A blue and black logo

Description automatically generated

**RELATÓRIO DE ESTUDO DE COMPATIBILIDADE QUÍMICA**

Sumário

[1. Identificação 4](#_Toc203128543)

[2. Introdução 5](#_Toc203128544)

[3. Objetivo 5](#_Toc203128545)

[4. Responsabilidades 5](#_Toc203128546)

[4.1 Contratada 5](#_Toc203128547)

[4.2 Contratante 5](#_Toc203128548)

[5. Equipamento de proteção 6](#_Toc203128549)

[6. Aprovações 6](#_Toc203128550)

[7. Garantia da Qualidade 6](#_Toc203128551)

[8. Não Conformidade 6](#_Toc203128552)

[9. Acordo de Customização 6](#_Toc203128553)

[10. Referências 7](#_Toc203128554)

[11. Abreviações e Legendas 8](#_Toc203128555)

[12. Histórico 9](#_Toc203128556)

[13. Aprovações 10](#_Toc203128557)

[14. Informações do Local de Teste 11](#_Toc203128558)

[14.1. Disponibilidade do Local 11](#_Toc203128559)

[15. Identificação do Material de Estudo 12](#_Toc203128560)

[16. Identificação do Produto 13](#_Toc203128561)

[16.1. Formulação 13](#_Toc203128562)

[16.2. Requisitos de Teste e Condições Operacionais. 14](#_Toc203128563)

[17. Materiais, Equipamento e Configuração 15](#_Toc203128564)

[18. Critério de Aceitação 15](#_Toc203128565)

[19. Referência ao Protocolo Interno e Condições de Customização 16](#_Toc203128566)

[19.1. Documentação 16](#_Toc203128567)

[19.2. Instalação de equipamentos 16](#_Toc203128568)

[19.3. Consumíveis 17](#_Toc203128569)

[19.4. Identificação dos filtros 17](#_Toc203128570)

[19.5. Dispositivo de Filtro 17](#_Toc203128571)

[19.6. Pesagem 17](#_Toc203128572)

[19.7. Molhagem 17](#_Toc203128573)

[19.8. Medição de Vazão Inicial 17](#_Toc203128574)

[19.9. Teste de Integridade Fluido Padrão 17](#_Toc203128575)

[19.10. Secagem 18](#_Toc203128576)

[19.11. Contato do Produto com o elemento de filtração. 18](#_Toc203128577)

[19.12. Teste de Integridade com Produto. 18](#_Toc203128578)

[19.13. Análise Visual 19](#_Toc203128579)

[19.14. Enxague 19](#_Toc203128580)

[19.15. Medição de Vazão Final 19](#_Toc203128581)

[19.16. Teste de Integridade com Fluido Padrão - Final 19](#_Toc203128582)

[19.17. Secagem 20](#_Toc203128583)

[19.18. Pesagem 20](#_Toc203128584)

[19.19. Análise Visual 20](#_Toc203128585)

[20. Memorial de Cálculo 21](#_Toc203128586)

[21. Registro de Dados Coletados 22](#_Toc203128587)

[22. Registro Eletrônico dos Testes de Integridade 23](#_Toc203128588)

[23. Conclusão 24](#_Toc203128589)

[APÊNDICE A – LISTA DE DOCUMENTAÇÃO 26](#_Toc203128590)

[ANEXO 1 - LISTA DE ANEXOS 27](#_Toc203128591)

1. Identificação

|  |  |
| --- | --- |
| **NÚMERO DO RELATÓRIO** | **R-CQ\_20250806115712** |

**DADOS DO CLIENTE:**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Razão Social: | Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. | CNPJ: | 44.734.671/0001-51 | | | | |
| Endereço: | Rod. Itapira Lindoia 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 (ºC) | ≈17,6 | Membrana de filtração: | PES | Fabricante: | Cytiva |
| Catálogo da Membrana: | FTKASF | Lotes: | NX0781 | Cat. Dispositivo: | MC200ASFP2AG |
| NX0781 | Lote Dispositivo: | UC1268 |
| NX0781 | Serial Dispositivo: | 213 |
| Local de Teste: | Produção | ID. Da Sala: | LES-066 | Intervalo de Temperatura °C | e |
| 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.

1. 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.

1. Objetivo

Este estudo tem como objetivo determinar a compatibilidade química da membrana PES, pertencente ao filtro Cytiva Supor Prime Filter 0,2µm, 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.

1. Responsabilidades
   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.

* 1. 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.

1. 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.

1. 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.

1. 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.

1. 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.

1. 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.

1. 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***

1. Abreviações e Legendas

Abaixo as abreviações de termos utilizados nesse relatório:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Legenda** | **Descrição** | **Legenda** | **Descrição** |
| EU cGMP | *European current Good Manufacturing Practice* | : | *Média* |
| FDA | *Food and Drug Administration* | : | *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* | 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* |

1. 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 |

1. Aprovações

**SA Solutions LTDA**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Nome** | **Função/Cargo** | **Assinatura** | **Data** |
| Leandro S. Sá | Engenheiro / Engenharia & Soluções Industriais |  | 06/ago/2025 |
| Mariana C. Rodrigues | Aux. Técnico | Fundo preto com estrelas  O conteúdo gerado por IA pode estar incorreto. | 06/ago/2025 |

**Cliente:**

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

1. 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 | | | | |

* 1. Disponibilidade do Local

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Ponto de Ar Comprido Regulado com tubo de 6mm |  | 10L de água purificada (WFI) a temperatura ambiente (23-25ºC) |  |  |
| Espaço da bancada: pelo menos 2000mm x 800mm |  | Tubulações e conexões tri-clamps de 1” e ½” |  |  |
| 3 Tomadas padrão Nacional NBR14136 |  | Abraçadeiras e vedações tri-clamps |  |  |
| Estabilizador de Balança |  | Geladeira/Freezer ou Estufas |  |  |
|  |  |  |  |  |
| Comentários:  \*\*\*\*\*\*\*\*\*\* | | | | |

1. Identificação do Material de Estudo

|  |  |
| --- | --- |
| **Produto:** | Lipossomas de Resgate |
| **Descrição do Filtro** | Cytiva Supor Prime Filter 0,2µm |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Parâmetros** | **Processo** | **Estrutura de Estudo** | |
| **Membrana 47mm** | **Dispositivo** |
| **Catálogo do Filtro** | MC200ASFP2AG | FTKASF | MC200ASFP2AG |
| **Fabricante** | Cytiva | | |
| **Tamanho do Poro** | 0,2µm | | |
| **Área de filtração efetiva da membrana (m²)** | NI | N/I | NI |
| **Tipo de Membrana** | PES | | |
| **Tipo de Conexão** | HH | Holder 47mm | HH |
| **Lote do Produto** | HFL\_LIP\_018 | | |
| **Volume mínimo de molhagem com fluido padrão (ml)** | 1000 | | |
| **Especificações padrão da pressão de Difusão (psi)** | 41,6 | | |
| **Especificação padrão de PB do fluido Padrão (psi)** | 52 | | |
| **Tipo de Gás para testes de integridade** | Ar Comprimido | | |
| **Fluido padrão** | WFI | | |
| **Temperatura de Filtração (ºC)** | 15 e 30 | ≈ 17,6 | |
| **Tempo Contado do fluido com o produto (h).** | 24 | | |

Tabela 1

1. Identificação do Produto
   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** |
| Levoalfafosfatildilcolina 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  - Aço  - Policarbonato  Nenhuma incompatibilidade conhecida |
| **Sensibilidade do Produto** | Sensível a Oxigênio  Sensibilidade a Luz  Sensibilidade ao Aço  Nenhuma incompatibilidade conhecida |
| **Estabilidade do Produto** | 12 meses |

Tabela 2

* 1. 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 | | ≈ 23.0ºC | |
| Gás para teste de integridade | | AC - Nitrogênio | AC - Nitrogênio |
| Catálogo do Filtro | | FTKASF | MC200ASFP2AG |
| Descrição do Filtro | | Cytiva Supor Prime Filter 0,2µm | Supor Prime |
| Quantidade de membranas | 3 (lotes distintos) |  | |
| Quantidade de Dispositivos de filtros | 1 |  | |
| Volume de produto usado (ml) | 1000 |  | |

Tabela 3

1. 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.

1. Critério de Aceitação
2. O resultado do ponto de bolha inicial das membranas deve atender à especificação de ponto de bolha do fluido padrão, conforme documentação do fabricante.
3. 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.
4. Após o tempo de contato, o ponto de bolha final das membranas deve atender à especificação do fluido padrão.
5. Após o tempo de contato, o ponto de bolha do dispositivo deve atender ao valor mínimo estimado para o produto.
6. 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.
7. Após o tempo de contato, o produto não deve apresentar alterações visuais ou presença de partículas.
8. 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.
9. 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.
10. O aumento da massa pode ocorrer por adsorção de componentes do produto, o que não representa, necessariamente, uma mudança nas características da membrana.
11. 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.
12. 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.

* 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
  1. Instalação de equipamentos
     1. Verificar a disposição de tomadas elétricas e ponto de ar comprimido.
     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.
     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.

* + 1. Definir o espaçamento entre os equipamentos de forma a permitir a manipulação segura de vidrarias e eventuais suportes utilizados durante os procedimentos.
    2. 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.
  1. 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.

* 1. Identificação dos filtros
     1. Utilizar uma caneta ou etiquetadora para identificar três placas de Petri, com códigos específicos (ex.: M1, M2, M3).
     2. Adicionar, junto à identificação, os números de lote correspondentes, conforme apresentados na Tabela 4.
     3. Acomodar uma membrana em cada placa de Petri correspondente à sua identificação.
  2. Dispositivo de Filtro
     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.

* 1. Pesagem
     1. Pesar cada uma das membranas e registrar o peso inicial no campo correspondente na Tabela 3.
  2. Molhagem
     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.
  3. Medição de Vazão Inicial
     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.
     2. Em seguida, calcular a vazão e registrar o resultado na Tabela 4.
  4. Teste de Integridade Fluido Padrão
     1. Umedecer a membrana conforme a vazão e o volume recomendados pelo fabricante.
     2. Consultar a documentação oficial do fabricante para obter os parâmetros de referência do ponto de bolha mínimo.
     3. Registrar a receita de teste no testador automático de integridade.
     4. Caso o equipamento permita, inserir a descrição do produto em estudo no campo correspondente.
     5. Salvar a programação com o nome: **TI-FPADRAO** ou conforme nomeação específica solicitada pelo cliente.
     6. Executar o teste de integridade.
     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.

* + 1. Registrar os resultados na Tabela 4.
  1. Secagem
     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.
  2. Contato do Produto com o elemento de filtração.
     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.
     2. Remover as membranas do circuito de recirculação e acomodá-las em suas respectivas placas de Petri.
     3. Adicionar, em cada placa com membrana, um volume de produto suficiente para mantê-la totalmente submersa na solução.
     4. Fechar as placas de Petri com suas tampas correspondentes.
     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.
     6. Fechar a entrada do dispositivo de filtro com outro tampão.
     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.
     8. Registrar a data e a hora inicial na Tabela 4.
  3. Teste de Integridade com Produto.
     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.
     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.
     3. Nomear essa configuração como **TI-FPRODUTO** ou conforme nomeação específica solicitada pelo cliente.
     4. Executar o teste de integridade genérico para cada uma das membranas.
     5. Registrar os resultados na Tabela 4.
     6. Calcular a Razão do Ponto de Bolha (RPB).
     7. No testador de integridade, criar uma programação com base nos parâmetros anteriores.
     8. No campo referente aos dados e dimensões do dispositivo, preencher com as informações correspondentes.
     9. No campo referente ao ponto de bolha mínimo, inserir o valor calculado da RPB.
     10. Nomeie a programação como **TI-DISPOSITIVO** ou conforme nomeação específica solicitada pelo cliente.
     11. Remova os tampões do depósito.
     12. Coletar o produto acumulado em um Becker.
     13. Instalar o dispositivo no testador de integridade e executar o teste de integridade.
     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.

* 1. 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.
  + 1. Verificar alterações de coloração em relação à condição inicial, consistência das membranas ou presença de particulados.
    2. Acoplar cada membrana no suporte (holder) para execução do teste de integridade.
  1. Enxague
     1. Enxaguar a membrana com 1 litro de fluido padrão, ou com o volume recomendado para sua respectiva área de filtração.

* 1. Medição de Vazão Final
     1. Utilizando cronômetro e o suporte de filtração, medir o tempo necessário para a passagem de 100 ml do fluido padrão.
     2. Em seguida, calcular a vazão e registrar o resultado na Tabela 4.
     3. Utilizar os valores de vazão inicial e vazão final para calcular o Percentual de Variação de Vazão (PVV).
  2. Teste de Integridade com Fluido Padrão - Final
     1. Umedecer a membrana conforme a vazão e o volume recomendados pelo fabricante.
     2. Executar o teste utilizando a receita/programação **TI-FPADRAO**, criada anteriormente ou de nomeação conforme solicitado pelo cliente.
     3. Em caso de falha, dobrar o volume de molhagem anteriormente utilizado e repetir o procedimento de umedecimento.
     4. Repetir o procedimento para as demais membranas.
     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.).

* 1. Secagem
     1. Acomodar as membranas em suas placas de Petri correspondentes, deixá-las exposta a ventilação local por 60minutos ou acomodá-las em dispositivos de secagem acelerada adequada regulada em 25ºC.
  2. Pesagem
     1. Após o período de secagem, pesar individualmente as três membranas e registrar o peso de cada uma na Tabela 4.
     2. Utilizar os valores de peso inicial e peso final para calcular o Percentual de Variação de Massa (PVM).
  3. 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.
  + 1. Verificar alterações de coloração em relação à condição inicial, consistência das membranas ou presença de particulados.
    2. Acoplar cada membrana no suporte (holder) para execução do teste de integridade final com fluido padrão.

1. Memorial de Cálculo

Percentual de Variação de Vazão (PVV):

Percentual de Variação de Massa (PVM):

Razão do Ponto de Bolha (RPB):

Ponto de Bolha Mínimo Estimado (PBMe):

Média :

1. 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** | NX0781 / #1 | 0,042 | 193,5 | 65,0 | 60 | 31/07/2025 | 17:00 | 01/08/2025 | 19:00 | 26:00 | 58,7 | 142,9 | 62,2 | 60 | 0,051 |
| **2** | NX0781 / #2 | 0,043 | 200,0 | 64,5 | 62,1 | 115,4 | 63,1 | 0,052 |
| **3** | NX0781 / #3 | 0,036 | 193,5 | 65,4 | **Tempo de exposição Prevista (horas)** | | | | | 61,6 | 115,4 | 63,5 | 0,052 |
| **Dispositivo** | **4** | UC1268 / 213 |  |  |  |  | 24 | | | | | NA |  |  |  |  |

Tabela 4

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Dispositivo e Membrana** | **Item** | **Presente** |  | **Parâmetros Calculados** | |
| Inchamento | SIM NÃO |  | ***Ponto de Bolha Mínimo Estimado (PBMe)*** | **48,7** psi |
| Descamação | SIM NÃO |  | ***Razão do Ponto de Bolha (RPB)*** | 0,9359 |
| Alteração não coloração diferente à coloração do produto (se houver) | SIM NÃO |  | ***Percentual de Variação de Vazão (PVV)*** | 36,29 % |
| Qualquer outra descaracterizam das condições iniciais. | SIM NÃO |  | ***Percentual de Variação de Massa (PVM)*** | 28,93% |

Tabela 5

1. Registro Eletrônico dos Testes de Integridade

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Membrana /ID – Fluido Padrão** | 20250731160335 | **Resultados** | 65,0 | **Membrana /ID – Fluido PRODUTO** | 20250801190030 | **Resultados** | 58,7 | **Membrana /ID – Fluido Padrão** | 20250801213341 | **Resultados** | 62,2 |
| 20250731162552 | 64,5 | 20250801192347 | 62,1 | 20250801215150 | 63,1 |
| 20250731164356 | 65,4 | 20250801194354 | 61,6 | 20250801221324 | 63,5 |
| **ID #1 – Fluido Produto Dispositivo** | NA | NA |  |  |  | | | | | |
| **ID #1 – Fluido Padrão - Dispositivo** | NA | NA |  |  |  | | | | | |

Tabela 6

1. 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.

A avaliação de compatibilidade química entre o produto Lipossomas de Resgate e o filtro SUPOR™ Prime (MC200ASFP2AG) indicou incompatibilidade funcional, com reprovação nos ensaios de massa, vazão e ponto de bolha.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Etapa** | **Critério** | **Resultado** |
| **Critério de Aceitação** | Variação de Massa | <10% | Reprovado |
| Variação de Vazão | <10% | Reprovado |
| Ponto de Bolha com Fluido Padrão – Membranas | ≥ 52 psi | Aprovado |
| Ponto de Bolha com Fluido Produto – Membranas | ≥ 48,7 psi | Aprovado |
| Ponto de Bolha com Fluido Produto – Dispositivo | Reprovado |
| Tempo de contato da membrana com o produto => 24h | 26:00 | Aprovado |
| Faixa de Temperatura | Entre 15 e 30 ºC | Aprovado |
| Condições Visuais das Membranas | = Aceitas | Aprovado |

Tabela 7

Inicialmente, os testes de ponto de bolha realizados com as membranas de 47 mm (FTKASF), utilizadas como ferramenta de estudo de filtrabilidade, apresentaram resultados conformes, tanto com fluido padrão quanto com o produto. No entanto, ao avançar para os testes com o dispositivo em cápsula (MC200ASFP2AG), não foi observada a mínima retenção necessária para iniciar os testes de integridade automatizados, mesmo após tentativas de molhagem com o próprio produto. Frente às falhas recorrentes, optou-se por testar a cápsula com fluido padrão (WFI), realizando-se recirculação a 800 mL/min por 30 minutos com diferencial de pressão de aproximadamente 10 psi. Ainda assim, os resultados foram insatisfatórios: o dispositivo apresentou vazamento com fluxo contínuo em torno de 15 psi, valor significativamente inferior à pressão mínima de ponto de bolha especificada pelo fabricante (52 psi), inviabilizando a validação da integridade mesmo com WFI.

Esse desempenho pode ser atribuído, em parte, à baixa afinidade entre a membrana de PES e a formulação lipossomal de natureza predominantemente hidrofóbica, e agravado pela ausência de orientações claras do fabricante quanto ao processo de molhagem. Tal ausência impacta diretamente o preparo adequado do filtro, especialmente considerando que, durante as tentativas, o volume de fluido utilizado para condicionamento ultrapassou 20 litros, um valor considerável que, ainda assim, não resultou na condição ideal para o teste de integridade.

Adicionalmente, a configuração do dispositivo com conexão tipo hose barb exigiu adaptações improvisadas para sua instalação, o que não é condizente com boas práticas de fabricação (GMP). A falta de conexões sanitárias padronizadas, como as do tipo tri-clamp, compromete a estanqueidade e a segurança do sistema, além de dificultar a qualificação do equipamento em contextos de produção estéril.

Apesar das alegações técnicas do fabricante, conforme descrito no documento CY38771-17Jul24-DF, que destacam o SUPOR™ Prime como uma solução de alto desempenho para formulações complexas, os dados obtidos neste estudo demonstram sua inadequação prática frente à formulação de lipossomas testada, ressaltando a importância da avaliação empírica para cada aplicação específica, mesmo diante de promessas comerciais generalizadas.

Diante dos fatos observados, conclui-se que o filtro SUPOR™ Prime (MC200ASFP2AG) não apresentou compatibilidade adequada para a filtração estéril da formulação Lipossomas de Resgate, sendo indicada a investigação de outras configurações de membrana, materiais com maior afinidade ao produto e dispositivos com conexões compatíveis com os requisitos técnicos, normativos e de segurança exigidos para testes de integridade e aplicação em processos assépticos validados.

### 

### **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.

ANEXO 1 - LISTA DE ANEXOS

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

1. 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. [↑](#endnote-ref-1)