



Id.: CR53

ANÁLISE MULTIVARIADA DO PROCESSO DE PRODUÇÃO DE FLUDESOXIGLICOSE (18F) EM UMA INDÚSTRIA DE RADIOFÁRMACOS

Ana Flávia F. Brito¹, Cassiano L. S. Costa¹, Marina B. Silveira¹

¹Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear, Av. Pres. Antônio Carlos, 6627
Pampulha, Belo Horizonte – MG, 31270-901
ana.brito@cdtn.br

Palavras-Chave: Tecnologia Analítica de Processo; Controle Estatístico Multivariado de Processo; ¹⁸F₁₈FDG

RESUMO

A Tecnologia Analítica de Processo (*Process Analytical Technology*, PAT) é um sistema que visa planejar, analisar e controlar os parâmetros críticos de um processo de manufatura, garantindo a qualidade do produto final. No contexto da Tecnologia Analítica de Processo, utiliza-se o Controle Estatístico Multivariado de Processo (*Multivariate Statistical Process Control*, MSPC), que aplica métodos estatísticos para monitorar e controlar processos com múltiplas variáveis inter-relacionadas. Essa abordagem melhora a construção da qualidade dos produtos ao priorizar relações multifatoriais, otimizando o processo produtivo. Com base nessas qualidades, o presente trabalho tem como objetivo elaborar e implementar, dentro das diretrizes da Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, a PAT e o MSPC para análise do processo de produção de Fludesoxiglicose (18F) - ¹⁸F₁₈FDG, na Unidade de Pesquisa e Produção de Radiofármacos (UPPR) do Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear (CDTN). Inicialmente, foi realizado o reconhecimento e a coleta de dados de 361 lotes do radiofármaco, referentes aos anos 2021 e 2022. As variáveis coletadas incluíram: tempo de irradiação (min), atividade produzida (GBq), atividade recebida (MBq), atividade do produto (MBq), rendimento da radiosíntese (%), concentração (MBq/mL), pH, meia-vida (min), pureza radionuclídica (%), pureza radioquímica (%), etanol (% v/v), acetonitrila (% v/v), filtro hidrofílico (psi) e filtro hidrofóbico (psi). Os dados foram organizados em uma matriz, onde as linhas correspondem aos lotes analisados e as colunas correspondem às variáveis. A Análise de Componentes Principais (PCA) foi utilizada para compressão dos dados e extração de informações, transformando as variáveis originais em variáveis latentes não correlacionadas, chamadas de Componentes Principais (PC). Devido às diferenças de escala e unidades, a matriz de dados foi centrada na média e autoescalada. Na análise exploratória preliminar, foi construído um modelo com as quatro primeiras PCs, que juntas explicaram 65,59% da variância do conjunto de dados. A PCA demonstrou as diferenças e padrões naturais entre todos os lotes, além de evidenciar uma separação entre dados referentes aos lotes produzidos nos sintetizadores TRACERlab™ MXFDG e no sintetizador FASTlab™. Com isso foi necessário desenvolver modelos estatísticos multivariados específicos para cada tipo de sintetizador, permitindo um controle mais preciso e adequado dos processos de fabricação. Assim, a implementação desses modelos proporcionou uma base robusta para a manutenção da qualidade e consistência do radiofármaco, além de facilitar a conformidade com os requisitos regulamentares.

1. INTRODUÇÃO

A Fludesoxiglicose marcada com flúor-18 - ¹⁸F₁₈FDG é um radiofármaco análogo da glicose, utilizado clinicamente no diagnóstico e monitoramento de várias doenças, como o câncer. No contexto industrial, a produção e a distribuição do ¹⁸F₁₈FDG requer um processo rápido e confiável de lotes diários [1]. Ademais, todos os fabricantes de radiofármacos devem possuir um certificado válido de Boas Práticas de Fabricação (BPF), emitido por agências reguladoras, para sua linha de produção [2,3]. Consequentemente, é necessário implementar um sistema de qualidade que incorpore as BPF para promover o controle e a melhoria contínua da qualidade.

Para cumprir as BPF, é necessário realizar a Revisão Periódica de Produto (RPP). A RPP deve ser conduzida para verificar a consistência do processo, a adequação das especificações



aplicadas ao produto acabado, destacar quaisquer tendências e identificar melhorias nos produtos e processos [4]. Frequentemente, a RPP é realizada através do Controle Estatístico de Processo Univariado (USPC). Nesse caso, gráficos de controle são construídos para cada parâmetro de qualidade, o que pode dificultar a interpretação. Além disso, o USPC não considera possíveis correlações entre variáveis, o que pode causar falsos alarmes e levar a ações de controle desnecessárias [5]. Alternativamente, de modo a superar essas limitações, a RPP pode ser realizada através do Controle Estatístico de Processo Multivariado (*Multivariate Statistical Process Control*, MSPC).

O MSPC, aliado à Tecnologia Analítica de Processo, é capaz de monitorar e controlar processos complexos que envolvem múltiplas variáveis inter-relacionadas, de modo que se consideram as variáveis simultaneamente. Desde a recomendação da *Food and Drug Administration* (FDA) para a implementação da PAT e pela Farmacopeia Europeia (Ph.Eur.) em relação à RPP e Verificação Contínua do Processo, o MSPC ganhou importância na indústria farmacêutica [6,7]. No entanto, o MSPC clássico, baseado nas variáveis originais, carece de aplicabilidade em casos de alta dimensionalidade, como nos processos industriais modernos. Por outro lado, o MSPC baseado na Análise de Componentes Principais (*Principal Component Analysis*, PCA) pode ser uma ferramenta estatística eficiente para visualização de variáveis e lotes, monitoramento e compreensão de processos, detecção de falhas e diagnóstico utilizando análise de dados e exploração de modelos latentes [8].

Através do MSPC baseado em PCA, é possível entender como os diferentes lotes e as variáveis se relacionam entre si. Além disso, duas ferramentas de diagnóstico, a estatística de Hotelling (T^2) e a estatística de Erro de Predição Quadrática, conhecida como resíduo Q, podem ser construídas para identificar potenciais outliers e caracterizar a variação sistemática e a informação residual [9,10].

Os guias publicados pelo Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH) [11,12], recentemente implementados no Brasil [4,13], destacam a importância de uma abordagem mais holística, como o MSPC, e apontam para a flexibilidade regulatória no registro de produtos. A Food and Drug Administration (FDA) também está liderando esforços em novas abordagens estatísticas para detectar mudanças no processo e/ou na qualidade do produto [14]. Apesar desses avanços, a indústria de radiofármacos até agora tem adotado predominantemente a estratégia univariada [15].

Nesse contexto, o presente trabalho tem como objetivo investigar a aplicação do MSPC baseado em PCA para avaliação e monitoramento da qualidade do ^{18}F FDG, produzido pela Unidade de Pesquisa e Produção de Radiofármacos (UPPR) do Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear (CDTN), durante a realização da PRQ.

2. METODOLOGIA

2.1. Aspectos regulatórios

A RPP foi baseada na análise de dados históricos, seguindo os requisitos regulatórios publicados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) [4, 13, 15, 16]. Os parâmetros de qualidade da ^{18}F FDG foram avaliados de acordo com os procedimentos e especificações da Farmacopeia Brasileira [3], conforme descrito na Tab. 1.



Tab. 1. Parâmetros de qualidade do ^{18}F FDG de acordo com as especificações da Farmacopeia Brasileira.

ID	Parâmetros	Unidades	Especificações
pH	pH	-	4,5 – 7,5
PHL	Meia-vida	Minutos	105 – 115
RNP	Pureza radionuclídica	%	$\geq 99,5$
RCP	Pureza radioquímica	%	≥ 90
ETH	Etanol (solvente residual)	% p/v	$\leq 0,5$
ACE	Acetonitrila (solvente residual)	% p/v	$\leq 0,04$
ILF	Pressão filtro hidrofílico	Psi	≥ 50
OBF	Pressão filtro hidrofóbico	Psi	≥ 13

2.2. Instrumentação e equipamentos

O radionuclídeo flúor-18 (^{18}F) foi produzido em um Ciclotron PETtrace™ de 16,5 MeV (GE Healthcare Technologies, EUA) via a reação nuclear $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$. A radiosíntese do ^{18}F FDG foi realizada em sintetizadores da GE Healthcare Technologies: TRACERlab™ MXFDG (TMXPR-01 e TMXPR-02) ou FASTlab™ (FSLPR-01). Um sistema robótico de dispensação Theodorico™ (Comecer, Itália) foi utilizado para o fracionamento e envase final. O controle de qualidade (QC) foi realizado utilizando um calibrador de dose CRC™-25 R (Capintec, EUA), um espectrômetro gama HPGe (Canberra, EUA), um scanner TLC miniGita™ (Elysia-Raytest, Alemanha), um cromatógrafo Clarus™ 680 GC (Perkin-Elmer, EUA) e um medidor de pH Seven Easy™ (Mettler Toledo, Suíça).

2.3. Conjuntos de dados

Todos os lotes apresentaram oito parâmetros de Controle de Qualidade, conforme descrito na Tab. 1, que foram monitorados diariamente. Além disso, seis parâmetros operacionais, Tab. 2, foram monitorados conjuntamente.

Tab. 2. Parâmetros operacionais da produção de ^{18}F FDG.

ID	Parâmetros	Unidades
TRT	Tempo de irradiação	Minutos
$A_{\text{Ciclotron}}$	Atividade [^{18}F] produzida no Ciclotron	GBq
$A_{^{18}\text{F}}$	Atividade [^{18}F] recebida para síntese	MBq
$A_{^{18}\text{F}FDG}$	Atividade do produto ^{18}F FDG no fim da síntese	MBq
RCY	Rendimento da radiosíntese	%
CRP	Concentração do radiofármaco	MBq L^{-1}

O trabalho foi desenvolvido em duas etapas. Na primeira, foi realizada a fase de levantamento inicial por meio da avaliação de 361 lotes de ^{18}F FDG produzidos pela UPPR/CDTN (Belo Horizonte, Brasil) nos anos de 2021 e 2022, com o objetivo de gerar o modelo. Destes, 111 lotes foram produzidos no sintetizador FSLPR-01 (59 em 2021 e 52 em 2022), 158 no sintetizador TMXPR-01 (78 em 2021 e 80 em 2022), e 92 no TMXPR-02 (41 em 2021 e 51 em 2022). Na segunda etapa, para o monitoramento do processo, esse modelo foi utilizado na avaliação de 190 lotes referentes aos anos de 2023 e 2024, com o objetivo de verificar a consistência do processo produtivo ao longo desses anos. Para a segunda etapa, apenas os dados referentes aos lotes produzidos no sintetizador FSLPR-01 serão apresentados neste trabalho, devido à descontinuidade dos sintetizadores TRACERlab™ MXFDG.



2.4. Análise multivariada de dados

Primeiramente, os dados foram organizados em uma matriz onde as linhas representavam os lotes analisados e as colunas correspondiam a quatorze variáveis: oito características de qualidade (Tab. 1) e seis parâmetros operacionais (Tab. 2). Em seguida, aplicou-se a PCA para compressão dos dados (redução de dimensionalidade) e extração de informações, transformando as variáveis originais em variáveis latentes não correlacionadas, conhecidas como componentes principais (PC).

Devido às diferenças de escala e unidades, a matriz de dados foi centralizada na média e escalada pelo desvio padrão (*autoscaling* das variáveis). Posteriormente, foram determinados o T^2 de Hotelling e o resíduo Q, para expressar, respectivamente, a variação sistemática e a informação residual. Esses parâmetros (T^2 e Q) e seus limites de controle (com nível de confiança de 95%) foram calculados conforme a literatura [9]. Na fase de monitoramento (Fase II), verificou-se a consistência de 102 lotes produzidos em 2023 e 88 lotes produzidos em 2024, utilizando esses gráficos de controle multivariados.

A análise multivariada foi realizada no software Matlab, versão 7.10.0 (R2010a) (The Mathworks Inc., Natick, EUA), em conjunto com o PLS_Toolbox, versão 5.2.2 (Eigenvector Research Inc., Wenatchee, EUA).

3. RESULTADOS

3.1. Análise multivariada

A PCA foi aplicada à matriz de dados dos anos de 2021 e 2022. A seleção do número de PCs a serem retidos no modelo foi baseada na quantidade de informações contidas em cada componente. Na análise exploratória preliminar, foi construído um modelo com as quatro primeiras PCs, que juntas explicaram 65,59% da variação total dos dados.

Os scores de PC1 *versus* PC2, juntamente com os loadings de PC2, são apresentados na Fig. 1, destacando as diferenças naturais e padrões entre os lotes. O gráfico de scores ao longo do PC2 revela separação entre os lotes produzidos no sintetizador TRACERlab™ MXFDG (com scores negativos) e aqueles produzidos no sintetizador FASTlab™ (com scores positivos). O cluster formado pelos sintetizadores TMXPR-01 e TMXPR-02 está associado principalmente a valores mais altos de pH ($6,28 \pm 0,67$), menor concentração de ETH ($0,030 \pm 0,030$), e menores valores de RCY ($52,17 \pm 8,34$). Em contraste, o sintetizador FSLPR-01 apresentou uma concentração significativamente maior de ETH ($0,204 \pm 0,070$), maiores valores de RCY ($72,93 \pm 6,71$), e menor pH ($5,25 \pm 0,22$).

Com base nesses resultados, diferentes modelos estatísticos multivariados foram desenvolvidos separadamente para cada sintetizador (TRACERlab™ MXFDG e FASTlab™). Neste trabalho, o foco foi na análise e aplicação do modelo para o sintetizador FASTlab™.

Para a construção dos gráficos da fase inicial de treinamento, os outliers foram removidos com base nos parâmetros T^2 e Q. Para o sintetizador FASTlab™, 107 lotes foram considerados normais e 4 foram identificados como produzidos em condições anormais: FDG151021 (baixo RCY: 37%), FDG010621 (alto ACE: 0,0391%), FDG191121 (alto ACE: 0,0355%) e FDG091122 (alto pH: 6,36). É importante ressaltar que a condição acima do controle desses lotes não implicou violação dos limites legais estabelecidos, apenas indicou que eles



apresentaram alguma característica pontualmente fora da média, o que demonstra a potencialidade da análise multivariada na detecção e diagnóstico de falhas.

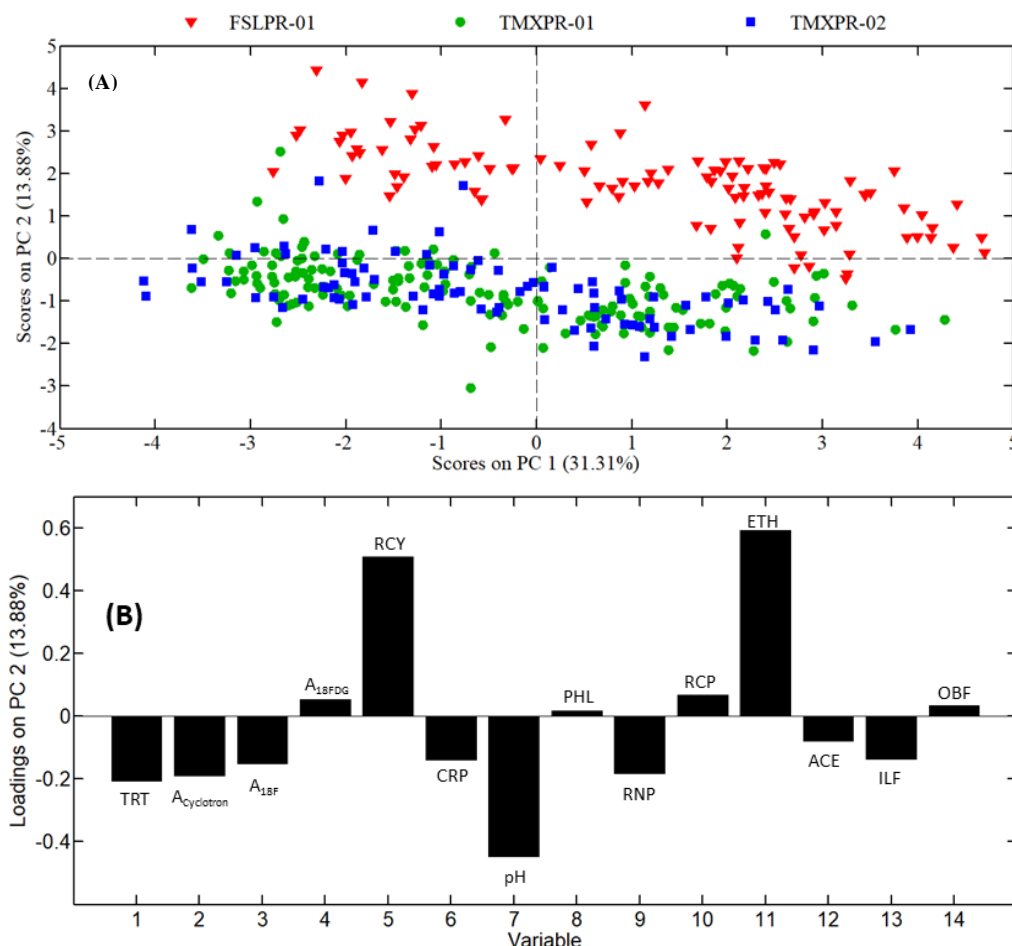


Fig. 1. Valores projetados nas Componentes Principais 1 e 2 em (A) e contribuições das variáveis na Componente Principal 2 em (B).

3.2. Monitoramento da consistência do processo para o sintetizador FASTlab™

Após a análise dos dados fora de controle na Fase I, os referidos lotes foram excluídos da matriz referente aos anos de 2021 e 2022 e um novo gráfico de controle foi construído, gerando o modelo. Posteriormente, os lotes produzidos em 2023 e 2024 foram monitorados, projetando-os no modelo. Como demonstrado na Fig. 3, para o ano de 2023, 100 lotes foram considerados normais e 2 foram identificados como produzidos em condições anormais: FDG170223 (baixo ACE: 0,0005%), FDG200923 (baixo pH: 4,94). Para o ano de 2024, 83 lotes foram considerados normais e 5 foram identificados como produzidos em condições anormais: FDG120124 (alto ACE: 0,0400%), FDG170124 (baixo ACE: 0,0004%), FDG230124 (baixo RCY: 62,00%), FDG070224 (baixo RCY: 62,30%) e FDG150224 (baixa valor de meia-vida: 109,12). É possível perceber que sete lotes do conjunto de monitoramento foram classificados como acima do limite, no entanto, considerando 95% de confiança, estes eventos são aceitáveis para um conjunto de lotes desse tamanho. Sendo assim, o processo de síntese de ¹⁸F₂FDG está consistente.

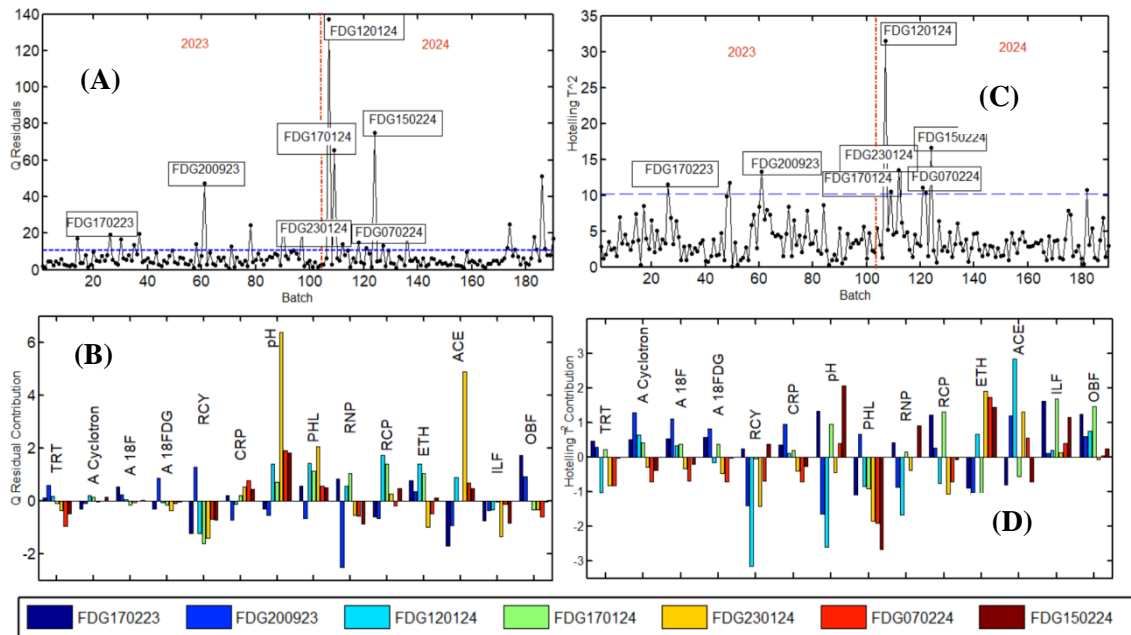


Fig. 2: Q Resíduos dos lotes referents aos anos de 2023 e 2024 em (A), contribuições das variáveis para o Q Resíduos em (B), T^2 dos lotes referents aos anos de 2023 e 2024 em (C), contribuições das variáveis para o T^2 em (D).

4. CONCLUSÃO

A Revisão Periódica de Produto conduzida neste estudo, utilizando o Controle Estatístico de Processo Multivariado, incorporou os principais itens das diretrizes emitidas por agências reguladoras. Foram considerados o período avaliado, os resultados da análise dos parâmetros de qualidade, os desvios que potencialmente impactaram os lotes fabricados, e suas respectivas investigações. Com isso, o conceito de Controle Estatístico de Processo Multivariado aplicado aos dados históricos da fabricação de ^{18}F FDG gerou um modelo linear que verifica se o processo permanece em "estado de controle estatístico".

Comparado ao Controle Estatístico de Processo Univariado convencional, o Controle Estatístico de Processo Multivariado oferece maior capacidade para compreender o processo, monitorá-lo, detectar falhas e realizar diagnósticos. Ao reduzir o número de gráficos de monitoramento necessários, ao aumentar a relação sinal-ruído e ao considerar todos os parâmetros e suas correlações, o Controle Estatístico de Processo Multivariado simplifica a interpretação visual dos dados e otimiza o monitoramento com menos gráficos de controle.

O gráfico de controle multivariado apresentado neste estudo pode ser utilizado por um período prolongado, até que uma nova ação preventiva e/ou corretiva seja implementada pela empresa.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao apoio fornecido pelas agências brasileiras FAPEMIG, CAPES e CDTN.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] A.R. Sowa, I.M. Jackson *et al.*, Futureproofing [18F]Fludeoxyglucose manufacture at an Academic Medical Center, *EJNMMI Radiopharm. Chem.* 3 (2018).
- [2] BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Instrução Normativa - IN N° 80, de 16 de dezembro de 2020.
- [3] BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Farmacopeia Brasileira (6a Edição) (2019).
- [4] BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Resolução da Diretoria Colegiada - RDC N° 658, de 30 de março de 2022. (2022).
- [5] A.R. Tôrres *et al.*, Multivariate statistical process control in annual pharmaceutical product review, *J. Process Control.* 69 97–102 (2018).
- [6] UNITED STATES OF AMERICA. Department of Health and Human Services (HHS). Food and Drug Administration (FDA), Guidance for Industry PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance, (2004).
- [7] European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 11th Edition, (2022).
- [8] A. Ferrer, Multivariate Statistical Process Control Based on Principal Component Analysis (MSPC-PCA): Some Reflections and a Case Study in an Autobody Assembly Process, *Qual. Eng.* 19 311–325 (2007).
- [9] M.M.C. Ferreira, Quimiometria III – Revisitando a análise exploratória dos dados multivariados, *Quim. Nova.* 45 1251–1264 (2022).
- [10] M. Zhu *et al.*, Energy consumption mode identification and monitoring method of process industry system under unstable working conditions, *Adv. Eng. Informatics.* 55, 101893, (2023).
- [11] The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), ICH Harmonised Tripartite Guideline: Pharmaceutical Development Q8(R2), (2009).
- [12] The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), ICH Harmonised Guideline: Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management Q12, (2019).
- [13] BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Instrução Normativa - IN No 138, de 30 de março de 2022. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares às atividades de qualificação e validação, (2022).
- [14] UNITED STATES OF AMERICA. Department of Health and Human Services (HHS). Food and Drug Administration (FDA), A Framework for FDA’s Regulatory Science Initiative – Advancing Regulatory Science for Public Health, (2010).
- [15] BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Guia No 9 – versão 4, de 01 de novembro de 2022. Guia para condução da Revisão da Qualidade do Produto, (2022).
- [16] BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Resolução da Diretoria Colegiada - RDC N° 654, de 24 de março de 2022.