

**Synthon**

---

# Protocolo de Validación de Limpieza Quadro Comil SCL-HPS-0001

Effective

Author(s): Nicolás Meza.

Protocolo de Validación de Limpieza  
Quadro Comil  
SCL-HPS-0001

<b>1</b>	<b>Índice</b>	
1	Índice	2
2	Histórico de cambios	4
3	Objetivo	5
4	Alcance	5
5	Definiciones	5
6	Responsabilidades	6
7	Estrategia de Validación	6
8	Descripción del Equipo	7
9	Descripción del procedimiento de limpieza	8
10	Estudio del Peor Caso	8
11	Determinación de Áreas en Contacto	9
12	Test a Realizar	10
12.1	Test N°1: Revisión de Documentación	11
12.1.1	Objetivo	11
12.1.2	Metodología	11
12.1.3	Criterio de Aceptación	11
12.2	Test N°2: Inspección Visual	12
12.2.1	Objetivo	12
12.2.2	Metodología	12
12.2.3	Criterio de Aceptación	12
12.3	Test N°3: Muestreo por Hisopado	13
12.3.1	Objetivo	13
12.3.2	Metodología	13
12.3.3	Criterios de Aceptación	14
a)	Criterio de la Dosis Terapéutica	14
b)	Criterio 10 ppm:	15
c)	Criterio PDE:	16
12.4	Test N°4: Test de Determinación de Detergentes	17
12.5	Definición de los Criterios de Aceptación	17
12.5.1	Criterio Visualmente Limpio	17
12.5.2	Criterio de Aceptación en el Test de Hisopado	17
12.5.3	Ensayo de Recuperación y Método de Análisis	17
12.5.4	Test a Realizar	18
1)	Test N°1: Revisión de Documentación	19
I.	Objetivo	19
II.	Metodología	19
III.	Criterio de Aceptación	19

Protocolo de Validación de Limpieza  
Quadro Comil  
SCL-HPS-0001

---

2)	Test N°2: Inspección Visual	20
I.	Objetivo	20
II.	Metodología	20
III.	Criterio de Aceptación	20
3)	Test N°3: Muestreo por Hisopado	21
I.	Objetivo	21
II.	Metodología	21
III.	Criterio de Aceptación	21
13	Observaciones	22
14	Manejo de No Conformidades	22
15	Conclusiones	22
16	Referencias	22
17	Anexos	22

Synthon

Protocolo de Validación de Limpieza  
Quadro Comil  
SCL-HPS-0001

---

## 2 Histórico de cambios

Versión	Motivos
1.0	Primera versión
2.0	Se modifica por error de tipeo la frase “Quadro Comil Model U5” por “Quadro Comil”. Se Modifica punto 8: Descripción del Equipo. Se Modifican puntos 12.1.1 y 12.5.4 cambiando el SOP.CL01.48663 por SOP.CL01.DT.388

### 3            **Objetivo**

Establecer evidencia documentada de que el proceso de limpieza utilizado en la Limpieza del equipo Quadro Comil (SCL-HPS-0001) perteneciente a la Planta de Alta Contención, reduce de forma consistente los residuos de API y Detergentes hasta niveles de aceptación establecidos, de forma que se asegure que no existe contaminación cruzada.

### 4            **Alcance**

El presente protocolo de validación aplica al proceso de limpieza del equipo Quadro Comil, código interno SCL-HPS-0001, ubicado y utilizado en el área de planta de Alta Contención.

### 5            **Definiciones**

Limpieza: Eliminación de residuos y material particulado de las áreas (pisos, cielos, paredes, divisiones, accesorios) y objetos inanimados (mesones, equipos, etc.) utilizados en el proceso de fabricación.

Peor caso (Worst case): Condición o conjunto de condiciones que abarca los límites superiores e inferiores de un proceso, para parámetros y circunstancias de operación, incluidas en los SOP's, que tienen la mayor probabilidad de fallar en un producto o proceso al ser comparado con las condiciones ideales. Tales condiciones no incluyen necesariamente fallas en el producto o en el proceso.

Punto crítico: Parte de un elemento (de un equipo, sistema o proceso) cuyo funcionamiento es clave o de riesgo para obtener calidad.

Sanitización: Procedimiento por el cual se persigue la reducción al mínimo de microorganismos que se encuentran en el ambiente, en los objetos inanimados y superficies, mediante la aplicación de elementos físicos o sustancias químicas que los destruyen.

Unidades Formadoras de Colonias (UFC): Valor que indica el grado de contaminación microbiológica de un ambiente.

## 6 Responsabilidades

Departamento de Aseguramiento de Calidad: es responsable de redactar el protocolo, aprobar para la validación. Coordinarse, ya sea para el muestreo y limpieza con las áreas involucradas en la validación. Verificar la ejecución de las actividades para la validación de limpieza. Redactar el Informe Final de validación.

Departamento de Producción: es responsable de la redacción y ejecución de los procedimientos de limpieza. Coordinarse con las áreas involucradas en la validación para el muestreo. Revisar y aprobar el protocolo de validación.

Departamento de Operaciones Analíticas: es responsable de designar al personal encargado de muestrear. Contar con la metodología validada. Analizar y entregar los resultados obtenidos.

Departamento de Ingeniería y Mantenición: es responsable de entregar la información técnica de los equipos de producción.

## 7 Estrategia de Validación

La validación de limpieza será realizada para todos los equipos que participan en la ruta fabricación de un producto farmacéutico en la Planta de Alta Contención perteneciente a Synthon Chile. Las actividades generales de validación de limpieza y actividades relacionadas se encuentran definidas en el Procedimiento Operativo Estándar Validación de Limpieza (SOP.CL01.43882).

La supervisión analítica de las actividades de limpieza en la Planta de Alta Contención se realizarán después del cambio de un producto en donde se considere el riesgo de contaminación cruzada, esto incluye la limpieza de todas las piezas de los equipos que tengan contacto directo con los productos después de fabricar lotes de productos altamente activos.

Los límites serán establecidos teniendo en cuenta algunos factores, como son el tamaño del lote siguiente al lote que se encuentre en producción, áreas de superficie de los equipos empleados en los procesos productivos, aéreas de contacto directo entre los equipos, producto y volumen de muestreo.

Los criterios de aceptación para la limpieza y validación entre diferentes productos fabricados en la Planta de Alta Contención se basan en el criterio del “peor caso” de los tres límites que son calculados bajo los siguientes principios:

- Limite basado en el residuo máximo de 10 ppm, en donde se define que un producto no puede contener más de un 0,001% (10 ppm) de otro producto.
- Limite basado en la dosis terapéutica máxima del producto farmacéutico anterior, esto está definido por la dosis máxima de un producto no puede contener más de un 0,1% de la dosis de otro producto. (Dosis dividida por un factor de seguridad, 10000 para productos OEB D, 1000 para productos OEB A-C y 100 para salas sin contacto directo con el producto)
- Limite basado en la exposición diaria permitida (PDE), esto define el limite al cual el paciente puede estar expuesto a un producto cada día por el resto de su vida sin presentar efectos adversos en su salud por la exposición a dicho producto.

Finalmente, luego de la revisión de los resultados obtenidos después de los cálculos de los 3 limites, se considera al de menor valor como el resultado más restrictivo, el cual debe ser establecido como límite de verificación.

Por otro lado, la determinación de detergentes se realizará mediante el análisis de TOC. Debido a que a través de esta técnica analítica no es posible diferenciar los detergentes utilizados en la limpieza, por lo que se establecerá como criterio de aceptación para trazas de detergente tanto para muestreo por hisopado el valor de 500 ppb.

## 8 Descripción del Equipo

El molino se utiliza para homogeneizar el tamaño de partícula, ya sea húmedo o seco. Esto se logra por medio de una malla cónica que se inserta en el extremo superior del equipo, y sobre esta, se inserta el impulsador el cual gira a una velocidad definida generando una fuerza centrífuga, lo que obliga al granulado a posarse en la pared de la malla. Además, este impulsador genera presión sobre el grano para que atraviese la malla, reduciendo así, el tamaño del grano.

Debido a la forma del molino, se genera un flujo de producto constante de manera vertical desde el contenedor conectado a la parte superior, hacia el recipiente anexo a la parte baja.

Protocolo de Validación de Limpieza  
Quadro Comil  
SCL-HPS-0001

## 9 Descripción del procedimiento de limpieza

La limpieza se realiza cuando hay un cambio de producto/dosificación, antes de un paro previsto superior a 5 días y después del mantenimiento preventivo o reparación importante según el SOP vigente de Limpieza y Sanitización de Equipos, SOP.CL01.QA.053.

Las acciones de limpieza se realizan en base al Procedimiento Operativo Estándar de Uso y Limpieza Quadro Comil (SOP.CL01.48663)

## 10 Estudio del Peor Caso

Para realizar la validación de limpieza es necesaria la elección del peor caso. La metodología para realizar el estudio de elección del peor caso se describe en el Procedimiento Operativo Estándar Validación de Limpieza vigente, SOP.CL01.43882.

El estudio del Peor Caso en este equipo requiere de un estudio y evaluación de las solubilidades, frecuencia de fabricación, margen terapéutico y dificultad de limpieza de todos los productos que utilizan este equipo.

El estudio determina que el peor caso de los productos que utilizan este equipo:

Clase	Producto	Principio Activo	Comp. (UF)	Tamaño de lote (Kg)	PDE mg/día	Dificultad de Limpieza	Solubilidad en Agua	Margen Terapéutico	Frecuencia de Fabricación	Total
Clase C	DFT 4,8 mg (Mezcla)	Dimetilfumarato	5.250.0000	46.928,00	0,766	3	4	2	3	72
		Dimetilfumarato	1.500.000	13,41	0,766	3	4	2	3	72
	DFT 240 mg	Dimetilfumarato	25.000	13,57	0,766	3	4	2	3	72
		Dimetilfumarato	100.000	54,29	0,766	3	4	2	3	72
	DFT 120 mg	Dimetilfumarato	100.000	3,20	0,766	3	4	2	3	72
	EVS 2,5 mg	Everolimus	10.000	1,50	0,043	3	7	4	3	252
	EVS 5 mg	Everolimus	12.000	6,00	0,043	3	7	4	3	252
	EVS 10 mg	Everolimus	24.000	12,00	0,043	3	7	4	3	252
	EOB 25 mg	Erlotinib	40.000	3,11	0,106	3	5	2	3	90
	EOB 50 mg	Erlotinib	30.000	3,64	0,106	3	5	2	3	90
	EOB 100 mg	Erlotinib	35.000	10,87	0,106	3	5	2	3	90
	EOB 150 mg	Erlotinib	30.000	13,98	0,106	3	5	2	3	90
	FGD 0,5 mg	Fingolimus	111000	15,98	0,004	3	5	3	3	135



Protocolo de Validación de Limpieza  
Quadro Comil  
SCL-HPS-0001

Clase D	LNL 2,5 mg	Lenalidomide	54000	4,59	0,006	5	7	3	3	315
	LNL 5,0 mg	Lenalidomide	27000	4,185	0,006	5	7	3	3	315
	LNL 7,5 mg	Lenalidomide	18000	3,636	0,006	5	7	3	3	315
	LNL 10 mg	Lenalidomide	54000	15,336	0,006	5	7	3	3	315

Para el presente Protocolo de Validación de Limpieza se considerarán los solo productos Clase C, por lo tanto según los datos obtenidos, el peor caso para este equipo es **Everolimus (EVS)**. Los equipos utilizados en productos clase D serán verificados y liberados siempre luego de su fabricación.

## 11 Determinación de Áreas en Contacto

Para establecer los criterios de aceptación se determinó el área del equipo que se encuentra en contacto con el producto. Las áreas son entregadas por el departamento de Ingeniería y Mantenición. Puesto que el equipo forma parte de la cadena de equipos, se ha tenido en cuenta para el cálculo del límite de residuo la acumulación de éste procedente de cada uno de los equipos. Es por esto que se utiliza el área total de la cadena de equipos.

La siguiente tabla indica la superficie total en contacto de los equipos que se utilizan, de tal manera tener un límite más estricto.

Equipos	Código	Superficie en contacto con el producto (cm <sup>2</sup> )
Container 5 L	SCL-HPS-0047(*)	1901
Container 15 L	SCL-HPS-0046(*)	3570
Container 25 L	SCL-HPS-0044(*)	5104,7
Conical Mill	SCL-HPS-0001	1935
Compression	SCL-HPS-0022	10079
Metal Detector	SCL-HPS-0057	2783
De-Duster	SCL-HPS-0058	27759
Container 25 L	SCL-HPS-0075	-
Container 30 L	SCL-HPS-0076	-
Container 35 L	SCL-HPS-0077	-
Container 20 L	SCL-HPS-0078	-
Container 15 L	SCL-HPS-0079	-
Container 15 L	SCL-HPS-0080	-
Container 15 L	SCL-HPS-0081	-
Container 15 L	SCL-HPS-0082	-
Container 15 L	SCL-HPS-0083	-

Protocolo de Validación de Limpieza  
Quadro Comil  
SCL-HPS-0001

Container 15 L	SCL-HPS-0084	-
Container 5 L	SCL-HPS-0085	-
Container 5 L	SCL-HPS-0086	-
Container 10 L	SCL-HPS-0087	-
Container 10 L	SCL-HPS-0088	-
<b>Área Total (cm<sup>2</sup>)</b>		<b>53131,7</b>

*Nota: La superficie del Aislador de Dispensación (SCL-HPS-0011), no se considera debido a que no se encuentra en contacto directo con el producto.*

(\*) En el caso de los contenedores solo se utilizan 3, los que estén disponibles en el momento según la dosis a producir, por lo tanto se utilizarán las áreas de los más críticos los cuales corresponden a los contenedores de 5 L, 15 L y de 25 L.

## 12 Test a Realizar

En los siguientes apartados se describen los Test que se realizarán para verificar el cumplimiento de la validación de limpieza. Los test de validación se realizarán en triplicado posteriores a la fabricación del peor caso.

Nº de Test	Nombre del Test	Objetivo del Test
1	Revisión de documentación	Verificar la existencia y vigencia de los documentos relacionados con la validación de limpieza.
2	Inspección visual	Verificar que todas las partes del equipo estén visualmente limpias.
3	Muestreo por Hisopado	Verificar para cada uno de los puntos de muestreo que la cantidad de residuo de peor caso se encuentre dentro de los criterios de aceptación
4	Test de Determinación de Detergentes	Verificar que el proceso de limpieza utilizado reduce de forma consistente los residuos de Detergente hasta niveles de aceptación establecidos, de forma que se asegure que no existe contaminación cruzada.

## **12.1 Test N°1: Revisión de Documentación**

### **12.1.1 Objetivo**

Verificar la existencia y vigencia de los siguientes documentos:

- Limpieza y Sanitización del Sistema FLEX STREAM 500 y granulador Pharma Matrix (PMA) (SOP.CL01.DT.388).
- Validación de Métodos Analíticos.
- Capacitación del personal

### **12.1.2 Metodología**

Verificar que los documentos necesarios para la validación existan y estén vigentes.

Completar la planilla de verificaciones VAL\_DOC indicando: código de documento, fecha de aprobación y registro de capacitación.

### **12.1.3 Criterio de Aceptación**

Los documentos mencionados anteriormente aprobados y capacitados.

## **12.2 Test N°2: Inspección Visual**

### **12.2.1 Objetivo**

Verificar que todas las partes del equipo se encuentren visualmente limpias.

### **12.2.2 Metodología**

Después de haber finalizado la limpieza, realizar una inspección visual de todo el equipo en general.

Completar la planilla de verificaciones VAL\_INS indicando el equipo y si cumple o no cumple la inspección visual.

### **12.2.3 Criterio de Aceptación**

El equipo está visualmente limpio, libres de restos de materias primas, polvo.

## **12.3 Test N°3: Muestreo por Hisopado**

### **12.3.1 Objetivo**

Verificar que para cada uno de los puntos muestreados las trazas de principio activo se encuentran dentro de los criterios de aceptación establecidos.

### **12.3.2 Metodología**

El muestreo de las superficies se realiza para determinar concentración de principio activo, el cual se realiza según el SOP.CL01.43882, después de cada limpieza, posterior a la fabricación del producto considerado el peor caso. Esto debe ser realizado tres veces para poder validar la limpieza.

Los puntos considerados se consideran críticos debido a la posible acumulación de producto y la dificultad de limpiar. Los puntos a ser muestreados son los siguientes:

#### Molino Quadro Comil

1. Superficie superior contenedor
2. Válvula de descarga
3. Superficie inferior del contenedor
4. Aspas

Muestrear inmediatamente después de la limpieza, previo a la sanitización del equipo.

Las muestras deben etiquetarse o marcarse con la numeración indicada anteriormente.

Los resultados serán entregados por el Departamento de Control de Calidad por escrito según el Form.CL01.43965: Formulario de Toma de Muestra en la Limpieza.

Synthon

Protocolo de Validación de Limpieza  
Quadro Comil  
SCL-HPS-0001

### 12.3.3 Criterios de Aceptación

#### a) Criterio de la Dosis Terapéutica

Parámetro	Cálculo	Resultado
Máx. Concentración en siguiente lote (mg)	$CA = \frac{\text{min. Dosis diaria (peor caso)} * \text{Tamaño LS (N}^\circ\text{Comp)} * 0.001}{\text{Dosis Máx. en N}^\circ\text{Comp LS.}}$ $CA = \frac{2.5 \text{ mg} * 111000 * 0.001}{80}$	3.47
Máxima cantidad en Hisopo	$\text{Max.Cant.Hisopo} = \frac{CA * \text{Superf.Muestreada} * 1000 * \% \text{ recuperación}}{\text{Superficie. Total}}$ $\text{Max.Cant.Hisopo} = \frac{3.47 * 100 * 1000 * 0.87}{53131,7}$	5.68
Máx. Concentración en solvente ( $\mu\text{g/ml} = \text{ppm}$ )	$\text{Máx. Concentración} = \frac{\text{Max.Cant.Hisopo}}{\text{Volumen final}}$ $\text{Máx. Concentración} = \frac{5.68}{10}$	0,57

**Lote Siguiente:** Se obtendrán con el valor más pequeño de la siguiente división (Unidades Fabricadas / Dosis máxima en unidades)

Synthon

Protocolo de Validación de Limpieza  
Quadro Comil  
SCL-HPS-0001

## b) Criterio 10 ppm:

Parámetro	Cálculo	Resultados
Cantidad total (10 ppm)	$CA = \text{Tamaño Lote Pdto. Sgte (kg)} * 10$ $CA = 3,11 * 10$	31,1
Máxima cantidad en Hisopo	$\text{Max.Cant.Hisopo} = \frac{CA * \text{Superf. Muestreada} * 1000 * \% \text{recuperación}}{\text{Superficie. Total}}$ $\text{Max.Cant.Hisopo} = \frac{31,1 * 100 * 1000 * 0,87}{53131,7}$	50,92
Máx. Concentración en solvente ( $\mu\text{g/ml} = \text{ppm}$ )	$\text{Máx. Concentración} = \frac{\text{Max.Cant.Hisopo}}{\text{Volumen final}}$ $\text{Máx. Concentración} = \frac{50,92}{10}$	5,1

Synthon

Protocolo de Validación de Limpieza  
Quadro Comil  
SCL-HPS-0001

c) Criterio PDE:

Parámetro	Cálculo	Resultado
Máx. Concentración en siguiente lote (mg)	$CA = \frac{PDE(mg) \text{ (peor caso)} * \text{Tamaño LS (n}^\circ \text{comp)}}{\text{Dosis max.n}^\circ \text{comp LS.}}$ $CA = \frac{0,043 * 111000}{80}$	59,66
Máxima cantidad en Hisopo	$\text{Max.Cant.Hisopo} = \frac{CA * \text{sup.Hisopada} * 1000 * 87\%}{\text{sup.Total}}$ $\text{Max.Cant.Hisopo} = \frac{59,66 * 100 * 1000 * 0,87}{53131,7}$	97,69
Máx. Concentración en solvente (µg/ml = PPM)	$PPM = \frac{\text{max.cant.hisopo } \mu g}{\text{Volumen final (ml)}}$ $PPM = \frac{97,69}{10}$	9,8

**Lote Siguiente:** Se obtendrán con el valor más pequeño de la siguiente división (Unidades Fabricadas / Dosis máxima en unidades)

Evaluando los resultados obtenidos por los diferentes criterios, se elige aquel que sea el más restrictivo para determinar los límites de aceptación de los test de hisopado.

Para Principio activo se elige el criterio de aceptación de dosis terapéutica, donde el límite de aceptación es: **EVS ≤ 0,57 ppm.**



## **12.4 Test N°4: Test de Determinación de Detergentes**

## **12.5 Definición de los Criterios de Aceptación**

El límite aplicado se basará en los siguientes criterios, teniendo en cuenta que en cualquier momento el equipo debe cumplir con el criterio de “Visualmente Limpio”.

### **12.5.1 Criterio Visualmente Limpio**

Todos los componentes del Equipo deben estar visualmente limpios, esto es sin restos de producto ni detergente.

### **12.5.2 Criterio de Aceptación en el Test de Hisopado**

Se establece un límite de aceptación para trazas de TOC  $\leq 500$  ppb, límite determinado para el agua purificada, definido en el Procedimiento Operativo Estándar de Validación de Limpieza vigente, SOP.CL01.43882.

### **12.5.3 Ensayo de Recuperación y Método de Análisis**

El ensayo de recuperación se encuentra descrito en protocolo de validación de metodología de limpieza mediante técnica de hisopado por TOC-L para detergente CIP 90 y CIP 72 (QC.CL01.51503), así también para determinar el residuo de TOC se utilizará la metodología analítica descrita en este protocolo. Estas metodologías deberán estar previamente validadas para demostrar que son sensibles para los niveles de residuo calculados anteriormente. Se verificará por tanto, la metodología analítica para cuantificar detergente se encuentre validada.

#### 12.5.4 Test a Realizar

Se han preparado hojas de registro para recoger los resultados de los Test para determinar el detergente en el equipo. En los siguientes apartados se describen los Test que se realizarán para verificar el cumplimiento de la determinación de detergente en el Equipo. Los test de validación se realizarán en tres limpiezas tipo III.

Nº de test	Nombre del test	Objetivo del test
1	Revisión de documentación	Verificar la existencia y vigencia de los documentos relacionados con la validación de limpieza.
2	Inspección visual	Verificar que todas las partes del equipo estén visualmente limpias
3	Muestreo por Hisopado	Verificar para cada uno de los puntos de muestreo que la cantidad de residuo de Detergente se encuentre dentro de los criterios de aceptación

## **1) Test N°1: Revisión de Documentación**

### **I. Objetivo**

Verificar la existencia y vigencia de los siguientes documentos:

- Limpieza y Sanitización del Sistema FLEX STREAM 500 y granulador Pharma Matrix (PMA) (SOP.CL01.DT.388).
- Capacitación del personal
- Validación de Métodos Analíticos para determinar trazas de Detergente.

### **II. Metodología**

Verificar que los documentos necesarios para la validación existan y estén vigentes.

Completar la planilla de verificaciones VAL\_DOC indicando: código de documento, fecha de aprobación y registro de capacitación.

### **III. Criterio de Aceptación**

Los documentos mencionados anteriormente aprobados y distribuidos.

## **2) Test N°2: Inspección Visual**

### **I. Objetivo**

Verificar que todas las partes del Equipo se encuentren visualmente limpias.

### **II. Metodología**

Después de haber finalizado la limpieza del equipo, realizar una inspección visual de todo el equipo en general.

Completar la planilla de verificaciones VAL\_INS.

### **III. Criterio de Aceptación**

El equipo está visualmente limpio, libres de restos de materias primas, polvo.

### 3) Test N°3: Muestreo por Hisopado

#### I. Objetivo

Verificar para cada uno de los puntos de muestreo cumple los criterios de aceptación.

#### II. Metodología

El muestreo de superficies se realiza para determinar concentración de detergente. Este test se realiza según el procedimiento de muestreo descrito en el Procedimiento Operativo Estándar de Validación de Limpieza vigente, SOP.CL01.43882.

Tomar muestras en los puntos que se consideran críticos debido a la posible acumulación de producto y la dificultad para limpiar. Los puntos de muestreo, para este equipo, son los siguientes.

##### Molino Quadro Comil

1. Superficie superior contenedor
2. Válvula de descarga
3. Superficie inferior del contenedor
4. Aspas

Muestrear inmediatamente después de la limpieza, previo a la sanitización del equipo.

Las muestras deben etiquetarse o marcarse con la numeración indicada anteriormente.

Los resultados serán entregados por el Departamento de Control de Calidad por escrito según el Form.CL01.43965: Formulario de Toma de Muestra en la Limpieza.

#### III. Criterio de Aceptación

Los resultados obtenidos cumplen los criterios de aceptación establecidos, el cual para trazas de detergente es:

$$\text{TOC} \leq 500 \text{ ppb}$$

Se registraran los resultados obtenidos en el informe de este protocolo.

### **13 Observaciones**

En este apartado se informará sobre todas las observaciones acontecidas durante la ejecución de este Protocolo de Validación de Limpieza.

### **14 Manejo de No Conformidades**

Todas las no-conformidades serán registradas siguiendo las instrucciones descritas en el Procedimiento Operativo Estándar Manejo de Desviaciones, SOP.CL01.QA.093. Las no-conformidades se someterán a la revisión y comentarios por parte del personal de aseguramiento de calidad que corresponda para decidir si son críticas, mayores o menores.

### **15 Conclusiones**

Se redactará un Informe recopilando todos los datos relevantes de la validación, se indicará si el proceso de limpieza cumple o no cumple los criterios de aceptaciones establecidas y por lo tanto si está o no validado.

### **16 Referencias**

1. SOP.CL01.43882 Procedimiento Operativo Estándar Validación de Limpieza.
2. SOP.CL01.DT.388 Limpieza y Sanitización del Sistema FLEX STREAM 500 y granulador Pharma Matrix (PMA).

### **17 Anexos**

- Form.CL01.44100: Línea de Producción Planta de Alta Contención.
- Form.CL01.44101: Elección Peor Caso Planta de Alta Contención.
- Form.CL01.57257: Overview of Synthon-Chile OEL, OEB and PDE values