



CONTROLE ESTATÍSTICO MULTIVARIADO NO PROCESSO DE PRODUÇÃO DE FLUDESOGIGLICOSE(18F) EM UMA INDÚSTRIA DE RADIOFÁRMACOS

Lucas R. S. Souza (G)¹, Cassiano L. S. Costa (PQ)¹, Ana C. F. Castro (PQ)¹, Marina B. Silveira (PQ)¹

Unidade de Pesquisa e Produção de Radiofármacos (UPPR), Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear (CDTN/CNEN)

lucassouzares@ufmg.br *

RESUMO

O Controle Estatístico Multivariado de Processo (MSPC), baseado em Análise de Componentes Principais, foi implementado na produção do radiofármaco fludesogiglicose(18F), produzido na UPPR/CDTN. Para a construção do modelo estatístico, foram utilizadas informações referentes aos anos de 2021 e 2022. Esse modelo foi posteriormente aplicado na avaliação dos lotes produzidos em 2024, ano em que um novo módulo de síntese foi instalado. Os dados foram pré-processados por autoescalamento, e os outliers identificados pelas estatísticas Hotelling T² e Q Residual, com suporte dos gráficos de contribuição (Loadings) para diagnóstico. O MSPC demonstrou-se adequado e eficaz na detecção e diagnóstico de falhas, na revisão periódica de produto, bem como na validação e melhoria contínua do processo. Assim, a implementação dessa análise multivariada forneceu uma base robusta para a manutenção da qualidade, para evidenciar a consistência do processo produtivo do radiofármaco e para facilitar a conformidade regulatória.

Palavras-chave: Tecnologia Analítica de Processo, Controle Estatístico Multivariado de Processo, radiofármaco

Introdução

A produção de radiofármacos como o fludesogiglicose(18F)-¹⁸FDG, é um processo complexo que demanda um rigoroso controle de qualidade para garantir a segurança e a eficácia do produto, em estrita conformidade com as diretrizes de Boas Práticas de Fabricação (BPF)^(1,3). A Revisão Periódica da Qualidade do Produto (RQP) é uma exigência regulatória para verificar a consistência e estabilidade do processo de manufatura. Tradicionalmente, essa revisão é realizada por meio do Controle Estatístico de Processo Univariado (USPC), uma abordagem que analisa cada variável de forma isolada, o que pode ocultar correlações importantes^(1,4,5).

Para superar essas limitações, a indústria farmacêutica tem migrado para a Tecnologia Analítica de Processo (PAT), que inclui o Controle Estatístico Multivariado de Processo (MSPC). O MSPC monitora múltiplas variáveis simultaneamente, oferecendo uma visão holística do processo. A Análise de Componentes Principais (PCA) é a técnica central do MSPC, permitindo a redução da dimensionalidade dos dados e a identificação de padrões através da decomposição da matriz de dados. Ferramentas de diagnóstico como Hotelling T² e Q Residual são utilizadas para identificar amostras atípicas e os gráficos de contribuição. Este trabalho representa a fase de monitoramento de um projeto mais amplo do CDTN para implementar o MSPC, aplicando os modelos desenvolvidos em dados recentes para garantir a melhoria contínua da qualidade na produção de radiofármacos^(2,4,5).

Experimental

Este estudo aplicou o MSPC para análise de dados da produção de ¹⁸FDG na UPPR, com foco nos lotes de 2024 dos módulos de síntese nos modelos FASTlab 1 e 2 (GE). Utilizou-se o software PLS_Toolbox 9.5 (R9.5), em ambiente MATLAB R2024b, com apoio do Microsoft Excel para organização dos dados. A modelagem estatística baseou-se na PCA, com pré-processamento por autoescalamento. A identificação de desvios foi realizada por meio das PC's, Hotelling T² e Q Residuals, seguidos de análise de contribuição para diagnóstico das variáveis responsáveis.

Entre as variáveis de controle de qualidade físico-químico do produto, estão o pH, a meia-vida física – PHL (min), a pureza radionuclídica – RNP (%), a pureza radioquímica – RCP (%), o etanol – ETH (% p/v), a acetona – ACE (% p/v), a pressão no filtro hidrofílico – ILF (Psi) e a pressão no filtro hidrofóbico – OBF (Psi). No que diz respeito às variáveis operacionais da produção, foram avaliados o tempo de irradiação – TRT (min), a atividade de [¹⁸F] produzida no ciclotron – ACyclotron (GBq), a atividade de [¹⁸F] no início da síntese – A₁₈F (MBq), a atividade de ¹⁸FDG no final da síntese – A₁₈FDG (MBq), o rendimento da radiossíntese – RCY (%) e a concentração do radiofármaco – CRP (MBq L⁻¹).

O MSPC foi conduzido em duas fases: Fase I, dedicada à estabilização do processo e construção do modelo estatístico; Fase II, que compreende o uso do modelo para fins de monitoramento e controle. O método permitiu diagnosticar anomalias, contribuir para a melhoria contínua e atender requisitos das BPF.



Resultados e Discussão

Foram analisados 99 lotes de ^{18}F FDG produzidos em 2024 nos módulos FASTlab 1 (88 lotes) e FASTlab 2 (11 lotes). Desses, dois lotes (FDG170124 – FASTlab 1 e FDG230124 – FASTlab 2) foram identificados como outliers, apresentando desvios simultâneos nos índices estatísticos Hotelling T^2 e Q Residual, o que indica um comportamento atípico tanto dentro quanto fora do espaço estatístico modelado pela PCA, considerando um nível de confiança de 95% (Figura 1). Além disso, outros dois lotes (FDG150224 – FASTlab 2 e FDG160724 – FASTlab 1) não ultrapassaram ambos os limites de confiança, mas exibiram valores elevados de Q Residual, sugerindo variações não totalmente explicadas pelo modelo e, portanto, demandando avaliação complementar.

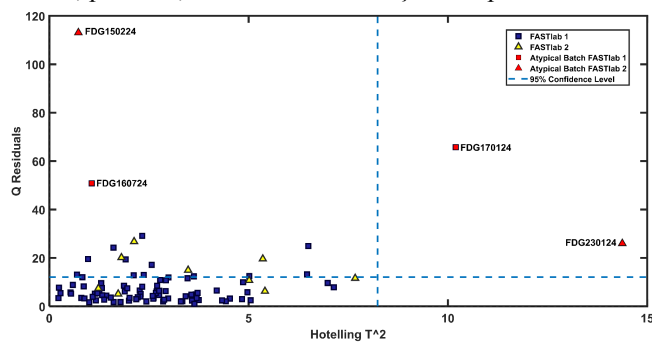


Figura 1. Gráfico de Hotelling T^2 x Q Residual

A análise de contribuição (Figuras 2 e 3) mostrou que o lote FDG170124 apresentou anomalias em pH, RCP, ILF e OBF, com possíveis impactos na filtragem, qualidade físico-química e baixa remoção de solventes. O lote FDG230124 teve maiores desvios em TRT, $A_{18}\text{FDG}$, RCY e solventes residuais (ETH, ACE), indicando baixa eficiência de síntese e falhas na purificação. Já os lotes FDG150224 e FDG160724, embora não classificados como outliers, exibiram variações relevantes: pH elevado no primeiro e reduções em RNP, ILF, OBF e RCY no segundo.

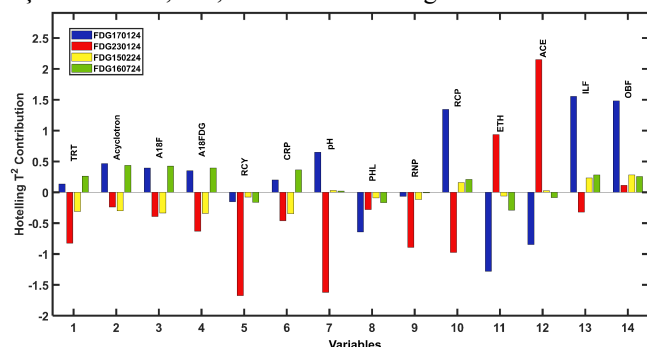


Figura 2. Gráfico de contribuição de Hotelling T^2

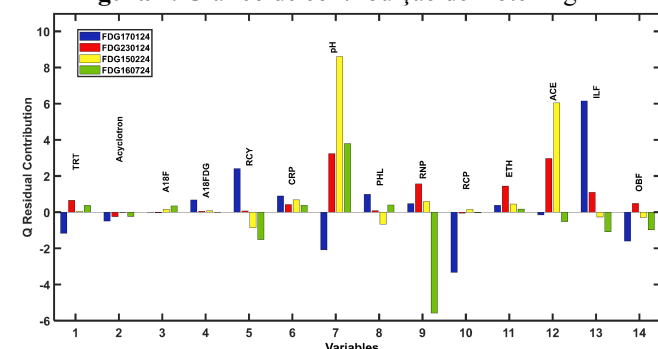


Figura 3. Gráfico de contribuição de Q Residual

Vale destacar que a identificação de outliers pelo MSPC representa desvios estatísticos em relação ao padrão histórico, atuando como sinal de alerta no modelo multivariado de que determinados lotes apresentaram comportamento atípico. Isso não implica necessariamente não conformidade regulatória, já que um lote pode ser estatisticamente atípico e, ainda assim, atender plenamente aos testes de qualidade final.

Conclusões

O MSPC mostrou-se eficaz no monitoramento da produção de ^{18}F FDG na UPPR, permitindo identificar padrões, desvios e comportamentos atípicos em lotes. Os outliers foram associados a alterações físico-químicas, baixa eficiência de síntese e acúmulo de solventes residuais, além de dois lotes com desvios relevantes em Q Residual, reforçando o potencial da análise multivariada para antecipar variações que exigem investigação complementar.

O modelo, construído com dados históricos e métodos quimiométricos, possibilitou diagnóstico mais preciso das variáveis críticas e ampliou o entendimento estatístico do comportamento dos lotes. Ressalta-se que a classificação como outlier não implica em não conformidade regulatória, mas funciona como alerta estatístico que orienta ações corretivas e preventivas, indicando possíveis desvios de tendência no processo.

Assim, o MSPC complementa as análises tradicionais de qualidade, fortalece a capacidade preditiva da equipe técnica e promove melhoria contínua, mantendo a liberação de lotes que atendem aos padrões. A metodologia está alinhada às diretrizes da PAT e das BPF, sendo promissora tanto para o refinamento atual quanto para futuras aplicações em monitoramento contínuo.

Agradecimentos

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

Referências

- [1] A.R. Sowa, I.M. Jackson, T.J. Desmond, J. Alicea, A.J. Mufarreh, J.M. Pham, J. Stauff, W.P. Winton, M. V Fawaz, B.D. Henderson, B.G. Hockley, V.E. Rogers, R.A. Koeppe, P.J.H. Scott, Futureproofing $[^{18}\text{F}]$ Fludeoxyglucose manufacture at an Academic Medical Center, EJNMMI Radiopharm. Chem. 3 (2018) 12.
- [2] A.R. Tórres, A.D.P. de Oliveira, S. Grangeiro, W.D. Frago, Multivariate statistical process control in annual pharmaceutical product review, J. Process Control. 69 (2018) 97–102.
- [3] BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Resolução da Diretoria Colegiada - RDC N° 658, de 30 de março de 2022. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, (2022).
- [4] 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 (2007) 311–325.
- [5] M.M.C. Ferreira, Quimiometria III – Revisitando a análise exploratória dos dados multivariados, Quim. Nova. 45 (2022) 1251–1264.