

**گزارش کنترل کیفی پاکسازی**  
**جدا کننده پخش مواد سری 9362/1**  
**SCL-HPS-0011**

نویسنده: نیکلاس مزا

فهرست

2	1. فهرست
3	2. تاریخچه تغییرات
4	3. هدف
4	4. دسترسی
4	5. تحقیق بدترین مورد
4	6. معیار پذیرش
4	7. نتایج
5	7.1. تست شماره 1: بررسی مستندات
7	7.2. تست شماره 2: بازرسی حضوری
7	7.3. تست شماره 3: نمونه برداری به روش پالایش (SWAB)
12	7.4. تست شماره 4: تعیین مواد شوینده
14	8. تایید مجدد روند پاکسازی
14	9. نتایج
15	10. ضمیمه

گزارش کنترل کیفی پاکسازی  
جدا کننده پخش مواد سری 9362/1  
SCL-HPS-0011

(2) تاریخچه تغییرات

نسخه	دلایل
1.0	اولین نسخه

### (3) هدف

ارائه نتایج بدست آمده از کنترل کیفی پاکسازی جدا کننده پخش مواد (SCL-HPS-0011) متعلق به کارخانه طبق دستاورتی که در پروتکل کنترل کیفی پاکسازی، آمده است. CVP.CL01.66107 (1.0)

### (4) دسترسی

در این گزارش کنترل کیفی، روش بکار گرفته شده در پاکسازی نوع III در رابطه با جدا کننده پخش مواد، طبق کد داخلی محل کارخانه SCL-HPS-0011 استفاده شده است.

### (5) تحقیق بدترین مورد

این تحقیقات با Everolimus (EVS) عنوان بدترین مورد انجام شده به این دلیل که این محصول بدترین حالتی است که در جدا کننده پخش مواد مورد استفاده قرار میگیرد. (SCL-HPS-0011)

### (6) معیارهای پذیرش

جزئیات معیارهای پذیرش کنترل کیفی پاکسازی جدا کننده پخش مواد سری 9362/1 در پروتکل آمده است. SCL-HPS-0011 و CVP.CL01.66107 (1.0).

### (7) نتایج

در دستورالعمل کنترل کیفی پاکسازی جدا کننده پخش مواد، سری 9362/1, SCL-HPS-0011 و CVP.CL01.66107 (1.0) جزئیات معیارها و محاسبات که تعیین کننده محدودیت پذیرش در هر تست میباشند، توضیح داده شده است. در ادامه تست های انجام شده با توجه به هدف انجام کار ارائه میشود.

شماره تست	نام تست	هدف از تست
1	بررسی مستندات	تایید موجودیت و اعتبار مستندات مرتبط با کنترل کیفی پاکسازی
2	بازرسی حضوری	تایید تمیز بودن تمام قسمتهای تجهیزات
3	نمونه برداری از طریق پالایش (SWAB)	تایید هر نقطه از نمونه در مراحل نمونه برداری که در آن کیفیت بقایای بدترین مورد در معیارهای پذیرش یافت میشود.
4	آزمایش تعیین مواد شوینده	تایید فرآیند بکار گرفته شده در پاکسازی که باعث کاهش میزان بقایای مواد شوینده تا سطح پذیرش در نظر گرفته شده میباشد به شکلی که از عدم آلودگی موجود اطمینان حاصل شود.

## 7.1 تست شماره 1: بررسی مستندات

وجود و اعتبار مستندات در بخش تولید تایید شده است.

مدرك	كد	تاريخ اعتبار
روش عملیاتی استاندارد پاکسازی جدا کننده پخش مواد سری 9362/1	SOP.CL01.DT.431(5.0)	14/01/2015

گزارش کنترل کیفی پاکسازی

جدا کننده پخش مواد سری 9362/1

SCL-HPS-0011

تاریخ اعتبار	کد	مدرک
11/09/2017	NA	توانایی پرسنل
11/10/2016	SVP.CL01.52414(1.0)	شناسایی پروتکل کنترل کیفی ساینئون و تست Everolimus در نمونه های تایید شده از طریق HPLC پس از پاکسازی برای تغییر یک محصول
17/01/2017	SVP.CL01.54874(1.0)	گزارش شناسایی پروتکل کنترل کیفی ساینئون و تست Everolimus در نمونه های تایید شده از طریق HPLC پس از پاکسازی برای تغییر یک محصول

در رابطه با روش توصیفی و برای اثبات آشنایی پرسنلی که این تجهیزات را مورد استفاده قرار میدهند ثبت توانایی هر یک از آنها در پایان گزارش ضمیمه میشود.

وجود و اعتبار مستندات عملیات تحلیلی تایید شده است و به شرح زیر میباشد:

تاریخ اعتبار	کد	مدرک
10/08/2016	QC.CL01.51503(1.0)	تجزیه و تحلیل کنترل کیفی پاکسازی برای مواد شوینده CIP90 و CIP72 به واسطه تکنیک پالایش (SWAB) با TOC-L

نتیجه گیری

وجود و اعتبار مدارک ذکر شده در بالا تایید شده است.

روش عملیاتی استاندارد پاکسازی جدا کننده پخش مواد سری 9362/1 معتبر بوده و پرسنلی که متصدی انجام آن هستند آشنایی کامل دارند.

اصول روش تحلیلی برای تعیین مواد شوینده ارائه می شود. این نتایج در دستورالعمل عملیات تجزیه و تحلیل کنترل کیفی پاکسازی برای مواد شوینده CIP90 و CIP72 از طریق تکنیک پالایش (SWAB) به واسطه TOC-L موجود می باشد.

بعلاوه، اصول روش تحلیلی برای تعیین Everolimus (EVS) نیز ارائه می شود که نشان دهنده محدودیت مقدار 0,2 ppm و محدودیت تشخیص 0,05 ppm است. تست بازیابی Everolimus تعیین میکند که درصد بازیابی 87% است. اگرچه بیش از 70% می باشد ولی مورد قبول است. تمام توضیحات مذکور از طریق تست کنترل کیفی پاکسازی انجام شده است.

## 7.2) تست شماره 2: بازرسی حضوری

بعد از ساخت هر بسته Everolimus، یک پاکسازی از نوع III انجام می شود. برای این تست یک بازرسی حضوری بعد از پاکسازی انجام شده بر روی جدا کننده پخش مواد در نظر گرفته می شود. هدف از این کار تایید آن است که تجهیزات در بازرسی حضوری بعد از انجام پاکسازی عاری از آلودگی می باشد.

## نتیجه گیری

نتیجه گرفته می شود که بعد از 3 مرتبه پاکسازی نوع III، پاکیزگی جدا کننده پخش مواد بصورت عینی تایید شده و در فرم VAL-INS نتایج جمع آوری شده در طول عمل پاکسازی جزء به جزء نوشته می شود.

## 7.3) تست شماره 3: نمونه برداری از طریق پالایش (SWAB)

برای انجام این تست، نقاط حساس جدا کننده پخش مواد سری 9362/1 SCL-HPS-0011 به دلیل غلظت محصول در این نقاط و مشکلات پاکسازی، مشخص می شود.

نتیجه این نمونه برداری، تعیین غلظت عامل فعال است که می توان در تجهیزات پیدا کرد. نقاط نمونه برداری شده برای این تجهیزات در زیر توصیف می شوند:

1- کابین بارگیری مواد خام

2- بالانس

3- دیوار کابین با پنل کنترل

4- سوراخ تخلیه API به مخزن

5- درب جذب زباله

جزئیات نقاط نمونه برداری در پروتکل کنترل کیفی پاکسازی تجهیزات (1.0) CVP.CL01.66107 آمده است.

در جدول زیر نتایج بدست آمده از تست پالایش (SWAB) آورده شده است:

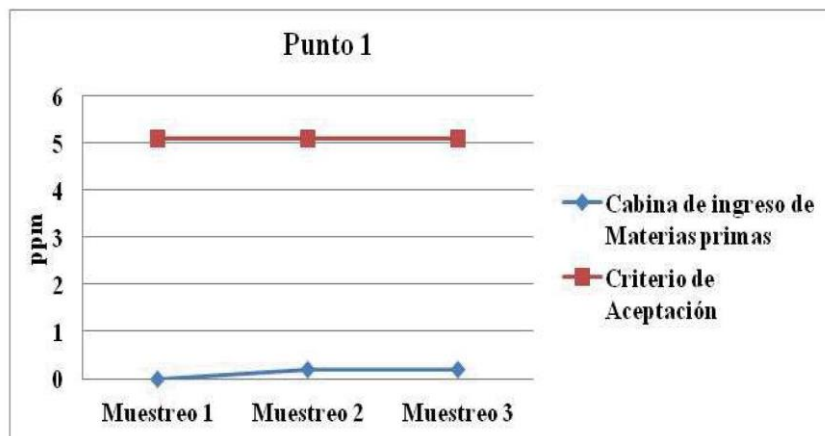
نمونه برداری	نقاط	نتایج (ppm)	معیار پذیرش (ppm)	مطابقت دارد/ندارد
شماره 1 2017/12/20 بسته (EVS 5 mg) 1704021	1	قابل تشخیص نیست	$\leq 5,1$ ppm	دارد
	2	قابل تشخیص نیست		دارد
	3	قابل تشخیص نیست		دارد
	4	قابل تشخیص نیست		دارد
	5	قابل تشخیص نیست		دارد
شمار 2 2017/12/28 بسته (EVS 5 mg) 1704022	1	0,2	$\leq 5,1$ ppm	دارد
	2	0,2		دارد
	3	0,2		دارد
	4	0,2		دارد
	5	0,2		دارد



مطابقت دارد/ندارد	معیار پذیرش (ppm)	نتایج (ppm)	نقاط	نمونه برداری
دارد	$\leq 5,1$ ppm	0,2	1	شماره 3 2018/01/05 بیسته (EVS 5 mg) 1704041
دارد		0,2	2	
دارد		0,2	3	
دارد		0,2	4	
دارد		0,2	5	

قابل تشخیص نیست: مقادیر کمتر از محدودیت تعیین شده در روش تحلیلی انجام شده (0,05 ppm). بنابراین آنها با معیار پذیرش تطابق دارند.

در شکل‌های زیر نتایج بدست آمده با در نظر گرفتن معیار پذیرش نشان داده می شوند.

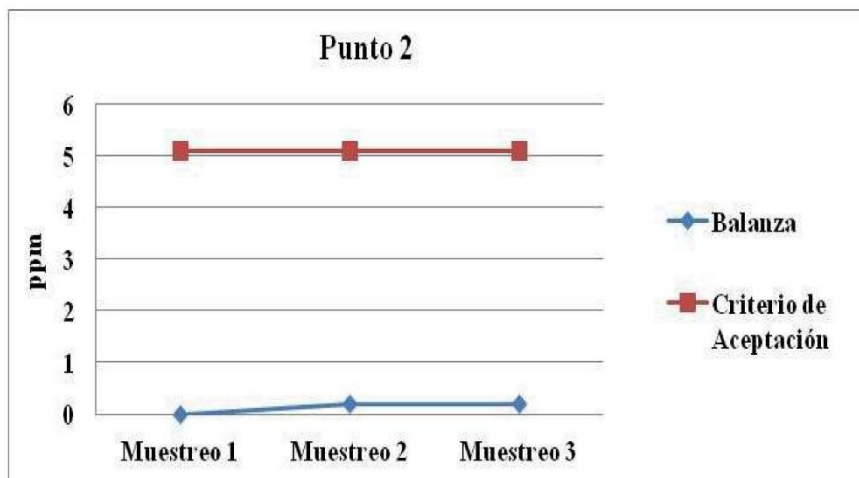


شکل 1: نتایج نمونه برداری از طریق تست پالایش (SWAB) شماره 1.

ترجمه داخل شکل:

خط آبی: کابین بارگیری مواد خام

خط قرمز: معیار پذیرش

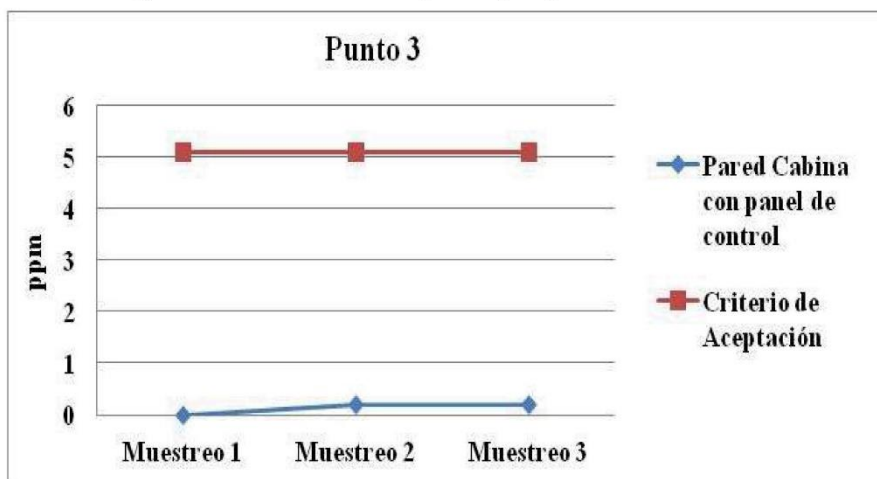


شکل شماره 2: نتایج نمونه برداری از طریق تست پالایش (SWAB) شماره 2.

ترجمه داخل شکل:

خط آبی: بالانس

خط قرمز: معیار پذیرش

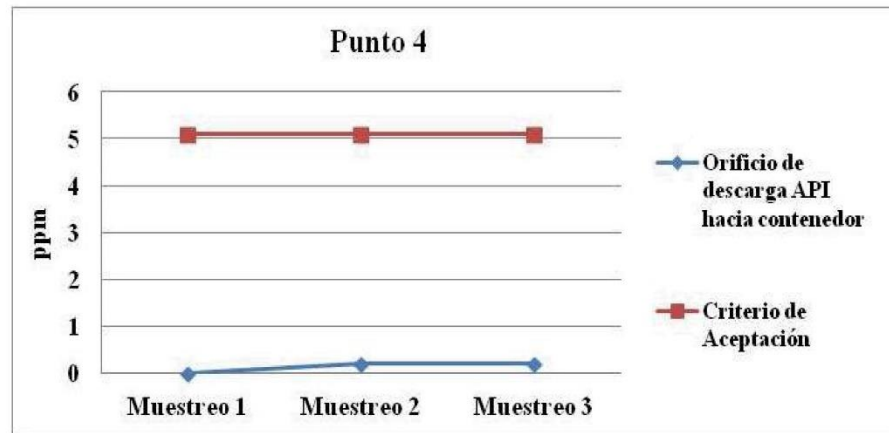


شکل شماره 3: نتایج نمونه برداری از طریق تست پالایش (SWAB) شماره 3.

ترجمه داخل شکل:

خط آبی: دیوار کابین با پنل کنترل

خط قرمز: معیار پذیرش

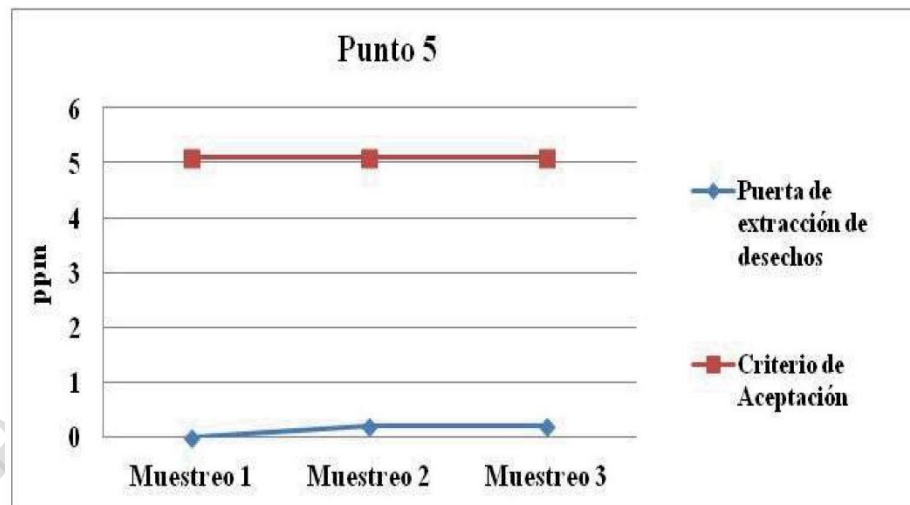


شکل شماره 4: نتایج نمونه برداری از طریق تست پالایش (SWAB) شماره 4.

ترجمه داخل شکل:

خط آبی: سوراخ تخلیه API به مخزن

خط قرمز: معیار پذیرش



شکل شماره 5: نتایج نمونه برداری از طریق تست پالایش (SWAB) شماره 5.

ترجمه داخل شکل:

خط آبی: درب جذب زباله

خط قرمز: معیار پذیرش

نتیجه گیری:

نقاط نمونه برداری شده در طول این کنترل کیفی نشان داد که در طول کل فرآیند پاکسازی، 5 نقطه نمونه برداری شده از جدا کننده پخش مواد سری 9362/1 (SCL-HPS-0011) با محدودیت تعیین شده برای API (EVS) مطابقت دارند زیرا که نتایج، کمتر از 5,1 ppm را نشان میدهد.

**(7.4) تست شماره 4: تعیین مواد شوینده**

**تست شماره 1:** بررسی مستندات مربوطه در بخش 7.1 این گزارش نشان داده شده است.

**تست شماره 2:** بازرسی حضوری جدا کننده پخش مواد در بخش 7.2 این گزارش نشان داده شده است.

**تست شماره 3:** نمونه برداری از طریق پالایش (SWAB).

برای انجام این تست، نقاط حساس جدا کننده پخش مواد به دلیل تجمع محصول در آنها و مشکلات پاکسازی مشخص می شود. نتیجه این نمونه برداری تعیین غلظت مواد شوینده در این تجهیزات پس از پاکسازی میباشد.

نقاط نمونه برداری شده برای این تجهیزات در زیر توصیف شده است:

1- کابین بارگیری مواد خام

2- بالانس

3- دیوار کابین با پنل کنترل

4- سوراخ تخلیه API به مخزن

5- درب جذب زباله

جزئیات نقاط نمونه برداری در پروتکل کنترل کیفی پاکسازی تجهیزات (1.0) CVP.CL01.66107 آمده است.

در جدول زیر نتایج بدست آمده از تست پالایش (SWAB) آورده شده است:

نمونه برداری	نقاط	نتایج (ppb)	معیار پذیرش (ppm)	مطابقت دارد/ندارد
شماره 1 16/01/2018	1	0	≤ 500 ppb	دارد
	2	0		دارد
	3	0		دارد
	4	0		دارد
	5	0		دارد
شمار 2 18/01/2018	1	0	≤ 500 ppb	دارد
	2	0		دارد
	3	0		دارد
	4	1		دارد
	5	0		دارد
شماره 3 22/01/2018	1	0	≤ 500 ppb	دارد
	2	0		دارد
	3	0		دارد
	4	0		دارد
	5	0		دارد

نتیجه گیری:

در سه نمونه برداری انجام شده از طریق تست پالایش (SWAB) با محدودیت پذیرش مطابقت دارد و با توجه به روش پاکسازی جدا کننده پخش مواد سری 9362/1 موثر واقع شده است و آثار مواد شوینده در سطح بسیار پایین، قابل قبول در محدودیت پذیرش، نگه داشته می شوند و این اطمینان را میدهد که هیچ گونه آلودگی از مواد شوینده در محصول بعدی وجود نخواهد داشت.

نتایج جمع آوری شده این تست در فرم VAL-HIS ضمیمه می شوند.

### 8) تایید مجدد روند پاکسازی

یک دوره زمانی 5 ساله برای این کنترل کیفی در نظر گرفته می شود. شرایط تایید مجدد در روش عملیاتی استاندارد معتبر در کنترل کیفی پاکسازی (5,0). SOP.CL01.43882 توصیف شده است.

اگر در طول این مدت زمان تغییراتی بوجود آید باید یک کنترل تغییر انجام شده و تایید مجدد صورت گیرد.

- تغییر در فرآیند تولید.
- تغییر در طراحی تجهیزات.
- تغییر فرمول محصول.
- تغییر مواد شوینده.
- ورود یک محصول جدید، در این مورد باید بدترین مورد ارزیابی شود که بتوان در کنترل کیفی اضافه نمود.
- وقتی شرایط پاکسازی تغییر میکنند باید تجهیزات را نیز تغییر داد.

### 9) نتیجه گیری

تجزیه و تحلیل تست های انجام شده در این گزارش قرار گرفته است که در نتیجه این روش برای پاکسازی جدا کننده پخش مواد سری 9362/1 (SCL-HPS-0011) مناسب آن میباشد.

پرسنل متصدی انجام پاکسازی این تجهیزات مجوز لازم را دریافت کرده اند.

اصول روش تحلیلی برای تعیین Everolimus معتبر بوده و محدودیت آن مناسب میباشد.

تست بازرسی حضوری در هر سه نمونه برداری انجام شده و شرایط مطابقت دارند بنابراین تجهیزات به صورت عینی کاملاً "پاکیزه" میباشد.

تست از طریق پالایش (SWAB) در تمام نقاط نمونه برداری شده مطابقت دارد.

روش پاکسازی جدا کننده پخش مواد سری 9362/1 (SCL-HPS-0011) وجود بقایای Everolimus (بدترین مورد API نوع III تولید کارخانه) را تا حد امکان معیار پذیرش را پایین میآورد. همانطور که در روش پاکسازی جدا کننده پخش مواد سری 9362/1 (SCL-HPS-0011) آمده است، این روش تمامی محصولات که در این تجهیزات استفاده می شوند را در بر میگیرد و در ضمن هیچ آثاری از بقایای مواد شوینده یافت نمی شود. این اطمینان را میدهد که هیچ آلودگی از محصولات در تجهیزات وجود ندارد. بنابراین این روش معتبر است.

#### 10) ضمیمه

VAL-DOC -

VAL-INS -

VAL-HIS -

- دفتر ثبت تجهیزات