

Synthon

Informe de Validación de Limpieza

Comprimidora GEA Courtoy Modul-P

SCL-HPS-0022

Author(s): Nicolás Meza.

Informe de Validación de Limpieza
Comprimidora GEA Courtoy Modul-P
SCL-HPS-0022

| | | |
|----------|--|----|
| 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 n°1 Revisión de Documentación | 5 |
| 7.2 | Test n°2 Inspección Visual | 7 |
| 7.3 | Test n°3 Muestreo por Hisopado | 8 |
| 7.4 | Test n°4: Determinación de detergentes | 13 |
| 8 | Revalidación del Proceso de Limpieza | 15 |
| 9 | Conclusiones | 15 |
| 10 | Anexos | 16 |

Synthon

Informe de Validación de Limpieza
Comprimidora GEA Courtoy Modul-P
SCL-HPS-0022

2 **Histórico de cambios**

| Versión | Motivos |
|----------------|-----------------|
| 1.0 | Primera Versión |
| | |
| | |
| | |

Effective

3 Objetivo

Exponer los resultados obtenidos en la Validación de Limpieza del equipo Comprimidora GEA Curtoy Modul-P (SCL-HPS-0022) perteneciente a la Planta de Alta Contención, según lo definido en su protocolo de validación de limpieza CVP.CL01.66108 (1.0).

4 Alcance

El presente informe de validación aplica al proceso de limpieza Tipo III de la Comprimidora GEA Curtoy Modul-P (SCL-HPS-0022), ubicada y utilizada 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 la Comprimidora GEA Curtoy Modul-P (SCL-HPS-0022), ubicada y utilizada en la Planta de Alta Contención.

6 Criterios de Aceptación

Los criterios de aceptación se detallan en el Protocolo de Validación de Limpieza Comprimidora GEA Curtoy Modul-P (SCL-HPS-0022), CVP.CL01.66108 (1.0).

7 Resultados

En el Protocolo de Validación de Limpieza Comprimidora GEA Curtoy Modul-P (SCL-HPS-0022), CVP.CL01.66108 (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
Comprimidora GEA Courtoy Modul-P
SCL-HPS-0022

| 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. |

En los apartados de este ítem se presentan los resultados de los test realizados para la validación de la limpieza tipo III de la Comprimidora GEA Courtoy Modul-P, junto con las principales conclusiones.

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 y Sanitización Comprimidora GEA Courtoy Modul-P | SOP.CL01.DT.503 (2.0) | 27.11.2017 |

Informe de Validación de Limpieza
Comprimidora GEA Courtoy Modul-P
SCL-HPS-0022

| | | |
|--|----------------------|------------|
| Capacitación del Personal | N/A | 28.11.2017 |
| 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 de 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.

El Procedimiento Operativo Estándar Limpieza y Sanitización Comprimidora GEA Courtoy Modul-P 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 nº2 Inspección Visual

Luego de pasar Everolimus por la Comprimidora GEA Courtoy Modul-P, se realizó una limpieza tipo III. Para este test, se consideró una inspección visual luego de cada limpieza realizada al equipo. El objetivo fue comprobar y verificar que el equipo se encontrase visualmente limpio luego de ejecutarse la limpieza tipo III.

Conclusión:

Se concluye que posterior a tres limpiezas tipo III, la Comprimidora GEA Courtoy Modul-P se encuentra visualmente limpia, en la planilla VAL_INS se detallan los resultados recogidos durante las tres limpiezas.

Informe de Validación de Limpieza
Comprimidora GEA Courtoy Modul-P
SCL-HPS-0022

7.3 Test nº3 Muestreo por Hisopado

Para ejecutar este test, se deben determinar los puntos críticos de la la Comprimidora GEA Courtoy Modul-P, debido a la posible acumulación de producto en estos puntos y la dificultad de limpieza. La finalidad de este muestreo es determinar la concentración del principio activo. Los puntos de muestreo para este equipo, se describen a continuación:

- | | |
|-------------------------|------------------------|
| 1. Plato | 5. Nivel constante |
| 2. Tolva | 6. Razador |
| 3. Aspas de dosificador | 7. Válvula de mariposa |
| 4. Canal de descarga | |

El detalle de los puntos de muestreo se encuentra en el protocolo de validación de limpieza del equipo CVP.CL01.66108 (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 | $\leq 0,91$ ppm | Cumple |
| | 2 | 0,14 | | Cumple |
| | 3 | 0,13 | | Cumple |
| | 4 | 0,14 | | Cumple |
| | 5 | 0,16 | | Cumple |
| | 6 | 0,17 | | Cumple |
| | 7 | 0,16 | | Cumple |
| 2° 28/12/17 Lote (EVS 5 mg):1704022 | 1 | 0,16 | $\leq 0,91$ ppm | Cumple |
| | 2 | No detecta | | Cumple |
| | 3 | 0,21 | | Cumple |
| | 4 | 0,19 | | Cumple |
| | 5 | No detecta | | Cumple |
| | 6 | 0,17 | | Cumple |
| | 7 | No detecta | | Cumple |

Informe de Validación de Limpieza
Comprimidora GEA Courtoy Modul-P
SCL-HPS-0022

| Muestreo | Punto | Resultado(ppm) | Criterio de aceptación (ppm) | Cumple/No Cumple |
|--|-------|-----------------|------------------------------|------------------|
| 3° 05/01/18 Lote (EVS 5 mg): 1704041 | 1 | No detecta | $\leq 0,91$ ppm | Cumple |
| | 2 | No detecta | | Cumple |
| | 3 | No detecta | | Cumple |
| | 4 | No detecta | | Cumple |
| | 5 | 0.20 | | Cumple |
| | 6 | No detecta | | Cumple |
| | 7 | No detecta | | 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.

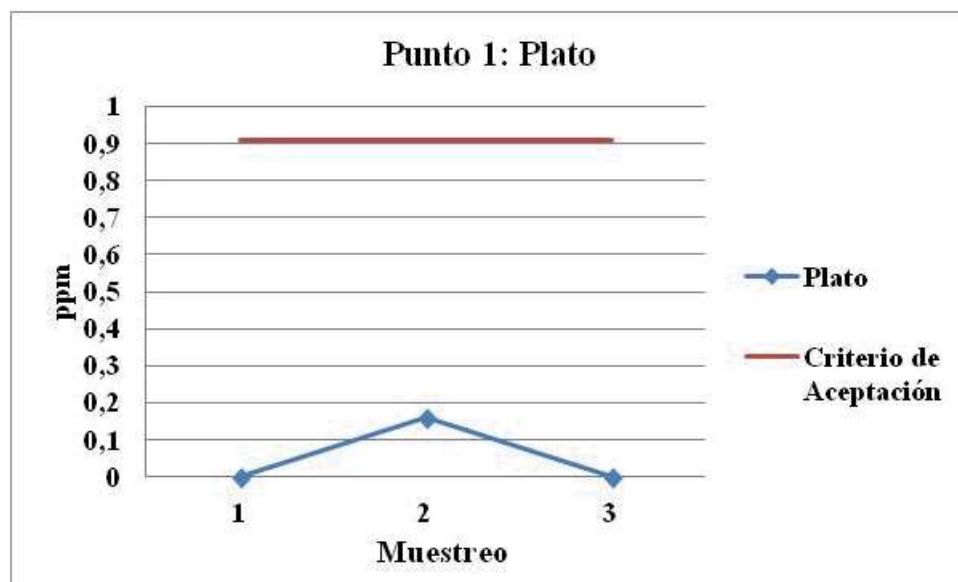


Figura 1: Resultados muestro por hisopado punto de muestreo N°1.

Informe de Validación de Limpieza
Comprimidora GEA Courtoy Modul-P
SCL-HPS-0022

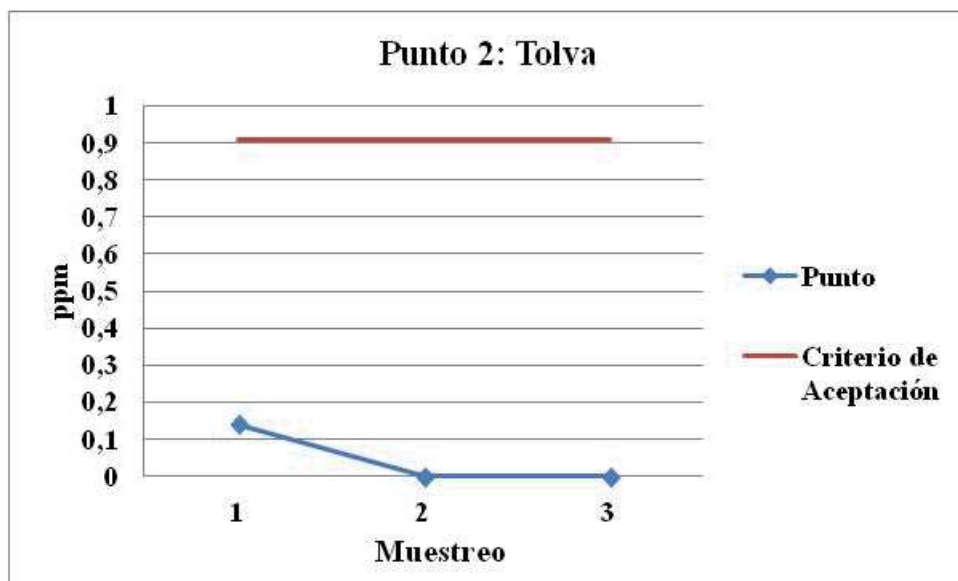


Figura 2: Resultados muestro por hisopado punto de muestreo N°2.

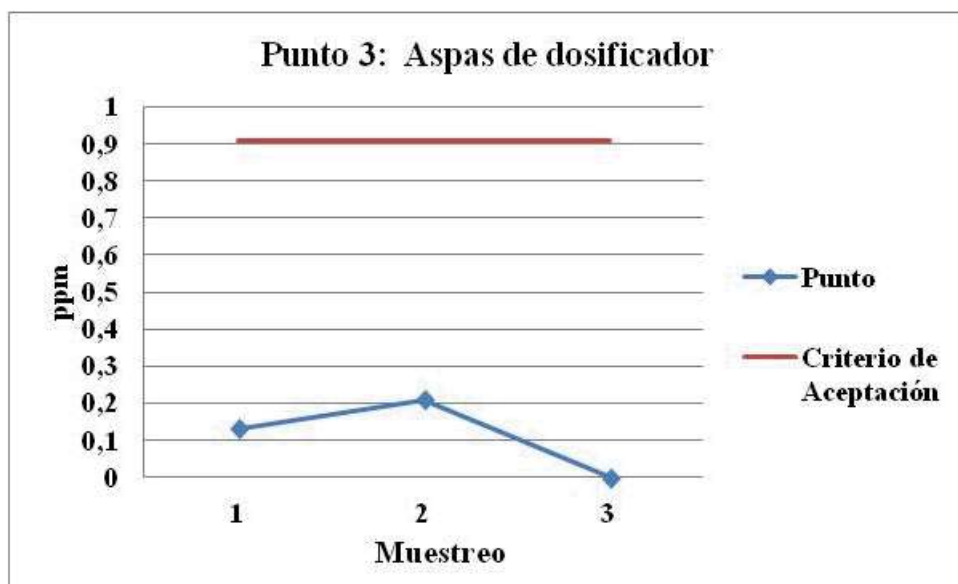


Figura 3: Resultados muestro por hisopado punto de muestreo N°3.

Informe de Validación de Limpieza
Comprimidora GEA Courtoy Modul-P
SCL-HPS-0022

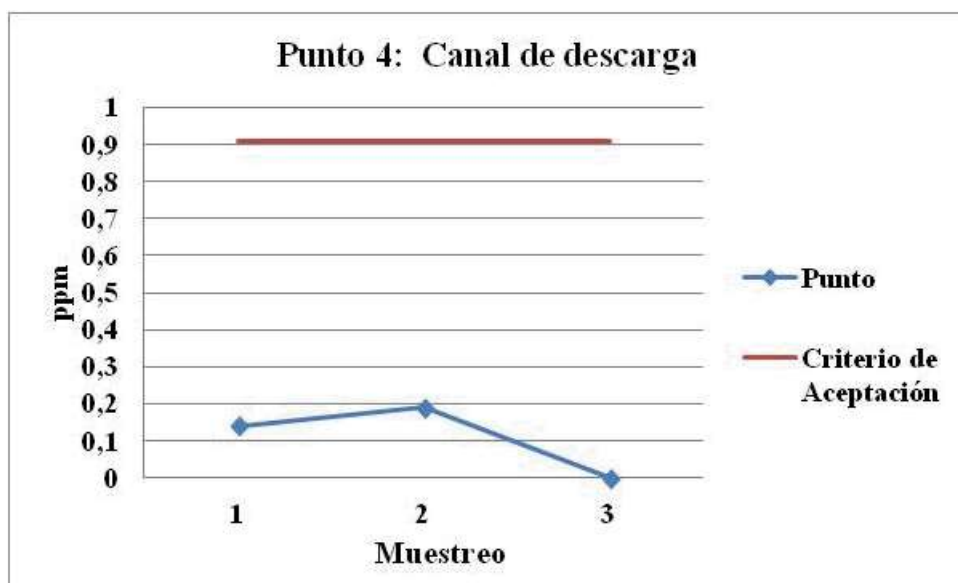


Figura 4: Resultados muestro por hisopado punto de muestreo N°4.

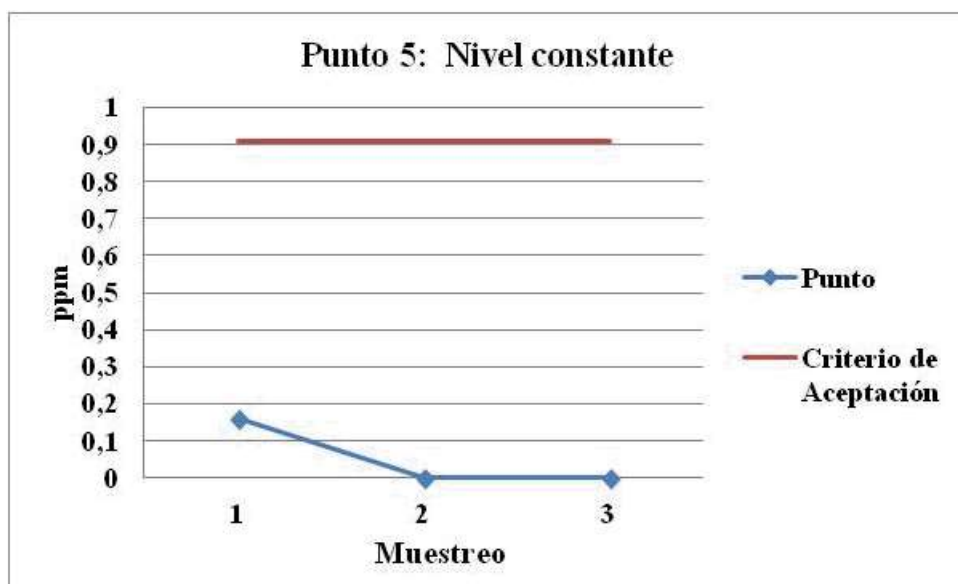


Figura 5: Resultados muestro por hisopado punto de muestreo N°5.

Informe de Validación de Limpieza
Comprimidora GEA Courtoy Modul-P
SCL-HPS-0022

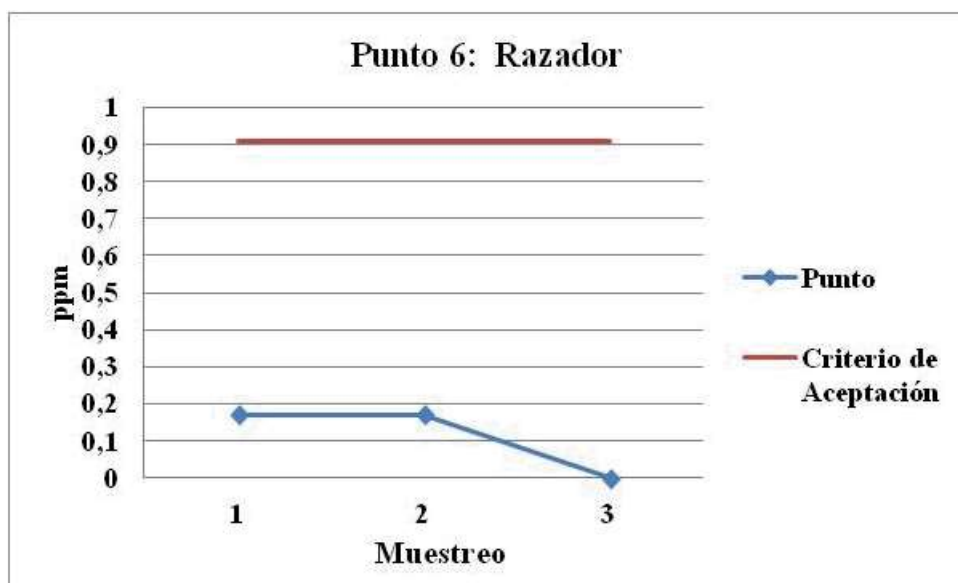


Figura 6: Resultados muestro por hisopado punto de muestreo N°6.

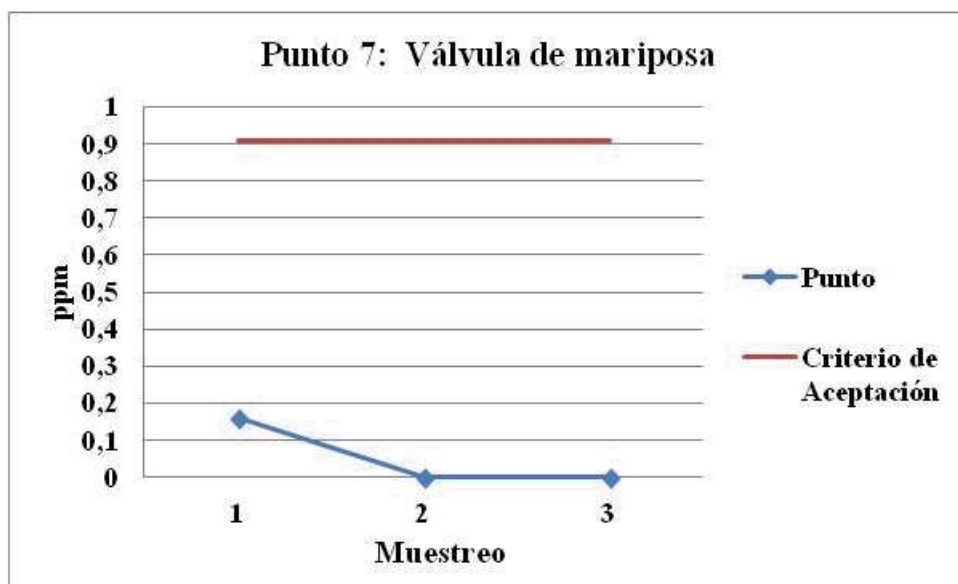


Figura 7: Resultados muestro por hisopado punto de muestreo N°7.

Informe de Validación de Limpieza
Comprimidora GEA Courtoy Modul-P
SCL-HPS-0022

Conclusión:

Los puntos muestreados durante esta validación arrojaron que durante todo el proceso de limpieza se observa que los 7 puntos muestreados de la Comprimidora GEA Courtoy Modul-P (SCL-HPS-0022) cumplen con el límite establecido para el API (EVS) ya que se entregan resultados menores a 0,91 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 de la Comprimidora GEA Courtoy Modul-P 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 de la Comprimidora GEA Courtoy Modul-P 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. Plato | 5. Nivel constante |
| 2. Tolla | 6. Razador |
| 3. Aspas de dosificador | 7. Válvula de mariposa |
| 4. Canal de descarga | |

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:

Synthon

Informe de Validación de Limpieza
Comprimidora GEA Courtoy Modul-P
SCL-HPS-0022

| 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 |
| | 6 | 0 | | Cumple |
| | 7 | 0 | | Cumple |
| 2° 18/01/18 | 1 | 0 | ≤ 500 ppb | Cumple |
| | 2 | 0 | | Cumple |
| | 3 | 1 | | Cumple |
| | 4 | 0 | | Cumple |
| | 5 | 0 | | Cumple |
| | 6 | 0 | | Cumple |
| | 7 | 0 | | Cumple |
| 3° 22/01/18 | 1 | 73 | ≤ 500 ppb | Cumple |
| | 2 | 35 | | Cumple |
| | 3 | 0 | | Cumple |
| | 4 | 43 | | Cumple |
| | 5 | 53 | | Cumple |
| | 6 | 19 | | Cumple |
| | 7 | 136 | | Cumple |

Conclusión

En los tres muestreos realizados se cumplió con el límite de aceptación establecido, concluyendo que el procedimiento de limpieza de la Comprimidora GEA Courtoy Modul-P 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 de la Comprimidora GEA Courtoy Modul-P (SCL-HPS-0022) es adecuado.

Informe de Validación de Limpieza
Comprimidora GEA Courtoy Modul-P
SCL-HPS-0022

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.

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

Se considera que el proceso de limpieza de la Comprimidora GEA Courtoy Modul-P (SCL-HPS-0022) 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 la Comprimidora GEA Courtoy Modul-P (SCL-HPS-0022) todos los productos tipo III que pasan por este equipo. Por lo tanto el procedimiento vigente se encuentra validado.

10 Anexos

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