

Synthon

Informe de Validación de Limpieza

Aislador de Dispensación Serie 9362/1

SCL-HPS-0011

Author(s): Nicolás Meza.

Synthon

Informe de Validación de Limpieza
Aislador de Dispensación Serie 9362/1
SCL-HPS-0011

1	Índice	
1	Índice	2
2	Histórico de cambios	3
3	Objetivo	4
4	Alcance	4
5	Estudio del Peor Caso	4
6	Criterios de Aceptación	4
7	Resultados	4
7.1	Test 1: Revisión de Documentación	5
7.2	Test 2: Inspección Visual	7
7.3	Test 3: Muestreo por Hisopado	7
7.4	Test 4: Determinación de detergentes	12
8	Revalidación del Proceso de Limpieza	14
9	Conclusiones	14
10	Anexos	15

Synthon

Informe de Validación de Limpieza
Aislador de Dispensación Serie 9362/1
SCL-HPS-0011

2 Histórico de cambios

Versión	Motivos
1.0	Primera Versión

Effective

3 Objetivo

Exponer los resultados obtenidos en la Validación de Limpieza del Aislador de Dispensación (SCL-HPS-0011) perteneciente a la Planta de Alta Contención, según lo definido en su protocolo de validación de limpieza CVP.CL01.66107 (1.0).

4 Alcance

El presente informe de validación aplica al proceso de limpieza Tipo III del Aislador de Dispensación, código interno SCL-HPS-0011, ubicado y utilizado en el área de planta de Alta Contención.

5 Estudio del Peor Caso

Se realizó el estudio con Everolimus (EVS) como peor caso, debido a que este producto es el peor caso que utiliza el Aislador de Dispensación (SCL-HPS-0011).

6 Criterios de Aceptación

Los criterios de aceptación se detallan en el Protocolo de Validación de Limpieza Aislador de Dispensación Serie 9362/1 SCL-HPS-0011, CVP.CL01.66107 (1.0).

7 Resultados

En el Protocolo de Validación de Limpieza Aislador de Dispensación Serie 9362/1 SCL-HPS-0011, CVP.CL01.66107 (1.0). Se detallan los criterios y cálculos que han dado lugar a los límites de aceptación de cada test a aplicar. A continuación se exponen los test realizados, con su respectivo objetivo.

Informe de Validación de Limpieza
Aislador de Dispensación Serie 9362/1
SCL-HPS-0011

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
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.

7.1 Test nº1: Revisión de Documentación

Se ha verificado la existencia y vigencia de los siguientes documentos del área de producción.

Documento	Código	Fecha de Vigencia
Procedimiento Operativo Estándar Limpieza Aislador de Dispensación Serie 9362/1	SOP.CL01.DT.431 (5.0)	16.11.2017

Synthon

Informe de Validación de Limpieza
Aislador de Dispensación Serie 9362/1
SCL-HPS-0011

Capacitación del Personal	N/A	11.09.2017
Synthon Validation Protocol Identification and Assay of Everolimus in cleaning verification samples by HPLC after cleaning for change of product	SVP.CL01.52414 (1.0)	11.10.2016
Synthon Validation Report Identification and Assay of Everolimus in cleaning verification samples by HPLC after cleaning for change of product	SVR.CL01.54874 (1.0)	17.01.2017

Para comprobar que los anteriores procedimientos son de conocimiento del personal que utiliza este equipo, se anexa el registro de capacitación realizada por cada uno de ellos.

Se ha verificado la existencia y vigencia de los siguientes documentos del área de Operaciones Analíticas:

Documento	Código	Fecha de Vigencia
Análisis Control de Calidad Limpieza para detergentes CIP 90 y CIP 72 mediante técnica de hisopado por TOC-L	QC.CL01.51503 (1.0)	10.08.2016

Conclusión

Se ha verificado la existencia y vigencia de los documentos anteriormente mencionados.

Informe de Validación de Limpieza
Aislador de Dispensación Serie 9362/1
SCL-HPS-0011

El Procedimiento Operativo Estándar Limpieza Aislador de Dispensación Serie 9362/1, está vigente y el personal encargado de la limpieza del equipo se encuentra capacitado.

Se dispone de metodología analítica validada para la determinación de detergente. Estos resultados se encuentran en el documento de Operaciones Analíticas Análisis Control de Calidad Limpieza para detergentes CIP 90 y CIP 72 mediante técnica de hisopado por TOC-L.

Además, se dispone de metodología analítica validada para la determinación de Everolimus (EVS) que presenta un límite de cuantificación de 0,2 ppm y un límite de detección de 0,05 ppm. El ensayo de recuperación de Everolimus determina que el porcentaje de recuperación es de 87%, lo cual es aceptable ya que la recuperación es mayor al 70%.

Por todo lo mencionado anteriormente se procede con las pruebas de validación de limpieza.

7.2 Test n°2: Inspección Visual

Luego de la fabricación de cada Lote de Everolimus, se realizó una limpieza tipo III. Para este test, se consideró una inspección visual luego de cada limpieza realizada al Aislador de Dispensación. El objetivo fue comprobar y verificar que dicho equipo se encontrase visualmente limpio luego de ejecutarse la limpieza.

Conclusión

Se concluye que posterior a tres limpiezas tipo III, el Aislador de Dispensación se encuentra visualmente limpio. En la planilla VAL_INS se detallan los resultados recogidos durante dichas limpiezas.

7.3 Test n°3: Muestreo por Hisopado

Para ejecutar este test, se deben determinar los puntos críticos del Aislador de Dispensación Serie 9362/1 SCL-HPS-0011, debido a la posible acumulación de producto en estos puntos y la dificultad

Informe de Validación de Limpieza
Aislador de Dispensación Serie 9362/1
SCL-HPS-0011

de limpieza. La finalidad de este muestreo es determinar la concentración del principio activo que se puede encontrar en el equipo. Los puntos de muestreo para este equipo, se describen a continuación:

1. Cabina de ingreso de Materias primas
2. Balanza
3. Pared Cabina con panel de control
4. Orificio de descarga API hacia contenedor
5. Puerta de extracción de desechos

El detalle de los puntos de muestreo se encuentra en el protocolo de validación de limpieza del equipo CVP.CL01.66107 (1.0).

En la siguiente tabla se presentan los resultados de los muestreos por Hisopado:

Muestreo	Punto	Resultado(ppm)	Criterio de aceptación (ppm)	Cumple/No Cumple
1° 20/12/17 Lote (EVS 5 mg) :1704021	1	No Detecta	$\leq 5,1$ ppm	Cumple
	2	No Detecta		Cumple
	3	No Detecta		Cumple
	4	No Detecta		Cumple
	5	No Detecta		Cumple
2° 28/12/17 Lote (EVS 5 mg):1704022	1	0,2	$\leq 5,1$ ppm	Cumple
	2	0,2		Cumple
	3	0,2		Cumple
	4	0,2		Cumple
	5	0,2		Cumple

Informe de Validación de Limpieza
Aislador de Dispensación Serie 9362/1
SCL-HPS-0011

Muestreo	Punto	Resultado(ppm)	Criterio de aceptación (ppm)	Cumple/No Cumple
3° 05/01/18 Lote (EVS 5 mg): 1704041	1	0,2	$\leq 5,1$ ppm	Cumple
	2	0,2		Cumple
	3	0,2		Cumple
	4	0,2		Cumple
	5	0,2		Cumple

No detectable: Valores por debajo del límite de detección del método analítico utilizado (0,05 ppm). Por lo cual cumplen con el criterio de aceptación establecido.

En las siguientes Figuras se visualizan los resultados obtenidos considerando su respectivo criterio de aceptación.

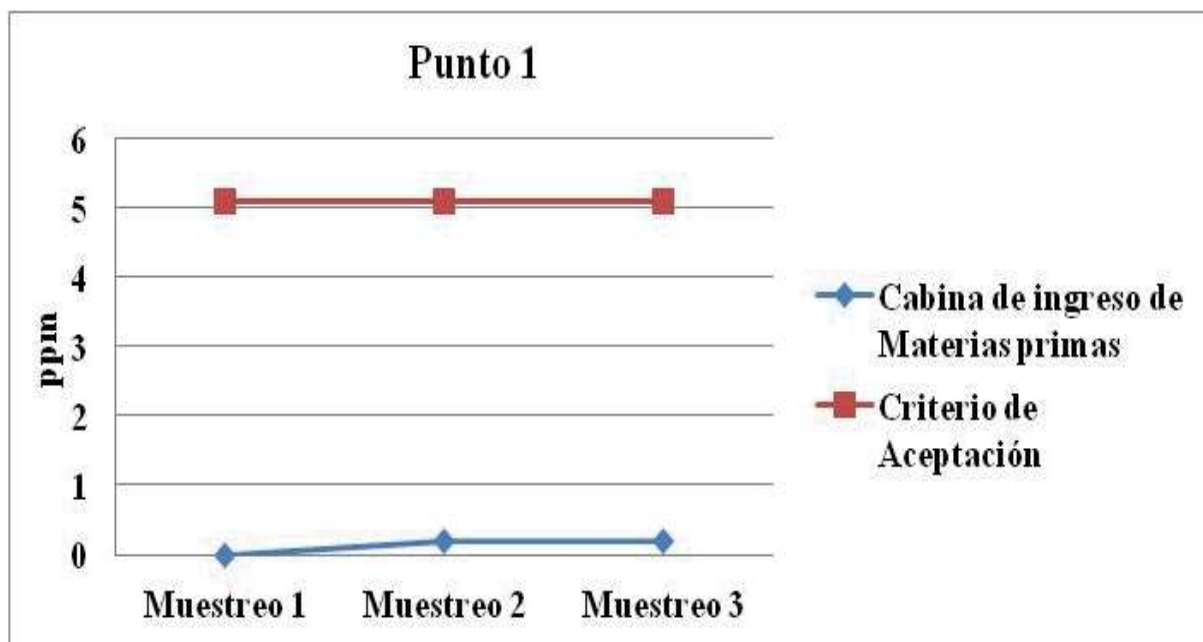


Figura 1: Resultados muestreo por hisopado punto de muestreo N°1.

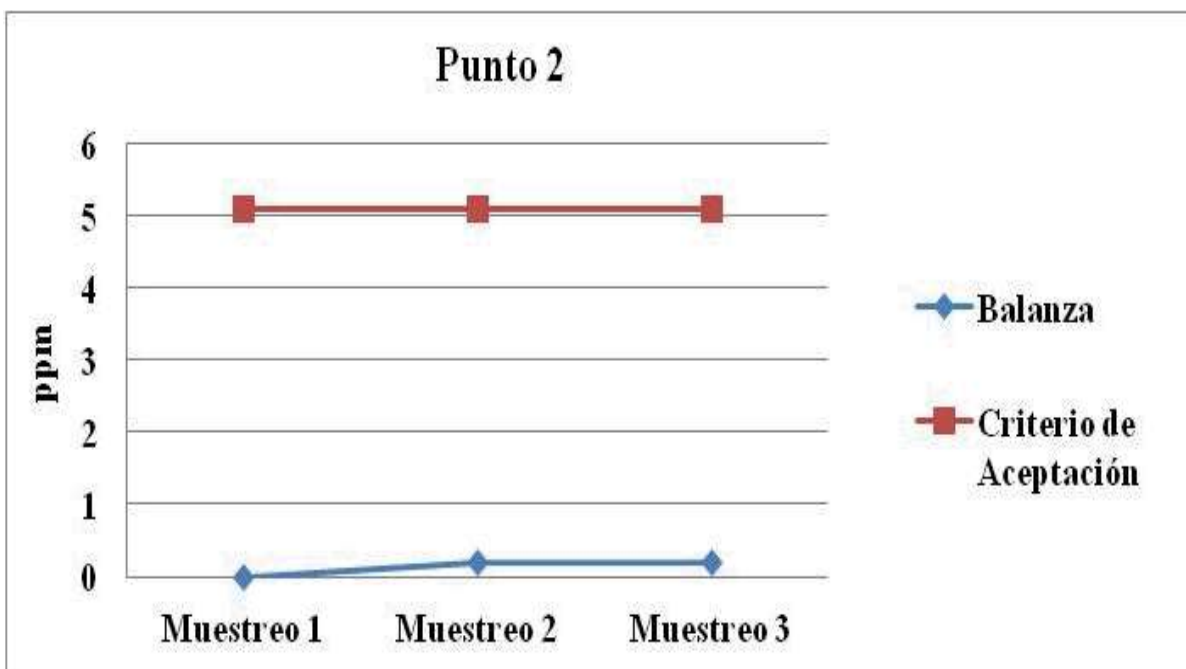


Figura 2: Resultados muestreo por hisopado punto de muestreo N°2.

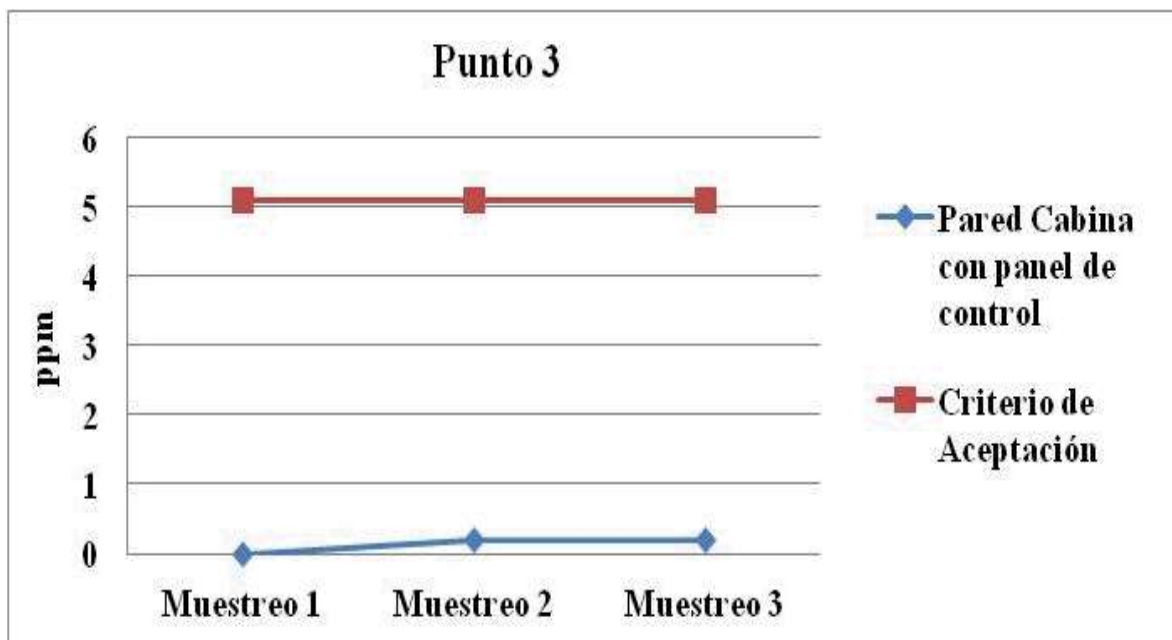


Figura 3: Resultados muestreo por hisopado punto de muestreo N°3.

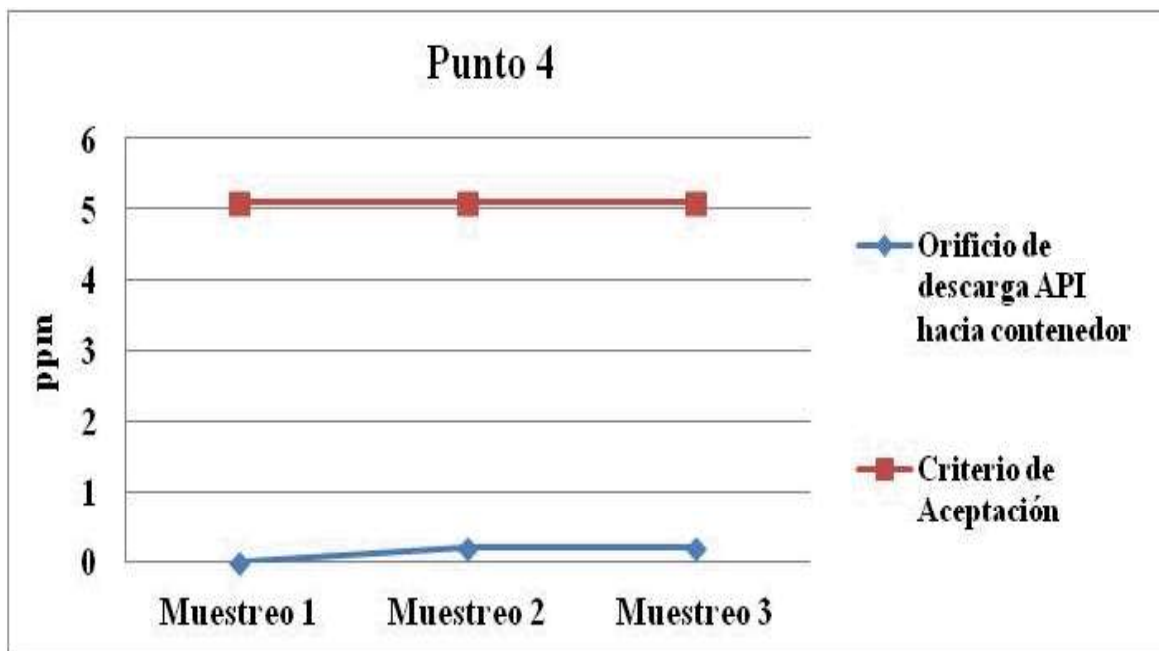


Figura 4: Resultados muestreo por hisopado punto de muestreo N°4.

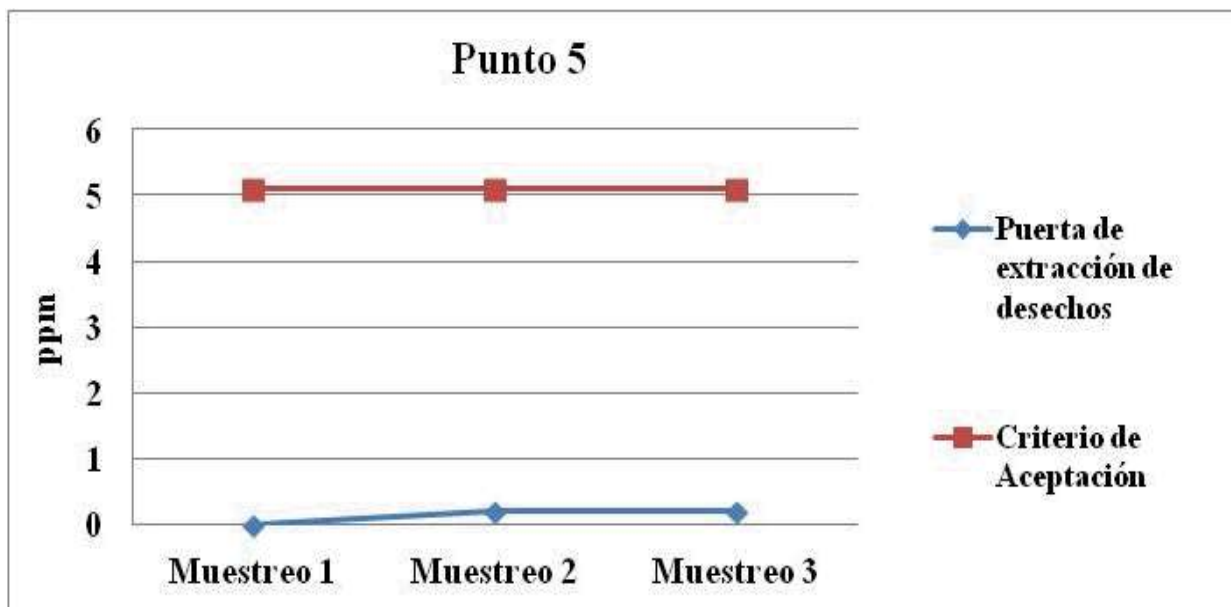


Figura 5: Resultados muestreo por hisopado punto de muestreo N°5.

Conclusión:

Los puntos muestreados durante esta validación arrojaron que durante todo el proceso de limpieza se observa que los 5 puntos muestreados del Aislador de Dispensación Serie 9362/1 (SCL-HPS-0011) cumplen con el límite establecido para el API (EVS) ya que se entregan resultados menores a 5,1 ppm.

7.4 Test nº4: Determinación de detergentes

Test N°1: La revisión de la documentación asociada es señalada en el punto 7.1 del presente informe.

Test N°2: La inspección visual del Aislador de Dispensación es señalada en el punto 7.2 del presente reporte.

Test N°3: Muestreo por Hisopado.

Para ejecutar este test, se determinaron los puntos críticos del Aislador de Dispensación debido a la posible acumulación de producto en estos y la dificultad de limpieza. La finalidad de este muestreo es determinar la concentración de detergente presente en el equipo luego de la limpieza. Los puntos de muestreo para este equipo, se describen a continuación:

1. Cabina de ingreso de Materias primas
2. Balanza
3. Pared Cabina con panel de control
4. Orificio de descarga API hacia contenedor
5. Puerta de extracción de desechos

El detalle de los puntos de muestreo se encuentra en el protocolo de validación de limpieza del equipo CVP.CL01.66107 (1.0). En la siguiente tabla se presentan los resultados de los muestreos por test de hisopado:

Informe de Validación de Limpieza
Aislador de Dispensación Serie 9362/1
SCL-HPS-0011

Muestreo	Punto	Resultado (ppb)	Criterio de Aceptación (ppb)	Cumple/No Cumple
1° 16/01/18	1	0	≤ 500 ppb	Cumple
	2	0		Cumple
	3	0		Cumple
	4	0		Cumple
	5	0		Cumple
2° 18/01/18	1	0	≤ 500 ppb	Cumple
	2	0		Cumple
	3	0		Cumple
	4	1		Cumple
	5	0		Cumple
3° 22/01/18	1	0	≤ 500 ppb	Cumple
	2	0		Cumple
	3	0		Cumple
	4	0		Cumple
	5	0		Cumple

Conclusión

En los tres muestreos realizados por test de hisopado se cumplió con el límite de aceptación establecido, concluyendo que el procedimiento de limpieza del Aislador de Dispensación Serie 9362/1 es efectivo, y las trazas de detergente se mantienen en rangos bajo el límite de aceptación, asegurando que no existe contaminación de detergente al producto siguiente.

Los resultados recogidos de este test se adjuntan en la planilla VAL_HIS.

8 Revalidación del Proceso de Limpieza

Se establece un periodo de caducidad de 5 años para esta validación. Las condiciones de revalidación se describen en el Procedimiento Operativo Estándar vigente de Validación de Limpieza SOP.CL01.43882 (5.0).

Si durante este periodo se da alguno de los siguientes cambios se deberá abrir un control de cambios y evaluar si se requiere revalidación.

- Cambio en el proceso de producción.
- Cambio en el diseño del equipo.
- Reformulación del producto.
- Cambio en los detergentes.
- Introducción de un nuevo producto, en este caso se debe evaluar si es el peor caso para añadirlo en la validación.
- Cambios de instalaciones, cuando las condiciones de limpieza se modifiquen.

9 Conclusiones

Del análisis de los resultados expuestos en el presente informe se concluye que el proceso de limpieza para el Aislador de Dispensación Serie 9362/1 (SCL-HPS-0011) es adecuado.

Las personas encargadas de realizar la limpieza de este equipo han recibido la capacitación necesaria, por lo cual están calificadas.

La metodología analítica para determinar Everolimus está validada y su límite de detección es adecuado.

El test de inspección visual cumple en los tres muestreos, por lo tanto el equipo visualmente se encuentra limpio.

Informe de Validación de Limpieza
Aislador de Dispensación Serie 9362/1
SCL-HPS-0011

El test de Hisopado ha cumplido especificaciones en todos los puntos muestreados.

Se considera que el proceso de limpieza del Aislador de Dispensación Serie 9362/1 (SCL-HPS-0011) reduce de forma consistente los residuos de Everolimus (Peor Caso API Tipo III Planta de Alta Contención) hasta niveles de aceptación establecidos, quedando abarcados en la Validación de Limpieza para el Aislador de Dispensación Serie 9362/1 (SCL-HPS-0011) todos los productos que pasan por este equipo, además no se encuentran residuos de detergente, lo que asegura que no existe contaminación cruzada entre este y los productos que pasan por el equipo. Por lo tanto el procedimiento vigente se encuentra validado.

10 Anexos

- VAL_DOC
- VAL_INS
- VAL_HIS
- Logbook de Registro de Equipo.