

Synthon

---

# Informe de Validación de Limpieza

## Detector de Metales CEIA Modelo THS/PH21N

### SCL-HPS-0057

Effective

Author(s): Nicolás Meza.

Document number (version): CVR.CL01.66939 (1.0)

Page 1 of 13

Informe de Validación de Limpieza  
Detector de Metales CEIA Modelo THS/PH21N  
SCL-HPS-0057

<b>1</b>	<b>Índice</b>	
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	7
7.3	Test nº3: Muestreo por Hisopado	7
7.4	Test nº4: Determinación de detergentes	10
8	Revalidación del Proceso de Limpieza	11
9	Conclusiones	12
10	Anexos	13

## 2 Histórico de cambios

Versión	Motivos
1.0	Primera Versión

Effective

### **3           Objetivo**

Exponer los resultados obtenidos en la Validación de Limpieza del equipo Detector de Metales CEIA Modelo THS/PH21N (SCL-HPS-0057) perteneciente a la Planta de Alta Contención, según lo definido en su protocolo de validación de limpieza CVP.CL01.66110 (1.0).

### **4           Alcance**

El presente informe de validación aplica al proceso de limpieza Tipo III del Detector de Metales CEIA Modelo THS/PH21N (SCL-HPS-0057), 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 Detector de Metales CEIA Modelo THS/PH21N (SCL-HPS-0057).

### **6           Criterios de Aceptación**

Los criterios de aceptación se detallan en el Protocolo de Validación de Limpieza Detector de Metales CEIA Modelo THS/PH21N SCL-HPS-0057, CVP.CL01.66110 (1.0).

### **7           Resultados**

En el Protocolo de Validación de Limpieza Detector de Metales CEIA Modelo THS/PH21N SCL-HPS-0057, CVP.CL01.66110 (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  
Detector de Metales CEIA Modelo THS/PH21N  
SCL-HPS-0057

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 del Detector de Metales CEIA Modelo THS/PH21N, 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 Manejo Detector de Metales CEIA Modelo THS/PH21N	SOP.CL01.37899 (2.0)	27.10.2017
Capacitación del Personal	N/A	27.09.2017

Informe de Validación de Limpieza  
Detector de Metales CEIA Modelo THS/PH21N  
SCL-HPS-0057

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 Manejo Detector de Metales CEIA Modelo THS/PH21N 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 el Detector de Metales CEIA Modelo THS/PH21N, 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 encontrara visualmente limpio luego de ejecutarse la limpieza tipo III.

### Conclusión:

Se concluye que posterior a tres limpiezas tipo III, el Detector de Metales CEIA Modelo THS/PH21N se encuentra visualmente limpio, en la planilla VAL\_INS se detallan los resultados recogidos durante las tres limpiezas.

## 7.3 **Test nº3: Muestreo por Hisopado**

Para ejecutar este test, se deben determinar los puntos críticos del Detector de Metales CEIA Modelo THS/PH21N, 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. Entrada de comprimidos
2. Salida de comprimidos

Informe de Validación de Limpieza  
Detector de Metales CEIA Modelo THS/PH21N  
SCL-HPS-0057

El detalle de los puntos de muestreo se encuentra en el protocolo de validación de limpieza del equipo CVP.CL01.66110 (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	No detecta		Cumple
2° 28/12/17 Lote (EVS 5 mg):1704022	1	0,17	$\leq 0,91$ ppm	Cumple
	2	0,17		Cumple
3° 05/01/18 Lote (EVS 5 mg): 1704041	1	No detecta	$\leq 0,91$ ppm	Cumple
	2	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.



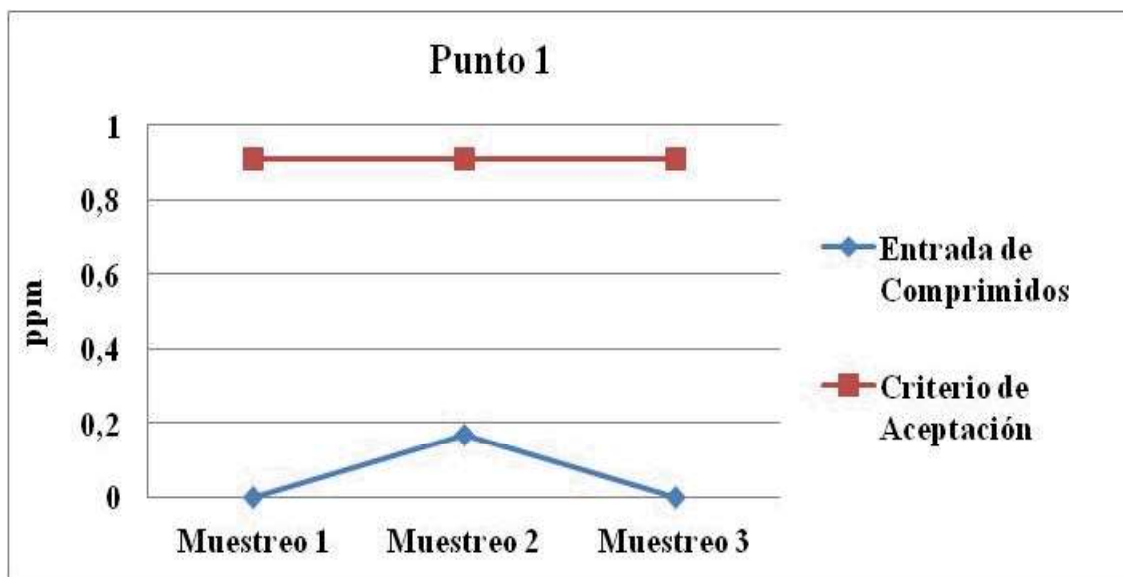


Figura 1: Resultados muestreo por hisopado punto de muestreo N°1

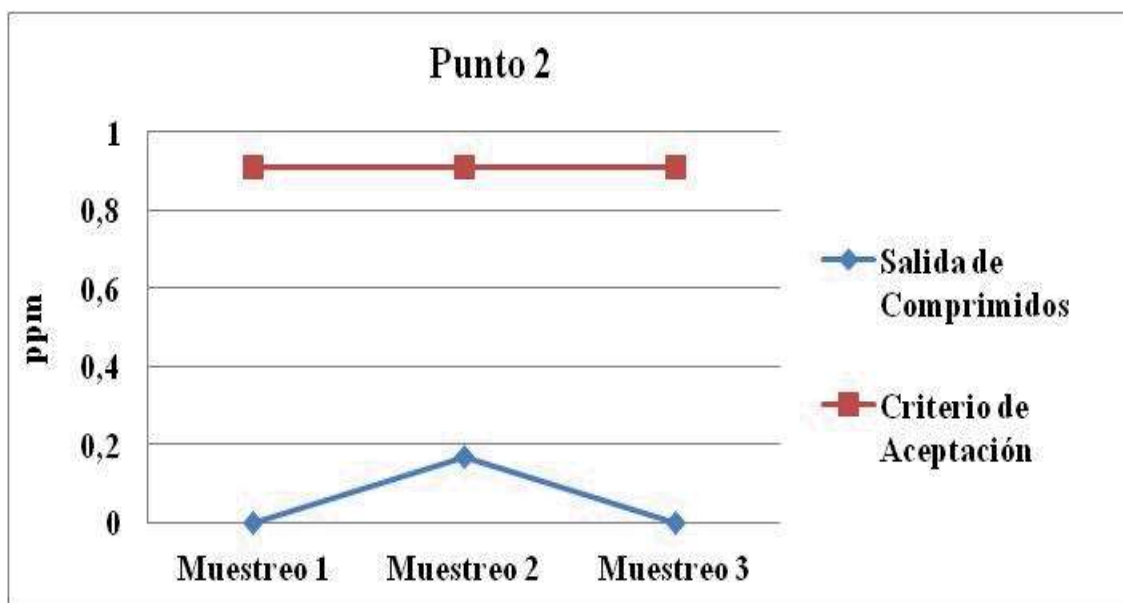


Figura 2: Resultados muestreo por hisopado punto de muestreo N°2

Conclusión:

Los puntos muestreados durante esta validación arrojaron que durante todo el proceso de limpieza se observa que los 2 puntos muestreados del Detector de Metales CEIA Modelo THS/PH21N (SCL-HPS-0057) 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 del equipo 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 Detector de Metales CEIA Modelo THS/PH21N 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. Entrada de comprimidos
2. Salida de comprimidos

El detalle de los puntos de muestreo se encuentra en el protocolo de validación de limpieza del equipo CVP.CL01.66110 (1.0). En la siguiente tabla se presentan los resultados de los muestreos por test de hisopado:

Informe de Validación de Limpieza  
Detector de Metales CEIA Modelo THS/PH21N  
SCL-HPS-0057

Muestreo	Punto	Resultado (ppb)	Criterio de Aceptación (ppb)	Cumple/No Cumple
1° 16/01/18	1	0	$\leq 500$ ppb	Cumple
	2	0		Cumple
2° 18/01/18	1	0	$\leq 500$ ppb	Cumple
	2	0		Cumple
3° 22/01/18	1	0	$\leq 500$ ppb	Cumple
	2	0		Cumple

### Conclusión

En los tres muestreos realizados se cumplió con el límite de aceptación establecido, concluyendo que el procedimiento de limpieza del Detector de Metales CEIA Modelo THS/PH21N 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 Detector de Metales CEIA Modelo THS/PH21N (SCL-HPS-0057) 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 del Detector de Metales CEIA Modelo THS/PH21N (SCL-HPS-0057) 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 Detector de Metales CEIA Modelo THS/PH21N (SCL-HPS-0057) 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.

Effective