AUTARQUIA ASSOCIADA À UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Estudo, desenvolvimento e construção de célula multipropósito para produção de radiofármacos, em acordo com parâmetros e padrões de Boas Práticas de Fabricação (BPF)

FÁBIO EDUARDO DE CAMPOS

Tese apresentada como parte dos requisitos para obtenção do Grau de Doutor em Ciências na Área de Tecnologia Nuclear - Aplicações

Orientador:

Prof. Dr. Wilson Aparecido Parejo Calvo

Coorientadora:

Profa. Dra. Elaine Bortoleti de Araújo

São Paulo

2018

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
Autarquia associada à Universidade de São Paulo

Estudo, desenvolvimento e construção de célula multipropósito para produção de radiofármacos, em acordo com parâmetros e padrões de Boas Práticas de Fabricação (BPF)

FÁBIO EDUARDO DE CAMPOS

Tese apresentada como parte dos requisitos para obtenção do Grau de Doutor em Ciências na Área de Tecnologia Nuclear - Aplicações

Orientador:

Prof. Dr. Wilson Aparecido Parejo Calvo

Coorientadora:

Profa. Dra. Elaine Bortoleti de Araújo

Versão Original

Versão Original disponível no IPEN

São Paulo

2018

RESUMO

CAMPOS, Fábio E. **Estudo, desenvolvimento e construção de célula multipropósito para produção de radiofármacos, em acordo com parâmetros e padrões de Boas Práticas de Fabricação (BPF)**. 2018. 667 p. Tese (Doutorado em Tecnologia Nuclear) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – IPEN-CNEN/SP. São Paulo.

Em cumprimento aos requisitos normativos e regulatórios, considerados os padrões nacionais e internacionais de Boas Práticas de Fabricação (BPF) de medicamentos, o ambiente de produção de radiofármacos (célula) é determinante para a qualidade do medicamento, quanto aos limites estabelecidos na legislação vigente para níveis de contaminantes, discriminados como partículas não viáveis (partículas em geral) e microrganismos viáveis, corroborado, ainda, pelo fator de decaimento radioativo, uma vez que os radiofármacos devem ser liberados e administrados aos pacientes pouco tempo após sua produção. Tão importante quanto proteger o produto contra uma possível contaminação do meio ambiente é o operador estar protegido contra a contaminação pelo manuseio do produto. Assim, o estudo, concepção e desenvolvimento de uma célula nacional implicou em análises minuciosas de cada um dos elementos de composição do ambiente de produção e de sua operação, orientado pelo conceito de *Quality by Design*, metodologia que vem sendo aplicada, recentemente, na indústria farmacêutica. O conhecimento do produto, a configuração do espaço de operação por meio de *mockup*, a abordagem quanto aos atributos críticos da qualidade, com definições claras quanto aos parâmetros do processo produtivo, validados em experimentos, definiram uma célula multipropósito para produção de radiofármacos em acordo com BPF.

Palavras-chave: produção de radiofármacos; ambiente de produção; boas práticas de fabricação; decaimento radioativo; *Quality by Design*; célula multipropósito.

ABSTRACT

CAMPOS, Fábio E. ***Study, development and assembling of a multipurpose hot cell for radiopharmaceuticals production in accordance with the Good Manufacturing Practices (GMP) requirements***. 2018. 667 p. Tese (Doutorado em Tecnologia Nuclear) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares - IPEN-CNEN/SP. São Paulo.

In order to fulfill the normative and regulations requirements under the national and international aspects of Good Manufacturing Practices (GMP), the radiopharmaceutical production environment (called “hot cell”) is determinant for the quality of the medicinal product, within the limits established by the current legislation for levels of contaminants, split into non-viable particles (airborne general particles) and viable microorganisms; in addition to the radioactive decay (called “half-life”) results radiopharmaceuticals to be released and administered to patients shortly after their production. It is not sufficient to protect the product against possible contamination from the environment, but the operator must be contamination protected when handling the product. Thus, the study, design and development of a national hot cell resulted in detailed analyzes of each single elements of the production environment and its operation, guided by the concept of Quality by Design, which is the methodology that has been applied recently at the pharmaceutical industry. The features such as the product conceptual knowledge, the configuration of the operating space (*by mockups*), the approaches regarding the quality critical attributes, the clear definitions regarding the parameters of the productive process, and finally the experimental validation, defined a multipurpose hot cell for the production of radiopharmaceuticals according to GMP requirements.

Keywords: radiopharmaceutical production; production environment; good manufacturing practices; radioactive decay; quality by design; multipurpose cell.