

Synthon

Informe de Validación de Limpieza Contenedores Planta Alta Contención

Effective

Author(s): Nicolás Meza.

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 nº1: Revisión de Documentación	5
7.2	Test nº2: Inspección Visual	6
7.3	Test nº3: Muestreo por Hisopado	7
7.4	Test nº4: Determinación de detergentes	12
8	Revalidación del Proceso de Limpieza	14
9	Conclusiones	15
10	Anexos	15

2 Histórico de cambios

Versión	Motivos
1.0	Primera Versión

Effective

3 Objetivo

Exponer los resultados obtenidos en la Validación de Limpieza de los Contenedores de la Planta de Alta Contención (SCL-HPS-0047; SCL-HPS-0046 y SCL-HPS-0044), según lo definido en su protocolo de validación de limpieza CVP.CL01.66167 (1.0).

4 Alcance

El presente informe de validación aplica al proceso de limpieza tipo III de los Contenedores de la Planta de Alta Contención (SCL-HPS-0047; SCL-HPS-0046 y SCL-HPS-0044), ubicados y utilizados 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 utilizan los Contenedores de la Planta de Alta Contención.

6 Criterios de Aceptación

Los criterios de aceptación se detallan en el Protocolo de Validación de Limpieza Contenedores Planta Alta Contención, CVP.CL01.66167 (1.0).

7 Resultados

En el Protocolo de Validación de Limpieza Contenedores Planta Alta Contención, CVP.CL01.66167 (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 criterio de aceptación.

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

Informe de Validación de Limpieza
Contenedores Planta Alta Contención

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 de los Contenedores Planta Alta Contención, 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 de Materiales Auxiliares y Contenedores del Área Planta de Alta Contención	SOP.CL01.DT.282 (4.0)	13.12.2017
Capacitación del Personal	N/A	13.12.2017
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 de Materiales Auxiliares y Contenedores del Área Planta de Alta Contención 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 los Contenedores Planta Alta Contención, se realizó una limpieza tipo III. Para este test, se consideró una inspección visual luego de cada limpieza realizada al contenedor. El objetivo fue comprobar y verificar que el Contenedor se encontrara visualmente limpio luego de ejecutarse la limpieza tipo III.

Conclusión:

Se concluye que posterior a tres limpiezas tipo III, los Contenedores de la Planta Alta Contención se encuentran visualmente limpios, en la planilla VAL_INS se detallan los resultados recogidos durante las tres limpiezas.

7.3 Test n°3: Muestreo por Hisopado

Para ejecutar este test, se deben determinar los puntos críticos de los Contenedores de la Planta Alta Contención, 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. Deflector (solo contenedores SCL-HPS-0044)
2. Pared central del Bin
3. Esquina del Bin
4. Válvula de descarga

El detalle de los puntos de muestreo se encuentra en el protocolo de validación de limpieza del equipo CVP.CL01.66167 (1.0).

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

a. Contenedor 5 L (SCL-HPS-0047)

Muestreo	Punto	Resultado(ppm)	Criterio de aceptación (ppm)	Cumple/No Cumple
1° 20/12/17 Lote (EVS 5 mg) :1704021	2	No detecta	≤ 0,6 ppm	Cumple
	3	No detecta		Cumple
	4	No detecta		Cumple
2° 28/12/17 Lote (EVS 5 mg):1704022	2	0,2	≤ 0,6 ppm	Cumple
	3	0,2		Cumple
	4	0,2		Cumple
3° 05/01/18 Lote (EVS 5 mg): 1704041	2	0,2	≤ 0,6 ppm	Cumple
	3	0,2		Cumple
	4	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.

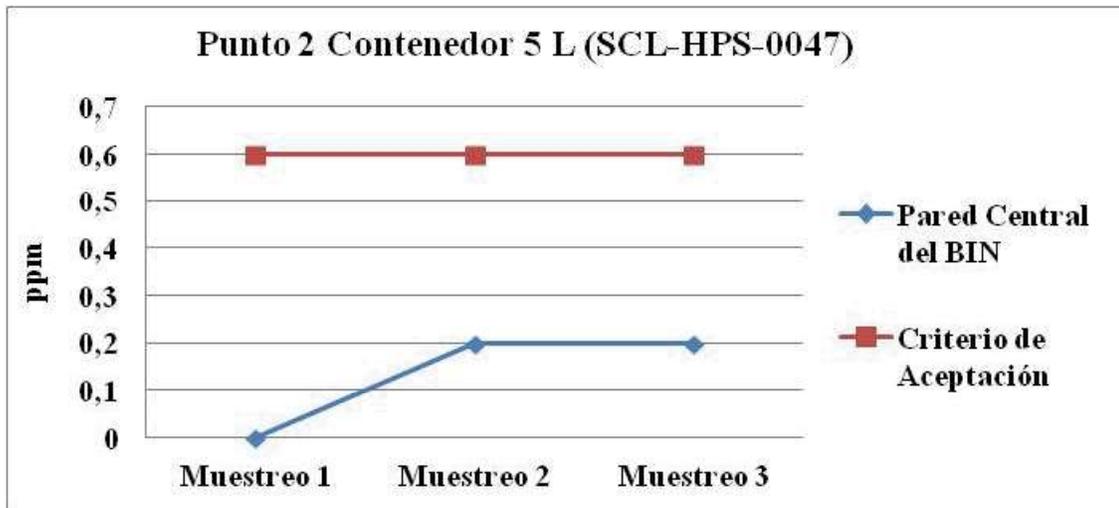


Figura 1: Resultados muestreo por hisopado punto de muestreo N°2.

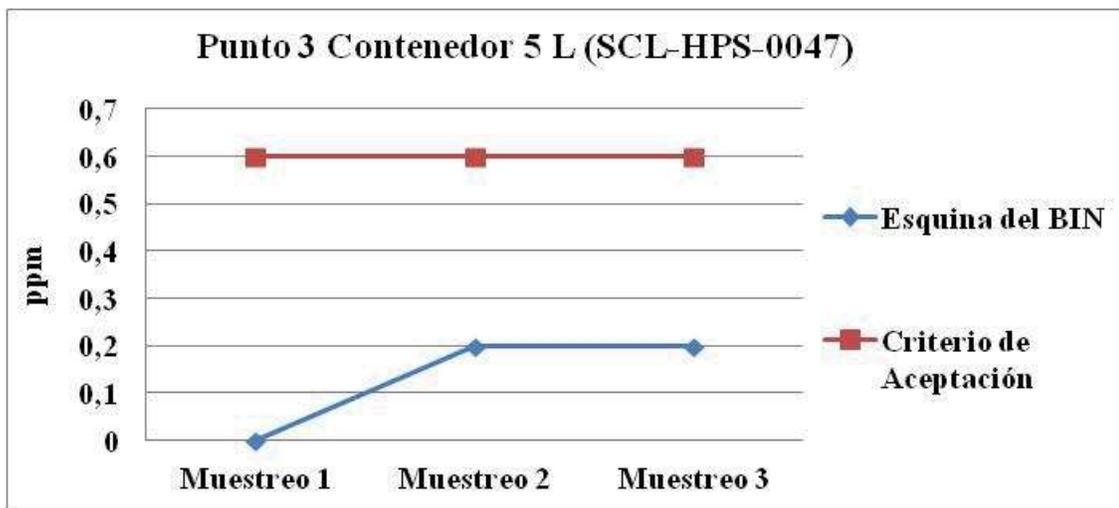


Figura 2: Resultados muestreo por hisopado punto de muestreo N°3.

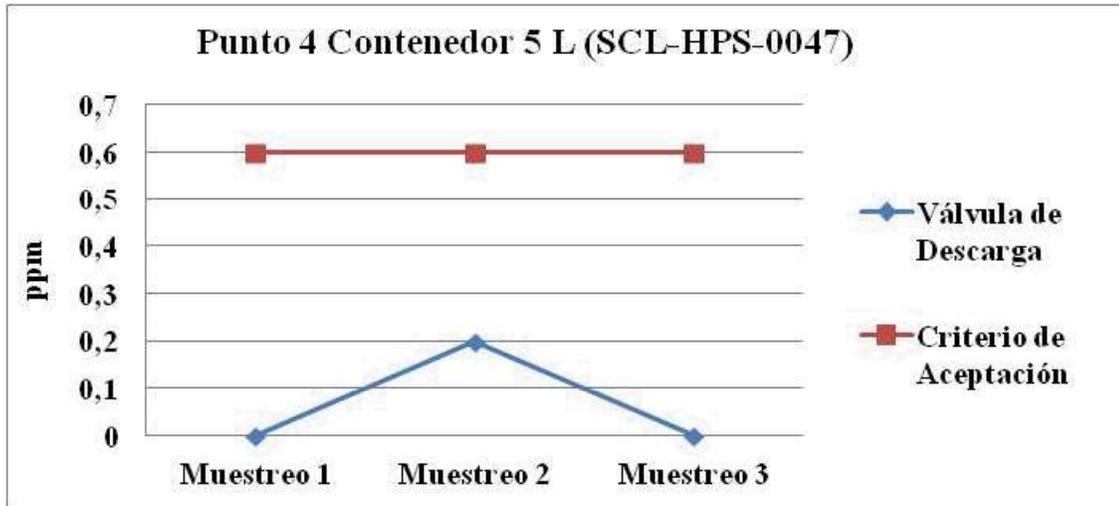
Informe de Validación de Limpieza
Contenedores Planta Alta Contención

Figura 3: Resultados muestreo por hisopado punto de muestreo N°4.

b. Contenedor 15 L (SCL-HPS-0046)

Muestreo	Punto	Resultado(ppm)	Criterio de aceptación (ppm)	Cumple/No Cumple
1° 20/12/17 Lote (EVS 5 mg) :1704021	2	No detecta	$\leq 0,6$ ppm	Cumple
	3	No detecta		Cumple
	4	No detecta		Cumple
2° 28/12/17 Lote (EVS 5 mg):1704022	2	0,2	$\leq 0,6$ ppm	Cumple
	3	0,2		Cumple
	4	0,2		Cumple
3° 05/01/18 Lote (EVS 5 mg): 1704041	2	0,2	$\leq 0,6$ ppm	Cumple
	3	No detecta		Cumple
	4	0,2		Cumple

No detectable: Valores por debajo del límite de cuantificación del método analítico utilizado (0,2 ppm). Por lo cual cumplen con el criterio de aceptación establecido.

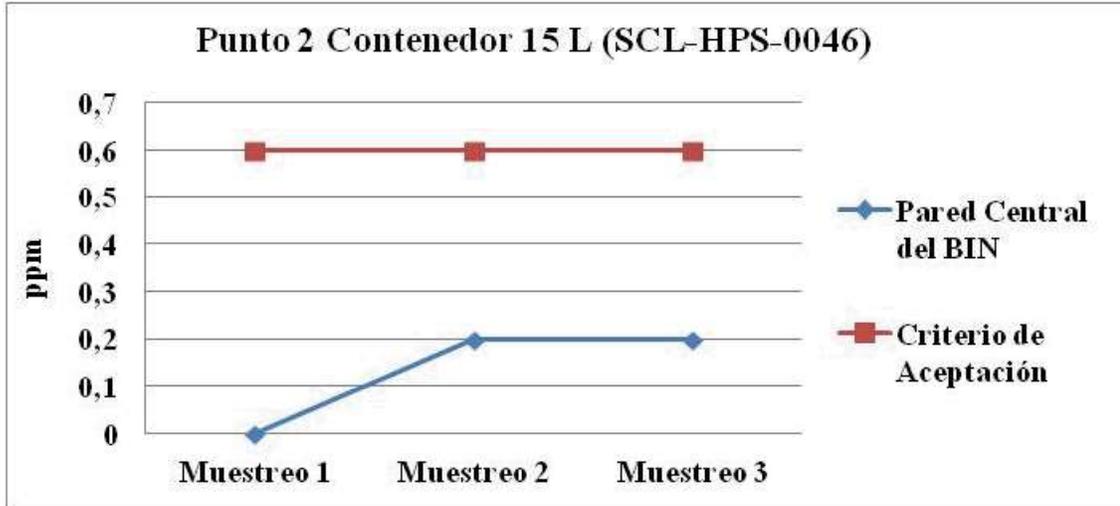


Figura 4: Resultados muestreo por hisopado punto de muestreo N°2.

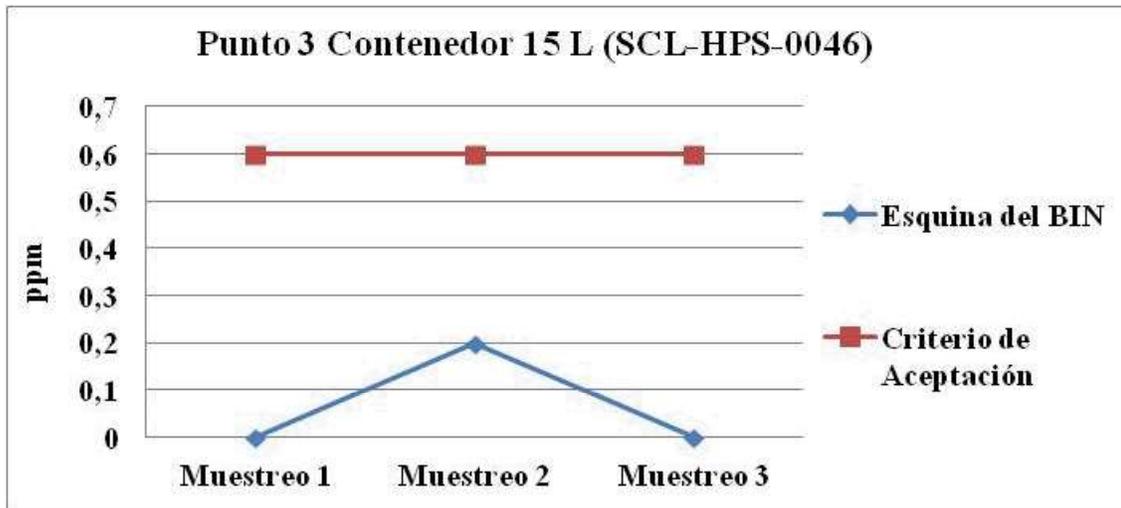


Figura 5: Resultados muestreo por hisopado punto de muestreo N°3.

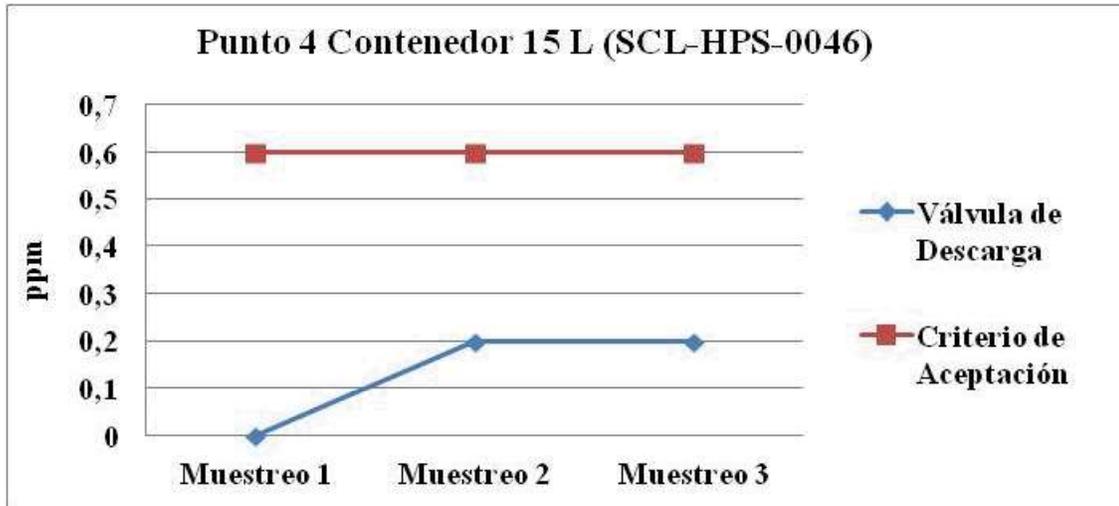


Figura 6: Resultados muestreo por hisopado punto de muestreo N°4.

c. Contenedor 25 L (SCL-HPS-0044)

Para el contenedor de 25 L (SCL-HPS-0044) existe un protocolo de Validación de Limpieza (CVP.CL01.61744), cuyos resultados se encuentran expuestos en el Informe de Validación de Limpieza (CVR.CL01.65879). Los resultados del proceso de limpieza del contenedor se encuentran validados.

Conclusión:

Los puntos muestreados durante esta validación arrojaron que durante todo el proceso de limpieza se observa que los puntos muestreados de los Contenedores de la Planta de Alta Contención (SCL-HPS-0047; SCL-HPS-0046) cumplen con el límite establecido para el API (EVS) ya que se entregan resultados menores a 0,6 ppm.

7.4 **Test n°4: 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 los Contenedores 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 los Contenedores del Área Planta de Alta Contención 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. Deflector (solo contenedores SCL-HPS-0044)
2. Pared central del Bin
3. Esquina del Bin
4. Válvula de descarga

El detalle de los puntos de muestreo se encuentra en el protocolo de validación de limpieza del equipo CVP.CL01.66167 (1.0). En la siguiente tabla se presentan los resultados de los muestreos por test de hisopado:

Informe de Validación de Limpieza
Contenedores Planta Alta Contención

a. Contenedor 5 L (SCL-HPS-0047)

Muestreo	Punto	Resultado (ppb)	Criterio de Aceptación (ppb)	Cumple/No Cumple
1° 16/01/18	2	0	≤ 500 ppb	Cumple
	3	0		Cumple
	4	300		Cumple
2° 18/01/18	2	0	≤ 500 ppb	Cumple
	3	0		Cumple
	4	0		Cumple
3° 22/01/18	2	0	≤ 500 ppb	Cumple
	3	1		Cumple
	4	0		Cumple

b. Contenedor 15 L (SCL-HPS-0046)

Muestreo	Punto	Resultado (ppb)	Criterio de Aceptación (ppb)	Cumple/No Cumple
1° 16/01/18	2	2	≤ 500 ppb	Cumple
	3	63		Cumple
	4	0		Cumple
2° 18/01/18	2	0	≤ 500 ppb	Cumple
	3	0		Cumple
	4	0		Cumple
3° 22/01/18	2	0	≤ 500 ppb	Cumple
	3	0		Cumple
	4	0		Cumple

c. Contenedor 25 L (SCL-HPS-0044)

Muestreo	Punto	Resultado (ppb)	Criterio de Aceptación (ppb)	Cumple/No Cumple
1° 16/01/18	1	224	≤ 500 ppb	Cumple
	2	0		Cumple
	3	0		Cumple
	4	0		Cumple
2° 18/01/18	1	2	≤ 500 ppb	Cumple
	2	1		Cumple
	3	1		Cumple
	4	0		Cumple
3° 22/01/18	1	184	≤ 500 ppb	Cumple
	2	141		Cumple
	3	207		Cumple
	4	0		Cumple

Conclusión

En los tres muestreos realizados se cumplió con el límite de aceptación establecido, concluyendo que el procedimiento de limpieza de los Contenedores del Área Planta de Alta Contención 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 de los Contenedores de la Planta de Alta Contención (SCL-HPS-0047; SCL-HPS-0046 y SCL-HPS-0044) 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.

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

Se considera que el proceso de limpieza de los Contenedores de la Planta de Alta Contención (SCL-HPS-0047; SCL-HPS-0046 y SCL-HPS-0044) 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 de los Contenedores de la Planta de Alta Contención (SCL-HPS-0047; SCL-HPS-0046 y SCL-HPS-0044) 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.