

ÍNDICE

1. OBJETIVO
2. CAMPO DE APLICAÇÃO
3. REFERÊNCIAS
4. DEFINIÇÕES
5. RESPONSABILIDADE E AUTORIDADE
6. PROCEDIMENTO
7. ANEXOS

Preparado por:

Carina Serrão

(QP / QRA Manager)

Revisto por:

Nuno Dias /
Pedro Marinheiro

(Plant Manager)

Aprovado por:

Rafael Bermejo / Carina Serrão

Head of IQ & HC Plant / QRA Manager

*Assinaturas eletrónicas em sistema informático "Prismadoc"

REVISÃO	DATA	OBSERVAÇÕES
00	19/12/2018	1ª Emissão do documento. Substituição dos procedimentos: PT-PQ-0032 Enchimento de CONOXIA 100% PT-PQ-0030 Enchimento de Protóxido de Azoto Medicinal Linde PT-PQ-0049 Enchimento de Ar medicinal linde
01	02/04/2019	Atualização do número de ciclos de vácuo em garrafas novas /Vindas de prova (passagem de 2 para 5).
02	02/2022	Remoção da referência ao enchimento e análise de NIONTIX. (6.1.1.) Referência a atuação no caso de suspeita de produto falsificado.

1. OBJETIVO

Este procedimento estabelece as condições gerais do processo de enchimento de Gases Medicinais.

2. CAMPO DE APLICAÇÃO

Enchimento de garrafas e quadros de gases comprimidos da Linde Portugal. Aplicável ao enchimento dos seguintes produtos medicinais:

- CONOXIA - Oxigénio Medicinal Comprimido
- AIRAPY - Ar Medicinal Linde

3. REFERÊNCIAS

- DL 176/2006 de 30 de agosto “Estatuto do Medicamento”, na sua redação atual
- Anexo 6 as GMPs – *EU Guide to manufacture medicinal gases*
- Deliberação 056/CD/2008
- QMED – Quality Requirements Corporate Policy

NORMAS LIMSS

- MED-30-06. Medical Cylinder Pre-fill Inspection and Batch Preparation.
- MED-30-07. Medical Cylinder Filling.
- MED-30-19. About Filling Integral Valve Cylinder Packages.
- MED-30-08. Post-Filling Activities.
- MED-30-09. Quality Control of Medical Cylinder Filling Activities.
- MED-30-10. Medical Cylinder Batch Release.
- MED-30-11. Compressed Medical Oxygen Product Specification Requirement.
- MED-30-03. Medical Filling Premises and Equipment.
- MED-30-05. Starting Materials for Medical Cylinder Filling.
- MED-30-18. Assembly of Integral Valve Cylinder Packages.
- MED-30-19. About Filling Integral Valve Cylinder Packages.
- ALT-07-01 GHC Quality Checks-Medicinal Gas Cylinders equipped with an Integrated Valve Regulator
 - GCE and Ceodeux Instructions for use.
- MED-50-31: Premises and Equipment
- MED-50-35: Medical Cylinder Filling
- MED-50-40: Mobile Cryogenic Vessels
- MED-50-41: Delivery and Return (Cylinder & Equipment)

DOCUMENTOS DE SUPORTE

- PT-IQ-0155 Receção e Armazenagem de Gases Medicinais e Materiais de Embalagem

- PT-PQ-0057 Controlo de Material Impresso de Gases Medicinais
- PT-IMP-0228 Inspeção Diária aos Equipamentos
- PT-TAB-0028 Verificação & Limpeza das Garrafas de Gases Medicinais
- PT-TAB-0077 Critérios de Aceitação na Verificação de Garrafas
- PT-IQ-0365 LIV IQ – Enchimento e Verificações Pre & Pós Enchimento
- PT-TAB-0009 Relação Pressão Temperatura no enchimento de garrafas a 200bar
- PT-IMP-0122 Relatório de Enchimento de CONOXIA
- PT-IMP-0243 Relatório de Enchimento de AIRAPY
- PT-TAB-0024 Controlo de Qualidade a Gases Medicinais em Garrafa
- PT-IMP-0293 folha de ocorrências de AIRAPY
- PT-IMP-0142 folha de ocorrências de CONOXIA

4. DEFINIÇÕES

TERMO	DEFINIÇÃO
Gás Medicinal	Considera-se gás medicinal todos os gases ou a mistura de gases, destinados a entrar em contacto direto com o organismo humano e que desenvolvam uma atividade apropriada a um medicamento, designadamente pela sua utilização em terapias de inalação, anestesia, diagnóstico in vivo ou para conservar ou transportar órgãos, tecidos ou células destinados a transplantes, sempre que estejam em contacto com estes.
Garrafa	Recipiente a pressão que possa ser transportado de uma capacidade não superior a 150l.
FEFO	<i>First Expire First Out</i> : Os lotes com prazo de validade mais curto (a terminar primeiro) são expedidos primeiro.
Libertação do depósito	Análise ao depósito abastecido confirmando a conformidade para o enchimento de lotes de oxigénio Medicinal Linde, gás para inalação
Lote	É a quantidade de produto produzido em condições idênticas, de forma que se espera que uma unidade de lote seja homogênea nas suas características mais relevantes.
Palete:	É um chassis para conter um conjunto de garrafas com um elemento de fixação (cinta).
Quadro:	É o conjunto de garrafas interligadas e firmemente fixadas numa armadura metálica.
Quarentena:	Estado em que as matérias-primas, materiais de embalagem, produto intermédio, a granel ou final ficam isolados, fisicamente ou por outro sistema eficiente, enquanto aguardam a decisão da sua aprovação ou rejeição.
Recipiente criogénico	Recipiente a pressão, isolado termicamente, para gases liquefeitos refrigerados, cuja capacidade não seja superior a 1000l.
Rack ou Rampa	Dispositivo técnico que permite encher simultaneamente um determinado número de garrafas individuais, de garrafas em paletes ou de quadros
Bubler	Dispositivo específico para controlar as fugas na válvula da garrafa.
LIV	<i>Linde Integrated Valve</i> . Válvula integrada da Linde.
VPR	Válvula com retenção de pressão.

TERMO	DEFINIÇÃO
<i>Minimum requirement</i>	Requisitos internos Linde identificados para assegurar a Qualidade de produto e o cumprimento de GMP.

5. RESPONSABILIDADE E AUTORIDADE

Função	RESPONSABILIDADE/ AUTORIDADE
Operadores de enchimento	- Fazer cumprir o disposto neste procedimento no que diz respeito às operações de preparação e enchimento. - Informar o Plant Manager, Controlador de Qualidade e/ou Diretor técnico Farmacêutico sempre que não existam condições para assegurar o disposto neste procedimento.
Analista	- Fazer cumprir o disposto neste procedimento no que diz respeito às operações de análise e verificações das garrafas após análise. - Informar o Plant Manager, Controlador de Qualidade e/ou Diretor técnico Farmacêutico sempre que não existam condições para assegurar o disposto neste procedimento.
Controlador de Qualidade	- Fazer cumprir o disposto neste procedimento no que diz respeito às operações de verificações finais, avaliação e emissão de desvios. - Informar o Plant Manager e/ou Diretor técnico Farmacêutico sempre que não existam condições para assegurar o disposto neste procedimento - Arquivo da documentação do lote
Site Plant Manager	- Assegurar que tem pessoal em número adequado, treinado e qualificado para o cumprimento do disposto no procedimento. - Assegurar o cumprimento do Procedimento
Diretor Técnico Farmacêutico	- Garantir a formação nos procedimentos relevantes - Suporte à gestão dos desvios - Certificação e Libertação do Lote para distribuição

6. PROCEDIMENTO

6.1 Receção de material

- 6.1.1 Receção de matérias primas e material de embalagem
- 6.1.2 Receção de Material impresso

6.2 Enchimento de Gases Medicinais

- 6.2.1 Atividades de Preparação (antes do enchimento)
 - 6.2.1.1 Verificação da área e dos equipamentos
 - 6.2.1.2 Verificação das garrafas/quadros antes do enchimento
- 6.2.2 Enchimento de Gases Medicinais
 - 6.2.2.1 Enchimento de Gases Medicinais por Pressão (AIRAPY e CONOXIA)

6.3 Amostragem e Análise (AIRAPY e CONOXIA)

6.4 Controlo da Qualidade e libertação de lote

- 6.4.1 Controlo da Qualidade
- 6.4.2 Libertação / Rejeição do lote

6.5 Armazenamento

6.1 RECEÇÃO DE MATERIAL

6.1.1. Receção de matérias Primas e Material de Embalagem

A receção de matérias primas e material de embalagem é efetuada de acordo com a instrução de qualidade “Receção, Armazenagem de Gases Medicinais e Materiais de Embalagem”: **PT-IQ-0155**.

NOTA: Garrafas **novas ou provenientes da rampa** de são identificadas como (*“Novas / Vindas da Prova”*) com um braçadeira vermelha.

NOTA: Material de embalagem **suspeito de falsificação ou de manuseamento ilícito** do reservatório ou do seu conteúdo, devem ser tratados como falsificados. **Contactar a Direção Técnica.** A sua identificação a segregação, identificação e avaliação do produto segue o definido no procedimento **PT-PQ-0018: Controlo de Produtos Não Conformes**

6.1.2. Receção de material Impresso

A receção de material impresso é efetuada segundo procedimento próprio **PT-PQ-0057**.

6.2 ENCHIMENTO DE GASES MEDICINAIS

6.2.1. ATIVIDADES DE PREPARAÇÃO (ANTES DO ENCHIMENTO)

6.2.1.1. VERIFICAÇÃO DA ÁREA E DOS EQUIPAMENTOS

- **No início de cada dia:**

No início do dia, antes do primeiro enchimento o operador e efetua uma inspeção da área e uma Inspeção aos Equipamentos segundo o impresso **PT-IMP-0228**.

- **Antes do início de cada lote:**

Antes do início de cada lote é efetuado a verificação da área de modo a confirmar que não existem materiais do lote anterior: garrafas, documentação ou etiquetas de lote.

6.2.1.2. VERIFICAÇÃO DAS GARRAFAS/QUADROS ANTES DO ENCHIMENTO

a) Estado Geral e Estado do Material Impresso

As garrafas/quadros são verificados individualmente quanto ao seu estado geral e estado do material impresso de acordo com a tabela **PT-TAB-0028**, utilizando os critérios de aceitação definidos na tabela **PT-TAB-0077**.

Verificações específicas por tipo de válvula:

- Em garrafas LIV IQ efetuar verificações adicionais segundo a instrução **PT-IQ-0365**.

- Em garrafas LIV efetuar a verificação das pegas (Bedhanger) segundo **anexo 7.1**

b) Limpeza

A limpeza das garrafas/quadros de Gases Medicinais é efetuada segundo a tabela **PT-TAB-0028**.

c) Fluxo das garrafas após verificações e limpeza

Garrafas/Quadros Aprovados:

- As garrafas após verificação física de conformidade e limpeza das mesmas, estas são "*scaneadas*", para verificação informática de conformidade (ou "**FILL CHECK**") no sistema "*Inlabel*".
- Após todas as verificações, e limpeza, as garrafas são individualmente colocadas numa palete na zona de garrafas verificadas para enchimento ("**Garrafas Verificadas**").
- A palete depois de completa, é fechada e identificada com o dístico "**Verificadas**".
- Por fim as Garrafas Aprovadas são colocadas na zona de "**Prontas Para Encher**".

Garrafas/Quadros Não Aprovados:

- São identificadas individualmente como não conformes com etiqueta de defeitos amarela e enviadas para revisão.

6.2.2. ENCHIMENTO DAS GARRAFAS

6.2.2.1 ENCHIMENTO DE GASES MEDICINAIS POR PRESSÃO (AIRAPY E CONOXIA)

ATIVIDADES DE PREPARAÇÃO

- a. As garrafas selecionadas da área “*Prontas para Encher*” são agrupadas em conjuntos de modo a constituem “um lote” e colocadas nas respectivas *racks* ou carrinhos de enchimento de acordo com a seguinte tabela:

GÁS	RAMPA*
CONOXIA / OXIGÉNIO	PFS1 a PFS6 - Racks enchimento de garrafas de capacidade > 10 litros BFS1 a 2 - Ponto de Enchimento de Quadros MFS-1 a MFS-3 ou KFF1 a KFF2 - Carros para enchimento de Garrafas capacidade <10 litros MFS-5 - Carro de enchimento de garrafas de cliente *
AIRAPY / AR COMPRIMIDO	A-PFS1 - Racks enchimento de garrafas de capacidade > 10 litros A-BFS1 - Ponto de Enchimento de Quadros AMFS-1 - Carro de enchimento de garrafas de cliente

*Identificação de todas as rampas existentes em todos os locais de enchimento. Localmente há rampas que não são aplicáveis – ver P&ID dos locais de enchimento aplicáveis.

- b. Ligar os flexíveis às válvulas das garrafas/quadros.
- c. Início de preenchimento do relatório de enchimento de acordo com o produto:
- PT-IMP-0243 Enchimento de AIRAPY
 - PT-IMP-0122 Enchimento de CONOXIA

CARACTERIZAÇÃO DE LOTE

- d. O lote é criado em SAP e impressas as etiquetas de lote em quantidade igual as das garrafas mais uma (1) unidade que é colada imediatamente no relatório de lote. As restantes etiquetas de lote são coladas nas garrafas/quadros.
- e. Automaticamente é impresso a folha de identificação do lote e controlo de impressão de etiquetas de lotes (*Batch label Report*).
- f. As etiquetas de lote são verificadas: quantidade correta, número de lote correto, legibilidade.

A folha “*Batch label Report*” deve ser imediatamente colocada junto ao equipamento de enchimento, de modo a identificar o lote durante o processo de enchimento.

CONTROLO DO PROCESSO

- g. Abrir as válvulas das garrafas e descarregar a pressão residual (Purga).
- h. Fazer a leitura da área de enchimento e às garrafas "Scan" para associa-las ao lote de modo a registar o modo enchimento (ou "FILL" no sistema "Inlabel"). Confirmar que a leitura do scâner é correta, verificando que o número de lote que aparece é o correto.

O estado informático das garrafas passa para modo "QUARENTENA".

- i. Após a purga, fazer vácuo às garrafas e flexíveis até à pressão definida de acordo com o produto:
 - AIRAPY: (-) 0,85bar relativos que corresponde a 150 mbar absolutos.
 - CONOXIA: (-) 0,9bar relativos que corresponde a 100 mbar absolutos.

Nota. Em GARRAFAS/QUADROS novos ou provenientes da rampa de prova fazer 5 ciclos de pressurização a 10 bar seguido de purga e vácuo.

ENCHIMENTO

- j. Encher as garrafas seguindo os critérios definidos na tabela de enchimento PT-TAB-0009.

Nota. Monitorizar a pressão e temperatura das garrafas/quadros de alumínio e aço separadamente.

Nota. Garantir que em caso algum seja ultrapassada a temperatura de 60°C. Caso esta temperatura seja atingida parar o enchimento, aguardar o arrefecimento das garrafas e reiniciar o enchimento. Registar em **folha de ocorrência do produto** e anexar ao relatório de lote.

- k. Atingida a pressão final, parar o enchimento, fechar as válvulas das garrafas (ter em atenção que o controle das garrafas de alumínio e aço é independente).
- l. Despressurizar a *rack* pela válvula de purga e confirmar que não há pressão no manómetro.

VERIFICAÇÕES APÓS O ENCHIMENTO

- m. VERIFICAÇÃO DA TEMPERATURA

Após o enchimento verificar a temperatura das garrafas ou quadros com a palma da mão nua. As que se mantiverem frias não foram cheias normalmente. Verificar se a respetiva válvula está fechada.

- Se estiver fechada, segregar a garrafa e colocar no próximo lote. Nunca abrir a válvula enquanto houver pressão na *rack*.
- Se estiver aberta, é sinal de avaria. Fechar a garrafa, segregar de imediato, identificar com **etiqueta amarela de defeito** e enviar a garrafa/quadro para manutenção.

NOTA: Sempre que se identificar garrafa com defeito, identificar com a etiqueta de defeito amarela e enviar para manutenção.
Registrar em **folha de ocorrência do produto** e anexar ao relatório de lote.

n. VERIFICAÇÃO DE FUGAS:

Verificar que não existem fugas nas garrafas e racks, utilizando o equipamento específico (*bubler*) ou spray de fugas segundo a tabela seguinte:

Garrafas novas ou vindas de prova	Garrafas > 5L	Garrafas ≤ 5L
• Verificar fugas no colarinho (na rosca da válvula com a garrafa) de todas as garrafas novas ou vindas de prova, (incluindo as LIV) com spray de fugas.	• Desconectar um flexível e verificar (com um <i>bubler</i>) se sai ar pelo flexível (indicador de fuga). • Conectar o <i>bubler</i> a uma garrafa e verificar se sai ar pela válvula da garrafa (indicador de fuga) – ver foto1 NOTA: Ao detetar fuga pelo flexível, vão ter então de ser feitos testes a fugas individualmente a todas as garrafas.	• Efetuar o teste de <i>bubler</i> em todas as garrafas.

Em caso de fuga(s):

- **Fuga no(s) flexível(is):** efetuar a troca do(s) flexível(eis). Registrar no PT-IMP-0228.
- **Fuga nas garrafas:** segregar de imediato e identificar garrafa com defeito (etiqueta de defeito amarela) e enviar para manutenção. Registrar em **folha de ocorrência** dos lote a(s) garrafa(s) com fuga e juntar ao relatório de enchimento de lote.



Foto 1: Exemplos de verificação de fugas em garrafas com mais de 5l de capacidade

SELAGEM

- o. Selar todas as válvulas para garantir a inviolabilidade do produto, menos a(s) garrafa(s) que será(ão) analisadas.

NOTA: A garrafa para análise, que fica sem selo de inviolabilidade é escolhida ao acaso de forma a permitir a aleatoriedade e rotação da localização da garrafa a ser analisada

6.3. AMOSTRAGEM E ANÁLISE (AIRAPY E CONOXIA)

- a) O controlador de Qualidade (ou seu substituto) efetua a análise química e teste de pressão (quando aplicável), de acordo com a amostragem descrita nas tabelas abaixo e de acordo com as Instruções de trabalho dos respectivos analisadores.
- b) Verifica a conformidade do resultado da análise de acordo com a PT-TAB-0024 e instruções de trabalho dos analisadores.
- c) Regista em *Inlabel* a amostragem.

AMOSTRAGEM:

CONOXIA	Análise PT	Análise Química
a) Amostragem mínima	1 unidade	1 unidade por lote
b) Mistura de garrafas aço e alumínio	2 unidades (1 garrafa por tipologia)	
c) Quadros e garrafas	Análise a) ou b) + 1 unidade por quadro	

AIRAPY	Análise PT	Análise Química
Amostragem mínima	1 unidade	1 unidade por lote
Mistura de garrafas grandes e pequenas	2 unidades (1 garrafa/quadro por tipologia)	
Quadros	1 unidade por quadro	

NOTA. Cuidados a ter na amostragem:

- A amostragem pode ser alterada quando devidamente justificado, sendo que as tabelas acima referem o mínimo de análises a efetuar.
- A garrafa para análise é escolhida ao acaso de modo a permitir a aleatoriedade e rotação da localização da garrafa a ser analisada.
- Quando o lote contém garrafas ou quadros novos ou vindos de prova, aquando da escolha das garrafas/quadros para amostragem, a escolha tem que recair sobre estas garrafas/quadros.
- A análise de todos os parâmetros é feita na mesma garrafa sendo que a determinação da pressão é feita em último lugar.
- Após a análise, selar a(s) garrafa(s)/quadro(s).

VERIFICAÇÕES APÓS A ANÁLISE:

- a) O Analista efetua a verificação do estado geral das garrafas/quadros, do material impresso e da etiqueta de lote de acordo com a tabela **PT-TAB-0028**.
- b) O Controlador de Qualidade (ou seu substituto) efetua a verificação da documentação, impressão do Relatório de Enchimento do *Inlabel* e do resultado das análises efetuadas.
- c) Avalia a necessidade de abertura de ocorrências.
- d) Toda a documentação de lote é enviada para o Diretor Técnico Farmacêutico para a caixa de correio garantia.qualidade@linde.com, de acordo com o **PT-PQ-0042**.

NOTA: Quaisquer desvios; reanálises ou inclusão de garrafas cliente são registradas na folha de ocorrências, de acordo com o produto em questão:

- PT-IMP-0293 para AIRAPY
- PT-IMP-0142 para CONOXIA

6.4 CONTROLO DE QUALIDADE E LIBERTAÇÃO DO LOTE (ver: PT-PQ-0042)

6.4.1. CONTROLO DA QUALIDADE.

O Controlador da Qualidade aprova ou reprová o lote após verificar toda a documentação do lote, e passa o lote para o estado informático [Closed] ou [Rejected].

Quando aprovado pelo Controlador de Qualidade e enquanto aguarda a aprovação de lote, o lote está em estado de “*Quarentena*”.

Placa Amarela “ Quarentena ou Aguarda Liberação ”:	Garrafas cheias não aprovadas.
Placa Verde “ Liberto ou Liberto para distribuição ”:	Garrafas aprovadas para expedição.
Placa Vermelha “ Rejeitado ”:	Garrafas rejeitadas que não podem ser expedidas.

6.4.2. LIBERTAÇÃO/ REJEIÇÃO DO LOTE.

A decisão de libertar ou rejeitar o lote é feita pelo Diretor Técnico, seguindo o definido no procedimento PT-PQ-0042 “Libertação Farmacêutica de Lotes”

O Controlador da Qualidade coloca a placa “*Liberto para distribuição*” ou “*Rejeitado*”, de acordo com a decisão tomada.

Os originais da documentação do lote são arquivados em conjunto com certificado de libertação do lote.

6.5 ARMAZENAMENTO

Efetuar o armazenamento dos gases medicinais segundo o PT-IQ-0155.

7. ANEXOS

7.1 Verificação das pegas (Bedhanger) nas garrafas LIV.

7.2 Numeração das garrafas nas paletes

7.1. INSTRUÇÕES PARA A MANUTENÇÃO DAS PEGAS EM GARRAFAS LIV

As pegas (bedhangers), utilizadas nas garrafas LIV, funcionam corretamente e de forma segura, caso sejam mantidas em boas condições. (Figura 2).

O bedhanger pode deformar-se ao longo do tempo, por isso, pode desconectar-se da válvula. Como consequência, a garrafa pode cair e magoar alguém. Para minimizar este risco, devemos implementar uma serie de verificações durante la classificação destas garrafas, antes do seu enchimento.

Este procedimento define os passos a ter em conta para a verificação do bom estado dos bedhangers.



Figura 2: LIV com bedhanger

A) Verificação do estado do bedhanger (antes do enchimento)

Mover o bedhanger para um lado, e se um dos extremos não é visível ou pelo menos não está em linha com a proteção plástica da válvula, o bedhanger necessita de manutenção.

Esta verificação deve fazer-se nos dos extremos da pega (direita e esquerda).

A Figura 3 mostra uma situação OK, e a figura 4 mostra uma NOK.



Figura 3: Bedhanger OK



Figura 4: Bedhanger NOK

B) Operação de manutenção do bedhanger.

Com a ajuda de uma ferramenta apropriada (Figura 5 e 6), pressionar o bedhanger diretamente colocado na proteção plástica da válvula LIV.



Figura 5



Figura 6

7.2. Numeração das garrafas nas paletes

Paleta COM 12 GARRAFAS



↓
FRENTE DA RACK

Paleta COM 16 GARRAFAS



↓
FRENTE DA RACK