

**ДИКЛОМОН РЕТАРД 100 МГ ШАХМАЛ ЭМИЙН ЦЭВЭРЛЭГЭЭНИЙ  
БАТАЛГААЖИЛТЫН ЗАРИМ АСУУДАЛД**

*Б.Номиндалай<sup>1</sup>, С.Цэцэгмаа<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Монос эмийн үйлдвэр*

*<sup>2</sup>Эм судлалын хүрээлэн*

*E-mail: nomindalai.b@monos.mn*

**SOME ISSUE OF CLEANING VALIDATION OF DICLOFENAC SODIUM RETARD  
100 MG TABLETS**

*B.Nomindalai<sup>1</sup>, S.Tsetsegmaa<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Monos Pharma LLC*

*<sup>2</sup>Drug Research Institute*

*E-mail: nomindalai.b@monos.mn*

**Abstract**

**Introduction** In pharmaceutical industry there are some possibilities of contamination and cross contamination because of improper cleaning of equipment, apparatus, processing area or the starting material, this can lead to severe hazards, therefore in pharmaceutical industry could not afford any contamination as well as cross contamination. This can be minimized by proper cleaning of equipment, apparatus as well as the processing area. The cleaning validation is a documented process that proves the effectiveness and quality prospective. Manufacturing of Diclofenac sodium (DICLOMON) retard tablets and utilizing common facility, where diclofenac sodium could be possible cross contaminant. The present study was carried out to validate the cleaning activity from both regulatory and quality prospective.

**Methods**

All chemicals and reagents used for cleaning validation were analytical grade and used LC-20AT Shimadzu HPLC. Traditional methods were used for microbiological analysis. The instruments in the common facility were cleaned with purified water after production of Diclofenac sodium retard tablets 100mg. Validation of cleaning activity was carried out by visual inspection, swab sampling for chemical residue and similarly swab sampling for Microbiological analysis.

**Conclusion**

The cleaning validation studies of Diclofenac sodium retard tablets 100mg was observed by visual inspection, swab sampling for chemical residue and similarly swab sampling for microbiological analysis. The result revealed that (1) There were no visual residues on the equipment (2) Chemical residues were below acceptance criteria (3) Total aerobic microbial count(TAMC) were below acceptance criteria (4) Total combined molds and yeast count was Nil and (5) Pathogens were absent Upon the compiled data, it was concluded that the train of equipment in tablet manufacturing block is completed, and the results were found to be satisfactory and there is no cross contamination of Diclofenac sodium to next product.

**Keywords:** Diclomon retard tablets 100 mg; Cross contamination; Cleaning validation, equipment, acceptance criteria.

## Үндэслэл

Эм үйлдвэрлэлийн зохистой дадал (GMP)-ын чухал бүрэлдэхүүн хэсгийн нэг нь баталгаажилт бөгөөд процессын болон системийн баталгаажилт нь зохистой дадлын зорилгод хүрэх суурь асуудал билээ. Цэвэрлэгээний баталгаажилт нь систем, тоног төхөөрөмжийг урьдчилан тогтоосон, зөвшөөрөгдөх хэмжээнд хүртэл тогтмол цэвэрлэж чадна гэсэн өндөр түвшний баталгаа өгөх баримтжуулсан нотолгоо юм.<sup>1, 2</sup> Эмийн үйлдвэрт эхлэл материал, үйлдвэрлэлийн талбай, тоног төхөөрөмж, багаж хэрэгслийн цэвэрлэгээний зохисгүй байдлаас зарим төрлийн бохирдол, дамжин бохирдол үүсэх магадлалтай. Бохирдол, дамжин бохирдол нь эмийн үйлдвэрүүдийн томоохон асуудлуудын нэг бөгөөд бүтээгдэхүүний чанар, аюулгүй байдалд ихээхэн нөлөө үзүүлж, ноцтой аюулд хүргэж болзошгүй тул эмийн үйлдвэрлэлд ямар ч бохирдлыг хүлээн зөвшөөрөх ёсгүй. Тоног төхөөрөмж, багаж хэрэгсэл, түүнчлэн үйлдвэрлэлийн талбайг зохистой цэвэрлэх замаар үүнийг багасгаж болно. Бохирдлын зөвшөөрөгдөх хязгаарыг шинжлэх ухааны үндэслэлтэй тооцоолж, тоног төхөөрөмжийн цэвэрлэгээний үйл явц нь бохирдлыг зөвшөөрөгдөх хэмжээнд хүртэл арилгаж, дамжин бохирдлоос сэргийлж чадаж байгаа эсэхийг баталгаажилтын явцад нотлох шаардлагатай.<sup>3, 4, 5</sup>

**Түлхүүр үг:** Дикломон ретард 100мг шахмал, дамжин бохирдол, цэвэрлэгээний баталгаажилт, тоног төхөөрөмж, зөвшөөрөгдөх хязгаар.

## Судалгааны зорилго, зорилт:

Дикломон ретард 100 мг шахмал эмийн үйлдвэрлэлийн дараах тоног төхөөрөмжийн цэвэрлэгээний үйл явц зохицуулалтын

болон чанарын шаардлагад нийцсэн эсэхийг баталгаажуулах.

## Судалгааны хэрэглэгдэхүүн, арга аргачлал:

“Монос эмийн үйлдвэр”-ийн Дикломон ретард 100 мг шахмал эмийн 2 удаагийн үйлдвэрлэлийн дараах цэвэрлэгээний баталгаажилтад уг судалгааг хийж гүйцэтгэв. Бүтээгдэхүүн үйлдвэрлэлийн дараах тоног төхөөрөмж, багаж хэрэгслүүдийг цэвэршүүлсэн усаар цэвэрлэж, цэвэрлэгээний баталгаажилтыг харж шалгах, эмийн бодисын үлдэгдлийг “Монос эмийн үйлдвэр”-ийн Эм бэлдмэлийн сорилтын итгэмжлэгдсэн лабораторид өндөр идэвхт шингэний хроматографи (ӨИШХ)-ийн аргаар тодорхойлж, агаартан бактери, хөгц мөөгөнцөр, эмгэг төрүүлэгчид илрүүлэх шинжилгээг микробиологийн аргаар хийж гүйцэтгэв.

Цэвэрлэгээний баталгаажилтын шинжилгээнд харж шалгахад Borescope багаж, эмийн бодисын үлдэгдлийг тодорхойлоход LC-20AT Shimadzu маркийн ӨИШХ-ийн багаж, химийн цэвэр урвалж бодисуудыг ашигласан. Микробиологийн шинжилгээнд уламжлалт гүнд өсгөвөрлөх арга хэрэглэсэн.

Дээж авах хэрэгсэл: Бамбар / Swab (TX715), дээж авах хэв/ sampling template: 5смх5см, 10смх10см, шилэн сав/ vial.

## Судалгааны үр дүн, хэлцэмж:

### 1. Харааны үзлэг<sup>1-4</sup>

Дикломон ретард 100 мг шахмал эмийн үйлдвэрлэлд хэрэглэсэн тоног төхөөрөмжүүдийг цэвэршүүлсэн усаар угааж, цэвэрлэсний дараа эмийн бодисын үлдэгдэл байгаа эсэхийг нүдээр харж шалгасан. Бүтээгдэхүүний шинж чанар, үлдэгдлийн талаарх мэдлэг бүхий ажиглагч нүдээр харж

шалгахдаа дараах зүйлст анхааран ажиллав:

- Харах өнцөг (тусаж байгаа гэрлийн эсрэг чиглэлд харах)
- Гэрэлтүүлгийн нөхцөл (200 люксээс илүү)
- Гадаргуу ихэнхдээ хуурай байх (хуурай гадаргуу дээр илүү тод харагддаг).

Үйлдвэрлэлд ашигласан бүх тоног төхөөрөмжийг зааварчилгааны дагуу цэвэрлэсний дараах харааны үзлэгээр шалгахад нүдэнд харагдахуйц үлдэгдэл байхгүй байв.

**2. Химийн шинжилгээ** <sup>1-4,6-12</sup>

Тоног төхөөрөмжүүдийн бүтээгдэхүүнтэй харьцах, цэвэрлэхэд бэрхшээлтэй хэсгүүдийн гадаргуугаас арчдасаар дээж авч, үлдэгдлийн түвшинг тогтоов. ӨИШХ-ийн уусгагчийн систем: ацетонитрил, ус (43:57) бэлтгэн арчдасыг 5 мл уусгагчид дүрж, тоног төхөөрөмжийн гадаргуугаас зэрэгцээ, хөндлөн арчиж дээж авсан. Арчдасны дээжийг урьдчилан тодорхойлсон, хэмжсэн байршлаас авсан бөгөөд арчдасны талбай 10смх10см хэмжээтэй байв.

Эмийн бодисын үлдэгдлийн зөвшөөрөгдөх хязгаарыг тогтоохдоо дараах 3 шалгуураар

тооцоолсон ба тооцооллоос хамгийн бага, нарийн хязгаарыг сонгов.

1. Эмчилгээний тунгийн 1/1000
2. Нийтлэг шалгуур 10 ppm
3. Хоруу чанарт суурилсан шалгуур.

Диклофенак натрийн 100 мг ретард шахмал эмийн үйлдвэрлэлийн бүх тоног төхөөрөмжийн бүтээгдэхүүнтэй хүрэлцэх гадаргуугаас эхний цувралын үйлдвэрлэлийн дараа 66, дараагийн цувралын үйлдвэрлэлийн дараа 29 цэгээс тус тус дээж авч, хими, ӨИШХ-ийн аргаар эмийн бодисын үлдэгдэл тодорхойлох шинжилгээ хийсэн. 2 цувралын арчдасны дээжийн зөвшөөрөгдөх хязгаар нь 0.0005 ppm/swab байхаас үр дүнгийн хамгийн бага ба их утга нь цуврал 1-д (0 ба 0.0004 ppm/swab), цуврал 2-д (0 ба 0.0003 ppm/swab) бүх цэгийн дээжид Диклофенак натрийн үлдэгдлийн хэмжээ зөвшөөрөгдөх хязгаараас бага байгааг (Хүснэгт 1)-д харуулав.

Тоног төхөөрөмж тус бүрт үлдэгдлийн хэмжээг тооцоолохдоо хамгийн муу тохиолдол буюу үр дүнгийн хамгийн их утгыг ашигласан. Дараагийн бүтээгдэхүүнд зөвөрлөгдөх дээд хэмжээ MACO=1103 мг (1.103 ppm) байхаас цуврал 1-д 506 мг (0.506 ppm), цуврал 2-д 306мг (0.306ppm) байна.

**Table 1. Result of Chemical residue**

№	Equipment name	Swab sample ID number	Result (ppm/swab)			
			Batch I		Batch II	
			ppm	mg	ppm	mg
1	Mixing Blender Machine	C1	0.0000041	0.0041	0.0000387	0.0387
		C2	0.0000691	0.0691	0.0000870	0.0870
		C3	0.0000187	0.0187	0.0000297	0.0297
		C4	0.0000063	0.0063	NA	NA
		C5	0.0000073	0.0073	NA	NA
		C6	0.0000072	0.0072	NA	NA

2	Fluid Bed Dryer	S1	0.0000287	0.0287	0.0000143	0.0143
		S2	0.0003399	0.3399	ND	ND
		S3	0.0000093	0.0093	0.0000148	0.0148
		S4	0.0000281	0.0281	0.0000648	0.0648
		S5	0.0000256	0.0256	0.0000522	0.0522
		S6	0.0000128	0.0128	0.0000491	0.0491
		S7	0.0000509	0.0509	0.0001538	0.1538
		S8	0.0000340	0.0340	<b>0.0003072</b>	0.3072
		S9	0.0000900	0.0900	0.0000393	0.0393
		S10	0.0001033	0.1033	0.0000100	0.0100
		S11	0.0000993	0.0993	0.0000236	0.0236
		S12	0.0003957	0.3957	NA	NA
		S13	<b>0.0004326</b>	0.4326	NA	NA
		S14	0.0000541	0.0541	NA	NA
		S15	0.0000601	0.0601	NA	NA
		S16	0.0000853	0.0853	NA	NA
		S17	0.0000098	0.0098	NA	NA
		S18	0.0000112	0.0112	NA	NA
		S19	0.0000174	0.0174	NA	NA
3	Wet powder granulator	G1	0.0000017	0.0017	0.0000017	0.0283
		G2	0.0000003	0.0003	0.0000003	0.0095
		G3	0.0000475	0.0475	0.0000475	0.0186
		G4	0.0000083	0.0083	NA	NA
		G5	ND	ND	NA	NA
		G6	0.0000148	0.0148	NA	NA
		G7	0.0000035	0.0035	NA	NA
		G8	0.0000052	0.0052	NA	NA
4	Bin Blender	Y1	ND	ND	0.0000055	0.0055
		Y2	0.0000366	0.0366	0.0000056	0.0056
		Y3	0.0000080	0.0080	0.0000116	0.0116
		Y4	0.0000049	0.0049	NA	NA
		Y5	0.0000061	0.0061	NA	NA
		Y6	0.0000124	0.0124	NA	NA
		Y7	0.0002145	0.2145	NA	NA
		Y8	ND	ND	NA	NA
5	Tablet Press Machine (Tablet Deduster, Metal detection Machine are included)	T1	0.0000017	0.0017	0.0000060	0.0060
		T2	0.0000026	0.0026	0.0000468	0.0468
		T3	0.0000080	0.0080	0.0000002	0.0002
		T4	0.0000019	0.0019	0.0000008	0.0008
		T5	0.0000898	0.0898	ND	ND
		T6	ND	ND	NA	NA
		T7	0.0000826	0.0826	NA	NA

	T8	0.0001101	0.1101	NA	NA	
	T9	ND	ND	NA	NA	
	T10	0.0000366	0.0366	NA	NA	
	T11	0.0000004	0.0004	NA	NA	
	T12	0.0000054	0.0054	NA	NA	
	T13	0.0000013	0.0013	NA	NA	
	T14	0.0000794	0.0794	NA	NA	
6	Tablet Coating Equipment (Multi Solution preparation tank is included)	CO1	ND	ND	0.0000013	0.0013
		CO2	ND	ND	0.0000005	0.0005
		CO3	ND	ND	ND	ND
		CO4	ND	ND	0.0000014	0.0014
		CO5	ND	ND	NA	NA
		CO6	ND	ND	NA	NA
		CO7	ND	ND	NA	NA
		CO8	ND	ND	NA	NA
		CO9	ND	ND	NA	NA
		CO10	ND	ND	NA	NA
		CO11	ND	ND	NA	NA

ND=Not detected

NA=Not applicable

### 3. Микробиологийн шинжилгээ <sup>2,3,6-8,13</sup>

Тоног төхөөрөмжөөс микробиологийн шинжилгээний арчдасны дээж авахдаа ариутгасан бамбар ашиглав. Химийн үлдэгдлийн дээж авсан талбайгаас өөр байрлалаас арчдасаар дээж авсан. Арчдасны талбай 5смх5см хэмжээтэй байв. Дээж авсны дараа арчдас бүрийг хаягтай, битүүмжилсэн, ариутгасан хуруу шилэнд хийж, агаартан бактери, хөгц мөөгөнцөр, эмгэг төрүүлэгчид илрүүлэх шинжилгээг хийсэн. Дээж авсны дараа дээж авсан талбайг 70%-ийн изопропилийн спиртээр арчиж, ариутгасан.

Микробиологийн бохирдлын зөвшөөрөгдөх хязгаар:

Агаартан бактерийн нийт тоо арчдас бүрт 25 CFU/swab-с ихгүй, нийт хөгц, мөөгөнцрийн тоо арчдас бүрт 25 CFU/swab-с ихгүй байх ёстой.

*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* зэрэг эмгэг төрүүлэгч бичил биетнүүд илрэх ёсгүй.

Микробиологийн шинжилгээг эхний цувралд 28, дараагийн цувралд 19 цэгээс авсан дээж тус бүрт агаартан бактерийн нийт тоо зөвшөөрөгдөх хязгаарт буюу цуврал 1-д 3 цэгт 1 CFU/swab, цуврал 2-д 2 цэгт 1 CFU/swab илэрсэн ба бусад цэгийн дээжид илрээгүй. Хөгц мөөгөнцөр, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, гэдэсний бүлгийн бактери илрээгүй (Хүснэгт 2).

Table 2. Result of Microbial analysis

№	Equipment name	Swab sample ID number	Total Aerobic Microbi-al Count (CFU/Swab)		Total Count Mold Yeast and Pathogens	
			Batch I	Batch II	Batch I	Batch II
1	Mixing Blender Machine	C1	ND	ND	ND	ND
		C2	ND	ND	ND	ND
		C3	ND	ND	ND	ND
		C4	ND	NA	ND	NA
2	Fluid Bed Dryer	S1	1	ND	ND	ND
		S2	ND	1	ND	ND
		S3	ND	ND	ND	ND
		S4	ND	NA	ND	NA
		S5	ND	NA	ND	NA
		S6	ND	NA	ND	NA
3	Wet powder granulator	G1	1	ND	ND	ND
		G2	ND	ND	ND	ND
		G3	ND	ND	ND	ND
		G4	ND	NA	ND	NA
4	Bin Blender	Y1	ND	1	ND	ND
		Y2	1	ND	ND	ND
		Y3	ND	ND	ND	ND
		Y4	ND	ND	ND	ND
5	Tablet Press Machine (Tablet Deduster, Metal detection Machine are included)	T1	ND	ND	ND	ND
		T2	ND	ND	ND	ND
		T3	ND	ND	ND	ND
		T4	ND	NA	ND	NA
6	Tablet Coating Equipment (Multi Solution preparation tank is included)	CO1	ND	ND	ND	ND
		CO2	ND	ND	ND	ND
		CO3	ND	ND	ND	ND
		CO4	ND	NA	ND	NA
		CO5	ND	NA	ND	NA
		CO6	ND	NA	ND	NA

ND=Not detected

NA=Not applicable

**Судалгааны дүгнэлт:**

Дикломон ретард 100 мг шахмал эмийн 2 удаагийн үйлдвэрлэлийн дараах цэвэрлэгээний баталгаажилтын судалгааны үр дүнд тоног төхөөрөмжүүд нь нүдэнд харагдах бохирдолгүй, эгзэгтэй цэгүүдээс

арчдасаар авсан дээжид эмийн бодисын үлдэгдэл зөвшөөрөгдөх хязгаарт байгааг хими, микробиологийн шинжилгээгээр тогтоов. Цэвэрлэгээний үйл явц нь бохирдлыг зөвшөөрөгдөх хэмжээнд хүртэл тогтмол арилгаж чадаж байгаа ба дараагийн

үйлдвэрлэлийн бүтээгдэхүүнд Дикломон ретард 100 мг эмийн дамжин бохирдол байхгүйг баталлаа.

### Ном зүй

- Guidelines W. Organization WH. Quality assurance of pharmaceuticals 2016: WHO guidelines, good practices, related regulatory guidance and GxPs training materials. World Health Organization; 2017. 2016.
- EC. EudraLex The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4: Good Manufacturing Practice Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products. 2017.
- PIC/S. Guide to Good manufacturing practice for medicinal products part II. 2022.
- Guide ACv. Active Pharmaceutical Ingredients Committee (APIC). 2021.
- Guidance 018 Equipment Cleaning Validation for Active Pharmaceutical Ingredients. <http://www.gmpsop.com>.
- Pal GR, Arya RKK, Joshi T, Bisht D. A review on cleaning validation in pharmaceutical industry. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2018;8(3):138-146.
- Ingalwad P, Veer V, Bhosale A. CLEANING VALIDATION. 2020.
- Murthy DN, Chitra K. A review article on cleaning validation. *International journal of pharmaceutical sciences and research*. 2013;4(9):3317.
- Kathiresan K, Sreenu V, Moorthi C, et al. Cleaning validation of acetaminophen tablets. *Rasayan Journal*. 2010;3(3):503-506.
- AW AM, Gholve S, Kazi P. CLEANING VALIDATION OF IBUPROFEN ORAL SUSPENSION. 2014.
- Patel Payal K, Patel N, Patel P. An overview on cleaning validation. *International Journal of pharmaceutical & Biological Archives*. 2011;2(5):1332-1336.
- Walsh A, Mohammad Ovais M, Altmann T, Gr F, Sargent EV. Cleaning validation for the 21st century: acceptance limits for cleaning agents. *Pharmaceutical Engineering*. 2013;33(6):1-11.
- Sandle, Tim. (2017). Microbiological Aspects of Cleaning Validation. *Journal of GxP Compliance*. 21. 1-10.

Уншин танилцаж, нийтлэх санал өгсөн:

ЭЗУ-ы доктор Р.Самбууням