla Monografia numero 0417 dell'Ossigeno contenuta nella Farmacopea Europea edizione corrente. Di seguito si riporta una tabella riassuntiva.

<b>Aspetto</b>	Liquido azzurrognolo, gas incolore, insapore e inodore
<b>Solubilità in acqua a 20°C e 101 kPa</b>	1/32 V/V
<b>Identificazione</b>	Secondo Ph. Eur.
<b>Contenuto di Ossigeno</b>	≥ 99,5% V/V
<b>Diossido di Carbonio</b>	≤ 300 ppm V/V
<b>Monossido di Carbonio</b>	≤ 5 ppm V/V
<b>Acqua</b>	≤ 67 ppm V/V

#### 3.2.P.5.2. PROCEDURE ANALITICHE

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

*(indicare eventuali metodiche analitiche alternative)*

<b>specificata</b>	<b>limite</b>	<b>metodo</b>
Contenuto di Ossigeno	≥ 99,5% V/V	paramagnetico
Diossido di Carbonio	≤ 300 ppm V/V	infrarosso
Monossido di Carbonio	≤ 5 ppm V/V	infrarosso
Acqua	≤ 67 ppm V/V	igrometro 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 ASU le analisi vengono condotte in modo continuo o discontinuo.

I serbatoi fissi 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 Ossigeno 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 Ossigeno 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

### 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 fissi 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

Secondo la “Note for Guidance on Medicinal Gases: Pharmaceutical Documentation CPMP/QWP/1719/00” edizione corrente, si considera che l’Ossigeno non possieda, in senso stretto una data di scadenza. Si può infatti ritenere che la molecola sia stabile in natura e alle condizioni di esercizio. Pertanto, si propone una validità di 5 anni

<b>Recipiente primario</b>	Recipiente criogenico fisso
<b>Periodo di immagazzinamento</b>	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 l’ossigeno liquido prodotto, così come indicato nella Linea Guida dell’EMA sui Gas Medicinali CPMP/QWP/1719/00.

## 3.2.P. GAS MEDICINALE CRIOGENICO IN CONTENITORI CRIOGENICI MOBILI (UNITÀ BASE)

### 3.2.P.1. DESCRIZIONE E COMPOSIZIONE DEL MEDICINALE

Il prodotto finito è ossigeno al 100% sotto forma di liquido in contenitori criogenici mobili, detti anche e di seguito denominati Unità Base (UB), generalmente utilizzati da pazienti in Ossigenoterapia presso il proprio domicilio.

<b>Caratteristiche organolettiche</b>	Liquido azzurrognolo, gas incolore, insapore e inodore
<b>Peso Molecolare</b>	32 g/mole
<b>Temperatura di fusione</b>	- 219 ° C
<b>Temperatura di ebollizione</b>	- 183° C
<b>Temperatura critica</b>	- 118,6° C
<b>Densità del liquido (1,013 bar e T ebollizione)</b>	1141 Kg/m <sup>3</sup>
<b>Pressione critica</b>	50,43 bar
<b>Solubilità in acqua a 20°C e 101 kPa</b>	1/32 vol/vol
<b>Concentrazione nell'aria</b>	20,94 vol %
<b>Fattore di conversione m<sup>3</sup> gas/litro (0,981 bar e 15°C)</b>	0,871
<b>Fattore di conversione m<sup>3</sup> gas/kg (0,981 bar e 15°C)</b>	0,763

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

#### Contenitori

Il gas medicinale ossigeno liquido è confezionato in unità base di diversa capacità (in acciaio inox). Le unità base sono corredate di sistemi di chiusura 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 unità base utilizzate.

### 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 ossigeno 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 Ossigeno 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 fisico-chimiche e biologiche

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

<b>Caratteristiche organolettiche</b>	Liquido azzurrognolo, gas incolore, insapore e inodore
<b>Peso Molecolare</b>	32 g/mole
<b>Temperatura di fusione</b>	- 219 ° C
<b>Temperatura di ebollizione</b>	- 183° C
<b>Temperatura critica</b>	- 118,6° C
<b>Densità del liquido (1,013 bar e T ebollizione)</b>	1141 Kg/m <sup>3</sup>
<b>Pressione critica</b>	50,43 bar
<b>Solubilità in acqua a 20°C e 101 kPa</b>	1/32 vol/vol
<b>Concentrazione nell'aria</b>	20,94 vol %
<b>Fattore di conversione m<sup>3</sup> gas/litro (0,981 bar e 15°C)</b>	0,871
<b>Fattore di conversione m<sup>3</sup> gas/kg (0,981 bar e 15°C)</b>	0,763

### 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 per i suoi aspetti critici)*

### 3.2.P.2.4. SISTEMA DI CHIUSURA DEL CONTENITORE

I sistemi di chiusura dei contenitori criogenici mobili UB 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 (gas per inalazione ossigeno). 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 fortemente 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 si applica dato che non esistono diluenti di ricostituzione e/o dispositivi di somministrazione fatto salvo i dispositivi utilizzati nell'ossigeno terapia.

## 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 metri cubi di gas per ogni sito produttivo)*

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

*(descrivere il proprio processo di produzione del gas medicinale ossigeno liquido in unità base; potrà essere incluso un diagramma di flusso che rappresenti i passaggi principali del processo, le fasi critiche e i punti di controllo)*

### 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'ossigeno liquido non contiene eccipienti.

## 3.2.P.5. CONTROLLO DEL MEDICINALE

### 3.2.P.5.1. SPECIFICHE

Le specifiche dell'ossigeno liquido sono definite dalla Monografia numero 0417 dell'Ossigeno contenuta nella Farmacopea Europea edizione corrente. Di seguito si riporta una tabella riassuntiva

<b>Aspetto</b>	Liquido azzurrognolo, gas incolore, insapore e inodore
<b>Solubilità in acqua a 20°C e 101 kPa</b>	1/32 V/V
<b>Identificazione</b>	Secondo Ph. Eur.
<b>Contenuto di Ossigeno</b>	≥ 99,5% V/V
<b>Diossido di Carbonio</b>	≤ 300 ppm V/V
<b>Monossido di Carbonio</b>	≤ 5 ppm V/V
<b>Acqua</b>	≤ 67 ppm V/V

### 3.2.P.5.2. PROCEDURE ANALITICHE

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

*(indicare eventuali metodiche analitiche alternative)*

<b>specifica</b>	<b>limite</b>	<b>metodo</b>
Contenuto di Ossigeno	≥ 99,5% V/V	paramagnetico
Diossido di Carbonio	≤ 300 ppm V/V	infrarosso
Monossido di Carbonio	≤ 5 ppm V/V	infrarosso
Acqua	≤ 67 ppm V/V	igrometro 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

*(descrivere le procedure seguite per l'analisi dei lotti, tenendo conto delle indicazioni delle GMP)*

È opportuno evidenziare che il serbatoio di stoccaggio, da cui si travasa senza cambiamento di fase l'ossigeno liquido, contiene un prodotto noto corredato di certificato di analisi completo rispetto ai parametri di Farmacopea Europea edizione corrente.

Le successive operazioni di travaso sono caratterizzate da una fase di lavaggio del contenitore che, in base alle differenze di temperatura, genera gas fino a 100 volte il volume geometrico del contenitore stesso. Viene così esclusa la possibilità di accumulo di impurezze e quindi si reputa sufficiente il controllo del solo titolo. (Vedi 3.2.P.7 per i dettagli del processo di lavaggio in questione).

Si esclude altresì qualsiasi contaminazione dall'esterno in quanto la procedura di riempimento, che prevede tra l'altro la bonifica della manichetta, è stata oggetto di convalida.

### 3.2.P.5.5. CARATTERIZZAZIONE DELLE IMPUREZZE

Le impurezze da caratterizzare sono unicamente quelle descritte nella monografia Ossigeno 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 Ossigeno 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 criogenico ossigeno è confezionato in unità base di diversa capacità.

#### Descrizione Sistema di chiusura

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

#### Contenitore criogenico mobile (Unità Base)

*(descrivere i serbatoi mobili – Unità Base – utilizzati per l'ossigeno-terapia domiciliare specificando i materiali, le capacità e le normative di riferimento)*

<b>Volume nominale Unità Base (litri)</b>	<b>Materiale del contenitore</b>

### 3.2.P.8. STABILITÀ DEL MEDICINALE

#### 3.2.P.8.1. SOMMARIO SULLA STABILITÀ E CONCLUSIONI

Secondo la “Note for Guidance on Medicinal Gases: Pharmaceutical Documentation CPMP/QWP/1719/00” edizione corrente, si considera che l'Ossigeno non possieda, in senso stretto una data di scadenza. Possiamo infatti ritenere che la molecola sia stabile in natura e alle condizioni di esercizio.

Poiché l'ossigeno liquido contenuto nei contenitori criogenici mobili subisce una costante perdita per evaporazione, tali contenitori devono essere rilasciati, pronti per la consegna, solo se l'indicatore di livello indica che il contenitore è pieno.

*(riportare nella tabella successiva il valore stimato per il periodo di immagazzinamento del prodotto bulk)*

Recipiente primario	Recipiente criogenico mobile (Unità Base)
Periodo di immagazzinamento	1 mese

Il periodo di immagazzinamento indicato si riferisce al tempo necessario affinché il contenitore si svuoti completamente.

### 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 l'ossigeno liquido prodotto, così come indicato nella Linea Guida dell'EMA sui Gas Medicinali CPMP/QWP/1719/00.

## 3.2.P. GAS MEDICINALE COMPRESSO

### 3.2.P.1. DESCRIZIONE E COMPOSIZIONE DEL MEDICINALE

#### Descrizione del Prodotto finito

Il prodotto finito è ossigeno al 100% sotto forma di gas compresso alla pressione di YYY bar alla temperatura di 15 °C, in bombole o pacchi bombole, di varia capacità.

<b>Caratteristiche organolettiche</b>	Gas incolore, inodore
<b>Peso Molecolare</b>	32 g/mole
<b>Solubilità in acqua (a 20 °C e 101 kPa)</b>	1/32 V/V

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

#### Contenitori

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

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

Le bombole possono altresì essere corredate di valvola riduttrice, per ridurre la pressione di uscita da YYY bar fino alla pressione di utilizzo e regolare il flusso di uscita.

*(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 ossigeno 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 Ossigeno 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	gas incolore, inodore
Peso Molecolare	32 g/mole
Solubilità in acqua a 20°C e 101 kPa	1/32 V/V

### 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 compressione di gas che viene immesso 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 (gas per inalazione ossigeno). 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 fortemente 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 utilizzati nell'ossigeno terapia.

## 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 metri cubi di gas 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'ossigeno compresso non contiene eccipienti.

### 3.2.P.5. CONTROLLO DEL MEDICINALE

#### 3.2.P.5.1. SPECIFICHE

Le specifiche dell'ossigeno compresso sono definite dalla Monografia numero 0417 dell'Ossigeno contenuta nella Farmacopea Europea edizione corrente. Di seguito si riporta una tabella riassuntiva

<b>Aspetto</b>	Gas incolore, insapore e inodore
<b>Solubilità in acqua a 20°C e 101 kPa</b>	1/32 V/V
<b>Identificazione</b>	Secondo Ph. Eur.
<b>Contenuto di Ossigeno</b>	≥ 99,5% V/V
<b>Diossido di Carbonio</b>	≤ 300 ppm V/V
<b>Monossido di Carbonio</b>	≤ 5 ppm V/V
<b>Acqua</b>	≤ 67 ppm V/V

#### 3.2.P.5.2. PROCEDURE ANALITICHE

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

*(indicare eventuali metodiche analitiche alternative)*

<b>specificata</b>	<b>limite</b>	<b>metodo</b>
Contenuto di Ossigeno	≥ 99,5% V/V	paramagnetico
Diossido di Carbonio	≤ 300 ppm V/V	infrarosso
Monossido di Carbonio	≤ 5 ppm V/V	infrarosso
Acqua	≤ 67 ppm V/V	igrometro 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 (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 Ossigeno 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 Ossigeno 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 compresso ossigeno è confezionato in bombole o pacchi bombola di diversa capacità in cui è contenuto ad una pressione di YYY bar.

#### Descrizione Sistema di chiusura

I sistemi di chiusura delle bombole o dei pacchi bombole sono costituiti da uno dei seguenti dispositivi:

1. valvole di intercettazione (VI): consentono la chiusura/apertura della bombola o del pacco;
2. valvole riduttrici (VR): consentono la chiusura/apertura della bombola, e contemporaneamente la riduzione della pressione fino alle condizioni di utilizzo, e la regolazione del flusso;

*(descrivere le bombole con valvole riduttrici integrate)*

3. valvole pin-index (VP): consentono la chiusura/apertura di bombole di piccola taglia. 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)

<b>Volume nominale bombola (litri)/tipo di materiale</b>	<b>Valvola (Tipo / materiale)</b>	<b>Pressione di carica (bar)</b>
1 / acciaio	VP	200
5 / alluminio	VR	200 o 150
10 / acciaio o alluminio	VR	200
14 / acciaio	VI o VR	200
30 / alluminio	VI	200
40 / acciaio	VI	200
50 / alluminio	VI	200
50 x 12 litri / acciaio	VI	200

### 3.2.P.8. STABILITÀ DEL MEDICINALE

#### 3.2.P.8.1. SOMMARIO SULLA STABILITÀ E CONCLUSIONI

Secondo la "Note for Guidance on Medicinal Gases: Pharmaceutical Documentation CPMP/QWP/1719/00", si considera che l'Ossigeno non possieda, in senso stretto, una data di scadenza. Possiamo infatti ritenere che la molecola sia stabile alle condizioni di utilizzo.

In considerazione di ciò si considera quindi una data di scadenza a 5 anni dal giorno del riempimento, per qualunque confezione di bombole.

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

<b>Recipiente primario</b>	Bombola o Pacco
<b>Periodo di immagazzinamento</b>	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 compresso ossigeno in bombole, così come indicato nella Linea Guida dell'EMA sui Gas Medicinali CPMP/QWP/1719/00.