

RELATÓRIO DE ESTUDO DE COMPATIBILIDADE QUÍMICA



Sumário

1. Identificação	4
2. Introdução	5
3. Objetivo	5
4. Responsabilidades	5
4.1 Contratada	5
4.2 Contratante	5
5. Equipamento de proteção	6
6. Aprovações	6
7. Garantia da Qualidade	6
8. Não Conformidade	6
9. Acordo de Customização	6
10. Referências	7
11. Abreviações e Legendas	8
12. Histórico	9
13. Aprovações	10
14. Informações do Local de Teste	11
14.1 Disponibilidade do Local	11
15. Identificação do Material de Estudo	12
16. Identificação do Produto	13
16.1 Formulação	13
16.2 Requisitos de Teste e Condições Operacionais	14
17. Materiais, Equipamento e Configuração	15
18. Critério de Aceitação	15
19. Referência ao Protocolo Interno e Condições de Customização	16
19.1 Documentação	16
19.2 Instalação de equipamentos	16
19.3 Consumíveis	17
19.4 Identificação dos filtros	17
19.5 Dispositivo de Filtro	17
19.6 Pesagem	17
19.7 Molhagem	17

Nº Relatório: R-CQ_20250806112232

*Lipossomas de Resgate com elemento filtrante Opticap® Sterile XL 3 Millipore Express®
SHC 0.5/0.2 µm 1-1/2 in. TC/TC para o cliente Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos
Ltda.*



19.8.	Medição de Vazão Inicial.....	17
19.9.	Teste de Integridade Fluido Padrão	17
19.10.	Secagem	18
19.11.	Contato do Produto com o elemento de filtração.....	18
19.12.	Teste de Integridade com Produto.	18
19.13.	Análise Visual	19
19.14.	Enxague.....	19
19.15.	Medição de Vazão Final	19
19.16.	Teste de Integridade com Fluido Padrão - Final	19
19.17.	Secagem	20
19.18.	Pesagem	20
19.19.	Análise Visual	20
20.	Memorial de Cálculo.....	21
21.	Registro de Dados Coletados.....	22
22.	Registro Eletrônico dos Testes de Integridade.....	23
23.	Conclusão.....	24
APÊNDICE A – LISTA DE DOCUMENTAÇÃO		26
ANEXO 1 - LISTA DE ANEXOS		27

Nº Relatório: R-CQ_20250806112232
Lipossomas de Resgate com elemento filtrante Opticap® Sterile XL 3 Millipore Express®
SHC 0.5/0.2 µm 1-1/2 in. TC/TC para o cliente Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.



1. Identificação

NÚMERO DO RELATÓRIO	R-CQ_20250806112232
---------------------	---------------------

DADOS DO CLIENTE:

Razão Social:	Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.	CNPJ:	44.734.671/0001-51			
Endereço:	Rod. Itapira Lindaia S/N, KM 14	Cidade:	Itapira		UF:	SP
Complemento:	Estudo realizado na Unidade I - SP			CEP:	13974-900	
Setor:	Produção					
Contato:	Davidson Gomes			Tel.:	(19) 3843-9436	
E-mail:	davidson.gomes@cristalia.com.br					

IDENTIFICAÇÃO PRELIMINAR DO PRODUTO & ELEMENTO FILTRANTE

Solução:	Lipossomas de Resgate			Nº Lote:	HFL_LIP_018
Temperatura do Fluido no Estudo (°C)	≈18,3	Membrana de filtração:	PES	Fabricante:	Merck Millipore
Catálogo da Membrana:	GEPP0425	Lotes:	R5KA40199	Cat. Dispositivo:	KHGES03TT3
			R5KA40199	Lote Dispositivo:	C4HB28397
			R5KA40199	Serial Dispositivo:	0218
Local de Teste:	Produção	ID. Da Sala:	LES-066	Intervalo de Temperatura °C	15 e 30
Tempo de Contato (h)	24				

NOTA: As informações apresentadas no campo "Dados do Cliente" referem-se exclusivamente à unidade responsável pelo faturamento. Ainda que os serviços tenham sido solicitados ou executados em uma unidade diferente, os dados relativos à localidade onde os testes foram efetivamente realizados estão devidamente descritos na Seção 14 deste documento.



2. Introdução

Este relatório apresenta o estudo de compatibilidade química entre o elemento filtrante e o fluido a ser filtrado, com o objetivo de avaliar possíveis reações que possam comprometer a eficiência do processo de filtração. A análise foi conduzida por meio de testes específicos, considerando parâmetros como resistência química, integridade estrutural e desempenho do filtro durante o contato com o fluido em estudo. Os resultados obtidos permitirão validar a adequação do elemento filtrante à aplicação desejada, garantindo segurança e eficiência ao processo.

3. Objetivo

Este estudo tem como objetivo determinar a compatibilidade química da membrana PES, pertencente ao filtro Opticap® Sterile XL 3 Millipore Express® SHC 0.5/0.2 µm 1-1/2 in. TC/TC, com o produto Lipossomas de Resgate, por meio da avaliação de sua interação quando umedecida com a solução do referido produto. A análise visa garantir uma filtração segura, considerando as condições do processo de fabricação e as etapas detalhadas neste relatório. As atividades descritas foram realizadas nas instalações do cliente, conforme a identificação de área apresentada na Seção 14.

4. Responsabilidades

4.1 Contratada

A SA Solutions será responsável por conduzir e executar todas as etapas do processo estabelecidas neste relatório, assegurando a geração e anexação dos documentos que comprovem a base de dados obtida ao longo do estudo de compatibilidade.

Além disso, a empresa fornecerá a instrumentação móvel e adequada, necessária para a realização de todas as etapas do processo, garantindo a conclusão eficiente do estudo.

A SA Solutions compromete-se a observar estritamente as instruções e os requisitos do setor onde os serviços serão executados, conforme orientações recebidas por meio de integrações, treinamentos ou acompanhamento por profissionais responsáveis.

Quando exigido, a empresa fornecerá os materiais necessários, acompanhados de toda a documentação que assegure sua rastreabilidade.

4.2 Contratante

A contratante assume a responsabilidade de fornecer ao prestador de serviços todas as condições adequadas para a realização segura de suas atividades, incluindo a disponibilização e o treinamento quanto ao uso correto dos Equipamentos de Proteção Individual (EPIs), específicos para o setor farmacêutico e para o manuseio de matéria-prima.

Além disso, é indispensável que o prestador de serviços seja acompanhado por um representante da contratante durante o período de execução dos trabalhos na planta, garantindo suporte em relação às necessidades específicas de manuseio, logística interna e demais peculiaridades operacionais do local.

Todas as ferramentas e equipamentos da SA Solutions, enquanto estiverem nas dependências da contratante, serão de responsabilidade desta última em caso de desaparecimento ou danos, desde que não haja ausência ou negligência por parte do responsável.

Caso seja necessário que tais ferramentas permaneçam na planta durante a noite, a contratante deverá assegurar sua guarda adequada.



Também é responsabilidade da contratante orientar o pessoal da SA Solutions quanto aos riscos de contaminação com produto ou área, bem como sobre os procedimentos apropriados para o manuseio de materiais sensíveis, garantindo, assim, a conformidade com as normas de segurança e a proteção do ambiente de trabalho.

A contratante será ainda responsável pela revisão e aprovação interna deste relatório, bem como por auxiliar na resolução de eventuais Não Conformidades.

5. Equipamento de proteção

Todas as pessoas envolvidas na execução deste relatório devem usar equipamento de proteção individual padrão, incluindo jaleco de laboratório, óculos de segurança e luvas. Equipamentos de proteção individual adicionais podem ser necessários para atividades que representem riscos específicos à saúde e segurança. A equipe de serviços de validação deve ser adequadamente informada sobre possíveis riscos à saúde e segurança aos quais está exposta na área de trabalho. Todo o pessoal deve estar familiarizado com as políticas internas de Meio Ambiente, Saúde e Segurança (EHS) OU Saúde e Segurança (H&S), Fichas de Dados de Segurança (SDS) e outras políticas de segurança regionais e locais antes de iniciar o relatório.

6. Aprovações

Todo o pessoal envolvido na execução deste relatório deverá assinar a seção de "Aprovação". Além de identificar os profissionais participantes, a assinatura atesta a leitura, compreensão e concordância com o conteúdo aqui descrito pelas partes envolvidas.

7. Garantia da Qualidade

A equipe de Garantia de Qualidade (ou equivalente) da Contratante é responsável por revisar e aprovar esse relatório, garantindo a conformidade com as políticas e procedimentos estabelecidos internamente.

8. Não Conformidade

A documentação não poderá ser emitida caso ocorra alguma Não Conformidade que impacte ou impeça os procedimentos previstos.

Em caso de NC com possibilidade de resolução imediata, essa poderá ser mencionada tanto de sua ocorrência quanto das ações solutivas para sequência dos procedimentos previstos nesse relatório.

9. Acordo de Customização

O presente relatório técnico isenta completamente a empresa emissora de qualquer responsabilidade quanto à adoção de critérios de aceitação parametrizados sem respaldo em estudos públicos, normativas regulamentadoras ou pesquisas analíticas reconhecidas. Qualquer critério, parâmetro de aplicação ou dado fornecido ou adotado exclusivamente pela empresa contratante, sem fonte de origem pública ou comprovação regulatória, é de inteira responsabilidade desta, sem que recaia sobre a SA Solutions qualquer obrigação de justificativa quanto à sua origem, coerência ou aplicabilidade.



Nos casos de relatórios customizados, a responsabilidade pela definição de exigências e peculiaridades específicas recai integralmente sobre a empresa contratante, que assume todos os riscos relacionados à adoção de parâmetros não embasados em referências técnicas formais. A SA Solutions não utiliza como base de referência critérios, orientações ou metodologias originadas exclusivamente de empresas privadas, garantindo que sua fundamentação técnica se apoie unicamente em regulamentações oficiais e literatura reconhecida.

Além disso, a metodologia aplicada neste estudo tem como único objetivo a obtenção de resultados alinhados aos métodos referenciados, sem qualquer vínculo, compromisso ou fidelização a marcas, modelos ou fornecedores específicos de equipamentos e ferramentas empregados na execução das análises descritas no relatório.

10. Referências

Este documento foi escrito de acordo com as referências abaixo:

FDA Guidance for Industry. Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – Current **Good Manufacturing Practice**. Sept 2004.

EU cGMP guide for Manufacture of Sterile Medicinal Products. ANNEX 1, Nov. 2008.

PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology, Technical Report nº 26. Sterilizing Filtration of Liquids. 2008 Supplement, Volume 62 Number S-5.

ANVISA, INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 35, DE 21 DE AGOSTO DE 2019 (Publicada no DOU nº 162, de 22 de agosto de 2019).

RESOLUÇÃO RDC Nº 658, DE 30 DE Março DE 2022 - Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

Protocolo de Validação de Filtração Cristália – PVPE 055.B / JUL/2023



11. Abreviações e Legendas

Abaixo as abreviações de termos utilizados nesse relatório:

Legenda	Descrição	Legenda	Descrição
EU cGMP	European current Good Manufacturing Practice	\bar{x} :	Média
FDA	Food and Drug Administration	σ :	Desvio Padrão
PBMe	Ponto de Bolha Mínimo Estimado	PB:	Ponto de Bolha Mínimo
PUPSIT	Pre-Use, Post-Sterilization Integrity Testing	PVM:	Percentual de Variação de Massa
PBF	Boas Práticas de Fabricação	PVV:	Percentual de Variação de Volume
IPA	Isopropyl Alcohol ou Álcool Isopropílico	RPB:	Razão do Ponto de Bolha
SI	Sistema Internacional de Unidades	PVT:	Percentual de Variação de Temperatura
ID	Identificação	σ RPB:	Desvio Padrão da Razão do Ponto de Bolha
PSI	Pound-Force per Square Inch (libra-força por polegada quadrada).	PDA:	Parenteral Drug Association
NA	Não Aplicável	TC:	Tri-Clamp
NC	Não Conformidade	HH:	Hose Barb
NR	Não Reescrever	WFI:	Water For Injection
TI	Teste de Integridade	NI	Não Informado

Nº Relatório: R-CQ_20250806112232

*Lipossomas de Resgate com elemento filtrante Opticap® Sterile XL 3 Millipore Express®
SHC 0.5/0.2 µm 1-1/2 in. TC/TC para o cliente Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos
Ltda.*



12. Histórico

Versão	Autor	Data	Descrição
A	Leandro Sá	19/10/2024	Elaboração
B	Leandro Sá	23/10/2024	Customização: adequação baseado no documento Cristália Ref. PVPE 055.B
C	Leandro Sá	10/12/2024	- Adequação de campos para preenchimento por macro. - Tabulação e inserção das tabelas 2 e 3
D	Leandro Sá	01/06/2025	- Readequação do Apêndice A e Anexo 1

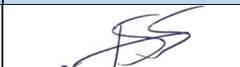
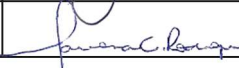
Nº Relatório: R-CQ_20250806112232

*Lipossomas de Resgate com elemento filtrante Opticap® Sterile XL 3 Millipore Express®
SHC 0.5/0.2 µm 1-1/2 in. TC/TC para o cliente Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos
Ltda.*



13. Aprovações

SA Solutions LTDA

Nome	Função/Cargo	Assinatura	Data
Leandro S. Sá	Engenheiro / Engenharia & Soluções Industriais		06/ago/2025
Mariana C. Rodrigues	Aux. Técnico		06/ago/2025

Cliente:

Nome	Função/Cargo	Assinatura	Data
Flávio A. Sanches Politi	Pesquisador - DNP		
Davidson Gomes	Analista de Garantia da Qualidade		
*****	*****		



14. Informações do Local de Teste

A seguir, apresentam-se as informações referentes ao local onde foram realizados os procedimentos do estudo de compatibilidade. Trata-se de um ambiente que atende aos critérios mínimos necessários para a execução satisfatória de todas as atividades de manuseio, bem como dos acessórios relacionados ao processo.

Endereço: Rod. Itapira – Lindoia, KM 14	UF: SP	Cidade: Itapira	Complemento: *****
Setor: Produção	ID da Sala: LES-066	Contato: Davidson Gomes	Fone: (19) 3843-9436
Colaborador Suporte: Davidson Gomes		Cargo: Analista de Garantia da Qualidade	
Comentários: Estudo realizado na Unidade I - SP			

14.1. Disponibilidade do Local

Ponto de Ar Comprido Regulado com tubo de 6mm	<input checked="" type="checkbox"/>	10L de água purificada (WFI) a temperatura ambiente (23-25°C)	<input checked="" type="checkbox"/>
Espaço da bancada: pelo menos 2000mm x 800mm	<input checked="" type="checkbox"/>	Tubulações e conexões tri-clamps de 1" e ½"	<input checked="" type="checkbox"/>
3 Tomadas padrão Nacional NBR14136	<input checked="" type="checkbox"/>	Abraçadeiras e vedações tri-clamps	<input checked="" type="checkbox"/>
Estabilizador de Balança	<input type="checkbox"/>	Geladeira/Freezer ou Estufas	<input type="checkbox"/>

Comentários:

**15. Identificação do Material de Estudo**

Produto:	Lipossomas de Resgate
Descrição do Filtro	Opticap® Sterile XL 3 Millipore Express® SHC 0.5/0.2 µm 1-1/2 in. TC/TC

Parâmetros	Processo	Estrutura de Estudo	
		Membrana 47mm	Dispositivo
Catálogo do Filtro	KHGES03TT3	GEPP0425	KHGES03TT3
Fabricante	Merck Millipore		
Tamanho do Poro	0.5/0.2 µm		
Área de filtração efetiva da membrana (m²)	0,13 m²	N/I	0,13 m²
Tipo de Membrana	PES		
Tipo de Conexão	TC	Holder 47mm	TC
Lote do Produto	HFL_LIP_018		
Volume mínimo de molhagem com fluido padrão (ml)	1000		
Especificações padrão da pressão de Difusão (psi)	46,4		
Especificação padrão de PB do fluido Padrão (psi)	58		
Tipo de Gás para testes de integridade	Ar Comprimido		
Fluido padrão	WFI		
Temperatura de Filtração (°C)	15 e 30	≈ 18,3	
Tempo Contado do fluido com o produto (h).	24		

Tabela 1



16. Identificação do Produto

16.1. Formulação

As tabelas a seguir apresentam a lista de ingredientes do produto Lipossomas de Resgate e as respectivas considerações para os testes, conforme informado pelo cliente Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. no questionário de *Solicitação de Produto Rev. 1.1*.

Formulação:	Concentração
Levoalfafosfatidilcolina Distearoila (DSPC)	15,8 mg/mL
Colesterol	3,48 mg/mL
Distearoil Fosfatidiletanolamina (DSPE-PEG-2000)	2,8 mg/mL
Citrato de amônio	0,682 mg/mL
Ácido 4-(2-hidroxietil) piperazina-1-etanossulfônico, ácido N-(2-hidroxietil) piperazina-N'-2-etanossulfônico (HEPES)	4,77 mg/mL
Cloreto de sódio	8,41 mg/mL
Clorofórmio	Removido durante o processo

Informações adicionais	
Incompatibilidade do produto / material	Silicone <input type="checkbox"/> - Aço <input type="checkbox"/> - Policarbonato <input type="checkbox"/> Nenhuma incompatibilidade conhecida <input checked="" type="checkbox"/>
Sensibilidade do Produto	Sensível a Oxigênio <input type="checkbox"/> Sensibilidade a Luz <input type="checkbox"/> Sensibilidade ao Aço <input type="checkbox"/> Nenhuma incompatibilidade conhecida <input checked="" type="checkbox"/>
Estabilidade do Produto	12 meses

Tabela 2

Nº Relatório: R-CQ_20250806112232

Lipossomas de Resgate com elemento filtrante Opticap® Sterile XL 3 Millipore Express® SHC 0.5/0.2 µm 1-1/2 in. TC/TC para o cliente Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

**16.2. Requisitos de Teste e Condições Operacionais.**

Condição de aplicação no Processo		Condição de aplicação no Teste	
		Disco	Dispositivo
Fluido de Teste Rec. do Fabricante		WFI	
Temperatura do PB		≈ 23.0°C	
Gás para teste de integridade		<input checked="" type="checkbox"/> AC - <input type="checkbox"/> Nitrogênio	<input checked="" type="checkbox"/> AC - <input type="checkbox"/> Nitrogênio
Catálogo do Filtro		GEPP0425	KHGES03TT3
Descrição do Filtro		Opticap® Sterile XL 3 Millipore Express® SHC 0.5/0.2 µm 1-1/2 in. TC/TC	Millipore Express® SHF 0.2 µm
Quantidade de membranas	3 (lotes distintos)		
Quantidade de Dispositivos de filtros	1		
Volume de produto usado (ml)	1000		

Tabela 3



17. Materiais, Equipamento e Configuração

Os materiais e equipamentos listados a seguir serão fornecidos para a execução do relatório referente ao teste de compatibilidade. Salvo em casos de particularidades específicas, tais itens integrarão a infraestrutura local. Caso necessário, outros materiais ou equipamentos não contemplados nesta lista poderão ser acrescentados.

A utilização de todos os itens está condicionada à comprovação de suas respectivas manutenções e calibrações, mediante apresentação de documentação adequada, como certificados de calibração, quando aplicável.

Relação de materiais e equipamentos:

- Testador automático de filtros
- Termo-higrômetro
- Termômetro infravermelho
- Bomba peristáltica
- Balança semi-analítica / analítica (calibração local, se necessário)
- Base estabilizadora para balança (conforme local disponibilizado pelo cliente)
- Carcaça em aço (se aplicável)
- Holder para membrana de 47 mm
- Geladeira (local)
- Base aquecedora com agitador
- Bancada
- Ponto de ar
- Tubulações e tomadas
- Estrutura de suporte para membranas e dispositivos
- Kitazato 500 ml
- Suporte de filtro
- Bomba de vácuo
- Proveta graduada 100 ml
- Proveta graduada 50 ml
- Tubulações de silicone
- Placa de Petri

Embora existam diversos instrumentos e equipamentos que podem ser empregados no estudo, no Anexo 1 estão listados exclusivamente aqueles que foram, de fato, utilizados durante a realização do teste e que detêm certificado de calibração.

18. Critério de Aceitação

- a) O resultado do ponto de bolha inicial das membranas deve atender à especificação de ponto de bolha do fluido padrão, conforme documentação do fabricante.
- b) Os três discos de membrana e o dispositivo do filtro devem permanecer em contato com o produto pelo tempo e temperatura definidos nos dados da Seção 1.
- c) Após o tempo de contato, o ponto de bolha final das membranas deve atender à especificação do fluido padrão.
- d) Após o tempo de contato, o ponto de bolha do dispositivo deve atender ao valor mínimo estimado para o produto.
- e) Após o tempo de contato, as membranas e o dispositivo do filtro não devem apresentar alterações físicas visíveis, tais como coloração anormal, esgarçamento, ruptura da estrutura, inchamento ou qualquer outra modificação perceptível.



- f) Após o tempo de contato, o produto não deve apresentar alterações visuais ou presença de partículas.
- g) A queda de vazão pode ocorrer por entupimento ou adsorção de componentes do produto, o que não representa, necessariamente, uma mudança nas características da membrana.
- h) O aumento da vazão superior a 10% pode indicar uma alteração na membrana (como aumento da porosidade ou redução da espessura), porém esse fator isolado não será considerado critério conclusivo para avaliação da compatibilidade.
- i) O aumento da massa pode ocorrer por adsorção de componentes do produto, o que não representa, necessariamente, uma mudança nas características da membrana.
- j) A perda de massa superior a 10% pode indicar uma alteração na membrana (perda de material por agressão química do produto), porém esse fator isolado não será considerado critério conclusivo para avaliação da compatibilidade.

19. Referência ao Protocolo Interno e Condições de Customização

Os detalhes específicos dos procedimentos descritos neste relatório — como o volume de material utilizado, práticas de manuseio e configuração dos maquinários — encontram-se registrados no protocolo interno do cliente PVPE 055.B, referente ao estudo de compatibilidade química.

Este relatório foi customizado com base na parametrização definida no documento citado na Seção 1.10, sendo que cada etapa aqui apresentada conta com uma breve descrição das ações necessárias para a obtenção dos dados.

Para informações mais detalhadas, recomenda-se a consulta direta ao protocolo interno do cliente, elaborado conforme as diretrizes regulatórias aplicáveis, garantindo a rastreabilidade e a conformidade com os padrões técnicos e operacionais estabelecidos.

Importante: salvo em casos de customizações específicas ou solicitações formais para condução dos testes conforme Procedimentos Operacionais Padrão (POPs) do cliente, este relatório seguirá integralmente as diretrizes e orientações determinadas pelo cliente. Nesses casos, prevalecerá o procedimento interno do cliente como referência principal para a execução.

19.1. Documentação

Incluir ao Anexo 1:

- Certificado de Calibração (quando aplicável)
- Documentação referente aos filtros
- Documentação referente ao produto.
- Documentos de orientações ou fontes adicionais do fabricante do filtro

19.2. Instalação de equipamentos

- 19.2.1. Verificar a disposição de tomadas elétricas e ponto de ar comprimido.
- 19.2.2. Realizar a distribuição dos equipamentos no local previamente definido pelo cliente, atentando-se especialmente à existência de bancada adequada ou base estabilizadora para o uso de balança.
- 19.2.3. Organizar a sequência dos instrumentos da esquerda para a direita, conforme especificado a seguir.:

Balança ► Bomba de Vácuo ► Bomba Peristáltica ► Testador de Integridade



NOTA: Verificar a calibração da balança ou, na ausência de certificado vigente, realizar aferição com peso padrão rastreável no local, assegurando que o desvio esteja dentro dos limites aceitáveis para a aplicação.

- 19.2.4. Definir o espaçamento entre os equipamentos de forma a permitir a manipulação segura de vidrarias e eventuais suportes utilizados durante os procedimentos.
- 19.2.5. Para os produtos que requerem controle de temperatura, as condições adequadas devem ser garantidas pelo cliente no local, por meio de métodos ou equipamentos apropriados.

19.3. Consumíveis

Considerando as dimensões do dispositivo, deve-se obter o volume adequado de produto e fluido padrão para a etapa de molhagem (conforme especificações do fabricante), acondicionados em frascos apropriados e mantidos nas condições de temperatura previamente estabelecidas.

19.4. Identificação dos filtros

- 19.4.1. Utilizar uma caneta ou etiquetadora para identificar três placas de Petri, com códigos específicos (ex.: M1, M2, M3).
- 19.4.2. Adicionar, junto à identificação, os números de lote correspondentes, conforme apresentados na Tabela 4.
- 19.4.3. Acomodar uma membrana em cada placa de Petri correspondente à sua identificação.

19.5. Dispositivo de Filtro

- 19.5.1. Catalogar as informações da etiqueta (lote e serial) ou documento de identidade aos campos correspondentes da Tabela 4.

NOTA: As etapas a seguir se repetem para cada membrana.

19.6. Pesagem

- 19.6.1. Pesar cada uma das membranas e registrar o peso inicial no campo correspondente na Tabela 3.

19.7. Molhagem

- 19.7.1. Acomodar a membrana nº #1 no suporte de filtração a vácuo (holder) para a passagem do fluido padrão, utilizando bomba de vácuo, em temperatura ambiente ou conforme especificado no certificado do fabricante.

19.8. Medição de Vazão Inicial

- 19.8.1. Utilizando cronômetro e o suporte de filtração, medir o tempo necessário para a passagem de 100mL do fluido padrão, registrando a temperatura real do fluido nas condições fornecidas para o ensaio.
- 19.8.2. Em seguida, calcular a vazão e registrar o resultado na Tabela 4.

19.9. Teste de Integridade Fluido Padrão



- 19.9.1. Umedecer a membrana conforme a vazão e o volume recomendados pelo fabricante.
- 19.9.2. Consultar a documentação oficial do fabricante para obter os parâmetros de referência do ponto de bolha mínimo.
- 19.9.3. Registrar a receita de teste no testador automático de integridade.
- 19.9.4. Caso o equipamento permita, inserir a descrição do produto em estudo no campo correspondente.
- 19.9.5. Salvar a programação com o nome: **TI-FPADRAO** ou conforme nomeação específica solicitada pelo cliente.
- 19.9.6. Executar o teste de integridade.
- 19.9.7. Em caso de falha, repetir o teste umedecendo o filtro com o dobro do volume previamente utilizado.

NOTA: Testes consecutivos com intervalos curtos podem gerar inclinação nos resultados de ponto de bolha, não apenas por molhamento inadequado, mas também devido ao estresse hidráulico causado pela pressão repetida. Nesses casos, recomenda-se recondicionar a membrana por meio de um ciclo completo de secagem seguido de novo molhamento antes da repetição do teste de integridade.

- 19.9.8. Registrar os resultados na Tabela 4.

19.10. Secagem

- 19.10.1. Acomodar as membranas em suas respectivas placas de Petri e deixá-las expostas à ventilação local por 60 minutos, ou, alternativamente, acondicioná-las em dispositivos de secagem acelerada, devidamente regulados a 25 °C.

19.11. Contato do Produto com o elemento de filtração.

- 19.11.1. Utilizar a bomba peristáltica para recircular o produto no dispositivo de filtro e nas membranas, conforme o volume recomendado para a área filtrante de cada elemento.
- 19.11.2. Remover as membranas do circuito de recirculação e acomodá-las em suas respectivas placas de Petri.
- 19.11.3. Adicionar, em cada placa com membrana, um volume de produto suficiente para mantê-la totalmente submersa na solução.
- 19.11.4. Fechar as placas de Petri com suas tampas correspondentes.
- 19.11.5. No caso do dispositivo de filtro, conectar um tampão na saída e adicionar o volume necessário de produto de forma que todo o filtro fique completamente submerso na solução.
- 19.11.6. Fechar a entrada do dispositivo de filtro com outro tampão.
- 19.11.7. Acomodar as placas de Petri e o dispositivo de filtro no local designado pelo cliente, onde permanecerão em contato com o produto pelo tempo previsto.
- 19.11.8. Registrar a data e a hora inicial na Tabela 4.

19.12. Teste de Integridade com Produto.

- 19.12.1. Após o tempo de contato previamente definido entre o produto e o elemento filtrante, registrar na Tabela 4 a data e a hora da remoção dos materiais.
- 19.12.2. Definir teste genérico no testador de integridade, estabelecendo uma faixa de análise de 50 psi. Para os limites de aceitação do teste, definir o valor mínimo de pressão de Ponto de Bolha em 30 psi e o valor máximo em 80 psi.
- 19.12.3. Nomear essa configuração como **TI-FPRODUTO** ou conforme nomeação específica solicitada pelo cliente.



-
- 19.12.4. Executar o teste de integridade genérico para cada uma das membranas.
 - 19.12.5. Registrar os resultados na Tabela 4.
 - 19.12.6. Calcular a Razão do Ponto de Bolha (RPB).
 - 19.12.7. No testador de integridade, criar uma programação com base nos parâmetros anteriores.
 - 19.12.8. No campo referente aos dados e dimensões do dispositivo, preencher com as informações correspondentes.
 - 19.12.9. No campo referente ao ponto de bolha mínimo, inserir o valor calculado da RPB.
 - 19.12.10. Nomeie a programação como **TI-DISPOSITIVO** ou conforme nomeação específica solicitada pelo cliente.
 - 19.12.11. Remova os tampões do depósito.
 - 19.12.12. Coletar o produto acumulado em um Becker.
 - 19.12.13. Instalar o dispositivo no testador de integridade e executar o teste de integridade.
 - 19.12.14. Registrar o valor do teste de ponto de bolha do dispositivo na Tabela 4.

NOTA: O teste de integridade do dispositivo com fluido padrão, após o enxágue para remoção de resíduos do produto, não é considerado para efeito de cálculo neste estudo. Entretanto, esse teste é realizado unicamente para fins de registro e rastreabilidade, sendo seu respectivo resultado incluído na documentação complementar disponível na seção de anexos.

19.13. Análise Visual

Antes do teste de integridade final, realizar a inspeção individual de cada membrana, observando os seguintes aspectos:

- Inchamento
- Descamação
- Alteração de coloração diferente da cor do produto (se houver).
- Qualquer outra característica que descaracterize as condições iniciais.

- 19.13.1. Verificar alterações de coloração em relação à condição inicial, consistência das membranas ou presença de particulados.
- 19.13.2. Acoplar cada membrana no suporte (holder) para execução do teste de integridade.

19.14. Enxague

- 19.14.1. Enxaguar a membrana com 1 litro de fluido padrão, ou com o volume recomendado para sua respectiva área de filtração.

19.15. Medição de Vazão Final

- 19.15.1. Utilizando cronômetro e o suporte de filtração, medir o tempo necessário para a passagem de 100 ml do fluido padrão.
- 19.15.2. Em seguida, calcular a vazão e registrar o resultado na Tabela 4.
- 19.15.3. Utilizar os valores de vazão inicial e vazão final para calcular o Percentual de Variação de Vazão (PVV).

19.16. Teste de Integridade com Fluido Padrão - Final

- 19.16.1. Umedecer a membrana conforme a vazão e o volume recomendados pelo fabricante.



- 19.16.2. Executar o teste utilizando a receita/programação **TI-FPADRAO**, criada anteriormente ou de nomeação conforme solicitado pelo cliente.
- 19.16.3. Em caso de falha, dobrar o volume de molhagem anteriormente utilizado e repetir o procedimento de umedecimento.
- 19.16.4. Repetir o procedimento para as demais membranas.
- 19.16.5. Com o resultado gerado, registre-o na Tabela 4.

NOTA:

Em caso de falha persistente na etapa do teste de ponto de bolha utilizando o fluido padrão, adotar o seguinte procedimento corretivo:

Realizar a passagem de 250 mL de uma solução composta por álcool isopropílico e água para injetáveis (WFI), na proporção 70/30, 60/40 ou conforme especificado na documentação técnica do fabricante.

Secar a membrana sob ventilação ambiente ou mecânica por 30 minutos.

Umedecer a membrana novamente com fluido Padrão, conforme vazão e volume recomendados.

Repetir a etapa de medição da vazão final (vide item 19.8).

Reexecutar o teste de integridade com fluido padrão (vide item 19.16.2.).

19.17. Secagem

- 19.17.1. Acomodar as membranas em suas placas de Petri correspondentes, deixá-las exposta a ventilação local por 60 minutos ou acomodá-las em dispositivos de secagem acelerada adequada regulada em 25°C.

19.18. Pesagem

- 19.18.1. Após o período de secagem, pesar individualmente as três membranas e registrar o peso de cada uma na Tabela 4.
- 19.18.2. Utilizar os valores de peso inicial e peso final para calcular o Percentual de Variação de Massa (PVM).

19.19. Análise Visual

Antes do teste de integridade final, realizar a inspeção individual de cada membrana, observando os seguintes aspectos:

- Inchamento.
- Descamação.
- Alteração de coloração diferente da cor do produto (se houver).
- Qualquer outra característica que descaracterize as condições iniciais.



- 19.19.1. Verificar alterações de coloração em relação à condição inicial, consistência das membranas ou presença de particulados.
- 19.19.2. Acoplar cada membrana no suporte (holder) para execução do teste de integridade final com fluido padrão.

20. Memorial de Cálculo

Percentual de Variação de Vazão (PVV):

$$PVV = \frac{(V_i - V_f) \times 100}{V_i}$$

Percentual de Variação de Massa (PVM):

$$PVM = \frac{(M_i - M_f) \times 100}{M_i}$$

Razão do Ponto de Bolha (RPB):

$$RPB = \frac{PB \text{ Produto}}{PB_i \text{ Fluido Padrão}}$$

Ponto de Bolha Mínimo Estimado (PBMe):

$$PBMe = PB \text{ Fluido Padrão} \times \text{média RPB}$$

Média \bar{X} :

$$\bar{X} = \frac{X_1 + X_2 + \dots + X_n}{n}$$



Nº de Projeto: R-CQ_20250806112232
Produto: Lipossomas de Resgate com elemento filtrante Opticap® Sterile XL 3 Millipore Express® SHC 0.5/0.2 µm 1-1/2 in. TC/TC para o cliente Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

21. Registro de Dados Coletados

Membrana 47mm	Item	Lote / Serial	Pesagem Inicial (g)	Vazão Inicial (ml/min)	TI Padrão (psi)	Secagem (min)	Exposição ao Produto					TI Produto (psi)	Vazão Final (ml/min)	TI Padrão (psi)	Secagem (min)	Pesagem Final (g)
							Data Inicial	Horas Inicial	Data Final	Horas Inicial	Total (horas)					
	1	R5KA40199 / #1	0,084	260,9	77,8	60	31/07/2025	16:00	01/08/2025	16:00	24:00	81,1	162,2	72,5	60	0,087
	2	R5KA40199 / #2	0,084	285,7	86,4							72,3	214,3	78,1		
3	R5KA40199 / #3	0,086	272,7	90,4	Tempo de exposição Prevista (horas)							80,8	193,5	84,1		
Dispositivo	4	C4HB28397 / 0218					24					NA				

Tabela 4

Dispositivo e Membrana	Item	Presente
	Inchamento	<input type="checkbox"/> SIM <input checked="" type="checkbox"/> NÃO
	Descamação	<input type="checkbox"/> SIM <input checked="" type="checkbox"/> NÃO
	Alteração não coloração diferente à coloração do produto (se houver)	<input checked="" type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
	Qualquer outra descaracterizam das condições iniciais.	<input type="checkbox"/> SIM <input checked="" type="checkbox"/> NÃO

Tabela 5

Parâmetros Calculados	
Ponto de Bolha Mínimo Estimado (PBMe)	53,6 psi
Razão do Ponto de Bolha (RPB)	0,9243
Percentual de Variação de Vazão (PVV)	30,62 %
Percentual de Variação de Massa (PVM)	2,37%



N° de Projeto: R-CQ_20250806112232
Produto: *Lipossomas de Resgate com elemento filtrante Opticap® Sterile XL 3 Millipore Express® SHC 0.5/0.2 µm 1-1/2 in. TC/TC para o cliente Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.*

22. Registro Eletrônico dos Testes de Integridade

Membrana /ID – Fluido Padrão	20250731152203	Resultados	77,8	Membrana /ID – Fluido PRODUTO	20250801173332	Resultados	81,1	Membrana /ID – Fluido Padrão	20250801223509	Resultados	72,5
	20250731123956		86,4		20250801180942		72,3		20250801230355		78,1
	20250731144316		90,4		20250801182834		80,8		20250801232842		84,1
ID #1 – Fluido Produto Dispositivo	NA		NA								
ID #1 – Fluido Padrão - Dispositivo	NA		NA								

Tabela 6



23. Conclusão

O Estudo de Compatibilidade Química foi conduzido com uma abordagem customizada para este relatório, seguindo etapas definidas com base nos critérios de aceitação e nas diretrizes estabelecidas na documentação interna do cliente. Os ensaios realizados incluíram aferição de massa, medição de vazão, testes de integridade (com fluido padrão e produto), análise de alterações físicas, avaliação da vazão após exposição ao produto e análise da variação gravimétrica.

Com base nos dados experimentais obtidos e na análise complementar de informações públicas referentes aos componentes da formulação e às características do filtro avaliado, conclui-se que há incompatibilidade funcional entre o produto Lipossomas de Resgate e o filtro Millipore Express® SHC 0.5/0.2 µm (Opticap® Sterile XL 3).

	Etapas	Critério	Resultado
Critério de Aceitação	Variação de Massa	<10%	Aprovado
	Variação de Vazão	<10%	Reprovado
	Ponto de Bolha com Fluido Padrão – Membranas	≥ 58 psi	Aprovado
	Ponto de Bolha com Fluido Produto – Membranas	≥ 53,6 psi	Aprovado
	Ponto de Bolha com Fluido Produto – Dispositivo		Reprovado
	Tempo de contato da membrana com o produto => 24h	24:00	Aprovado
	Faixa de Temperatura	Entre 15 e 30 °C	Aprovado
	Condições Visuais das Membranas	= Aceitas	Aprovado

Tabela 7

Os ensaios de vazão e integridade do dispositivo com o produto foram reprovados, indicando retenção de componentes da formulação, obstrução parcial da membrana e resistência significativa à passagem do fluido, comprometendo a eficiência da filtração estéril. Além disso, o clareamento visual do produto após a tentativa de filtração sugere interação com a membrana, possivelmente por adsorção ou retenção física de lipossomos.

Apesar da reprovação dos testes de integridade do dispositivo com o produto, os testes de ponto de bolha com fluido padrão e com o produto foram satisfatórios para as membranas de 47mm, os testes com fluido padrão após a passagem do produto pela membrana só foi possível após enxague da mesma com solução alcoólica com concentração de IPA a 70%. Esse procedimento, embora viabilize o teste, não é compatível com processos rotineiros de produção estéril, sendo apenas uma ferramenta investigativa e não uma solução prática ou válida.

A formulação testada contém fosfolípidios como DSPC e DSPE-PEG-2000, que possuem características hidrofóbicas marcantes, corroborando a dificuldade de molhagem da membrana de PES (hidrofílica) do dispositivo, como evidenciado pela baixa filtrabilidade observada nas condições-padrão.

Adicionalmente, constatou-se que os testes de ponto de bolha com fluido padrão ultrapassaram os limites de pressão operacional seguros estabelecidos para o dispositivo, um aspecto que, embora não diretamente vinculado à compatibilidade química, representa risco técnico relevante em ambientes GMP, especialmente em se tratando de integridade de sistemas pressurizados.



Outro ponto importante refere-se à diferença de configuração entre as versões em disco e em cápsula do filtro: enquanto o disco apresenta membrana única de 0,2 µm, a cápsula contém dupla membrana (0,5/0,2 µm), o que pode ter influenciado negativamente os resultados. Isso reforça a necessidade de uma seleção criteriosa do tipo e configuração do filtro já nas etapas iniciais de triagem, em conjunto com o fabricante.

Diante desses resultados, recomenda-se que filtros com outras características físico-químicas e diferentes configurações de poros sejam considerados em futuras avaliações, precedidas de uma análise detalhada das propriedades da formulação que possam impactar a viabilidade da filtração estéril. Tal abordagem é fundamental para assegurar a eficácia, segurança e compatibilidade do sistema de filtração em conformidade com os requisitos regulatórios e de qualidade aplicáveis.



APÊNDICE A – LISTA DE DOCUMENTAÇÃO

Todos os materiais originários de anotações manuais, formulários fornecidos pelo cliente, bem como os impressos gerados por equipamentos e instrumentos utilizados nas análises (tais como balanças, testador automático de integridade, entre outros), serão devidamente coletados, organizados e digitalizados.

Esses documentos serão entregues em formato digital, anexados ao presente relatório, com a finalidade de garantir a rastreabilidade, a transparência e a integridade dos dados obtidos durante a execução dos ensaios analíticos.

O envio digital contempla:


- Cópias digitalizadas de formulários e registros preenchidos manualmente;
- Impressos de resultados emitidos diretamente por instrumentos utilizados no processo analítico;
- Formulários fornecidos pelo cliente com dados ou instruções específicas para a análise.

Toda a documentação digital é considerada parte integrante deste relatório e deverá ser mantida conforme os critérios de arquivamento e confidencialidade definidos contratualmente ou pelas normas vigentes aplicáveis.



Nº Relatório: R-CQ_20250806112232
Lipossomas de Resgate com elemento filtrante Opticap® Sterile XL 3 Millipore Express® SHC 0.5/0.2 µm 1-1/2 in. TC/TC para o cliente
Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

ANEXO 1 - LISTA DE ANEXOS

Nº Anexo	Descrição	TAG/Serial	N.º Certificado	Data da Calibração ⁱ	Fornecido por:	Qtd. de Folhas	Nº da Sessão	Rubrica/Data
#1	Termômetro IF	SAS10	SAS1070229	02/12/2024	CEIME	1	15.0	 /06/08/2025
#2	Balança -Tara local com Peso Padrão 100g	N/A	WL2269/2024	16/12/2024	WL	2	19.6	 /06/08/2025
#3	Proveta 100mL	N/A	11688/24	17/10/2024	Masterlabor	1	19.8	 /06/08/2025
#4	Bomba de Vácuo	SAS12	24472824	14/11/2024	ABSI	1	19.7	 /06/08/2025
#5	Cronômetro	SAS004	SA00473856	12/06/2025	CEIME	1	19.7	 /06/08/2025
#6	Testador de Integridade	SAS05	20250317092147	17/03/2025	SA Solutions	2	19.9	 /06/08/2025
#7	Termo-higrômetro	SAS002	SA00273856	12/06/2025	CEIME	1	15.0	 /06/08/2025

ⁱ Todos os instrumentos utilizados pela SA Solutions são calibrados com periodicidade de 12 meses, em conformidade com seu plano de calibração e as boas práticas metrológicas.