Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Unidad de Posgrado

Calidad por diseño (QbD) en la fabricación del radiofármaco ioduro de sodio ^{131}I solución oral

TESIS

Para optar el Grado Académico de Doctor en Farmacia y Bioquímica

AUTOR

Miguel Angel VASQUEZ HUAMAN

ASESOR

Dr. Américo Jorge CASTRO LUNA

Lima, Perú

2025



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Vasquez M. Calidad por diseño (QbD) en la fabricación del radiofármaco ioduro de sodio ^{131}I solución oral [Tesis de doctorado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Unidad de Posgrado; 2025.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Miguel Angel Vasquez Huaman
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	45490552
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0001-8725-7156
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Américo Jorge Castro Luna
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	25455526
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0001-8012-967X
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Edgar Robert Tapia Manrique
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	09440524
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Jose Roger Juárez Eyzaguirre
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	10609613
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Davis Alberto Mejía Pinedo
Tipo de documento	DNI

Número de documento de identidad	41490146
Datos de investigación	
Línea de investigación	B.2.2.3. Tecnología del medicamento
Grupo de investigación	No aplica.
Agencia de financiamiento	Sin financiamiento.
Ubicación geográfica de la investigación	Edificio: Planta de Producción de Radiofármacos y Radioisótopos País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: Carabayllo Urbanización: Huarangal Manzana y lote: No aplica Calle: Avenida Jose Saco Km. 13 Latitud: -11.7960 Longitud: -77.0081 Edificio: Facultad de Farmacia y Bioquímica País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: Lima (Cercado de Lima – Barrios Altos) Urbanización: No aplica Manzana y lote: No aplica Calle: Avenida Miguel Grau N°. 755 Latitud: -12.05547 Longitud: -77.02351
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2020 - 2025
URL de disciplinas OCDE	Física atómica, molecular y química https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#1.03.01 Química inorgánica, Química nuclear https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#1.04.02

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Unidad de Posgrado

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR AL GRADO ACADÉMICO DE DOCTOR EN FARMACIA Y BIOQUÍMICA

Siendo las **11:30 hrs. del 17 de junio de 2025** se reunieron en el auditorio de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, el Jurado de tesis, presidido por el: Dr. Edgar Robert Tapia Manrique e integrado por los siguientes miembros: Dr. Américo Jorge Castro Luna (asesor), Dr. Davis Alberto Mejía Pinedo y el Dr. José Roger Juárez Eyzaguirre, para la sustentación oral y pública de la tesis intitulada: **"CALIDAD POR DISEÑO (QbD) EN LA FABRICACIÓN DEL RADIOFÁRMACO IODURO DE SODIO ^{131}I SOLUCIÓN ORAL"**, presentado por el Magíster en Ciencias Farmacéuticas con mención en Ciencia y Tecnología Cosmética **Miguel Angel Vasquez Huaman.**

Acto seguido se procedió a la exposición de la tesis, con el fin de optar al Grado Académico de **Doctor en Farmacia y Bioquímica**, Formuladas las preguntas, éstas fueron absueltas por el graduando.

A continuación, el Jurado de la tesis procedió a la calificación, la que dio como resultado el siguiente calificativo:

Excelente - 20 (Veinte)

Luego, el Presidente del Jurado recomienda que la Facultad proponga que se le otorgue al Magíster en Ciencias Farmacéuticas con mención en Ciencia y Tecnología Cosmética **Miguel Angel Vasquez Huaman,** el Grado Académico de **Doctor en Farmacia y Bioquímica**.

Siendo las 12:45 hrs. se levanta la sesión.

Se extiende el acta en Lima, a las 13:00 hrs. del 17 de junio del 2025

Dr. Edgar Robert Tapia Manrique (P. Asoc. T.C.)
Presidente

Dr. Américo Jorge Castro Luna (P.P. D. E.)
Miembro - Asesor

Dr. Davis Alberto Mejía Pinedo (P. Aux. T.P.)
Miembro

Dr. José Roger Juárez Eyzaguirre
Miembro

Observaciones:

Jr. Puno 1002 – Lima 1
Apartado Postal 4559 Lima 1
Teléfono 619-7000 anexo 4812
Email:upg.farmacia@unmsm.edu.pe

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE
SAN MARCOS
Universidad del Perú, Decana de América

CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo, Dr. Américo Jorge Castro Luna, en mi condición de asesor acreditado con el Dictamen N° 00062/FFB-UPG/2021 de la tesis, cuyo título es: **CALIDAD POR DISEÑO (QbD) EN LA FABRICACIÓN DEL RADIOFÁRMACO IODURO DE SODIO 131I SOLUCIÓN ORAL,** presentado por el Mg. **Miguel Angel Vasquez Huaman,** para optar al Grado Académico de Doctor en Farmacia y Bioquímica, CERTIFICO que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud de Trabajos Académicos, de Investigación y Producción Intelectual. Según la revisión, análisis y evaluación mediante la plataforma PIDS, el documento evaluado cuenta con el **17%** de similitud, nivel PERMITIDO para continuar con los trámites correspondientes y para su publicación en el repositorio institucional.

Se emite el presente certificado en cumplimiento de lo establecido en las normas vigentes, como uno de los requisitos para la obtención del grado/ título/ especialidad correspondiente.

Lima, 31 de marzo del 2025

Firma del Asesor

Dr. Américo Jorge Castro Luna

DNI: 25455526

Escaneado con CamScanner

DEDICATORIA

Este trabajo se lo dedico principalmente a JEHOVÁ DIOS, por darnos la vida, guiar nuestro camino, por el amor que nos tiene para los seres humanos y por sus justas normas. A mis padres JOSÉ BUENAVENTURA VASQUEZ CERCADO y GUADALUPE HUAMÁN ZUÑIGA, por su gran amor, apoyo, acompañamiento, confianza y consejos, quienes con su dedicación y sacrificio hicieron posible la culminación de mis estudios de posgrado, por su amor incondicional y protección de padres que han tenido para conmigo.

Asimismo, lo dedico a mis hermanos JOHN VASQUEZ y JOSÉ VASQUEZ, por sus consejos y apoyo constante en todo este tiempo que hemos vivido y compartido en familia. Por su gran ejemplo profesional y personal.

Finalmente, lo dedico a mi Hijo JOSE MIGUEL BASTIAN VASQUEZ, quien es una de mis mayores fuentes de motivación para seguir creciendo y superándome cada día.

AGRADECIMIENTOS

A mi asesor el Dr. AMERICO CASTRO LUNA, por su asesoría en esta investigación y sobre todo por su paciencia y apoyo incondicional durante todo el proceso para poder lograr la realización de esta tesis.

A la Ing. Bertha Ramos, Lic. Flor Martínez, Q.F. Tania Ñañez y el Lic. Mario Morote, compañeros de trabajo y grandes amigos, por sus consejos y orientación, por su apoyo en el día a día laboral.

Asimismo, agradezco a la Planta de Producción de Radiofármacos y Radioisótopos (PPRR) del IPEN, lugar donde pude realizar parte de esta investigación.

A mí querida Facultad de Farmacia y Bioquímica, por todos estos años vividos en ella y el conocimiento impartido, para poder realizar esta tesis.

Finalmente agradezco a los Dres. Miembros del Jurado por su apoyo, revisión y valiosos aportes que permitieron la mejora de esta tesis.

Índice

ABREVIATURAS vii

RESUMEN iii

ABSTRACT viii

RESUMO ix

Índice de figuras x

Índice de tablas xii

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN 1

1.1. Objetivos 3

1.1.1. Objetivo general 3

1.1.2. Objetivos específicos 3

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO 4

2.1. Aspectos teóricos 5

2.1.1. Aplicación de QbD en el laboratorio de control de calidad 5

2.1.2. Control estadístico de la calidad y del proceso 6

2.1.3. Validación de procesos en QbD 8

2.1.4. Control de calidad en radiofármacos 10

2.1.5. Radiofármaco Ioduro de Sodio I131 12

2.2. Antecedentes 14

CAPÍTULO III. METODOLOGÍA 19

3.1 Tipo de investigación 19

3.2 Consideraciones éticas. 19

3.3 Diseño metodológico 19

3.4 Calidad por diseño Validación del método analítico para Pureza Radioquímica 20

3.5 Calidad por diseño Validación del proceso de manufactura del radiofármaco Ioduro de Sodio ^{131}I Solución Oral 25

CAPÍTULO IV. RESULTADOS 36

4.1 Perfil de objetivo (ATP). 36

4.2 Atributos críticos de calidad (CQA) 37

4.3 Gestión de riesgos (QRM) 38

4.4 Determinación del diseño de experimentos (DoE) 39

4.5 Determinación de la región de diseño operable del método (MODR) 47

4.6 Determinación de la selectividad 49

4.7 Determinación de la linealidad 50

4.8 Determinación de la precisión 51
4.9 Determinación de la robustez 52
4.10 Determinación del límite de detección y cuantificación 53
4.11 Determinación del rango 54
4.12 Determinación de estabilidad de la solución muestra 54
4.13 Óxido de teluro 55
4.14 Irradiación 56
4.15 Perfil objetivo de calidad del producto (QTPP) 57
4.16 Atributos críticos de calidad (CQA´s) 58
4.17 Atributos de Calidad de Óxido de teluro 59
4.18 Gestión de riesgos (QRM) 60
4.19 Números de lotes de validación 62
4.20 Validación de los Parámetros de Proceso 63
4.21 Evaluación de resultados 65
4.22 Variabilidad de Proceso 68
4.23 Control de Proceso 69
4.24 Límites de control 71
CAPÍTULO V. DISCUSIÓN 72
CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES 76
CAPÍTULO VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 77
CAPÍTULO VIII. ANEXOS 83

ABREVIATURAS

AQbD: Calidad analítica por diseño

PQR: Pureza radioquímica

TLC: Cromatografía en capa delgada

ATP: Perfil objetivo analítico

CAA: Atributos analíticos críticos

CMV: Variables críticas del método

QRM: Gestión de riesgos

FMEA: Análisis del modo y efectos de fallas

MODR: Región de diseño operable del método

DoE: Espacio de diseño

QbD: Calidad por diseño

QTTP: Perfil de producto objetivo

CQA: Atributos críticos de calidad

CPP: Parámetros críticos de proceso

Cp: Capacidad potencial del proceso

CpK: Capacidad real del proceso

RESUMEN

Objetivo: aplicar el enfoque de Quality by Design (QbD) en el desarrollo y validación del método analítico de pureza radioquímica (PQR) por TLC-Scanner y del proceso de fabricación del radiofármaco ioduro de sodio I-131 Solución Oral. **Metodología**: para AQbD se definieron el perfil de objetivo analítico (ATP), atributos analíticos críticos (CAA), variables críticas del método (CMV), gestión de riesgos (QRM) y espacio de diseño (DoE) mediante MODR y superficie de respuesta. El método fue validado evaluando selectividad, linealidad, precisión, robustez, límites de detección y cuantificación, rango y estabilidad. Para QbD del proceso de fabricación establecieron perfil de producto objetivo (QTTP), atributos críticos de calidad (CQA), parámetros críticos de proceso (CPP), evaluación de riesgos, validación y monitoreo continuo. Se evaluaron las etapas: preparación del blanco, irradiación, fusión, sublimación, recuperación, dilución y envasado. Se validaron tres lotes industriales mediante análisis estadístico utilizando MINITAB®. **Resultados:** el método optimizó volumen de muestra (3 µL), concentración radioactiva (10 mCi/mL) y volumen de portador (40 µL). Selectividad: ^{131}I Rf=0,8; impureza IO_3^- Rf=0,6. Linealidad: 6,0-23,0 mCi/mL, precisión: RSD 0,624%, robustez: RSD 0,101%, LOD: 0,09 mCi/mL, LOQ: 0,53 Ci/mL, estabilidad: RSD 0,362%. El proceso de fabricación mostró normalidad (P= 0,121); variabilidad constante (P=0,423), sin diferencias significativas entre lotes (P=0,061). Cp: 2,33; CpK: 2,15; sigma: 7 y defectos: 0,00%. **Conclusión**: el enfoque QbD permitió optimizar y validar el método analítico y proceso de fabricación, garantizando calidad, seguridad y reproducibilidad. El ioduro de sodio I-131 solución oral cumple con los criterios regulatorios y de calidad, siendo apto para producción comercial.

Palabras clave: Calidad por diseño, validación, pureza radioquímica, ioduro de sodio, radiofármaco.

ABSTRACT

Objective: To apply the Quality by Design (QbD) approach in the development and validation of the analytical method for radiochemical purity (PQR) by TLC-Scanner and the manufacturing process of the radiopharmaceutical Sodium Iodide I-131 Oral Solution. **Methodology:** For AQbD, the Analytical Target Profile (ATP), Critical Analytical Attributes (CAA), Critical Method Variables (CMV), Quality Risk Management (QRM), Design Space (DoE), were defined through MODR and response surface. The method was validated by evaluating selectivity, linearity, precision, robustness, detection and quantification limits, range, and stability. For QbD of the manufacturing process, the Quality Target Product Profile (QTTP), Critical Quality Attributes (CQA), Critical Process Parameters (CPP), risk Assessment, validation, and continuous monitoring were established. The evaluated stages included: blank preparation, irradiation, fusion, sublimation, recovery, dilution, and packaging. Three industrial batches were validated using statistical analysis with MINITAB®. **Result:** The method optimized sample volume (3 µL), radioactive concentration (10 mCi/mL), and carrier volume (40 µL). Selectivity: ^{131}I Rf = 0,8; impurity IO_3^- Rf = 0,6. Linearity: 6,0–23,0 mCi/mL, precision: RSD 0,624%, robustness: RSD 0,101%, LOD: 0,09 mCi/mL, LOQ: 0,53 Ci/mL, stability: RSD 0,362%. The manufacturing process showed normality (P = 0,121), constant variability (P = 0,423), and no significant differences between batches (P = 0,061). Cp: 2,33; CpK: 2,15; sigma level: 7; defects: 0,00%. **Conclusion:** The QbD approach enabled the optimization and validation of the analytical method and manufacturing process, ensuring quality, safety, and reproducibility. Sodium Iodide I-131 Oral Solution meets regulatory and quality criteria and is suitable for commercial production.

Key words: Quality by Design, validation, radiochemical purity, sodium iodide, radiopharmaceutical.

RESUMO

Objetivo: aplicar a abordagem de Qualidade por Desenho (QbD) no desenvolvimento e validação do método analítico de pureza radioquímica (PQR) por TLC-Scanner e do processo de fabricação do radiofármaco Iodeto de Sódio I-131 Solução Oral. **Metodologia**: para AQbD definiram-se o Perfil Analítico Alvo (ATP), Atributos Analíticos Críticos (CAA), Variáveis Críticas do Método (CMV), Gestão de Riscos da Qualidade (QRM) e o Espaço de Design (DoE), por meio de MODR e superfície de resposta. O método foi validado avaliando-se seletividade, linearidade, precisão, robustez, limites de detecção e quantificação, faixa e estabilidade. Para a QbD do processo de fabricação, estabeleceram-se o Perfil de Produto Alvo (QTTP), Atributos Críticos de Qualidade (CQA), Parâmetros Críticos de Processo (CPP), avaliação de riscos, validação e monitoramento contínuo. As etapas avaliadas foram: preparação do branco, irradiação, fusão, sublimação, recuperação, diluição e envase. Três lotes industriais foram validados por análise estatística com o MINITAB®. **Resultados:** o método otimizou o volume da amostra (3 µL), concentração radioativa (10 mCi/mL) e volume de carreador (40 µL). Seletividade: ^{131}I Rf = 0,8; impureza IO_3^- Rf = 0,6. Linearidade: 6,0–23,0 mCi/mL, precisão: RSD 0,624%, robustez: RSD 0,101%, LOD: 0,09 mCi/mL, LOQ: 0,53 Ci/mL, estabilidade: RSD 0,362%. O processo mostrou normalidade (P = 0,121), variabilidade constante (P = 0,423) e nenhuma diferença significativa entre lotes (P = 0,061). Cp: 2,33; CpK: 2,15; sigma: 7; defeitos: 0,00%. **Conclusão**: A abordagem QbD permitiu otimizar e validar o método analítico e o processo de fabricação, garantindo qualidade, segurança e reprodutibilidade. O Iodeto de Sódio I-131 Solução Oral atende aos critérios regulatórios e de qualidade, sendo adequado para produção comercial.

Palavras-chave: Qualidade por Desenho, validação, pureza radioquímica, iodeto de sódio, radiofármaco.

Índice de figuras

Figura 1. QbD en desarrollo de métodos analíticos.. 6
Figura 2. Fases de la validación de procesos. Reporte 53 WHO. 2019. 9
Figura 3. Plano del área de producción de ioduro de sodio I^{131} 28
Figura 4. Diagrama de flujo del proceso de fabricación 29
Figura 5. Diagrama de Ishikawa para método de PQR por espectrometría gamma.. 38
Figura 6. Diagrama de Pareto de los efectos significativos para cuentas.. 40
Figura 7. Diagrama de Pareto de los efectos significativos para asimetría.. 41
Figura 8. Gráfica ajustada para los efectos estandarizados para cuentas. 42
Figura 9. Gráfica ajustada para los efectos estandarizados para asimetría 43
Figura 10. Gráfica de residuales para asimetría 43
Figura 11. Gráfica de contorno para cuentas.. 44
Figura 12. Gráfica de superficie para cuentas. 45
Figura 13. Gráfica contorno para asimetría.. 46
Figura 14. Gráfica de superficie para asimetría. 46
Figura 15. Optimización de respuesta I^{131} 48
Figura 16. Optimización gráfica de I^{131}. 48
Figura 17. Cromatograma TLC-Scanner: blanco, muestra de ^{131}I, impureza radioquímica (reducido): IO_3^-. 50
Figura 18. Linealidad del I^{131} 51
Figura 19. Normalidad robustez de I^{131}. 53
Figura 20. Gráfica de cajas estabilidad de I^{131}. 54
Figura 21. Diagrama de Ishikawa para el proceso de fabricación. 61
Figura 22. Normalidad PQR de ^{I131} 66
Figura 23. Normalidad de residuales PQR de I^{131}. 67
Figura 24. Datos anómalos PQR de ^{I131} 67
Figura 25. Gráfica de intervalos de PQR 68
Figura 26. Análisis de capacidad. 70
Figura 27. Análisis de capacidad de PQR 70
Figura 28. Gráfica de control de PQR 71

Índice de tablas

Tabla 1. Evaluación de la capacidad de proceso 8
Tabla 2. Radiofármaco I^{131} 12
Tabla 3. Descripción de la muestra 20
Tabla 4. Especificaciones técnicas del producto 34
Tabla 5. Perfil de objetivo analítico (ATP) 36
Tabla 6. Atributos críticos de calidad (CQAs) 37
Tabla 7. Matriz de estimación de riesgo 38
Tabla 8. Factores de diseño 39
Tabla 9. Predicción de respuesta múltiple 47
Tabla 10. Total áreas (counts) del I^{131} 50
Tabla 11. Precisión intermedia del I^{131} 52
Tabla 12. Caracterización del óxido de teluro 55
Tabla 13. Características de irradiación del óxido de teluro 56
Tabla 14. Perfil objetivo de calidad del producto (QTTP) 56
Tabla 15. Atributos críticos de calidad (CQA´s) 58
Tabla 16. Atributos de calidad del óxido de teluro 60
Tabla 17. Matriz de estimación de riesgo de los atributos de calidad del óxido de teluro 61
Tabla 18. Matriz de estimación de riesgo del proceso 61
Tabla 19. Nivel de riesgo 62
Tabla 20. Validación de parámetros de proceso……62

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

La actividad farmacéutica a nivel mundial está cambiando rápidamente. Ante una competencia cada vez más intensa, las empresas buscan mejorar su eficiencia y posicionarse estratégicamente en el mercado. La rentabilidad garantiza la investigación y desarrollo en la producción de nuevos medicamentos con la finalidad de mejorar la calidad de vida de las personas. Para satisfacer la demanda, muchas compañías han centrado su atención en los sistemas de gestión, considerados como clave para el éxito. Los organismos reguladores han promovido la adopción de tecnologías y metodologías avanzadas en producción, análisis y control, con el objetivo de minimizar los riesgos que un producto no conforme podría representar para la salud del paciente. Estas mejoras buscan optimizar procesos, aumentar la eficiencia y reducir desperdicios. En los últimos años, los esfuerzos se han orientado hacia estrategias en la gestión del conocimiento y la gestión de riesgos en calidad. La gestión eficaz del conocimiento se ha posicionado como un elemento clave para alcanzar ventajas competitivas sostenibles. Mientras, la gestión de riesgos en calidad ha emergido como una metodología transformadora, enfocando el análisis de procesos en la identificación y control de riesgos durante el desarrollo y fabricación de productos farmacéuticos. Este enfoque innovador se ha materializado en el concepto de Calidad basada en diseño (QbD), incorporado en normativas internacionales, impulsado por la FDA, desde 2003, la creación de nuevas guías globales sobre calidad. El enfoque QbD forma parte integral de guías como las ICH Q8, Q9 y Q10, fomentando la innovación y mejora continua, basándose en ciencia validada y decisiones sustentadas en la gestión de riesgos, priorizando el conocimiento profundo del producto y el control de los procesos. Esta iniciativa refuerza el aseguramiento de la calidad, construyéndola desde las etapas iniciales y estableciendo los procesos de manufactura. En lugar de limitarse a evitar desviaciones, el QbD se enfoca en reducir integralmente el riesgo de no conformidades, basándose en el entendimiento de las variables del producto y su proceso de producción. Su implementación fortalece el cumplimiento de requisitos clave, como la validación de procesos, consolidándose como una práctica esencial en la industria farmacéutica. De esta manera, para fomentar la transformación productiva es fundamental que nuestro país adopte las nuevas tendencias en el desarrollo farmacéutico, estableciendo un punto de partida clave para su modernización, siendo el campo farmacéutico una de las más recientes y por lo cual su uso efectivo está en desarrollo,

garantizando el cumplimiento de las necesidades del consumidor, los requisitos regulatorios y las expectativas económicas de la empresa. En los últimos años, el Perú ha avanzado en la implementación del presupuesto por resultados a través del Ministerio de Economía y Finanzas (MEF). Se considera que una gestión pública eficiente es aquella que logra impactos concretos y sostenibles en la calidad de vida de la población. En este contexto, el Ministro de Energía y Minas, anunció que en 2019 el gobierno peruano promovería la investigación nuclear enfocada en la innovación tecnológica y sus aplicaciones en los tratamientos de la salud. La energía nuclear desarrollada en el país tiene un propósito exclusivamente pacífico y beneficia anualmente a aproximadamente 40000 pacientes que padecen enfermedades graves como el cáncer. Como consecuencia de esta tendencia y del desarrollo de los sistemas de salud a nivel mundial ha impulsado una creciente demanda de radiofármacos utilizados en diagnóstico y tratamiento, la cual sigue en ascenso año tras año. Se reporta un aumento anual de entre 10 y 15 %, especialmente en el ámbito diagnóstico y terapéutico con radiofármacos como el Tc^{99m},^{18}F-FDG, Y^{90}, I^{131}, Sm^{153}, Re^{186} y Lu^{17}.

En el presente trabajo se busca aplicar el enfoque de calidad por diseño (QbD) en la fabricación el radiofármaco ioduro de sodio I^{131} solución oral, debido a los problemas actuales como desviaciones, reprocesos, aumento del tiempo de fabricación, proveedores o procesos no capaces, defectos de diseño, fallos en equipos productivos, paradas no planificadas, incumplimiento del plan de producción y demanda insatisfecha. Por lo que se busca mediante la aplicación de QbD establecer un enfoque sistemático para garantizar la calidad por medio del conocimiento y control de variables relacionadas a la producción del radiofármaco basado en ciencia sólida y gestión de riesgos, teniendo una mejor comprensión del proceso, menor error por lotes, control más eficiente y eficaz del cambio, reduciendo desviaciones y reprocesos, siendo de urgencia la adopción de procesos de desarrollo racional. Esto contribuiría al desarrollo y fortalecimiento de una industria radiofarmacéutica a la vanguardia de las tendencias globales, impulsándolo hacia estándares internacionales y mejorando su competitividad en el marco de la creciente apertura económica que atraviesa país, un modelo de mejora continua aplicada a la fabricación de radiofármacos que impacta directamente en productos con mayor nivel de calidad, mejora de rendimientos, incrementar productividad y competitividad [1–14].

1.1. Objetivos

1.1.1. Objetivo general

Aplicar el enfoque de calidad por diseño (QbD) en la fabricación del radiofármaco ioduro de sodio I^{131} solución oral.

1.1.2. Objetivos específicos

(1) Desarrollar y validar el método analítico de pureza radioquímica del radiofarmaco ioduro de sodio I^{131} solución oral aplicando calidad por diseño (QbD).

(2) Validar y verificar continuamente (CPV) el proceso de fabricación del radiofármaco ioduro de sodio I^{131} solución oral aplicando calidad por diseño (QbD).

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

2.1. Aspectos teóricos

El enfoque de Calidad por Diseño (QbD) ha sido incorporado en la industria farmacéutica a través de diversas iniciativas, como las cGMP de la FDA para el siglo XXI y la Tecnología Analítica de Procesos (PAT), además de los lineamientos regulatorios ICH Q8, Q9 y Q10, y la guía de la FDA sobre Validación de Procesos. Su propósito principal es evolucionar del modelo tradicional de calidad basada en pruebas (QbT), previamente aplicado en la industria, hacia un desarrollo enfocado en una mayor comprensión de los procesos y productos. Esto permite optimizar la calidad de los productos, mejorar la eficiencia en la producción y aumentar la flexibilidad en la regulación.

El enfoque QbD no es un concepto nuevo, abarca diversas herramientas y métodos estadísticos y de control de calidad, como el diseño estadístico de experimentos, el análisis multivariado y el control estadístico de calidad. Se ha reconocido que aumentar las pruebas en los productos terminados (QbT) no es suficiente para garantizar una mayor calidad en los productos farmacéuticos. En su lugar, la calidad debe incorporarse desde el diseño del producto (QbD), tal como se ha implementado con éxito en otras industrias. Este enfoque requiere una comprensión profunda de cómo las variables involucradas en la formulación y fabricación afectan la calidad del producto final. Además, dado que los procedimientos analíticos también forman parte de los procesos, es fundamental aplicar el enfoque QbD en su desarrollo para optimizar su precisión y confiabilidad. Varios autores declararon recientemente que Quality-by-Design (QbD) permite desarrollar procedimientos analíticos en un enfoque sistemático y científico. La comprensión e identificación de las variables que afectan el rendimiento del método se logra en una etapa anterior. De acuerdo con ICH Q8 (R2), QbD puede verse como una estrategia de optimización que combina Diseño de experimentos (DoE) y Espacio de diseño (DS). Sin embargo, los procedimientos analíticos desarrollados no se pueden usar directamente en los laboratorios, ya que tienen que demostrar que realmente son aptos para su propósito. Esta demostración de aptitud de propósito generalmente se logra durante la fase de validación del procedimiento analítico.

Metodologías estadísticas similares también se implementan en la validación de procedimientos analíticos, entre los cuales se encuentran el diseño de experimentos y el modelado estadístico [15–19].

2.1.1. Aplicación de QbD en el laboratorio de control de calidad

La industria farmacéutica requiere cumplir la normativa legal, pero teniendo en cuenta la rentabilidad del negocio, por lo que no solo debe ser objetivo de alcanzar el cumplimiento regulatorio *"compliance"*; es fundamental mantenerla y optimizarla sin perder de vista el impacto financiero. Las agencias regulatorias priorizan la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos, no se tiene en cuenta el coste real del producto ni los costos de producción. Por este motivo el laboratorio debe balancear ambos requerimientos tanto el cumplimiento regulatorio y la inversión económica necesaria para el desarrollo de procesos y la gestión del conocimiento. La QbD se incorpora al producto o al proceso con objetivos claros teniendo en cuenta algunos objetivos: anticiparse a las tendencias regulatorias, minimizar o evitar la cantidad de lotes que requieren reprocesamiento o son rechazados, mejorar la capacidad de producción y fortalecer la solidez de los procesos, con el objetivo de posicionarse entre los referentes del sector. Estos beneficios pueden aprovecharse en las actividades del laboratorio, donde a lo largo del ciclo de vida del producto se toman decisiones estratégicas desde una perspectiva técnica y regulatoria, sustentadas en la información obtenida en el laboratorio. [20].

QbD en desarrollo y validación de métodos analíticos

El procedimiento analítico está completamente integrado en el paradigma QbD y es un paso esencial en el desarrollo de técnicas útiles para aplicaciones de rutina El objetivo central es definir el propósito del método analítico que se valida y su medida de aptitud (por ejemplo, precisión, precisión, etc.) La validación de un método se desarrolla en tres etapas. Primero, el diseño del método establece los requisitos, condiciones y controles críticos necesarios. Luego, la calificación del método verifica que cumple con su propósito de diseño. Finalmente, la verificación continua asegura que el método se mantenga bajo control durante su aplicación rutinaria. La implementación del enfoque QbD en los métodos

analíticos resulta fundamentada, ya que múltiples variables pueden influir de manera significativa en los resultados obtenidos. Estas variables incluyen la configuración del instrumento, las características de la muestra. Los parámetros del método y la elección de los modelos de calibración. QbD en proceso analítico se resumen en la figura 1.

Los siguientes pasos están involucrados en QbD para un enfoque analítico:

a) Perfil analítico objetivo

b) Determinación de los atributos críticos de calidad (CQA)

c) Evaluación de riesgos

d) Identificación de un espacio de diseño.

e) Diseño e implementación de una estrategia de control.

f) Gestión del ciclo de vida del producto y mejora continua [21-23].

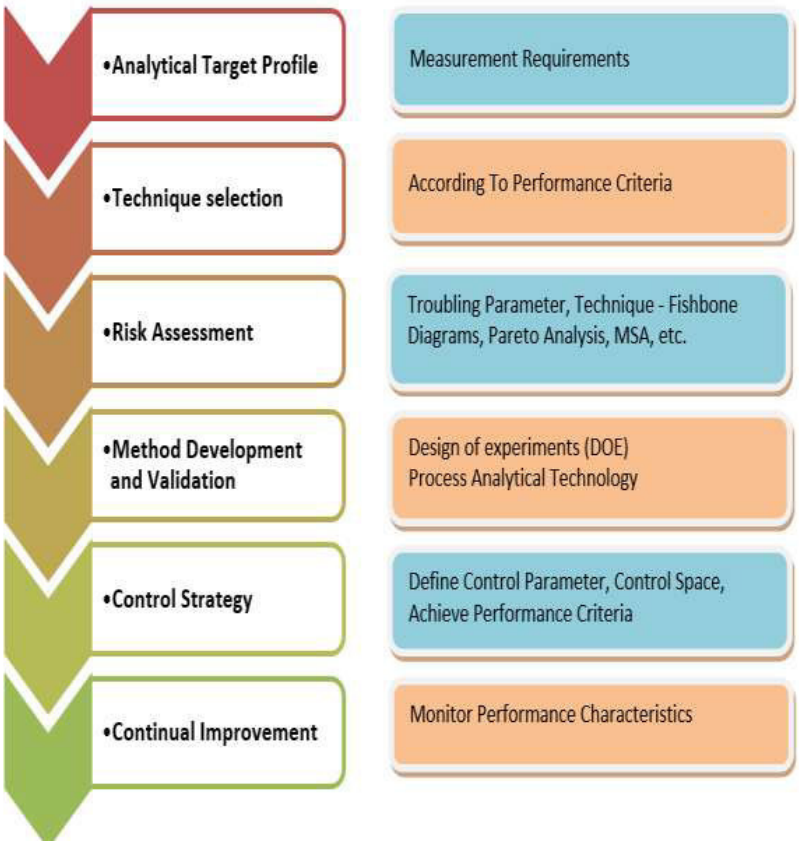


Figura 1. QbD en desarrollo de métodos analíticos.

2.1.2. Control estadístico de la calidad y del proceso

El control estadístico de un proceso permite evaluar el desempeño real de un proceso, compara con el estándar y toma medidas si se detectan desviaciones, para ello se emplean herramientas estadísticas que facilitan la medición y el análisis de variaciones o cambios en los procesos mediante el uso de números o datos. Dentro de estos se aplican las gráficas de control, histogramas, capacidad de proceso (Cpk), etc. Siendo la medición de la estabilidad de la variabilidad las gráficas de control y la capacidad para cumplir especificaciones el uso de índices de capacidad, histogramas para la conformidad. La capacidad de procesos establece límites de control adecuados en las gráficas de control y establece especificaciones de calidad realista y factible para el proceso. Las principales funciones incluyen:

- Evaluar el desempeño de un proceso.
- Utilizar herramientas estadísticas.
- Recopilar, organizar e interpretar los datos.

El propósito es generar una alerta estadística cuando se presenten causas atribuibles de variación, permitiendo así controlar el proceso de producción y analizar las muestras de los productos terminados. La capacidad del proceso se refiere a su aptitud para ofrecer resultados de manera constante dentro de los parámetros establecidos a lo largo del tiempo. Esta capacidad puede evaluarse a través de los índices de capacidad, los cuales comparan el rango de especificaciones con el intervalo de 6 sigma. Evaluar y mejorar la capacidad de los procesos ayuda a reducir la variabilidad en la producción, lo que a su vez reduce defectos y aumenta la consistencia y la confiabilidad de los productos o servicios. Estos índices proporcionan una medida de como la variabilidad del proceso se compara con los límites de especificación:

Este método permite detectar la variabilidad en el proceso y realizar un análisis detallado de los factores que la generan. Su integración dentro del enfoque QbD se justifica porque, para desarrollar calidad desde la fase de diseño, es esencial comprender y controlar las fuentes de variabilidad en los procesos. Al llevar a

cabo este análisis, será posible identificar con certeza posibles errores y tomar medidas para corregirlos [20].

Tabla N° 1. Evaluación de la capacidad de proceso

CpK	Interpretación
<1	Proceso con baja capacidad – requiere mejora.
1-2	Proceso con capacidad aceptable – puede evaluarse mejoras.
>2	Proceso altamente capaz – la mejora es más compleja.

2.1.3. Validación de procesos en QbD

La OMS y la ICH describen los conceptos de validación de procesos, vinculado a los principios de gestión de riesgos y calidad por diseño, basado en el ciclo de vida y el conocimiento profundo de los estudios de desarrollo de productos y procesos. La validación de procesos está ligada directamente al ciclo de vida del producto desarrollado en tres etapas: diseño del proceso, cualificación del proceso y verificación continua del proceso. Los objetivos de la validación del proceso incluyen garantizar que:

- El diseño del proceso es reproducible, confiable y robusto.
- El proceso de fabricación está definido, monitoreado y controlado.
- La verificación continua demuestra que el proceso permanece en un estado de control.

La validación debe cubrir todas las etapas de fabricación de un producto, basándose en la evaluación de riesgos. Las fases del nuevo enfoque para la validación de procesos son (Figura 2):

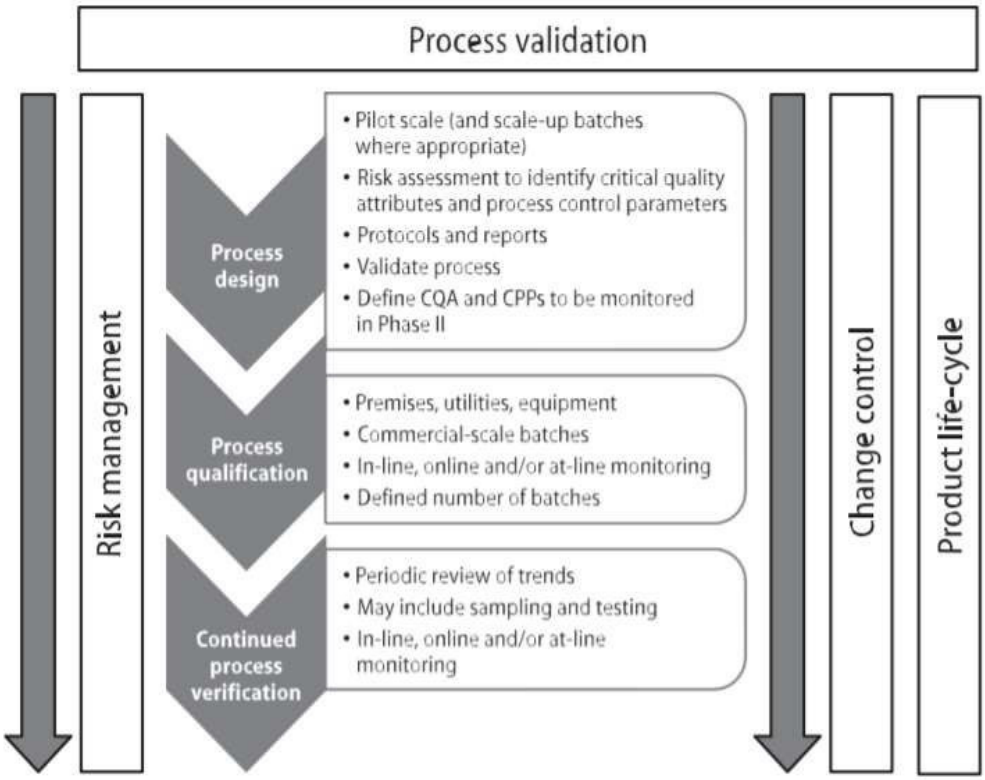


Figura 2. Fases de la validación de procesos. Reporte 53 WHO. 2019.

Cada paso del proceso de fabricación se controla asegurando que el producto final mantiene las características del diseño y atributos de calidad, así como las especificaciones. Los principios de QbD se alinean con las normativas, se establece la capacidad del proceso (Cpk), capacidad de rendimiento de proceso (Ppk), variabilidad intra-lote y entre lotes. La capacidad se define para cada uno de los CQAs y en algunos casos pueden requerirse más de tres lotes para asegurar la reproducibilidad en todos ellos. La verificación continua del proceso (CPV) abarca la producción comercial rutinaria del producto y durante toda la vida comercial, para mantener su estado validado se implementa un sistema de monitoreo de los datos del proceso, aplicando herramientas estadísticas, análisis de tendencias, gestión y control de cambios, los programas CAPAS y otras estrategias que permitan evidenciar que el proceso se encuentra bajo control [24].

2.1.4. Control de calidad en radiofármacos

El propósito del control de calidad es garantizar que la calidad del radiofármaco producido cumple con los criterios de aceptación establecidos. Estas especificaciones deben basarse en el radionúclido y la naturaleza del vector (Si lo hubiera) [25]. El control de calidad de radiofármacos es una parte de las buenas prácticas de fabricación para radiofármacos que resulta de la combinación de las GMP y las normas de protección radiológica que asegura que los ensayos realizados se efectúen y no se permita la circulación de materiales, ni se autorice venta o suministro de radiofármacos, hasta que su calidad haya sido probada como satisfactoria. Los radiofármacos, por ser productos radioactivos deberán considerarse, además, aspectos radiofarmacéuticos y radiológicos [26]. Un radiofármaco es un medicamento que incorpora radioisótopos, radionucleidos o sustancias radiactivas, empleados en el diagnóstico y tratamiento de distintas enfermedades, sin importar la vía de administración. Su uso está destinado a los servicios de Medicina nuclear. El radioisótopo o radionúclido es una forma de un elemento químico que emite radiación, dotando al radiofármaco de su propiedad radiactiva, fundamental para su aplicación en procedimientos médicos tanto diagnósticos como terapéuticos [27, 28]. Dentro de la clasificación de los radiofármacos tenemos a los radiofármacos listos para usar que son cualquier medicamento que contiene un radioisótopo o radionucleido incorporado con algún objetivo médico, estos contienen radionúclidos con un semiperiodo suficientemente largo que permite ser distribuido y comercializado entre 5 a 10% son utilizados con fines terapéuticos, la gran mayoría es de uso diagnóstico. [27, 29].

Los controles que se realizan a los radiofármacos comprenden una serie de pruebas con el objetivo de asegurar la identidad, pureza, seguridad biológica y eficacia antes de su administración. Estos se clasifican en controles fisicoquímicos, controles radiactivos o nucleares y controles biológicos [27].

Los parámetros a ser evaluados son:

Controles fisicoquímicos

Los ensayos fisicoquímicos son esenciales para determinar la pureza e integridad del radiofármaco. De un modo general, se evalúan:

- Inspección visual: se debe realizar una observación directa del producto al momento de su recepción, utilizando un vidrio plomado como barrera de seguridad. Cualquier alteración en la coloración o transparencia de la solución debe analizarse minuciosamente, ya que podría indicar modificaciones en el radiofármaco que potencialmente afectarían su comportamiento biológico.
- Tamaño de partícula: en el caso de las suspensiones coloidales o formulaciones de agregados, el tamaño de las partículas debe ser el adecuado según el órgano que se pretende evaluar, garantizando así la correcta distribución y función del radiofármaco.
- Fuerza iónica y pH: para la administración intravenosa de un radiofármaco, el pH óptimo se sitúa en torno a 7,4, similar al de la sangre. No obstante, puede oscilar entre 2 y 9, gracias a la capacidad amortiguadora de la sangre y al reducido volumen de la sustancia inyectada.
- Pureza química: este parámetro se refiere a la proporción de la sustancia presente en la forma química deseada dentro del radiofármaco. Durante su producción y manipulación, es posible la introducción involuntaria de impurezas en diferentes etapas del proceso, lo que puede comprometer su calidad y seguridad. La determinación se realiza por colorimetría, ensayos a la gota o análisis por activación [25, 26].

Controles radioactivos o nucleares

Los ensayos radioactivos o nucleares se realizan para determinar la pureza radionucleídica y radioquímica. De un modo general, se evalúan:

- Pureza radionucleídica: se refiere a la proporción de la actividad de un radionucleido en relación con la actividad total de la muestra, expresada en porcentaje. La presencia de impurezas de este tipo puede generar errores en la dosificación, aumentar la radiación absorbida por el paciente o afectar la precisión del diagnóstico.

- Pureza radioquímica: representa la cantidad de radiactividad presente en la forma química adecuada dentro del radiofármaco. Las impurezas pueden originarse por la degradación del compuesto debido a factores como el solvente empleado, la temperatura, la exposición a la luz, la radiólisis o la incorporación del radionucleido en una sustancia no deseada. Los métodos más utilizados don la cromatografía en papel o capa fina como soporte y gran diversidad de solventes como fase móvil, cromatografía líquida de alta eficiencia, electroforesis, etc.

Evaluación microbiológica

Los ensayos biológicos se realizan para garantizar la esterilidad, apirogenicidad, no toxicidad y no contaminación microbiana. De un modo general, se evalúan: esterilidad, endotoxinas bacterianas, recuento microbiano y microorganismos específicos [24,25, 26].

2.1.5. Radiofármaco ioduro de sodio I^{131}

Este radiofármaco se emplea en el diagnóstico como para el tratamiento de diversas enfermedades [30]. Se presenta en solución para la administración por vía oral, el cual contiene yodo radioactivo (I^{131}) procesado en la forma de yoduro de sodio, el cual se obtiene a partir de los productos de la fisión de uranio o mediante el bombardeo neutrónico de telurio. Una vez administrado por vía oral, el ioduro de sodio I^{131} al cabo de unas horas es parcialmente absorbido y se acumula en la glándula tiroides. Al evaluar la cantidad de yodo absorbido por la glándula, es posible determinar su función, identificando si se encuentra dentro de los niveles normales, aumentada como en el caso del hipertiroidismo o reducida, como ocurre en el hipotiroidismo. Este radiofármaco actúa como un radionucleido primario y se le conoce comúnmente como yodo “libre” para diferenciarlo del yodo unido a otros componentes.

El radioyodo puede administrarse por vía oral, lo que favorece su acumulación en las glándulas salivares. La biodistribución del radiofármaco se localiza principalmente en la glándula tiroides, aunque también se localiza, en menor proporción, en las glándulas salivales y la mucosa gástrica, por lo que se considera un marcador especifico de la glándula tiroides. Posteriormente se evalúa la distribución de la actividad a través de una cámara gamma [26].

La vida media y energía del I^{131} se detallan en la tabla 2. [31]:

Tabla 2. Radiofármaco I^{131}

Categoría	Descripción
Radionucleido	I^{131}
Período de semidesintegración	8 días
Modo de desintegración	Beta (-)
E máx β	606 KeV
E γ	365,82
Alcance máximo en tejidos	2,3 mm
Método de producción	Reactor - fisión
Utilidad del radiofármaco	Terapia y diagnóstico

Fuente: Elaboración propia

Entre los principales parámetros evaluados en este radiofármaco se encuentran:

- Controles fisicoquímicos: las propiedades organolépticas establecen los criterios de aceptación del radiofármaco, asegurando su calidad y estabilidad. En términos generales, se analizan diversos parámetros entre ellos: aspecto que verifica la ausencia de partículas visibles, turbidez o cambios de color en la solución, pH que debe estar en un rango óptimo para garantizar la estabilidad del radiofármaco y la pureza química que determinar la presencia y concentración de posibles impurezas que puedan afectar la seguridad y eficacia del radiofármaco [29,32].
- Controles radioactivos o nucleares: se llevan a cabo diversas pruebas para garantizar la calidad y seguridad del radiofármaco. Entre estas se incluyen: identificación radionucleídica que verifica la presencia del radionucleido, pureza radionucleídica que mide la proporción del radionucleido con respecto a posibles

impurezas radiactivas, valoración radioactividad que cuantifica la actividad radiactiva y pureza radioquímica que evalúa la forma química en la que se encuentra el radionucleido para la funcionalidad del radiofármaco [32].

- Controles biológicos: se realizan para garantizar la no contaminación microbiana en el radiofármaco. De modo general, se evalúan los siguientes parámetros: recuento total de microorganismos aerobios que determina la carga microbiana general, recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras y microorganismo específico donde se buscan posibles patógeno como *Escherichia coli*.

2.2. Antecedentes

Una tesis presentó una propuesta de una metodología para implementar el enfoque *Quality by Design* (QbD) en el sector cosmético colombiano, donde se examinó el problema de la gestión del conocimiento como factor clave en el desarrollo de productos y su papel como orientador de calidad. Una vez implementado el modelo de referencia mostró mejoras significativas en la eficiencia del proceso y en la gestión del conocimiento en la empresa desarrolladora de cosméticos estudiada. Esta experiencia demuestra cómo el enfoque QbD, apoyada por una gestión del conocimiento efectiva, no solo mejora la calidad intrínseca de los productos, sino que también aporta un marco para la mejora continua y la innovación sistemática dentro del entorno productivo [5].

Domenech Berrozpe, J. presenta la calidad por el diseño en el desarrollo y producción farmacéutica, donde menciona que la gestión de la calidad es imprescindible no solo por los aspectos terapéuticos si no razones socioeconómicas, basándose en el conocimiento profundo del proceso, análisis de variables o factores, análisis de riesgos. Para que se proporcionen recursos necesarios para el control de parámetros críticos del proceso. La aplicación QbD en desarrollo y producción farmacéutica se basa en comprender el producto y el proceso, así como el control del proceso con base científica y aplicando la gestión de riesgos para la calidad con beneficios como reducción de problemas de producción, mitigación del riesgo, menor desperdicio, mejora continua, etc. Así mismo la aplicación de QbD en el

laboratorio de control de calidad, como los métodos analíticos donde menciona el perfil diana analítico, asociado a la validación donde se debe demostrar la capacidad de la metodología incluyendo los parámetros de la ICH Q2. La validación del proceso en QbD con las tres fases como: diseño del proceso, cualificación del proceso y verificación continuada del proceso, diseñando un proceso con la menor variabilidad posible [20].

Un caso destacable es el de una empresa dedicada a la distribución de radiofármacos, donde se implementó una herramienta para reducir los tiempos de entrega de los productos. Dado que las propiedades de los radiofármacos se degradan exponencialmente con el tiempo, fue crucial analizar las rutas más eficientes para garantizar el envío en el menor tiempo posible. En este caso, factores como las condiciones climáticas (lluvia), el día de la semana, la hora, la estación del año y el tipo de vía resultaron determinantes para seleccionar la ruta óptima. Mediante el uso de la herramienta y el desarrollo de fórmulas específicas, se logró definir la mejor ruta de envío, reduciendo significativamente los tiempos de entrega y optimizando los costos asociados [33].

Kung-Tien L. y col. presenta la implementación de Quality by Desing (QbD) para la fabricación de radiofármacos y tecnología de imagen armonizado con las regulaciones y requisitos de la FDA, OIEA, OMS y EANM. Incluye aspectos básicos de las GMP y de los sistemas de calidad como la organización, personal, instalaciones, instrumentación, procedimientos de operación, preparación de radiofármacos, protocolos, auditorias, etc. Especifica parámetros para la validación de métodos analíticos donde incluyen a la especificidad, linealidad, limite detección y cuantificación, etc. Para la medición de radiactividad en los calibradores de dosis o espectrometría de centelleo líquido. Establece los atributos críticos de la calidad (CQA), así como los riesgos asociados a la operación y procesos detallando el conocimiento y la compresión del producto resultante de QbD puede mejorar significativamente la eficiencia de los procesos de fabricación [34].

Lawrence X. Y. presenta el Quality by Desing (QbD) como la calidad farmacéutica por diseño y describe e identifica los elementos como los parámetros de procesos, los atributos críticos de calidad durante la fabricación de los medicamentos.

Establece elementos QbD: la definición del perfil de calidad del producto objetivo, diseño y desarrollo de producto y fabricación, identificar los atributos de calidad críticos, parámetros de proceso y fuentes de variabilidad y, por último, el control de los procesos de fabricación para producir consistentemente la calidad a lo largo del tiempo. La comprensión e implementación del QbD mejorará y modernizará la regulación de la fabricación farmacéutica y la calidad del producto [35].

Mambilina N. presenta la validación de los métodos de análisis de pureza radioquímica utilizados en dos hospitales públicos terciarios en Sudáfrica, donde menciona que las metodologías analíticas de farmacopea no siempre se amoldan a las necesidades del entorno hospitalario por lo que se realizan modificaciones para que sean procedimientos más simplificados, seguros y rentables. Se utilizó las normativas de ICH Q2A y Q2B para realizar los parámetros de validación de especificidad, exactitud, precisión, linealidad, rango, límite de detección, límite de cuantificación y robustez. Los métodos de pruebas PRQ fueron para el marcaje de tecnecio Tc-99m aplicado a los kits de radiofármacos como sestamibi. Se concluye en el estudio la necesidad de aplicar los parámetros de validación de ICH para evaluar un método analítico de pureza radioquímica, la posibilidad de tener un protocolo de validación de plantillas para capa fina y cromatografía en papel, así como la disponibilidad de HPLC para el análisis de productos radiofarmacéuticos con impurezas diferentes al pertecnetato libre y coloide [36].

Gundogdu, E. y col. presenta el QbD en cómo aplicar los principios de calidad por diseño en el desarrollo y preparación de un nuevo radiofármaco: Tecnecio-99m-Mesilato de Imatinib, donde hace referencia a la aplicación de calidad por diseño de la ICH Q8. Se realizó el estudio de los parámetros críticos del proceso y el impacto en la calidad del producto y la estabilidad. El objetivo fue desarrollar un método analítico aplicando QbD. Para esto se realizaron estudios experimentales investigando el efecto de las condiciones de preparación en la calidad del radiofármaco y la estabilidad a través del espacio de diseño estableciendo los parámetros críticos como el agente reductor, agente antioxidante y el tiempo de incubación del proceso de radiomarcaje; los resultados se calcularon con regresión lineal múltiple proporcionando un espacio de diseño exitoso. Los estudios de radiomarcaje dieron resultados de pureza radioquímica adecuados, >90%, con una

estabilidad por hasta 6 horas. Los resultados del QbD son una forma científica de producir resultados más coherentes para los radiofármacos de alta calidad, siendo importantes las características de calidad y los parámetros de proceso como atributos críticos de calidad [37].

Rogier L. y col. presenta un trabajo para aplicar los principios de calidad por diseño a la preparación a pequeña escala del radiofármaco terapéutico renio-188-HEDP, donde se investiga los parámetros críticos del proceso sobre la calidad y la estabilidad del radiofármaco Re-188-HEDP aplicando el concepto de calidad por diseño (QbD) de la ICH Q8. Las variables críticas estudiadas fueron cantidades de ligando, portador, estaño y antioxidante, la ausencia de oxígeno, pH, fuerza iónica, temperatura y duración de la reacción. La pureza radioquímica evaluó dos sistemas cromatográficos de papel para determinar las impurezas conocidas del pertecnetato libre y renio reducido, dando una pureza radioquímica de por lo menos 93%. Se identificaron los parámetros más relevantes del proceso de preparación de Re-188-HEDP mediante la aplicación de calidad por concepto de diseño de ICH Q8 y se comprobó que el método utilizado actualmente de rutina está dentro de los rangos de aceptación asegurando la calidad del radiofármaco [38].

Castillo Pérez (2015) desarrolla una formulación inyectable para la preparación del radiofármaco 68Ga-DOTA-Sargastrina, enfocándose en asegurar la calidad, estabilidad y pureza radioquímica del producto. Su trabajo incluye la optimización de parámetros críticos del proceso de formulación, el diseño de métodos analíticos para la caracterización y control de calidad, y la evaluación de la seguridad del radiofármaco para uso clínico. Además, plantea la importancia de cumplir con normativas y estándares internacionales para garantizar la eficacia y seguridad en la administración de radiofármacos para diagnóstico por imagen. Esta investigación contribuye al avance del desarrollo de radiofármacos basados en Galio-68, un isótopo clave en medicina nuclear [39].

Raman, Mallu y Bapatu (2015) presenta un enfoque de calidad por diseño (Quality by Design, QbD) aplicado al desarrollo y validación de métodos analíticos en la fabricación de sustancias farmacéuticas. Su estudio destaca la importancia de integrar el diseño sistemático y el análisis de riesgos para optimizar la precisión, especificidad y robustez de los métodos de prueba, asegurando así la calidad

constante del producto final. La aplicación del enfoque QbD en el desarrollo analítico permite una mejor comprensión del proceso, facilitando el control de parámetros críticos y contribuyendo a la eficiencia y confiabilidad en la producción farmacéutica [40].

Peraman, Bhadraya y Padmanabha Reddy (2015) describen el enfoque de Calidad analítica por diseño (AQbD) como una herramienta fundamental para lograr flexibilidad regulatoria y robustez en los métodos analíticos. Su trabajo resalta cómo la integración de AQbD en el desarrollo y validación de métodos permite identificar y controlar los parámetros críticos que afectan la calidad analítica, optimizando la reproducibilidad y eficiencia del proceso. Este enfoque no solo fortalece la confianza en los resultados analíticos, sino que también facilita la adaptación a los requerimientos regulatorios cambiantes, contribuyendo a la mejora continua en la industria farmacéutica [41].

Alhakeem et al. (2019) presentan el enfoque de Calidad Analítica por Diseño que integra el ciclo de vida del método analítico para el desarrollo y la validación de métodos analíticos. Este enfoque se basa en una planificación estructurada y sistemática que permite optimizar la robustez y la fiabilidad de los métodos durante todas las fases de su ciclo de vida, desde el diseño inicial hasta la implementación y el control continuo. La aplicación del ciclo de vida promueve una mejor comprensión del método, facilitando la gestión de riesgos y la toma de decisiones basadas en datos, lo que contribuye a la mejora continua y la calidad del análisis en el ámbito farmacéutico [42].

Priyanka et al. (2017) describe el enfoque Quality by Design (QbD) en el desarrollo y validación de métodos analíticos, destacando su importancia para obtener métodos robustos, reproducibles y eficientes. El estudio realiza la planificación sistemática durante el desarrollo del método, que incluye la identificación de atributos críticos de calidad, evaluación de riesgos y optimización de variables analíticas. La implementación de QbD en la metodología analítica contribuye a mejorar la precisión, exactitud y sensibilidad, además de facilitar la conformidad regulatoria y la reducción de reprocesos, lo que resulta esencial para garantizar la calidad en la industria farmacéutica y ambiental [43].

CAPÍTULO III. METODOLOGÍA

3.1 Tipo de investigación

La presente investigación es de carácter aplicativo, con un enfoque experimental y de tipo analítico.

La investigación fue realizada en el Instituto Peruano de Energía Nuclear (IPEN) en la Planta de Producción de Radiofármacos y Radioisótopos (PPRR), Departamento de Aseguramiento de la Calidad.

3.2 Consideraciones éticas

La presente investigación no implica el uso de animales de experimentación ni modelos que requieran de un comité de ética.

3.3 Diseño metodológico

La presente investigación sigue un diseño metodológico de tipo longitudinal y prospectivo.

Radiofármaco

Las muestras utilizadas proceden de un lote específico de fabricación. Estas son suministradas en forma de material a granel por la sección de radiofármacos del departamento de producción y posteriormente entregadas a la sección de desarrollo analítico perteneciente al departamento de control de calidad.

Descripción de la muestra

El radiofármaco **ioduro de sodio I^{131}** es una solución oral acuosa límpida e incolora, no estéril radioactiva (Tabla 3).

Muestras estresadas

Se realizó la degradación del producto ioduro de sodio I^{131} solución oral.

Tabla 3. Descripción de la muestra

Composición	I 131 (activo)
	Tiosulfato de sodio pentahidratado (Reductor)
	Hidróxido de sodio 0,1 N, pH 7,5 a 10 c.s.p. (Regulador de pH)
	Bicarbonato de sodio al 5% c.s.p. (Diluyente)
Concentración radiactiva:	200 mCi/mL aproximadamente a la fecha de uso.
Forma farmacéutica:	solución oral
Periodo de Semidesintegración:	8,08 días
Presentación:	vial de vidrio contenido en blindaje de plomo x 5 mL

Fuente: elaboración propia

Placebo

Se coordinó con el área de Producción para la adquisición de placebo de ioduro de sodio I^{131} solución oral en cantidad suficiente para la realización de los ensayos.

3.4 Calidad por diseño validación del método analítico para pureza radioquímica

El ciclo de vida de calidad analítica por diseño (AQbD) del método analítico de pureza radioquímica por TLC-Scanner para el producto radiofármaco ioduro de sodio I^{131} solución oral, se aplicaron herramientas como: ATP (Perfil objetivo analítico), determinación de los parámetros del procedimiento analítico y CQA (atributos críticos de calidad), evaluación de riesgos, optimización y desarrollo de métodos con DoE y MODR (región de diseño operable del método), validación de métodos AQbD, uso de rutina y monitoreo continuo. Para la validación, por tratarse de una metodología no farmacopeica, se han tomado como base los parámetros de validación indicados en la USP 43 y las directrices ICH Q2 (R2), para los parámetros selectividad, linealidad, robustez, precisión, límite de detección (DL),

límite de cuantificación (QL), rango y estabilidad de la muestra. Los resultados obtenidos fueron analizados estadísticamente para el desarrollo del AQbD.

La implementación del enfoque AQbD en el proceso analítico se llevó a cabo en el Departamento de Control de Calidad, específicamente en el Laboratorio de Radioquímica I (Laboratorio N° 19) de la Planta de Producción de Radioisótopos del IPEN. Para lo cual se emplearon equipos ubicados en el Laboratorio N° 3, entre estos un escáner radio-TLC identificado con código: PM05AC, de la Marca: Scan-RAM, Modelo: SR1A, Serie: SR1A/0117/380 y un sistema de espectrometría gamma monocanal código: PM03AC, marca Canberra (Anexo 1).

Desarrollo del diseño del método (AQbD)

El enfoque AQbD aplicado al procedimiento analítico para determinar la pureza radioquímica mediante cromatografía en capa delgada (TLC) utilizando un escáner radio-TLC se fundamentó en el conocimiento previo, evaluaciones internas, análisis de riesgos, así como en la aplicación de DoE y MODR.

Implementación del enfoque AQbD

- **Perfil objetivo analítico (ATP)**: se realizó un resumen prospectivo de las características de desempeño.
- **Determinación de los parámetros del procedimiento analítico y CQA (Atributos críticos de calidad)**: se identificaron los atributos analíticos críticos (CAA) y las variables críticas del método (CMV).
- **Gestión de riesgos (QRM):** se empleó un diagrama de espina de Ishikawa y análisis del modo y efectos de fallas (FMEA).
- **Espacio del diseño (DoE):** se generó una metodología de superficie de respuesta (MSR) del diseño Box-Behnken (BBD).
- **Región de diseño operable del método (MODR):** se definieron puntos de ajuste óptimo y rangos combinados para dos o más variables dentro de los cuales se demuestra que el procedimiento analítico es apto para su uso previsto.
- **Estrategia de control:** se estableció en función de los datos experimentales recopilados durante las etapas CQA, DoE y MODR.

Validación del método AQbD

El enfoque de validación del método AQbD define la estrategia para validar el procedimiento analítico destinado a la determinación de la pureza radioquímica mediante cromatografía en capa delgada (TLC) con un escáner radio-TLC. Este proceso permite confirmar tanto el espacio de diseño (MODR) como la estrategia de control establecida.

Parámetros evaluados

- **Selectividad**: se prepararon dos soluciones muestra, dos soluciones con impureza radioquímica IO_3^- reducido, dos soluciones placebo y una última solución con diluyente de la fase móvil.
- **Función respuesta/linealidad**: se desarrollaron cinco concentraciones diferentes, analizando por triplicado cada concentración radioactiva de 6,0; 10,0; 13,0; 17,0; 22,0 mCi/mL. Se generó una curva de regresión lineal en mCi/mL utilizando la lectura de las áreas a diferentes concentraciones radioactivas.
- **Precisión**: se preparó una solución muestra de ioduro de sodio I^{131} solución oral. Se prepararon soluciones a concentraciones de 6,0; 10,0; 22,0 mCi/mL. Se realizaron seis ensayos utilizando distintos equipos y especialistas de control de calidad.
- **Robustez**: se evaluó el factor de variabilidad aportado por el cambio de tipo de fase móvil: metanol al 60%.
- **Límite de detección (DL) y cuantificación (QL)**: se realizó análisis por triplicado de cada concentración radiactiva entre 6,00 hasta 22,0 mCi/mL.
- **Rango**: se evaluaron parámetros como precisión, linealidad, DL y QL.
- **Estabilidad de la solución muestra**: se evaluó la estabilidad a las 0 horas hasta las 20 horas de su preparación.

Método analítico

Se utilizó el método analítico del ensayo de pureza radioquímica de ioduro de sodio I^{131} solución oral, con código MA032-CC00-PPRR; descrita en este último como sigue:

Equipos, materiales y reactivos

Materiales

- Papel cromatográfico N° 1
- Cámaras o cubas para cromatografía
- Micropipeta de rango 2-20 µL código: TH80AC
- Micropipeta de rango 20-200 µL código: TH82AC

Equipos

- Escáner radio-TLC código: PM05AC
- Sistema de espectrometría gamma monocanal marca: CANBERRA Código: PM03AC
- Calibrador de dosis marca: CAPINTEC código: CA10AC
- Monitor de radiaciones marca: TECHNICAL ASSOCIATES código: DP28JP
- Campana radioquímica
- Dosímetro de mano
- Dosímetro de cuerpo

Reactivos

- Metanol ACS, MERCK
- Ioduro de potasio, MERCK
- Bicarbonato de sodio ACS, MERCK
- Almidon SR, MERCK
- Iodato de potasio, J.T. BAKER
- Peróxido de hidrógeno, MERCK

Pureza radioquímica

Sistema cromatográfico: cromatografía en capa fina (TLC)

Detector	:	NaI (Ioduro de sodio)
Fase móvil	:	metanol al 70%
Fase Estacionaria	:	papel cromatográfico N° 1

Volumen de Inyección	:	3 µL
Tiempo	:	90 minutos aprox.
Valores de Rf	:	
Rf I^-	:	0,9
Rf IO_3^-	:	0,1
Rf IO_4^-	:	0,1

Preparación de las soluciones de trabajo:

NOTA: la preparación de las soluciones de trabajo se realizó de con iluminación adecuada.

Solución A: se pesaron aproximadamente 100 mg de yoduro de potasio, 200 mg de yodato de potasio, 1 g bicarbonato de sodio en un matraz volumétrico de 100 mL, se agregó 20 mL de agua purificada y disolvió, luego se enrasó con agua purificada y homogenizó.

Solución muestra: concentración radioactiva final aproximada: 10,0 mCi/mL. Se diluyó el ioduro de sodio I^{131} con solución diluyente para obtener la concentración.

Solución placebo: se utilizó el placebo entregado de Producción.

Solución blanco: se utilizaron los diluyentes empleados en el procedimiento.

Fase móvil: transferimos aproximadamente 7,0 mL de metanol grado ACS a un matraz volumétrico de 10 mL, se enrasó con agua purificada y homogenizó.

Solución de peróxido de hidrógeno acidificado: se agregaron 6 gotas de ácido clorhídrico 1 N a 10 mL de solución de peróxido de hidrógeno.

Procedimiento

NOTA: se realizó el procedimiento utilizando guantes de nitrilo, pinza metálica, campana radioquímica, visor plomado, blindaje de plomo e iluminación adecuada.

Colocamos las tiras de papel cromatográfico N° 1, con ayuda de una pinza, sobre un papel toalla y se llevaron a activar a una estufa, a 70 °C x 30 minutos. Una vez

activado, se retiraron las tiras de la estufa y utilizaron inmediatamente, algunas se almacenaron por 24 horas en desecador sobre silicagel activada.

La tira recién activada se colocó sobre una toalla en la zona de sembrado del laboratorio N° 19. Se trazó una línea tenue a 1,5 cm del extremo inicial, se aplicó una gota de la solución A en la zona de siembra, a 20 mm del borde de la tira y dejó secar a temperatura ambiente. Sembramos 3 µL de la solución muestra, en un extremo del papel cromatográfico N° 1, dejando secar a temperatura de ambiente por aproximadamente un minuto.

Se colocó la tira en la cuba cromatográfica, previamente equilibrada con la fase móvil, aproximadamente 1 mm de la superficie del solvente, evitando que el solvente entre en contacto directo con el punto de siembra y que los bordes de la tira contacten con la cuba. Se desarrolló el cromatograma hasta que la fase móvil hubo recorrido 160 mm de la tira cromatográfica; se extrajo la tira y dejó secar al aire.

Adecuación del sistema: se inyectó la solución muestra por duplicado. La desviación estándar relativa para ambas corridas de pureza radioquímica PRQ1 y PRQ2 no debía ser mayor de 2,0%.

Especificación (Límite de aceptabilidad): la radioactividad correspondiente a la banda de yoduro I^{131} no debería ser menor que 95% de la radioactividad total y su valor R_F estar dentro de un intervalo de ± 5% del valor encontrado para el yoduro de sodio, determinado en condiciones paralelas.

Pureza radioquímica: ≥ 95% como yoduro I^{131} de la radioactividad total.

3.5 Calidad por diseño validación del proceso de manufactura del radiofármaco ioduro de sodio I^{131} solución oral

El enfoque QbD para la validación de los parámetros de proceso en la fabricación del radiofármaco ioduro de sodio I^{131} solución oral incluye la identificación de variables, optimización y reproducibilidad del proceso, pruebas en proceso y producto final, evaluación de riesgos para asegurar la calidad del producto final (Figura 1) (Tabla 13).

El ciclo de vida de calidad del producto (QbD) para fabricación del radiofármaco ioduro de sodio I^{131} solución oral, aplica herramientas como QTTP (Perfil de producto objetivo analítico), determinación de los parámetros del proceso y CQA (atributos críticos de calidad), evaluación de riesgos, validación de procesos QbD, uso de rutina y monitoreo continuo. Para la validación se ha tomado como base los parámetros de validación indicados en la FDA y las directrices ICH Q8 (R2), donde se adopta un enfoque basado en el ciclo de vida y en la gestión de riesgos. La validación será desarrollada bajo el tipo de validación concurrente. El estudio de validación requiere de la evaluación de mínima tres lotes consecutivos a escala máxima comercial. Las fases son diseño del proceso, calificación del desempeño del proceso y verificación continua del proceso. Los resultados obtenidos fueron analizados estadísticamente para el desarrollo del QbD.

La implementación de QbD en el proceso de fabricación del radiofármaco ioduro de sodio I^{131} solución oral se desarrolló en el Departamento de producción, laboratorio N° 22 de la Planta de Producción de Radioisótopos del IPEN.

Desarrollo del Diseño del proceso (QbD)

El enfoque de QbD para el proceso de fabricación del radiofármaco ioduro de sodio I^{131} solución oral fue basado en el conocimiento previo, evaluación interna, caracterización y evaluación de riesgos.

Implementación del enfoque QbD

Perfil objetivo analítico (QTTP): Se realizó un resumen prospectivo de las características de desempeño.

Determinación de los parámetros del proceso y CQA (Atributos críticos de calidad): se identificaron los atributos críticos y las variables críticas del proceso.

Gestión de riesgos (QRM): se empleó un diagrama de espina de Ishikawa y análisis del modo y efectos de fallas (FMEA).

Estrategia de control: se estableció en función de los datos experimentales recopilados.

Validación del proceso de manufactura QbD

La validación de procesos se encuentra estrechamente vinculada con el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), por lo cual todo el proceso de fabricación debe ser validado antes de su implementación. La documentación técnica debe ser sustentada, incluyendo protocolos y reportes de validación, proporcionando el marco legal y técnico necesario. El proceso de validación a implementar fue de tipo concurrente, lo que podía implicar ajustes en el registro de manufactura de producción para documentar con precisión cada etapa del procedimiento. Se llevaron a cabo tres lotes consecutivos utilizando el tamaño de lote a escala industrial correspondiente a este producto. Durante la fabricación, se controlaron, registraron y supervisaron los parámetros operativos considerados críticos, asegurando que se mantengan dentro de los valores establecidos como puntos de referencia.

Además, se analizaron los parámetros clave con el objetivo de mejorar la eficiencia del proceso sin afectar los atributos críticos de calidad. Una vez finalizado, el producto fue sometido a un muestreo para su liberación de acuerdo con las especificaciones establecidas y posteriormente se evaluó su estabilidad en estudios a largo plazo.

Durante la manufactura se realizaron los monitoreos ambientales y microbiológicos de áreas y personal que fueron definidos en el Programa de Monitoreo Ambiental [44, 45].

Ubicación

Los equipos a evaluar se ubican en el Área de Producción de ioduro de sodio I^{131} ubicado en el laboratorio N° 22, la cual es un área segregada del resto de las otras áreas, ubicada en la Planta de Producción de Radiofármacos y Radioisótopos (PPRR) del Instituto Peruano de Energía Nuclear (IPEN), ubicado en la Av. José Saco Km. 13 – Carabayllo, Lima.

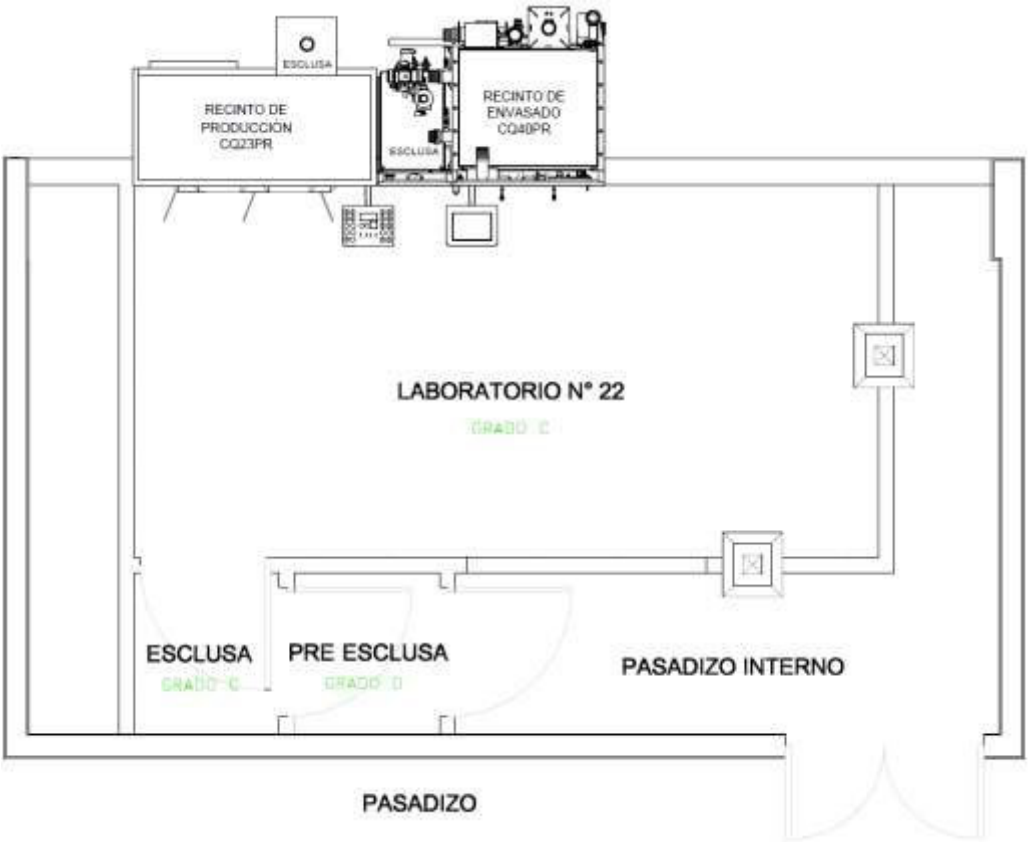


Figura 3. Plano del Área de producción de ioduro de sodio I^{131} (Laboratorio N° 22)

Fuente: elaboración propia

Descripción del proceso de fabricación

El siguiente diagrama explica la secuencia de pasos involucrados en la fabricación (Figura 4).



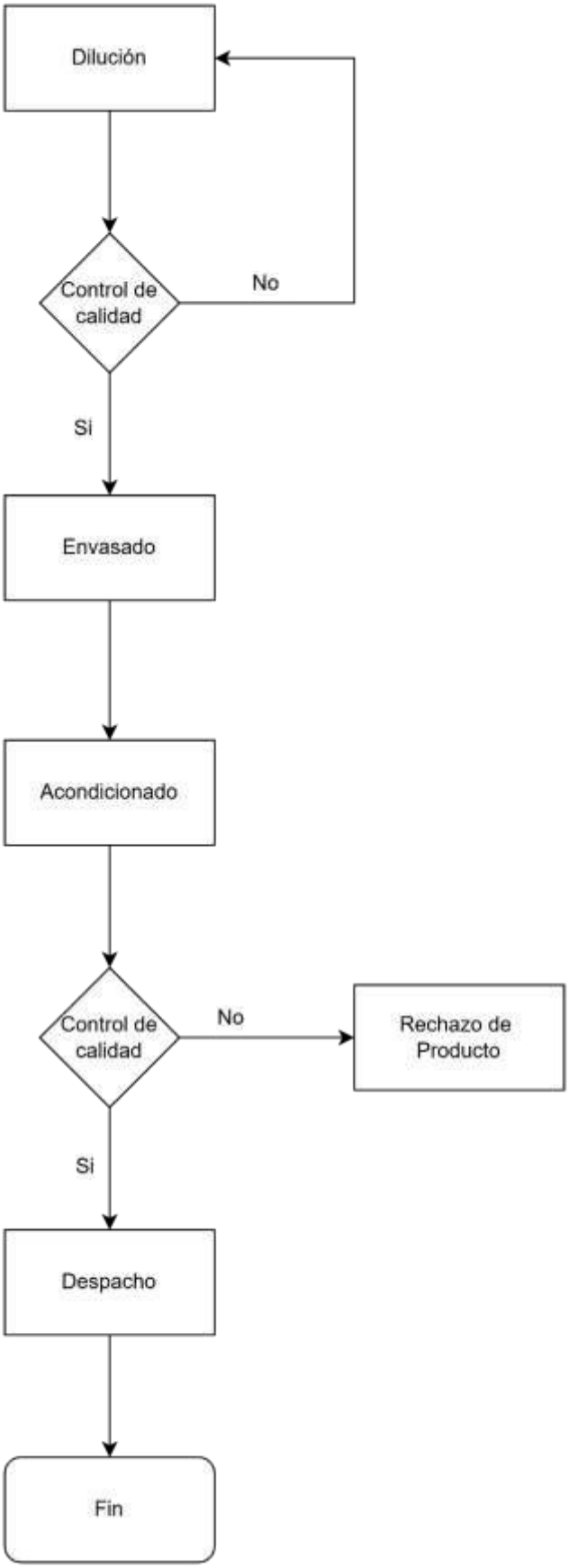


Figura 4. Diagrama de flujo del proceso de fabricación

Equipos de manufactura

Los equipos utilizados en la fabricación del radiofármaco ioduro de sodio I^{131} solución oral (Anexo 1).

Protocolo de manufactura

Se detalla todo el proceso de manufactura del radiofármaco ioduro de sodio I^{131} solución oral.

Método operatorio

a) Operaciones preliminares:

   Efectuar el despeje de línea de fabricación.

   Verificar la limpieza de los equipos y materiales.

   Verificar la línea de vacío y aire comprimido.

   Verificar el sistema de monitoreo radiológico.

   Verificar las condiciones ambientales.

   Colocar la etiqueta en proceso en el tarjetero de la sala.

b) Encender el recinto de producción y del sistema de inyección/extracción de aire.

c) Encender del recinto de envasado.

d) Trasladar el blanco irradiado contenido en una cápsula de aluminio al recinto de producción de ioduro de sodio I^{131}.

e) Recibir la cápsula con el blanco irradiado en el interior del recinto CQ23PR.

f) Abrir las cápsulas que contienen el dióxido de teluro irradiado.

g) Colocar el dióxido de teluro irradiado dentro del crisol de porcelana, trasladar el crisol de porcelana en el interior del crisol de carburo de silicio, colocar la tapa del crisol de contención y se introduce dentro del horno donde se fundirá el dióxido de teluro.

h) Posicionar el tubo de desprendimiento de gases entre el horno y el primer frasco lavador de gases, que contiene H_2SO_4 90%. Colocar el gancho de fijación y luego se coloca las tapas metálicas del horno.

i) Retirar la cápsula de aluminio del recinto de producción.

j) Probar la hermeticidad del sistema haciendo vacío desde el último frasco lavador de gases hacia el horno: conectar las uniones esmeriladas entre los frascos lavadores de gases. Cerrar todas las válvulas que conectan las mangueras del sistema de vidrio para verificar la hermeticidad del sistema: horno, tubo de desprendimiento, frasco lavador de gases conteniendo H_2SO_4, al 90%, frasco lavador de gases conteniendo NaOH 0,1 N, y frasco lavador de gases, conteniendo $NaHCO_3$ al 5%. Abrir la llave que conecta la línea de vacío con los tres frascos lavadores de gases y el horno. El burbujeo debe ser uniforme en los tres frascos lavadores. El valor inicial de la válvula de vacío: - 10 ± 5 kPa.

k) Habilitar el sistema de refrigeración que alimenta de agua fría al refrigerante del frasco lavador de gases que contiene H_2SO_4 al 90 %. Se verifica que la temperatura sea de 15 a 20 °C, así como la circulación constante de agua en el sistema de refrigeración.

l) Ajustar la temperatura del horno a 720°C (internamente 750 ± 5 °C) desde el controlador externo y se deja fundir el blanco irradiado. Regular la válvula de vacío en forma controlada hasta lograr que el burbujeo sea uniforme en todo el conjunto de colectores. El vacío en la línea del sistema debe indicar: - 15 ± 5 kPa. El tiempo aproximado de fusión hasta que se inicia la sublimación es de 30 a 40 minutos.

m) Incrementar el vacío lentamente haciendo el burbujeo sea más enérgico. El vacío del sistema debe indicar como mínimo: - 20 ± 5 kPa. Sublimar y recepcionar el I^{131} en el frasco lavador de gases que contiene NaOH 0,1 N, la temperatura debe estar a 720 °C (internamente 750 ± 5 °C). El tiempo aproximado que dura la sublimación es de 70 ± 10 minutos. Apagar el controlador de temperatura del horno. Dejar el sistema burbujeando hasta que la temperatura final haya descendido hasta 550 °C para que los vapores de Iodo 131 remanentes en el sistema sea solubilizados en la solución de NaOH 0,1 N. Abrir la llave para romper el vacío del sistema.

n) Descargar la solución concentrada de ioduro de sodio I^{131} del frasco lavador que contiene NaOH 0,1 N en el vial N° 1, sellar con tapón. Cargar 10 mL de $NaHCO_3$ 5 % al frasco lavador de gases que contiene NaOH 0,1N. Aplicar vacío al sistema mínimo - 10 ± 5 kPa, para extraer el I^{131} de las paredes del frasco lavador de gases que contiene NaOH 0,1N. Romper el vacío del sistema y descargar en el vial N° 3, sellar con tapón. Descargar la solución de $NaHCO_3$ 5 % del segundo frasco colector en el vial N° 2, sellar con tapón. Cargar con 10 mL de $NaHCO_3$ 5 % al segundo frasco lavador de gases para realizar el burbujeo del sistema y mantenerlo hermético antes de retirar los viales que contienen la solución de I^{131}descargada en los anteriores frascos.

ñ) Colocar los viales que contienen la solución de I^{131}cerca al frasco colector. Verter el contenido de los viales al frasco colector del recinto CQ23PR y transferir por vacío hacia el frasco para solución bulk del recinto CQ40PR. Homogenizar la solución concentrada (Bulk) por 2 ± 1 minuto. Medir la actividad de la solución concentrada a granel (Bulk) en el activímetro CA21PR. Determinar el volumen de la solución concentrada (Bulk) en la balanza BA25PR. Calcular la concentración radioactiva.

o) Verter $NaHCO_3$ 5 % en el frasco de transferencia y transferir por vacío al frasco colector de I^{131}del recinto CQ23PR y de ahí al frasco para solución Bulk del recinto CQ40PR. Diluir la solución Bulk con $NaHCO_3$ 5 % de tal manera que la concentración final sea 60 ± 20 mCi/mL. Homogenizar la solución por 2 ± 1 minuto.

p) Muestrear en un vial 1 mL de solución granel de ioduro de sodio I^{131} (muestra para controles físico-químicos y nucleares) y sellar. Medir la actividad de la solución granel de ioduro de sodio I^{131}en el activímetro CA20PR. Determinar el volumen total de la solución granel de ioduro de sodio I^{131}. Trasladar el vial que contiene la solución para control de calidad hacia la esclusa del laboratorio N° 19.

Protocolo de acondicionado

Durante todo el proceso de envasado del radiofármaco ioduro de sodio I^{131} solución oral.

Método operatorio

a) Identificar cada una de los materiales de empaque. Verificar las cantidades de los materiales de empaque.

b) Despejar línea en zona de codificación del laboratorio 22. Ingresar datos y codificar etiquetas para viales. Imprimir etiquetas codificadas para viales. Verificar codificación de etiquetas impresas. Etiquetar viales.

c) Ingresar los viales a la esclusa del recinto CQ40PR. Trasladar los viales a la cámara principal del recinto CQ40PR. Envasar, sellar y precintar solución a granel en recinto CQ40PR.

d) Acondicionar contenedores. Ingresar contenedores por la esclusa de materiales, uno por uno. Medir la actividad de los pedidos, utilizando el activímetro CA20PR. Registrar e imprimir los datos en la etiqueta del contenedor. Retirar contenedores por la esclusa de materiales y trasladarlos a la esclusa que comunica hacia el corredor caliente. Trasladar los contenedores con el material empacado hacia la esclusa del laboratorio 36 (Despacho de material radiactivo).

e) Despejar la línea en zona de empacado. Codificar etiquetas para contenedores. Imprimir las etiquetas para contenedores. Verificar codificación de etiquetas impresas. Etiquetar contenedores. Verificar empacado secundario y embalaje final.

Especificación técnica del producto ioduro de sodio I^{131} solución oral

Se detalla las especificaciones técnicas del producto radiofármaco ioduro de sodio I^{131} solución oral (Tabla 4).

Tabla 4. Especificaciones técnicas del producto

Análisis	Especificación
Aspecto	Solución acuosa, límpida e incolora.
pH	7,5 a 10,0
Pureza química **Teluro**	< 10 ppm
Pureza radioquímica (Ioduro)	≥ 95% como yoduro I^{131} de la radiación total. El valor de Rf está dentro de un intervalo de ± 5% del valor encontrado para el yoduro de sodio, determinado en condiciones paralelas. La aparición de un color azul indica la presencia de yoduro.

Identificación radionucleídica	Su espectro de rayos gamma es idéntico al de una muestra de I^{131}de pureza conocida que presenta un fotópico principal con una energía de 0,364 ± 0,0025 MeV.
Pureza radionucleídica	>99,90% I^{131}de la radiactividad total.
Valoración de radioactividad	≥ 90% a ≤ 100% de la cantidad declarada de I^{131}.
Ensayo microbiológico	
Límite microbiano	
- **Recuento total de microorganismos aerobios**	< 10^2 UFC/mL
- **Recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras**	< 10^1 UFC/mL
Microorganismo específico	Ausencia/mL
- ***Escherichia coli:***	

CAPÍTULO IV. RESULTADOS

4.1 Perfil de objetivo (ATP)

En la tabla 5 se presenta la identificación del ATP; incluye la selección de los requisitos del método.

Tabla 5. Perfil de objetivo analítico (ATP)

Perfil objetivo analítico (ATP) **Elemento**	**Objetivo / Requerimiento**	**Justificación**
Perfil analítico	Determinación de la pureza radioquímica del yoduro de sodio radiactivo I^{131} en solución oral, capaz de detectar impurezas radioquímicas e interferencias.	Determinar la pureza del yoduro de sodio radiactivo I^{131} en la solución oral radiofarmacéutica.
Tipo de instrumentación/método /modo de detección/ cromatografía	TLC-Scanner, espectrometría gamma, detector de radiación de centelleo de NaI (Tl) y cromatografía en capa delgada.	Un rayo gamma interactúa con un centelleador produce un pulso de luz que se convierte en un pulso eléctrico mediante un tubo fotomultiplicador (PMT).
Especificidad	Se deben observar blanco, placebo y ausencia de interferencia de impurezas radioquímicas.	El método debe ser específico y debe ser capaz de distinguir las impurezas radiactivas del yoduro de sodio I^{131}.
Precisión intermedia/ repetibilidad instrumental y del método	El RSD global con todos los resultados debe ser inferior al 3%.	Requisitos de la guía ICH Q2 (R2).
Linealidad	El coeficiente de correlación y la determinación no deben ser inferiores a 0,99.	La linealidad debe obtenerse en diferentes niveles de concentración radiactiva. Requisitos de la guía ICH Q2 (R2).
Robustez	El RSD global con todos los resultados debe ser inferior al 2%.	Los resultados de la prueba no deben verse afectados por pequeños cambios en los parámetros del método.

Estabilidad de la muestra	El RSD global con todos los resultados debe ser inferior al 3%.	Los resultados de la prueba no deben verse afectados por el tiempo de preparación al procesarse.
Límite de detección/ límite de cuantificación	Cantidad mínima que se puede detectar y determinar con precisión.	Requisitos de la guía ICH Q2 (R2).

Fuente: Elaboración propia

4.2 Atributos críticos de calidad (CQA)

Los CQA del método de pureza radioquímica por TLC-Scanner para el radiofármaco ioduro de sodio I^{131} solución oral incluye atributos y parámetros de métodos (Tabla 6).

Tabla 6. Atributos críticos de calidad (CQAs)

Variables críticas del método (CMV)	Atributos analíticos críticos (CAA)
Volumen de inyección	Cuentas (Counts)
Concentración de la muestra	Factor de retardo (RF)
Portador	Asimetría (T)
Fase Móvil	
Fase estacionaria	
Velocidad de contaje	
Tiempo de desarrollo	
Detección	

Fuente: Elaboración propia

4.3 Gestión de riesgos (QRM)

El enfoque AQbD para el método de PQR por TLC-Scanner para el radiofármaco ioduro de sodio I^{131} solución oral incluye la identificación y evaluación de riesgos (Figura 5) (Tabla 7).

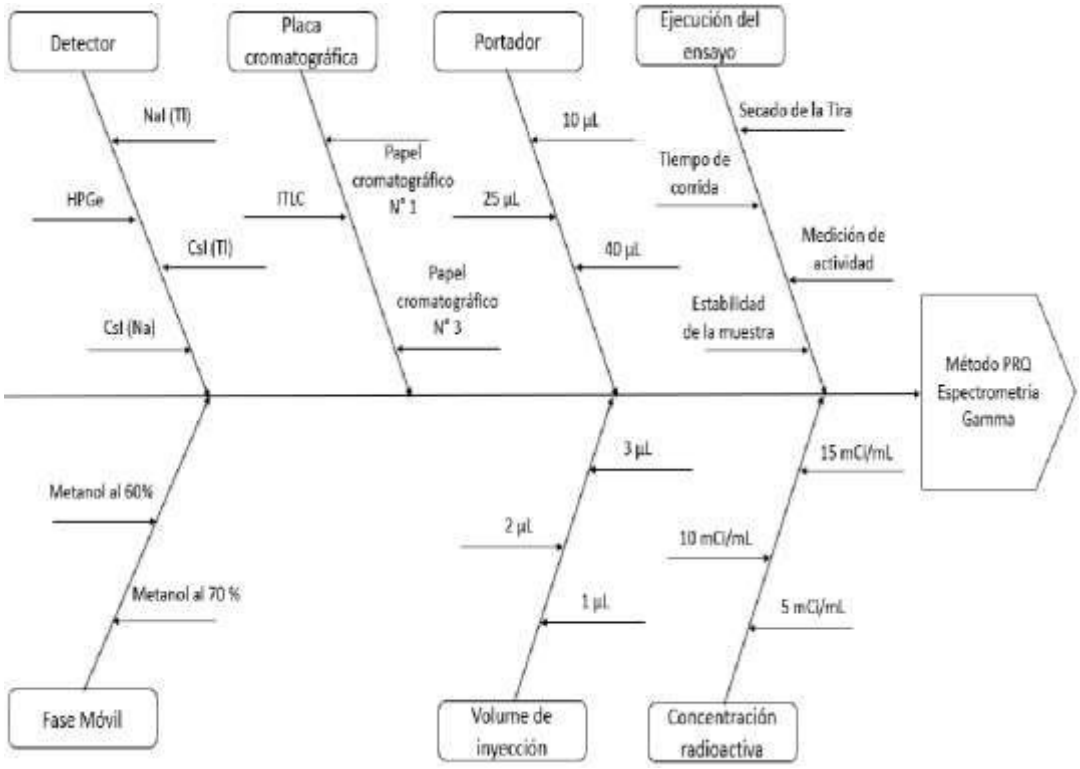


Figura 5. Diagrama de Ishikawa para método de PQR por espectrometría gamma

Tabla 7. Matriz de estimación de riesgo

CAA	Detector	Placa cromatográfica	Portador	Fase móvil	Volumen de inyección	Concentración radioactiva
Counts	Alto	Bajo	Medio	Bajo	Alto	Alto
Factor de retardo	Bajo	Medio	Alto	Alto	Bajo	Bajo
Asimetria	Bajo	Medio	Alto	Bajo	Medio	Bajo

Fuente: Elaboración propia

4.4 Determinación del diseño de experimentos (DoE)

El análisis del diseño de experimentos DOE por superficie de respuesta Box-Behnken (BBD) se realizó con tres factores continuos críticos y 15 corridas experimentales con el programa estadístico MINITAB ®, con orden aleatorizado. Para las variables de respuesta Cuentas y Asimetría. Los resultados para la Regresión de superficie de respuesta para la variable de respuesta Cuentas, los factores significativos con valores de $p < 0,05$ son Volumen de inyección y Concentración radioactiva (Figura 6). Se obtiene un valor de R^2 de 99,71% y $_{adj}R^2$ de 99,18%. Los resultados para la Regresión de superficie de respuesta para la variable de respuesta Asimetría, los factores significativos con valores de $p < 0,05$ son Volumen de inyección y Volumen de portador (Figura 7). Se obtiene un valor de R^2 de 97,98% y $_{adj}R^2$ de 94,36%.

Tabla 8. Factores de diseño

Factor	Nombre	Bajo	Alto
A	Volumen de inyección	1	3
B	Concentración radioactiva	5	15
C	Volumen de portador	10	40

Cuentas

Regresión de superficie de respuesta:

Resumen del modelo

S	R-cuad.	R-cuad. (ajustado)	R-cuad. (pred)
2229,99	99,71%	99,18%	96,19%

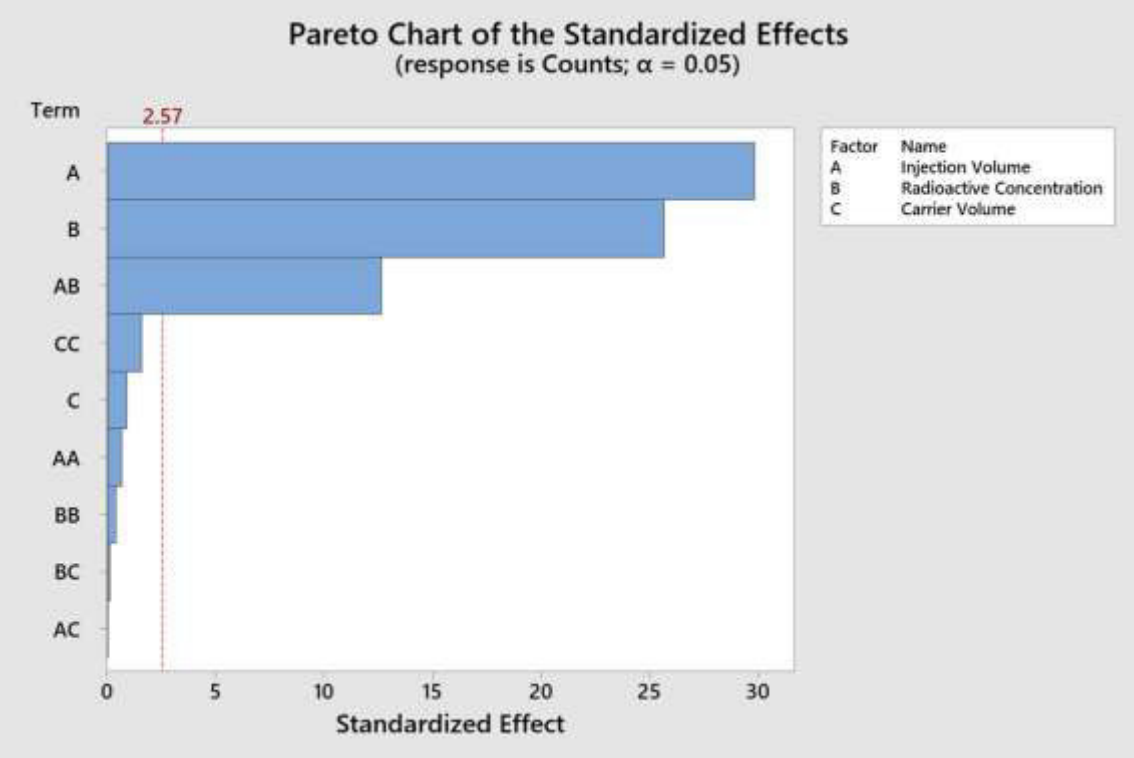


Figura 6. Diagrama de Pareto de los efectos significativos para Cuentas

Asimetría

Regresión de superficie de respuesta:

Resumen del modelo

S	**R-cuad.**	**R-cuad. (ajustado)**	**R-cuad. (pred)**
0,0176392	97,98%	94,36%	70,19%

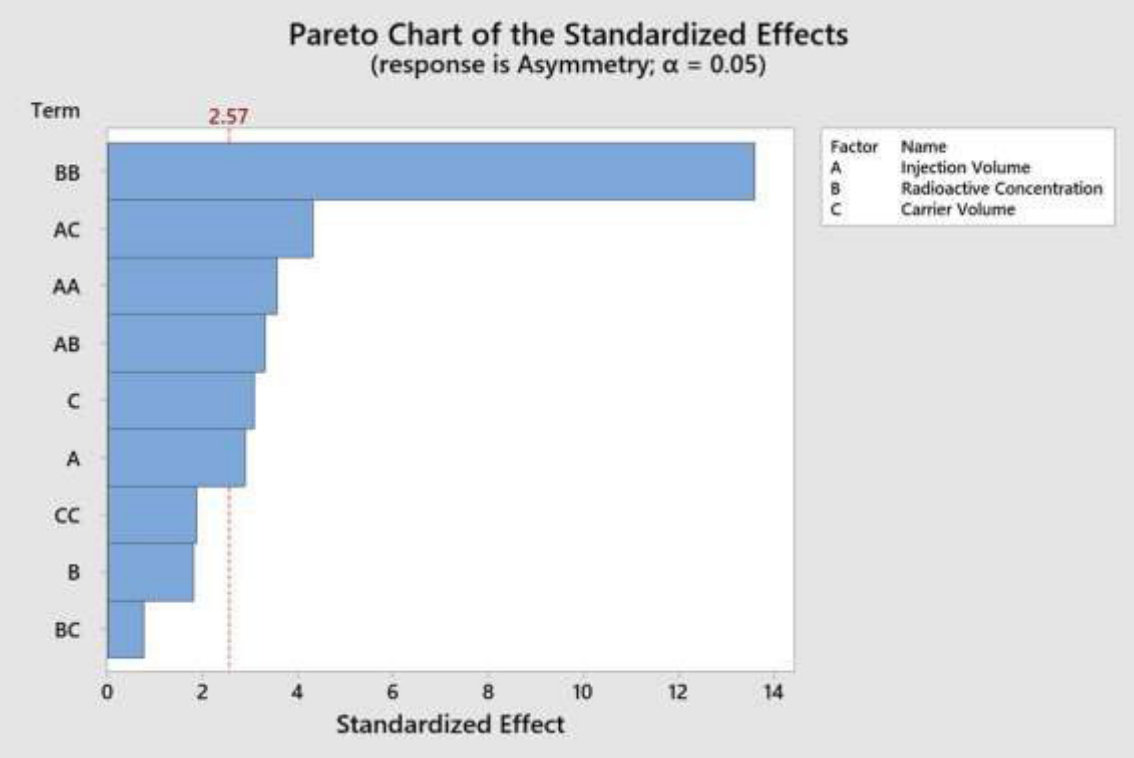


Figura 7. Diagrama de Pareto de los efectos significativos para Asimetría

Se evalúa y ajusta el modelo solamente con aquellos factores e interacciones significativas a fin de ajustar el diseño y recalcular el valor de R^2. La Regresión de superficie de respuesta para la variable de respuesta Cuentas, se obtiene un valor de R^2 de 99,49% y $_{adj}R^2$ de 99,35% (Figura 8), para la variable de respuesta Asimetría, se obtiene un valor de R^2 de 96,35% y $_{adj}R^2$ de 92,70% (Figura 9). Los residuos se ajustan a una distribución normal, por lo cual la regresión realizada es conforme (Figura 10).

Cuentas

Regresión de superficie de respuesta:

Resumen del modelo

S	**R-cuad.**	**R-cuad. (ajustado)**	**R-cuad. (pred)**
1984,49	99,49%	99,35%	98,91%

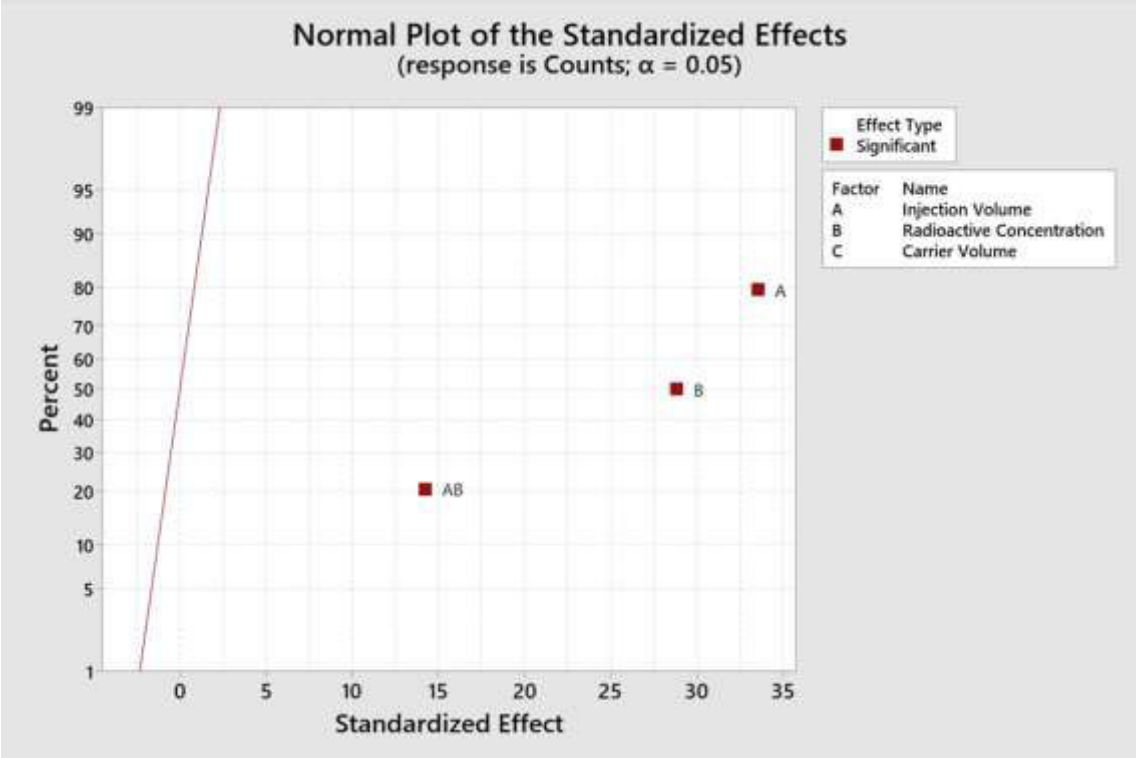


Figura 8. Gráfica ajustada para los efectos estandarizados para cuentas

Asimetría

Regresión de superficie de respuesta:

Resumen del modelo

S	R-cuad.	R-cuad. (ajustado)	R-cuad. (pred)
0,020062	96,35%	92,70%	76,07%

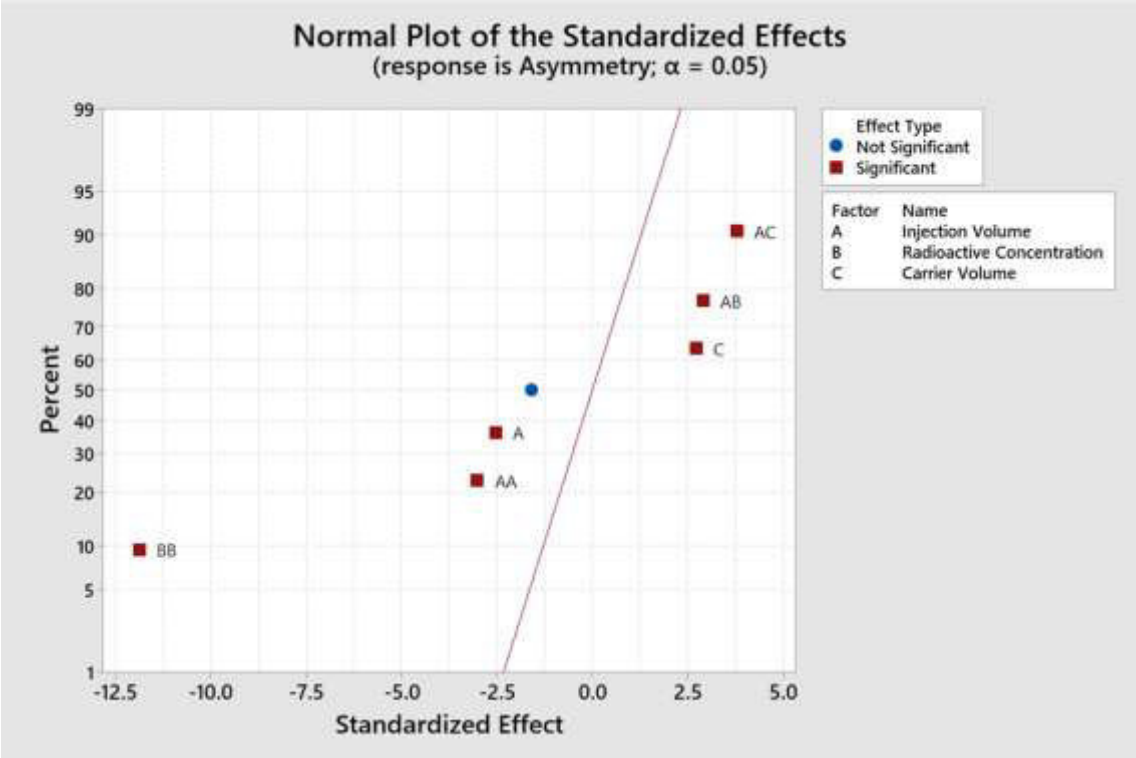


Figura 9. Gráfica ajustada para los efectos estandarizados para asimetría

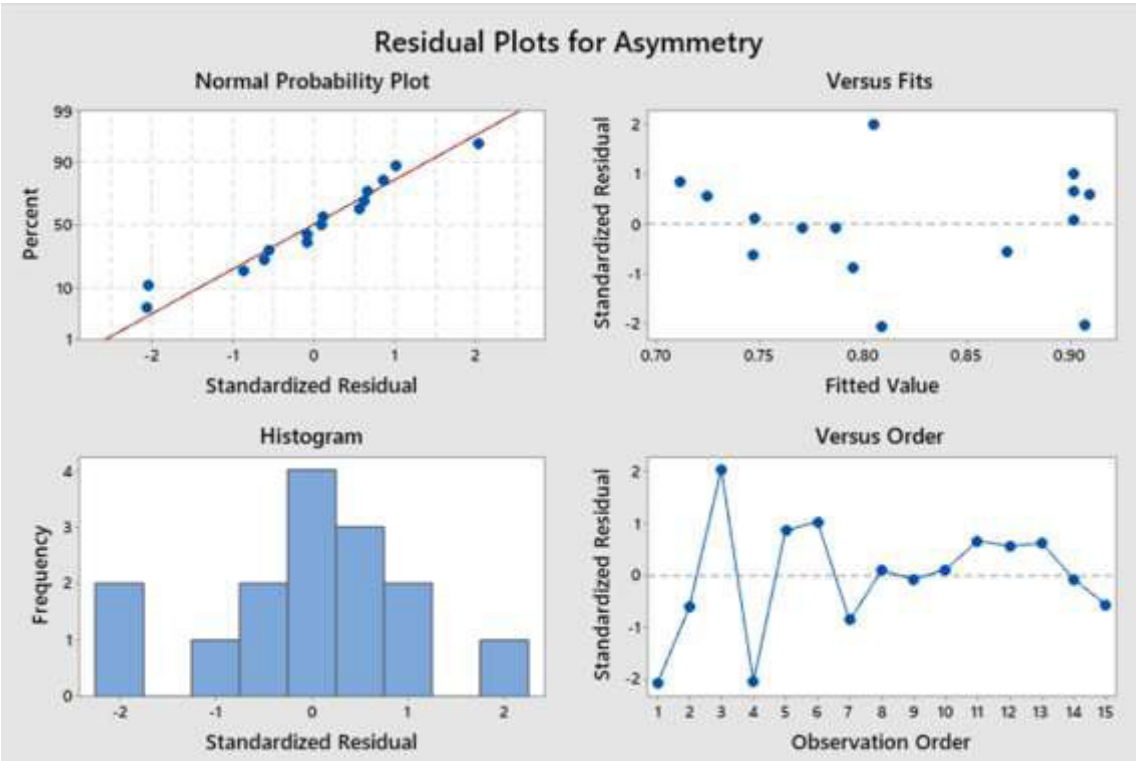


Figura 10. Gráfica de residuales para asimetría

Se determinaron las condiciones óptimas para alcanzar la región óptima de operación a través de las gráficas de contorno y superficie para la variable de respuesta Cuentas (Figura 11 y 12) y Asimetría (Figura 13 y 14).

Cuentas

Condiciones óptimas

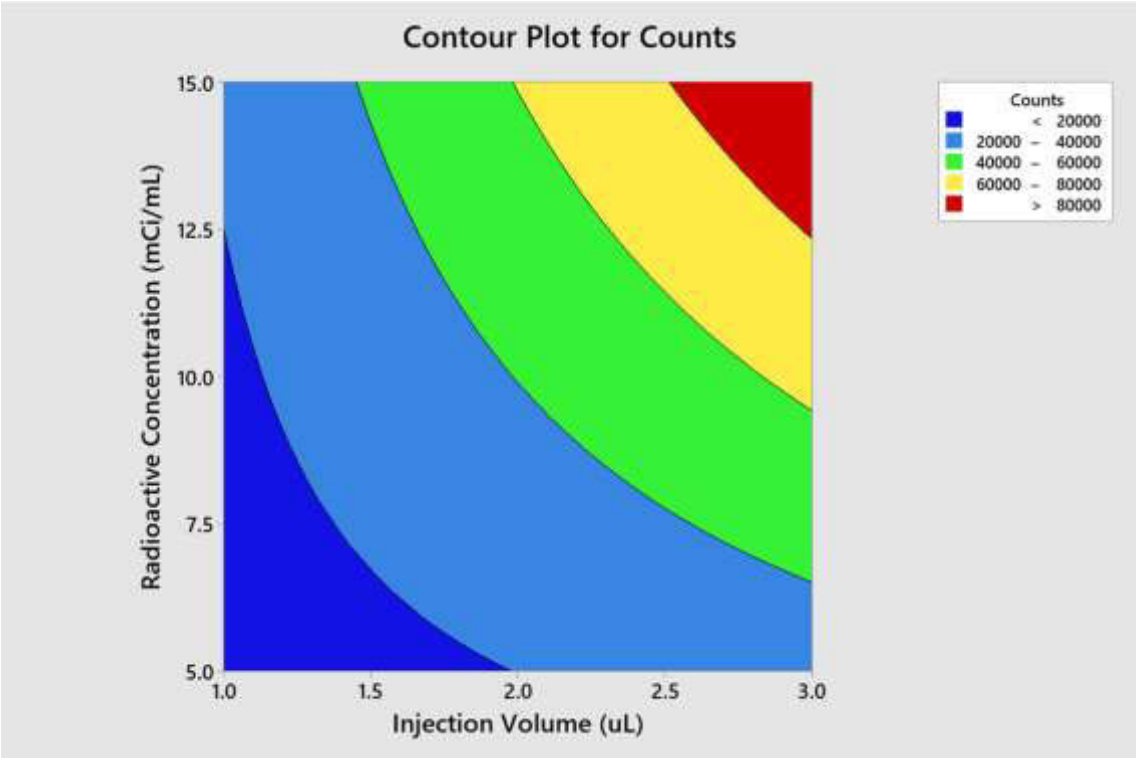


Figura 11. Gráfica de contorno para cuentas

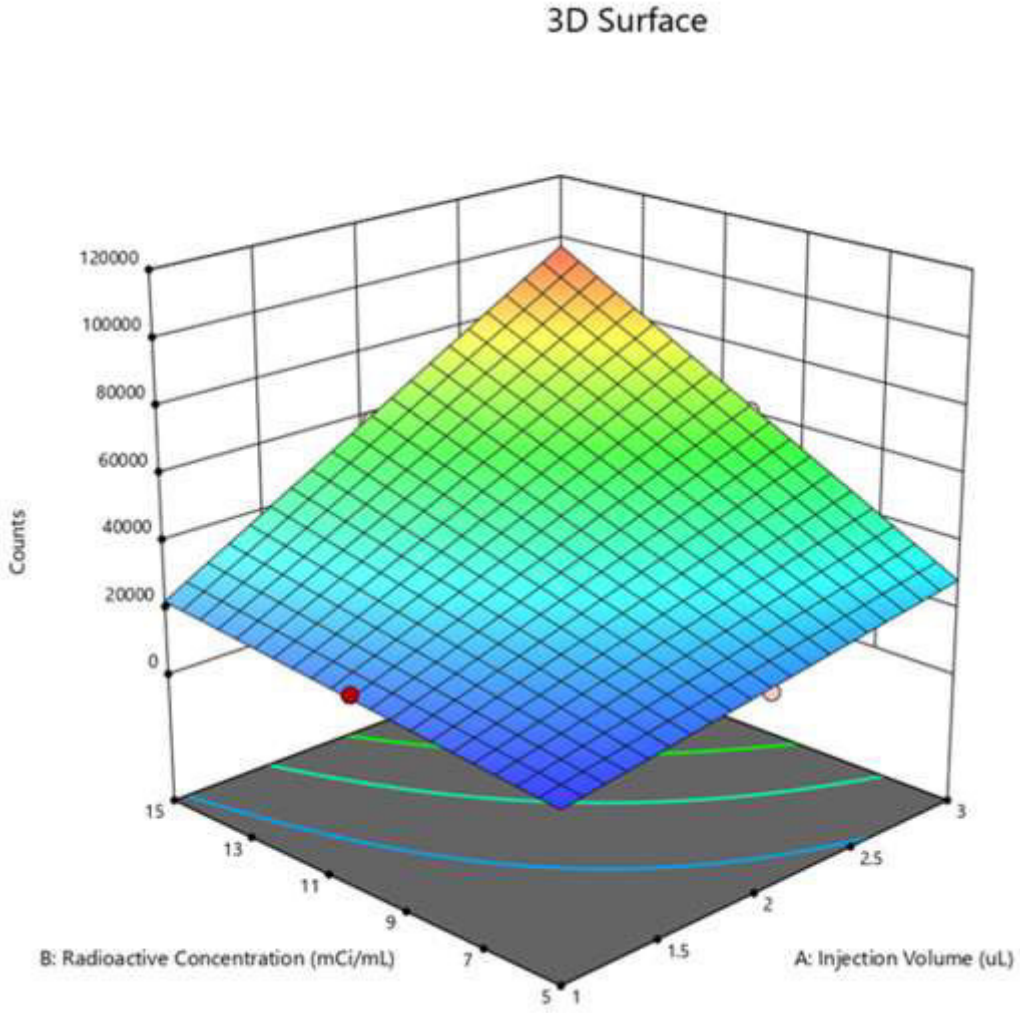


Figura 12. Gráfica de superficie para cuentas

Asimetría

Condiciones óptimas

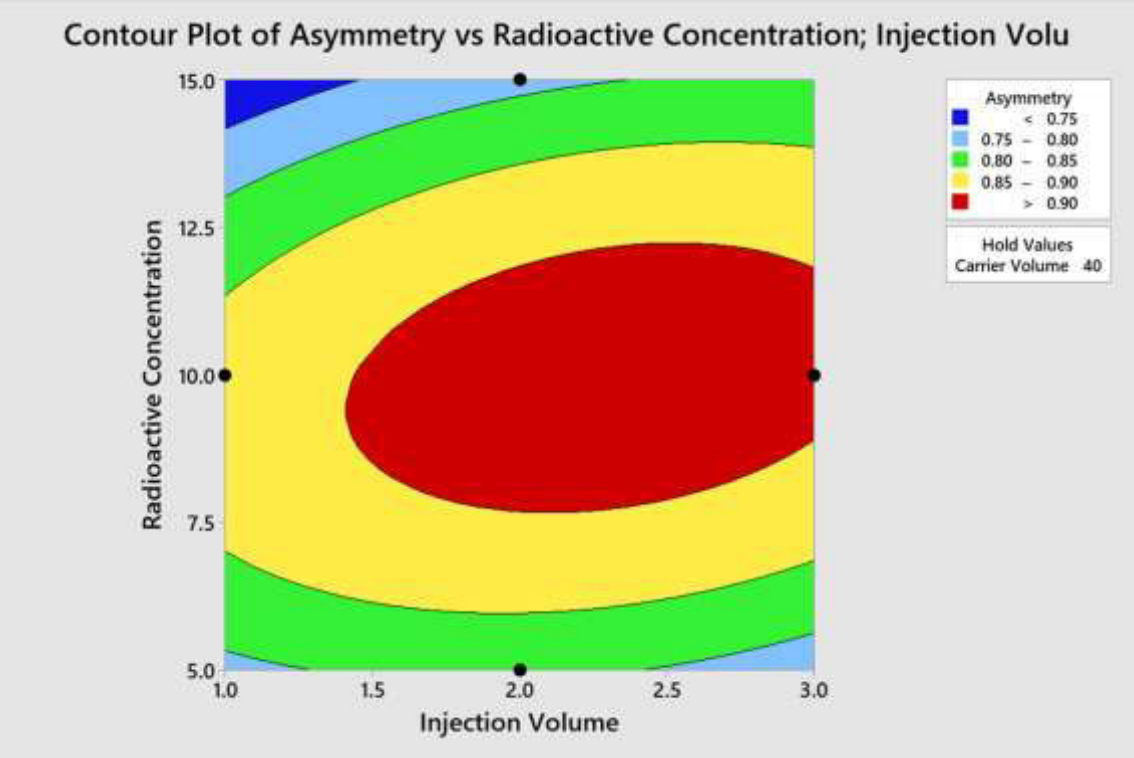


Figura 13. Gráfica contorno para asimetría

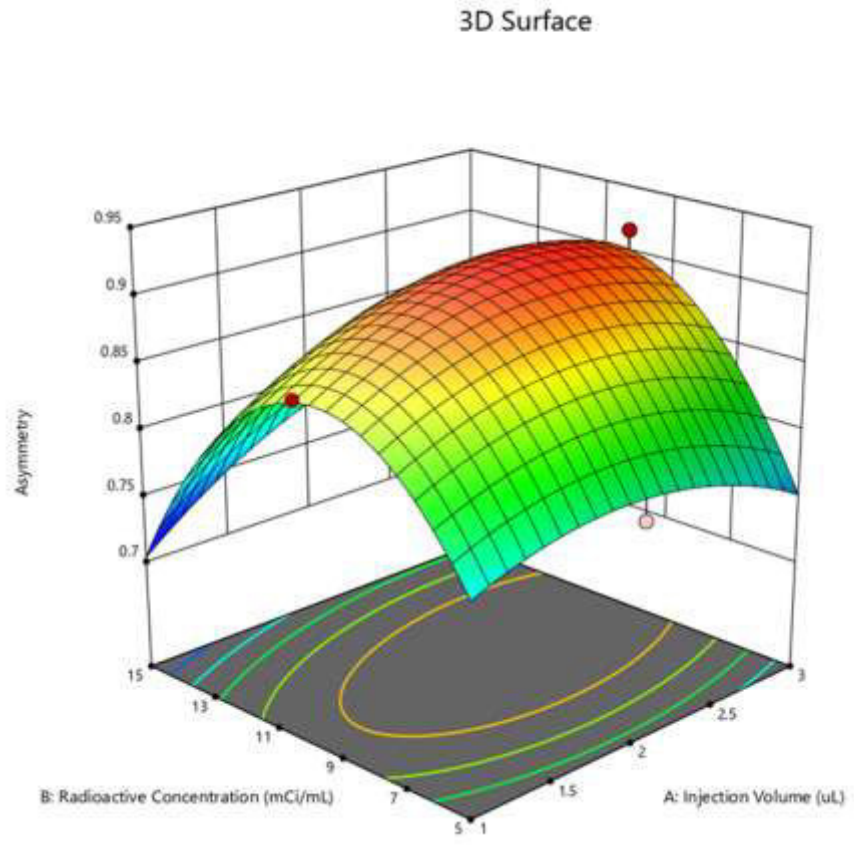


Figura 14. Gráfica de superficie para asimetría

4.5 Determinación de la región de diseño operable del método (MODR)

En el análisis de la optimización de respuesta en la región de diseño operable del método (MODR) para las variables de respuesta Cuentas y Asimetría (Tabla 9). En la figura 15, se muestran los valores óptimos que se deben configurar para el procedimiento analítico para la determinación de la pureza radioquímica del I^{131} ioduro de sodio solución oral (Figura 16).

Tabla 9. Predicción de respuesta múltiple

Variable	Valor de configuración
Volumen de muestra	3
Concentración radiactiva	10
Volumen de portador	40

Respuesta	Ajuste	EE de Ajuste	IC de 95%	IP de 95%
Asimetría	0,9019	0,0153	(0,8627; 0,9412)	(0,8420; 09619)
Cuentas	62214	1931	(57249; 67178)	(54631; 69797)

Solución	Volumen de muestra	Concentración radioactiva	Volumen de portador	Asimetría Ajuste	Cuentas Ajuste	Deseabilidad compuesta
1	3	10	40	0,901938	62213,8	0,727118

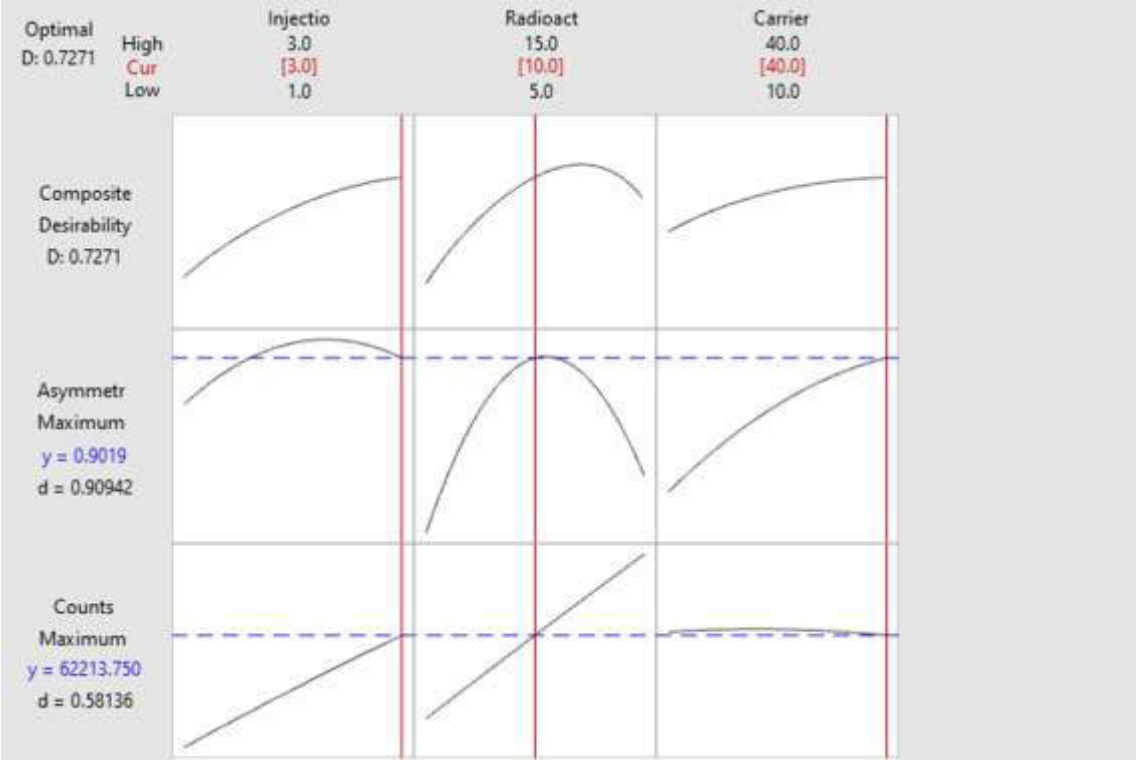


Figura 15. Optimización de respuesta I^{131}

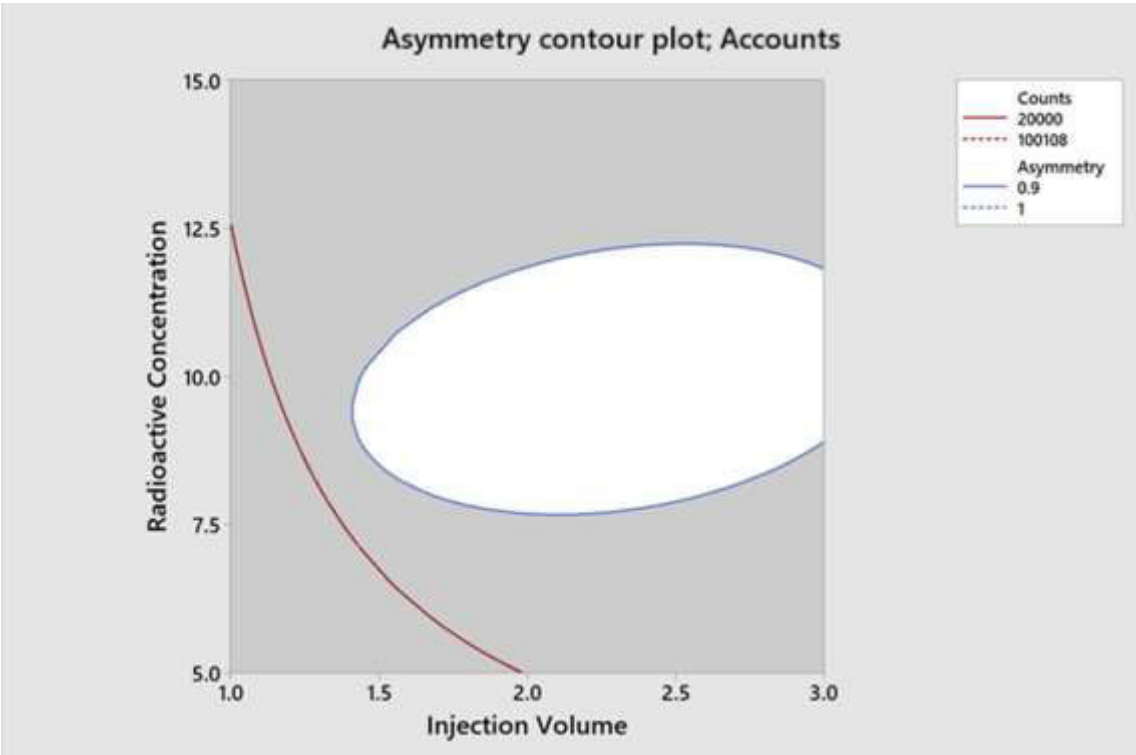


Figura 16. Optimización gráfica de I^{131}

4.6 Determinación de la selectividad

Para evaluar la selectividad se compararon las respuestas obtenidas de los placebos y blancos con las muestras degradadas y la muestra almacenada a una temperatura ambiente. El método permitió diferenciar de manera precisa todas las posibles especies químicas que podrían formarse durante el proceso (Figura 17). El método por TLC-Scanner mostró los valores de Rf en los cromatogramas para la banda de yoduro I^{131} Rf de 0,8 y la impureza radioquímica IO_3^- Rf de 0,6. Además no se detectaron picos cromatográficos en los blancos y/o placebos, lo cual indica la ausencia de interferencias. Los valores de Rf para la banda de pertecnetato I^{131}y la impureza radioquímica son diferentes.

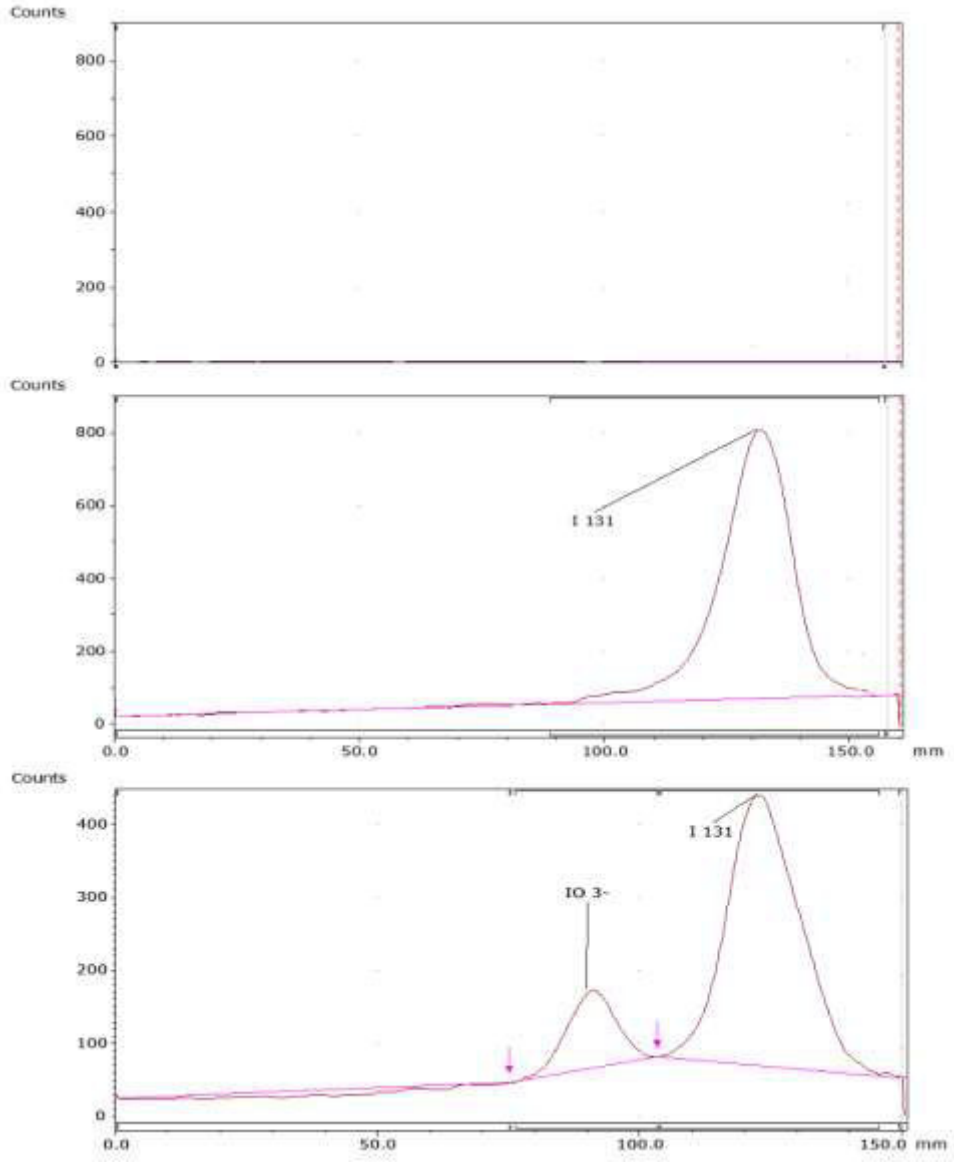


Figura 17. Cromatograma TLC-Scanner: Blanco, muestra de ^{131}I, impureza radioquímica (reducido): IO_3^-.

4.7 Determinación de la linealidad

Los resultados obtenidos para las soluciones de I^{131} se presentan en la tabla 11. En esta se observa una relación proporcional entre la concentración radiactiva del I^{131}y el incremento de las cuentas. Este comportamiento nos sugiere que hay una respuesta lineal o una tendencia a la linealidad. A partir de estos datos se construye una curva de regresión para la concentración de I^{131} (Figura 18).

Tabla 10. Total áreas (counts) de I^{131}

Concentración (mCi/mL)	**Área Promedio**
6,00	39143,333 ± 0,7825
10,00	65067,333 ± 0,6271
13,00	81480,666 ± 3,0296
17,50	113205,33 ± 2,9852
23,00	150009,00 ± 1,1630

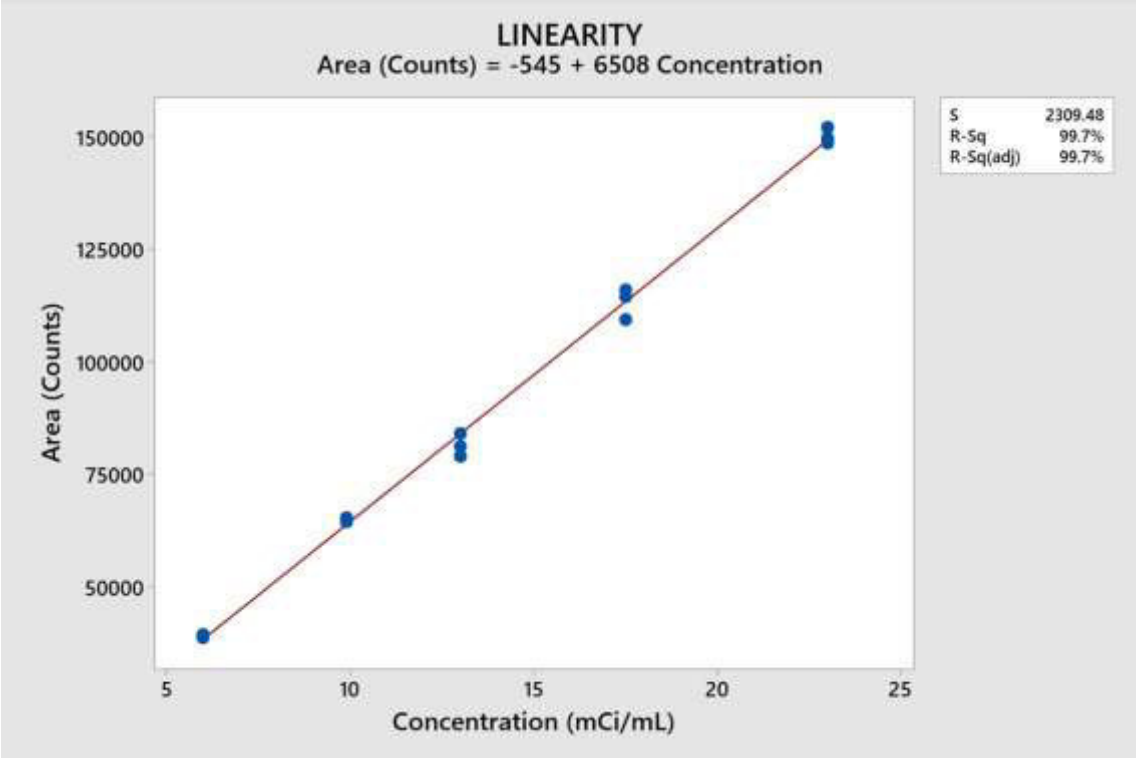


Figura 18. Linealidad del I^{131}

En la evaluación de la linealidad los resultados fueron analizados estadísticamente evaluándose las concentraciones radioactivas (mCi/mL) versus área (Counts) obtenida. En la Figura 15 se presenta la ecuación de la recta obtenida:

$$y = 6507{,}675\ x + - 545{,}389$$

El coeficiente de correlación de Pearson (r) fue de 0,998 y el coeficiente de determinación (r^2) alcanzó un valor de 0,997. El coeficiente de determinación nos indica que existe una buena linealidad y aporta mayor significación estadística.

Se aplicó la prueba *t-student* y ANOVA para el estadístico "t" junto con un test de varianza. El valor de $t_{regresión}$ = 648,19 demostró una correlación lineal y significativa. Además, el valor de p = 0,000 indicó que el análisis de varianza posee una alta correlación por lo que se puede inferir que el método es lineal.

4.8 Determinación de la precisión

La determinación de la precisión consistió en evaluar la repetibilidad instrumental, repetibilidad de método y precisión intermedia. El RSD respecto al área de repetibilidad instrumental fue de 0,935%. El RSD de la repetibilidad de método fue de 1,266% con un intervalo de confianza individual de 96,84% a 102,66% conforme

y un intervalo de confianza promedio de 99,75 ± 0,971% conforme. Respecto a la precisión intermedia, se hizo la comparación de diferentes equipos y analistas, equipo 1: TLC-Scanner Scan-Ram Modelo: SR1A Código: PM05AC. Equipo 2: Sistema de espectrometría gamma monocanal Marca: Canberra. Los resultados obtenidos fueron conformes, con un RSD global es de 0,624% como indica la tabla 11.

Tabla 11. Precisión intermedia del I^{131}

Analista Equipo	**Área (counts)**	**PQR (%)**	**RSD (%)**	**RSD (%) global**
Analista 1 Equipos 1	64930	101,05	1,1375	0,624
	65526	98,185		
	66521	99,327		
	63468	98,392		
	65784	98,015		
	63891	99,102		
Analista 2 Equipo 2	11235	99,902	2,6032	
	11766	99,958		
	11845	99,890		
	11716	99,923		
	12126	99,844		
	11992	99,825		

4.9 Determinación de la robustez

La evaluación de la robustez, en el análisis para el parámetro se evaluaron la condición de variabilidad, para este caso: Condición 1: fase estacionaria: metanol al 70% y para la condición 2: metanol al 60%. El RSD global obtenido con todos los resultados fue de 0,101%, la normalidad total fue de 0,654 (Figura 19), la normalidad 1° condición fue 0,563, la normalidad 2° condición fue 0,601. Así

mismo se aplicó la prueba estadística t obteniéndose un valor de 0,901, obteniéndose resultados conformes.

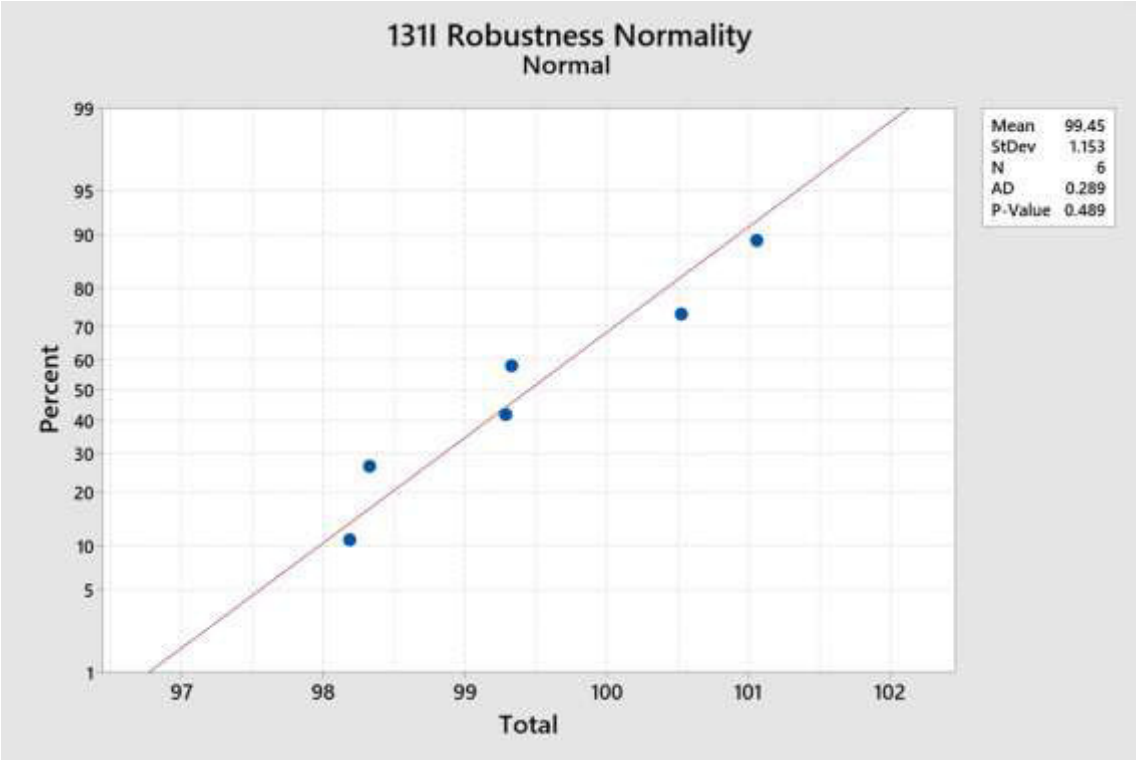


Figura 19. Normalidad robustez de I^{131}

4.10 Determinación del límite de detección y cuantificación

El límite de detección es la concentración derivada de la respuesta más pequeña que se puede detectar con una certeza razonable para un procedimiento analítico dado [10]. Se determinó mediante el análisis de muestras con concentraciones conocidas.

El límite de detección se calculó con la fórmula [10]:

$$DL = (s \times 3{,}3) / Slope$$

Donde **"s"** es la desviación estándar de la respuesta.

El límite de cuantificación (LOQ) se calculó con la fórmula [10]:

$$QL = (s \times 10) / Slope$$

Mediante la interpolación de la ecuación de regresión se calculó el valor límite de detección donde obtuvo una concentración radioactiva de 0,09 mCi/mL y el valor

límite de cuantificación una concentración radioactiva de 0,53 mCi/mL, obteniéndose resultados conformes.

4.11 Determinación del rango

El rango de trabajo para los parámetros de validación quedó establecido desde el 6,00 mCi/mL hasta el 22,0 mCi/mL al demostrarse precisión y linealidad en ese intervalo para el método analítico validado.

4.12 Determinación de estabilidad de la solución muestra

El parámetro de estabilidad de la solución de las muestras fue evaluadas a los tiempos de 0 horas, 2 horas y 20 horas, obteniéndose resultados conformes, también se evaluó la distribución de los datos. El RSD global con todos los resultados de las muestras a 0, 2 y 20 horas fue de 0,362%. La normalidad de las muestras a las 0 horas fue 0,206, la normalidad de las muestras a las 20 horas fue 0,733 y la prueba estadística t fue 0,568, obteniéndose resultados conformes y se determinó que las muestras preparadas pueden ser procesadas hasta 20 horas después (Figura 20).

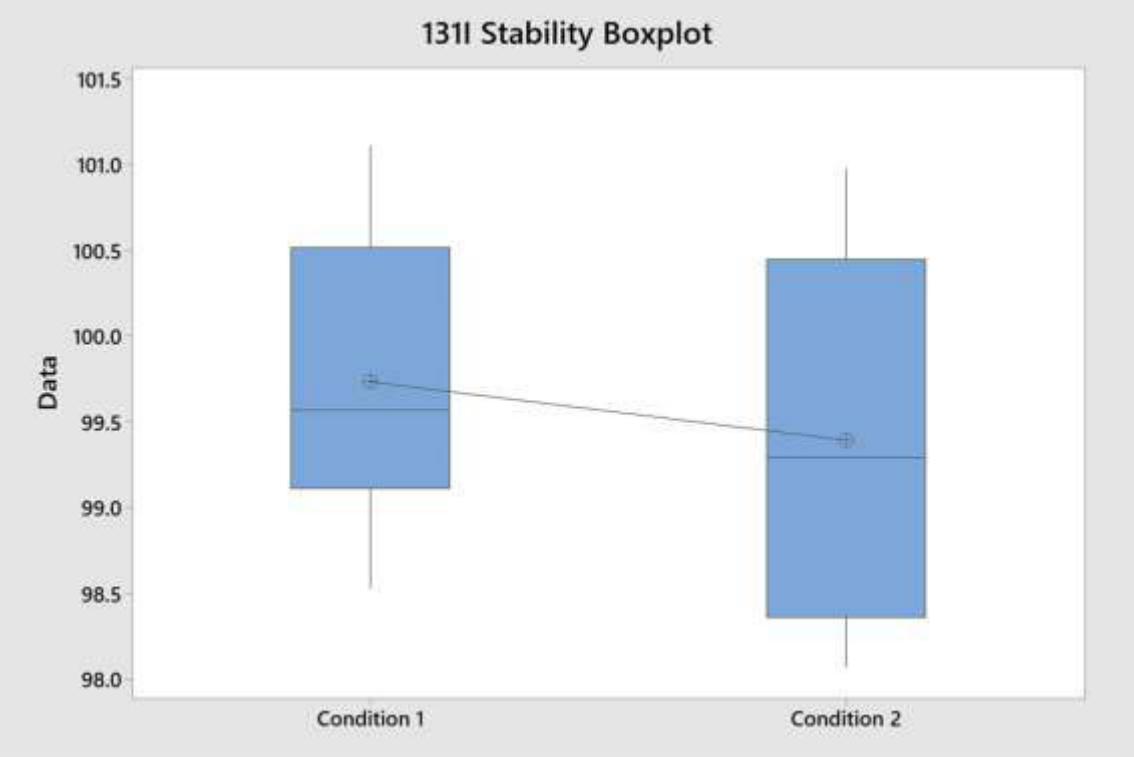


Figura 20. Gráfica de cajas estabilidad de I^{131}

4.13 Óxido de teluro

Tabla 12. Caracterización del óxido de teluro

Categoría	Descripción
Nombre químico	Dióxido de teluro
Fórmula química	TeO_2
CAS number	7446-07-3
Peso molecular	159,60 g/mol
Aspecto	Sólido blanco, inodoro
Punto de fusión	733 °C
Solubilidad	Poco soluble en agua (0.00067%), pero fácilmente soluble en ácidos y álcalis
Densidad	5,89 g/cm^3
Tamaño del polvo	Malla ~100
Isótopos (Abundancia isotópica)	^{120}Te (0,089%) ^{122}Te (2,46%) ^{123}Te (0,87%) ^{124}Te (4,61%) ^{125}Te (6,99%) ^{126}Te (18,71%) ^{128}Te (31,79%) ^{130}Te (34,48%)
Sección eficaz (Barn)	^{120}Te (2,0) ^{122}Te (1,0) ^{123}Te (400) ^{124}Te (5,0) ^{125}Te (1,5) ^{126}Te (0,10) ^{128}Te (0,017) ^{130}Te (0,008/0,22)

Fuente: elaboración propia

4.14 Irradiación

Tabla 13. Características de irradiación del óxido de teluro

Categoría	Descripción
Proceso de irradiación	Irradiación térmica con neutrones (n, γ)
Tipo de reactor	Reactor nuclear de investigación tipo piscina RP10
Potencia térmica de trabajo	5 MW
Fuente de neutrones	Reacciones de fisión en combustible de uranio enriquecido (U_3Si_2-Al)
Flujo de neutrones	1,0 x 10^{13} a 2,0 x 10^{13} neutrones/cm^2.seg (en posiciones de irradiación)
Material irradiado	Óxido de teluro (TeO_2)
Reacción nuclear principal	^{130}Te (n, γ) $\rightarrow ^{131}Te$
Isótopos generados	Teluro-131 (Te^{131}), que decae a Iodo-131 (I^{131})
Vida media del Te^{131}	25 minutos
Sección eficaz (Barn) del Te^{131}	0,22 barns
Proceso de desintegración del Te^{131}	Emisión beta (β-) para formar Iodo-131 (I^{131})
Isótopos intermedios	Te-131m (metaestable), que puede convertirse en Te-131 o en Iodo-131 (30 h)
Vida media del I^{131}	8,05 días
Producto de desintegración de I^{131} (Secundario)	Xe-131 (Xenón-131). Vida media 12 días

Fuente: elaboración propia

4.15 Perfil objetivo de calidad del producto (QTPP)

En la tabla 14 se presentan la identificación del QTTP incluye la selección de los requisitos del producto.

Tabla 14. Perfil objetivo de calidad del producto (QTTP)

Perfil objetivo de calidad del producto (QTTP) Elemento	Objetivo/ Requerimiento	Justificación
Principio activo	Ioduro de sodio I^{131}	Requisito de equivalencia farmacéutica.

Acción terapéutica	Tratamiento del cáncer de tiroides e hipertiroidismo.	Requisito de equivalencia farmacéutica.
Categoría terapéutica	Radiofármaco terapéutico.	Requisito de equivalencia farmacéutica.
Forma farmacéutica	Solución no estéril	Requisito de equivalencia farmacéutica: la misma forma de dosificación
Diseño de dosificación	Solución	Diseño de liberación necesaria para cumplir con lo indicado en la etiqueta.
Vía de administración	Oral	Requisito de equivalencia farmacéutica: la misma vía de administración.
Concentración de la dosis	1100 a 11000 MBq (30 a 300 mCi)	Requisito de equivalencia farmacéutica: la misma dosis.
Farmacocinética	El ioduro de sodio I^{131}se absorbe rápidamente desde el tracto gastrointestinal superior (90% en 60 minutos). La farmacocinética es idéntica a la del ioduro no radiactivo.	Requisito de bioequivalencia: necesario para asegurar el comienzo y eficacia rápida.
Atributos de calidad	*Ver tabla siguiente	Requisito de equivalencia farmacéutica: deben cumplir los mismos estándares de calidad de otros radiofármacos similares (identidad, pureza, etc.)
Estabilidad	El I^{131} emite radiación gamma con energías de 364 KeV (81%), 637 KeV (7,3%) y 284 KeV (6%), y radiaciones beta de energía máxima de 0,60 MeV, y con un periodo de semidesintegración de 8,08 días.	Equivalente o mejor que la vida útil del radiofármaco de referencia.
Envase/Sistema de cierre	Sistema de cierre de envase adecuado para este radiofármaco.	Necesario para alcanzar la duración de la “estabilidad” y para asegurar la integridad

		del radiofármaco durante el transporte.
Administración/ Concordancia con el etiquetado	Utilizado para uso diagnóstico y uso terapéutico.	Información proporcionada por la ficha técnica del radiofármaco de referencia.
Métodos alternativos de administración	Ninguno	No hay información proporcionada por la ficha técnica del radiofármaco de referencia.

Fuente: elaboración propia

4.16 Atributos críticos de calidad (CQA´s)

En la tabla 15 se presentan la identificación del CQA´s incluye la selección de los requisitos del producto.

Tabla 15. Atributos críticos de calidad (CQA´s)

Atributo crítico de calidad (CQA) **Elemento**	**Objetivo/Requerimiento**	**Justificación**
Aspecto	Solución acuosa, límpida e incolora.	No hay relación directa sobre la seguridad y eficacia para el paciente.
pH	7,5 a 10,0	La variación de este atributo impacta significativamente en la seguridad y eficacia.
Pureza química	Teluro: < 10 ppm.	La variación de este atributo impacta significativamente en la seguridad y eficacia.
Pureza radioquímica	≥ 95% como yoduro I^{131}de la radiación total. El valor de Rf está dentro de un intervalo de ± 5% del valor encontrado para el yoduro de sodio, determinado en	La variación de este atributo impacta significativamente en la seguridad y eficacia.

	condiciones paralelas. La aparición de un color azul indica la presencia de yoduro.	
Identificación radionucleídica	Su espectro de rayos gamma es idéntico al de una muestra de yodo I^{131}de pureza conocida que presenta un fotópico principal con una energía de 0,364 MeV.	La variación de este atributo impacta significativamente en la seguridad y eficacia.
Pureza radionucleídica	>99,90% I^{131}de la radiactividad total.	La variación de este atributo impacta significativamente en la seguridad y eficacia.
Valoración de radioactividad	≥90% a ≤ 100% de la cantidad declarada de I^{131}.	La variación de este atributo impacta significativamente en la seguridad y eficacia.
Ensayo microbiológico (Límite microbiano)	RTMA: < 10^2 UFC/mL RTCHFyL: < 10^1 UFC/mL	La variación de este atributo impacta significativamente en la seguridad y eficacia.
Ensayo microbiológico (Microorganismo específico)	*Escherichia coli*: Ausencia/mL	La variación de este atributo impacta significativamente en la seguridad y eficacia.

Fuente: elaboración propia

4.17 Atributos de calidad de óxido de teluro

En la tabla 16 se presentan la identificación de los atributos de calidad.

Tabla 16. Atributos de calidad del óxido de teluro

Parámetros	Especificaciones
Nombre químico	Óxido de teluro (IV), óxido teluroso, tellurium oxide, tellurium dioxide.
Fórmula química	TeO_2
CAS Number	7446-07-3
Peso molecular	159,60 g/mol
Grado analítico	Sólido blanco, inodoro
Aspecto	Sólido blanco, inodoro
Punto de fusión	733 °C
Solubilidad	Poco soluble en agua (0,00067%), pero fácilmente soluble en ácidos y álcalis
Densidad	5,89 g/cm^3
Tamaño del polvo	Malla ~100
Identificación	Similar al patrón de TeO_2
Pureza química	TeO_2: ≥ 99,00 % Te: ≥ 77,00%
Impurezas totales	< 1,00 %
Almacenamiento	Almacenar en recipientes herméticamente cerrados.

Fuente: elaboración propia

4.18 Gestión de riesgos (QRM)

El enfoque AQbD para la fabricación del radiofármaco ioduro de sodio I^{131} solución oral incluye la identificación y evaluación de riesgos (Figura 21) (Tablas 18 y 19).

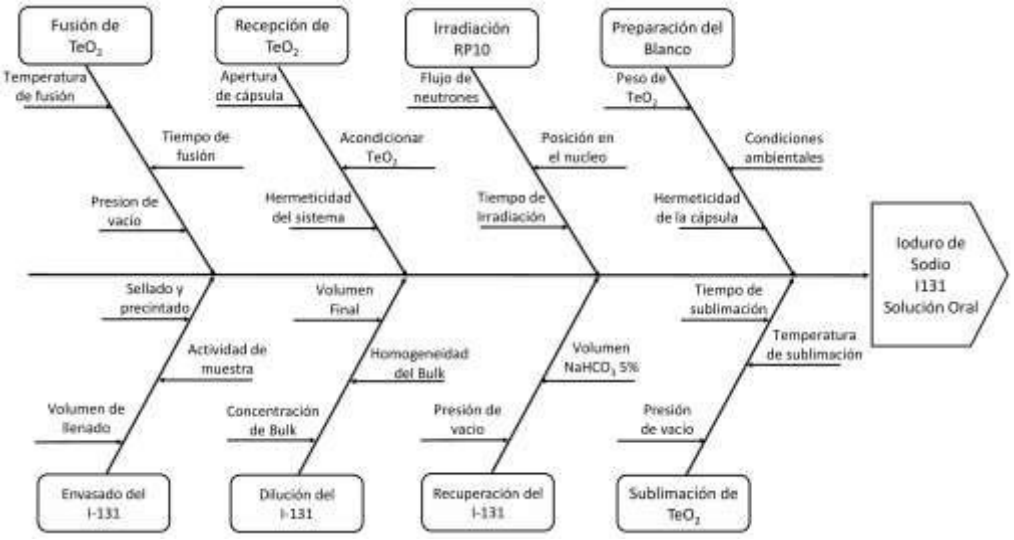


Figura 21. Diagrama de Ishikawa para el proceso de fabricación

Tabla 17. Matriz de estimación de riesgo de los atributos de calidad del óxido de teluro

CQA's	Aspecto	Punto de fusión	Solubilidad	Densidad	Tamaño del polvo	Pureza química	Impurezas totales
Aspecto	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Pureza química	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Bajo	Bajo
Pureza radioquímica	N/A	Medio	N/A	N/A	N/A	N/A	Alto
Identificación radionucleídica	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Alto
Pureza radionucleídica	N/A	Medio	N/A	N/A	N/A	Alto	Alto
Valoración de radioactividad	N/A	Medio	N/A	N/A	N/A	Alto	Alto
pH	N/A	N/A	Medio	N/A	N/A	N/A	N/A
Ensayo microbiológico	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

Fuente: elaboración propia

Tabla 18. Matriz de estimación de riesgo del proceso

CQA's	Preparación de blanco	Irradiación en reactor	Fusión de TeO_2	Sublimación del I-131	Recuperación de I-131	Dilución de Bulk	Envasado de I-131
Aspecto	N/A	Bajo	Bajo	Bajo	N/A	N/A	N/A
pH	N/A	Bajo	Bajo	Bajo	N/A	N/A	N/A
Pureza química	N/A	Alto	Bajo	Bajo	N/A	N/A	N/A
Pureza radioquímica	N/A	Alto	Bajo	Bajo	N/A	N/A	N/A
Identificación radionucleídica	Bajo	Alto	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Pureza radionucleídica	Bajo	Alto	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Valoración de radioactividad	N/A	Alto	N/A	N/A	N/A	Bajo	Bajo
Ensayo microbiológico	N/A	Bajo	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

Fuente: elaboración propia

4.19 Números de lotes de validación

Durante el proceso de validación del proceso de manufactura se realiza la determinación del número de lotes de validación requeridos. En la tabla 20, se establecen los niveles de riesgo asociados a la validación del proceso.

Tabla 19. Nivel de riesgo

Nivel de riesgo	N° Lotes	Producto	Proceso	Control
Severo	Replantear	N/A	N/A	N/A
Alto	10	N/A	N/A	N/A
Moderado	5	N/A	N/A	N/A
Bajo	3	Bajo	Bajo	Bajo
Mínimo	1 – 2	N/A	N/A	N/A
RIESGO RESIDUAL GLOBAL		**BAJO**		

Fuente: elaboración propia

Para el producto ioduro de sodio I^{131} solución oral, considerando que el riesgo residual global es BAJO, se recomienda la validación con 1 a 3 lotes, asegurando cumplimiento con controles en tiempo real y estrategias de monitoreo continuo.

4.20 Validación de los parámetros de proceso

Durante el proceso de manufactura se verificaron los parámetros de operación establecidos en los procedimientos y registros de operación de cada etapa. En los tres lotes realizados todos los parámetros de operación validados y las verificaciones correspondientes (Tabla 20).

Tabla 20. Validación de parámetros de proceso

Etapa	Parámetro de proceso	Especificación	Resultados		
			Lote N° 1	**Lote N° 2**	**Lote N° 3**
Preparación del blanco	Condiciones ambientales	15°C a 30°C	27 °C	27 °C	27 °C
	Peso del blanco	100 g	100 g	100 g	100 g
	Hermeticidad de la cápsula	Cápsula sellada (sin fugas)	Conforme	Conforme	Conforme
Irradiación en reactor	Flujo de neutrones	1.0×10^{13} a 2.0×10^{13} neutrones/cm^2.seg (en posiciones de irradiación)	Conforme	Conforme	Conforme
	N° de ciclos de irradiación	5 – 7 Ciclos de irradiación	Conforme	Conforme	Conforme
	Tiempo de irradiación	24 horas x ciclo de irradiación	Conforme	Conforme	Conforme
Recepción de TeO_2	Verificar cápsula	Cápsula codificada	Conforme	Conforme	Conforme
	Apertura de cápsula	Cápsula abierta	Conforme	Conforme	Conforme
	Acondicionar TeO_2	Crisol dentro del horno	Conforme	Conforme	Conforme
	Hermeticidad del sistema	-10 ± 5 KPa	-10 KPa	-5 KPa	-10 KPa
Fusión de TeO_2	Temperatura	750 °C ± 5°C	705 °C	720 °C	720 °C
	Presión de vacío	-15 ± 5 KPa	- 15 KPa	-10 KPa	-10 KPa
	Tiempo	30 a 40 minutos	35 min.	35 min.	40 min.
Sublimación del I-131	Temperatura	750 °C ± 5°C	720 °C	750 °C	720 °C
	Presión de vacío	-20 ± 5 KPa	- 20 KPa	-15 KPa	-15 KPa
	Tiempo	70 ± 10 minutos	65 min.	70 min.	70 min.
Recuperación de I-131	Presión de vacío	-10 ± 5 KPa	-10 KPa	-10 KPa	-10 KPa
	Volumen	10 mL	10 mL	10 mL	10 mL
Dilución de Bulk	Tiempo	2 ± 1 minutos	2 min.	2 min.	2 min.
	Actividad del Bulk	5 a 10 Ci	10,127 Ci	8,772 Ci	10,715 Ci
	Volumen final	c.s.p.	143,95 mL	175,45 mL	214,30 mL
	Concentración de Bulk	60 ± 20 mCi/mL	69,86 mCi/mL	65,21 mCi/mL	58,07 mCi/mL
Envasado de I-131	Etiquetado de viales	Rotulado de etiquetas	Conforme	Conforme	Conforme

	Volumen de llenado	5 mL	Conforme	Conforme	Conforme
	Actividad	90 a 110%	Conforme	Conforme	Conforme
	Sellado y precintado	Vial sellado y precintado	Conforme	Conforme	Conforme
Empacado	Blindajes con fuente radiactiva	≤ 2 mSv/h	Conforme	Conforme	Conforme
	Etiquetado de blindajes	Rotulado de blindajes	Conforme	Conforme	Conforme
	Bultos con fuente radiactiva	≤ 2 mSv/h	Conforme	Conforme	Conforme

Fuente: elaboración propia

4.21 Evaluación de resultados

En relación a los resultados de los análisis estadísticos del radiofármaco ioduro de sodio I^{131} solución oral, se evaluó la PQR para demostrar que los datos obtenidos son representativos de una población. Se determinó si los datos siguen una distribución normal. Se obtiene un valor P de 0,121, por lo que aceptamos que nuestros datos siguen una distribución normal (Figura 22). Con un valor de P de 0,322, se verifica la normalidad de los residuales (Figura 23).

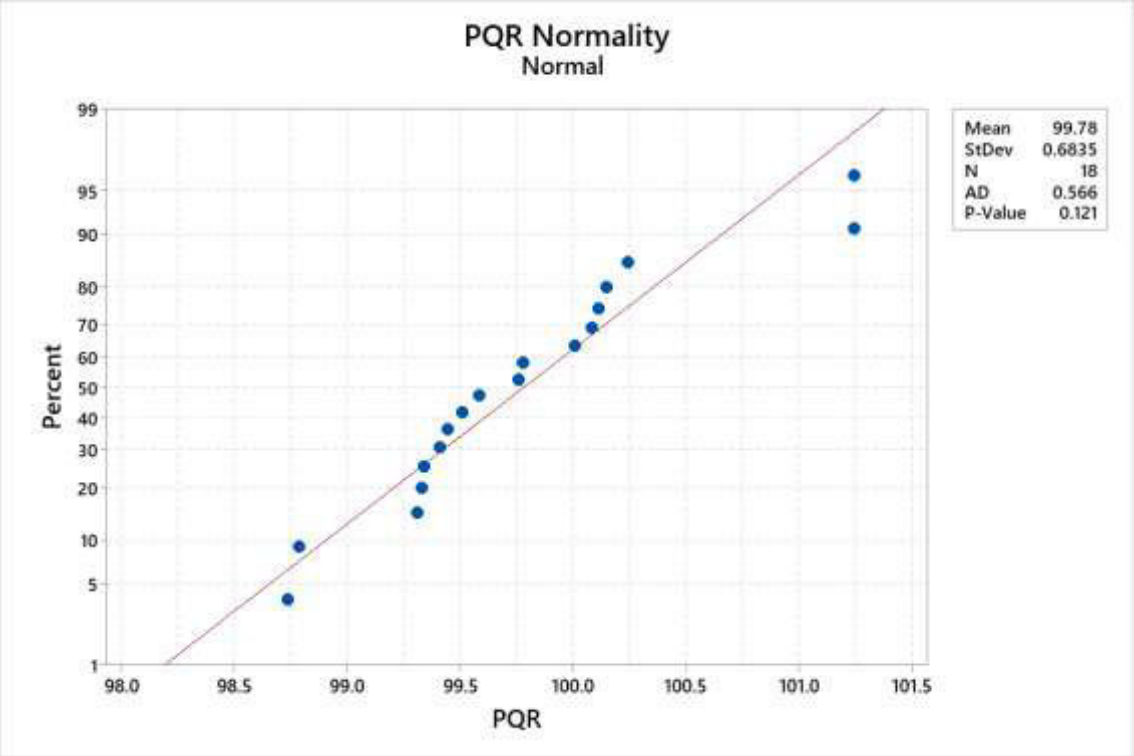


Figura 22. Normalidad PQR de I^{131}

Análisis de varianza

Source	DF	Adj SS	Adj MS	F-Value	P-Value
Part of lot	2	1,114	0,5572	1,22	0,322
Error	15	6,828	0,4552		
Total	17	7,943			

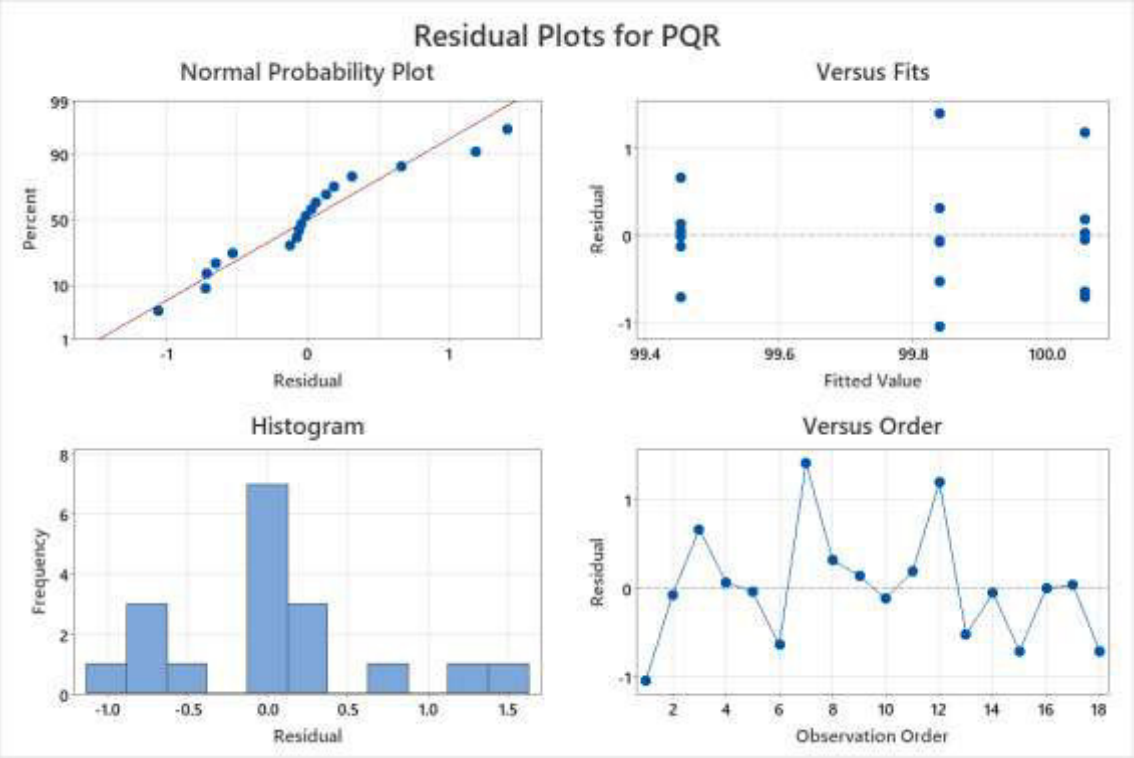


Figura 23. Normalidad de residuales PQR de I^{131}

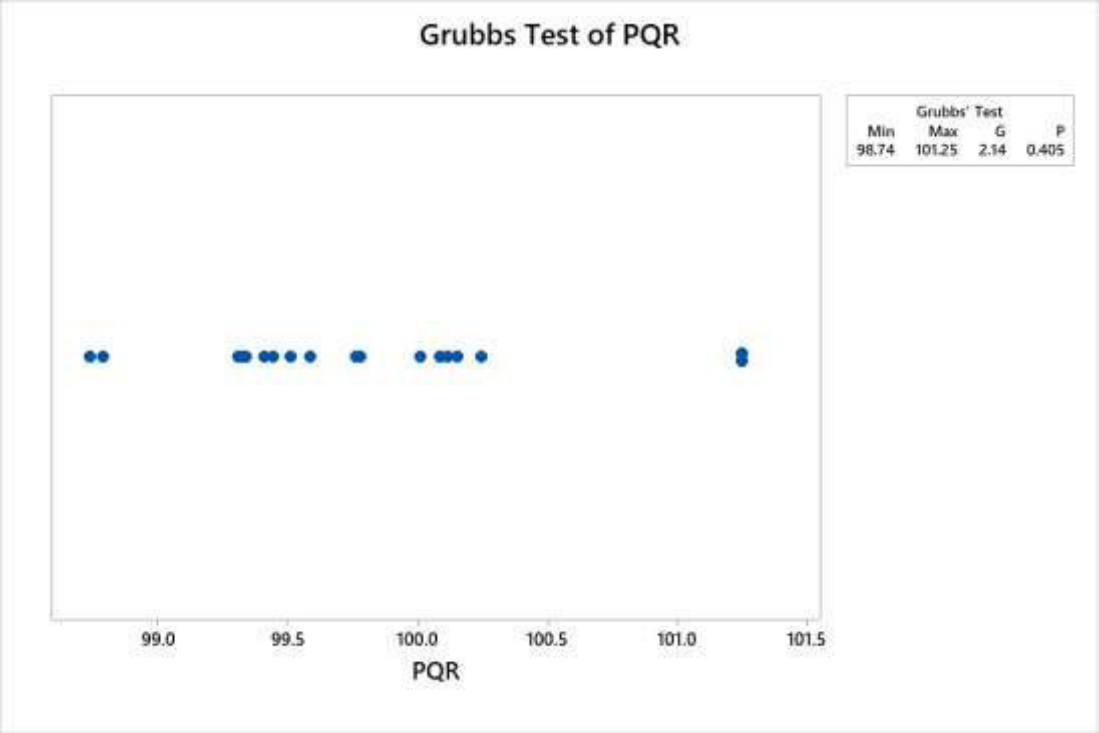


Figura 24. Datos anómalos PQR de I^{131}

4.22 Variabilidad de proceso

Se evaluó la PQR para demostrar que la variabilidad se mantiene constante en el tiempo. Para la medida de variabilidad se obtuvo un valor P: 0,423 mediante el método de Barlett.

Method	Test statistic	P-Value
Bartlett	1,72	0,423

Para la variabilidad de los lotes se obtiene un valor P de 0,061 por lo tanto no existe diferencia estadística entre los lotes. Con un nivel de confianza del 95% se puede decir que los lotes son iguales (Figura 25).

Análisis de varianza

Source	DF	Adj SS	Adj MS	F-Value	P-Value
Bach	2	2,472	1,2359	3,39	0,061
Error	15	5,471	0,3647		
Total	17	7,943			

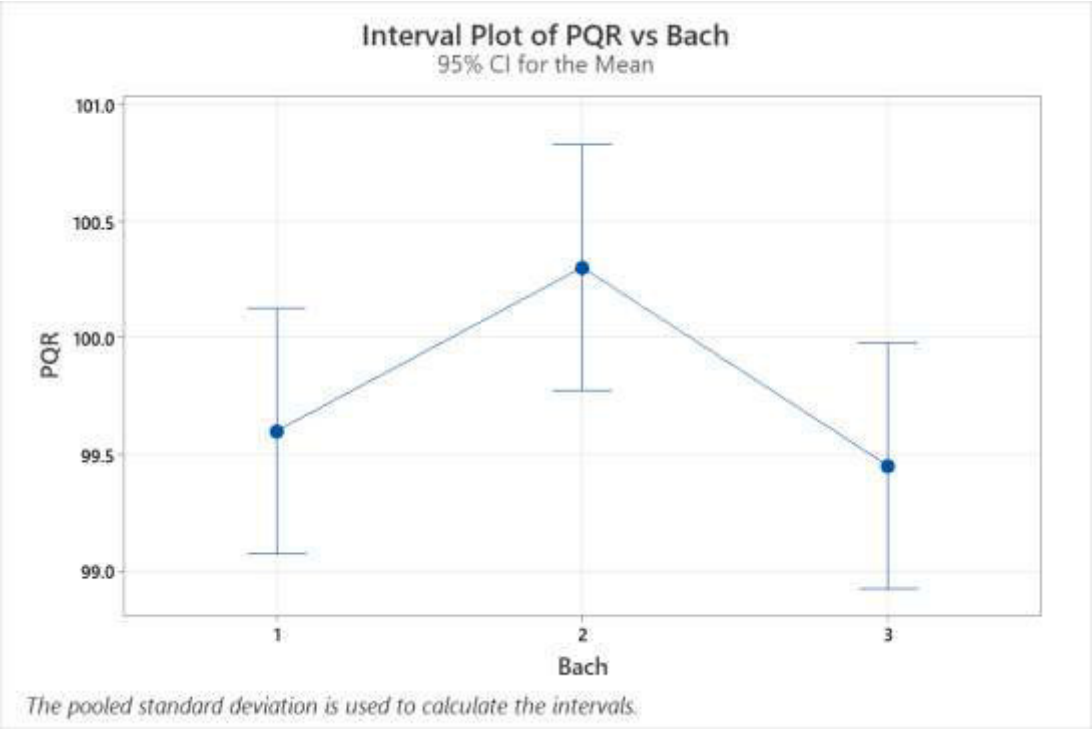


Figura 25. Gráfica de intervalos de PQR

Para la variabilidad de los lotes se obtiene un valor de P de 0,054 y de las partes un valor de P de 0,228; por lo tanto, no existe diferencia estadística de los lotes. La variabilidad es constante. Con un nivel de confianza del 95% se puede decir que la variabilidad es similar de los lotes.

Análisis de varianza

Source	DF	SS	MS	F	P
Bach	2	2,472	1,2359	3,69	0,054
Part of lot	2	1,114	0,5572	1,66	0,228
Error	13	4,357	0,3351		
Total	17	7,943			

4.23 Control de proceso

Se evaluó la PQR para demostrar que el proceso es capaz. Se determinó los índices de capacidad de proceso. Se obtiene un índice de capacidad real de 2,33 y capacidad esperada de 2,15, por lo que aceptamos que nuestro proceso es capaz y de calidad ya que se tendría 0,00% defectos (Figura 27). Se verifica que tiene un nivel sigma real 7 (Figura 26).

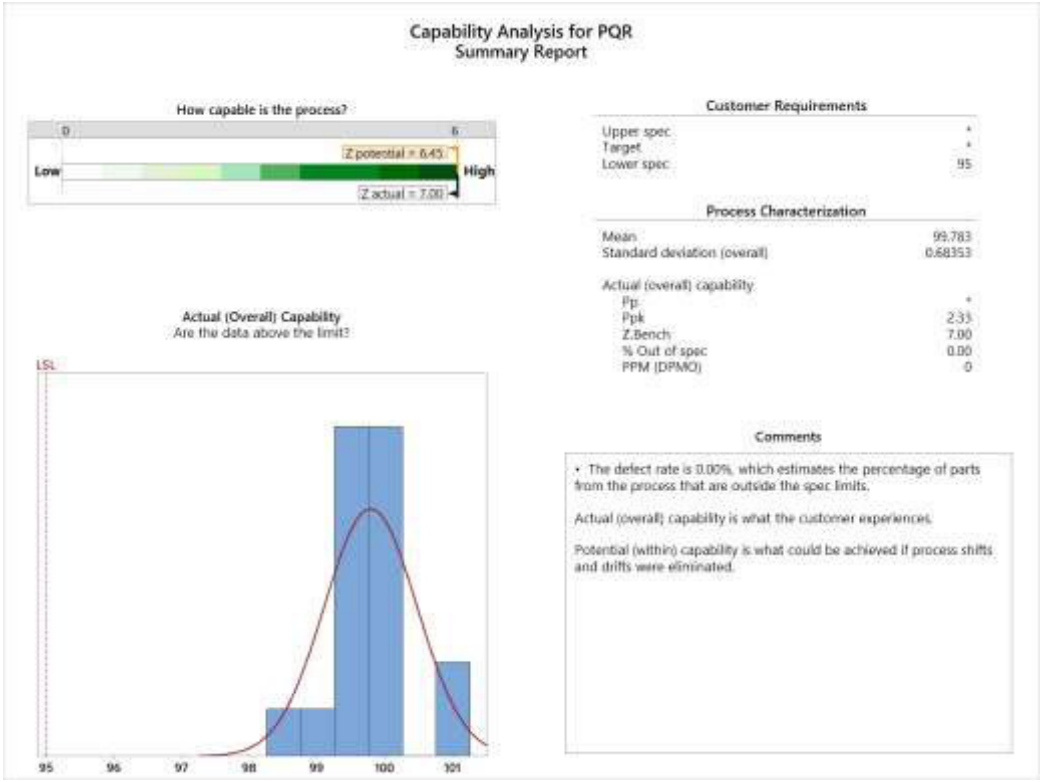


Figura 26. Análisis de capacidad

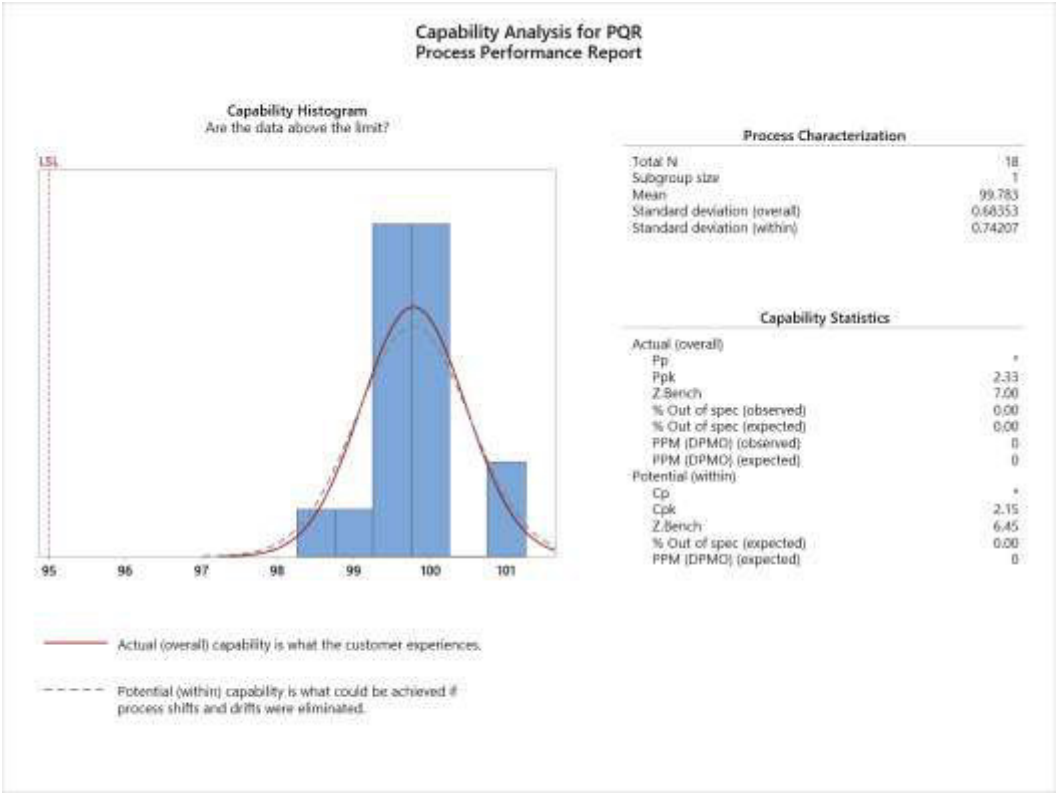


Figura 27. Análisis de capacidad de PQR

4.24 Límites de control

Se evaluó la PQR para demostrar que el proceso se encuentra controlado. Se determinó las gráficas de control. El análisis de las gráficas no se observa puntos fuera de los límites de control o algún tipo de tendencia consistente en una dirección o patrón no aleatorio o sistemática, por lo que el proceso se encuentra controlado y se verifica su estabilidad (Figura 28).

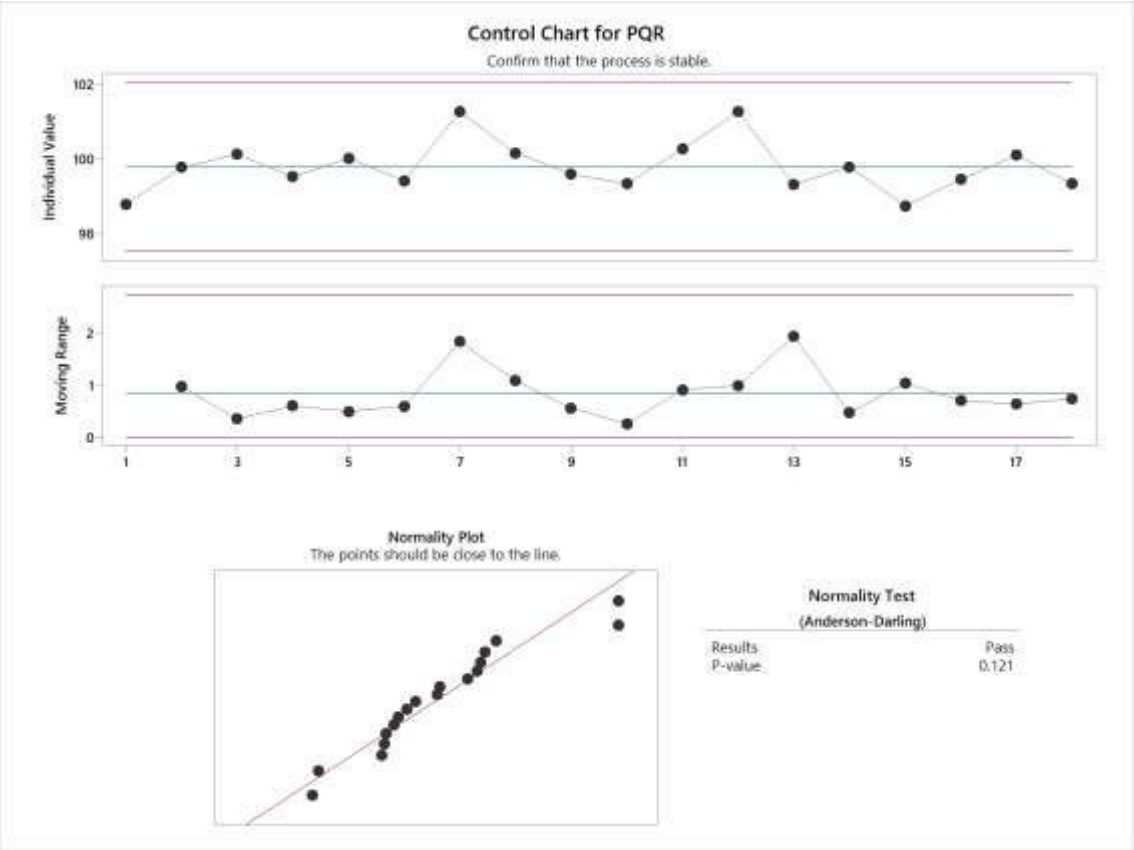


Figura 28. Gráfica de control de PQR

CAPÍTULO V. DISCUSIÓN

Tras la evaluación detallada de los resultados obtenidos en la implementación del enfoque Analytical Quality by Design (AQbD) para el método de pureza radioquímica (PQR) por TLC-Scanner para el radiofármaco ioduro de sodio I^{131} solución oral se comprendieron y establecieron los siguientes elementos clave: el perfil analítico objetivo (ATP), los atributos críticos de calidad (CQA), la evaluación de riesgos (QRM), espacio de diseño (DoE), región de diseño operable de método (MODR), validación de métodos y monitoreo continuo. Las variables críticas de método (CMV) y los atributos analíticos críticos (CAA) se extrajeron mediante el conocimiento previo y evaluación interna (Tabla 7). La gestión de riesgos (QRM) nos indicó los parámetros críticos del proceso (factores o pasos operativos del procedimiento analítico) como volumen de inyección, concentración radioactiva y volumen de portador. El diseño de experimentos (DoE) confirmó las variables críticas del método basado en la significación estadística; para la variable de respuesta Counts (cuentas) con $p < 0,05$, valor de R^2 de 99,49% y $_{adj}R^2$ de 99,35%, son volumen de inyección y concentración radioactiva y para Asimetría con $p < 0,05$, valor de R^2 de 96,35% y $_{adj}R^2$ de 92,70% son volumen de inyección y volumen de portador. Se establecieron los rangos óptimos apropiados para las variables del método. La región de diseño operable del método (MODR) basado en los factores y configuraciones del método establece el valor de configuración para la variable de inyección de 3 µL, concentración radioactiva de 10 mCi/mL y volumen de portador de 40 µL. La validación del método AQbD, basada en el conocimiento de DoE y MODR, confirmó estadísticamente su capacidad de diferenciación, ya que permite identificar sin interferencias las especies químicas generadas, incluyendo la banda de yoduro I^{131} con un Rf de 0,8 y la impureza radioquímica IO_3^- con un Rf de 0,6. Además, mostró una respuesta lineal en cinco niveles de concentración, de 6,0 a 22,0 mCi/mL, con un coeficiente de correlación de Pearson (r) de 0,998 y un coeficiente de determinación (r^2) de 0,997.

La precisión del método se evidenció con un RSD global de 0,624%, mientras que su robustez en distintas fases estacionarias presentó un RSD global de 0,101%. Asimismo, se verificó su capacidad para detectar bajas concentraciones de actividad radiactiva, con un límite de detección de 0,09 mCi/mL y un límite de cuantificación de 0,53 mCi/mL. Los parámetros evaluados estuvieron dentro del rango de conformidad, y la estabilidad

del método para el procesamiento de muestras se comprobó en intervalos de 0, 2 y 20 horas, obteniendo un RSD global de 0,362%.

Los parámetros de AQbD como ATP, CQA, gestión de riesgos, optimización y desarrollo de métodos con DoE, MODR, validación de métodos como selectividad, linealidad, precisión, robustez, límite de detección, límite de cuantificación, rango y estabilidad de la solución demostraron que el método es robusto y produce datos consistentes, confiables y de calidad durante todo el proceso analítico.

En todas las operaciones se verificó la conformidad de las pruebas a los criterios de aceptación en cada una de las etapas de AQbD. Se concluye la validez de nuestro método en las condiciones establecidas y es apta para su uso rutinario en control de calidad en el proceso de elaboración del ioduro de sodio I^{131}.

Tras la evaluación detallada de los resultados obtenidos en la implementación del enfoque Quality by Design (QbD) para la validación de los parámetros de proceso en la fabricación del radiofármaco ioduro de sodio I^{131} solución oral permitió comprender y establecer los siguientes elementos clave: el perfil de producto objetivo (QTTP), los atributos críticos de calidad (CQA), parámetros críticos de proceso (CPP), la evaluación de riesgos (QRM), validación de proceso QbD y monitoreo continuo. Las variables críticas de proceso y los atributos proceso críticos se extrajeron mediante el conocimiento previo y evaluación interna. La gestión de riesgos (QRM) vinculó los atributos del óxido de teluro y los parámetros del proceso de fabricación (factores o pasos operativos del proceso) con los CQA, permitiendo una evaluación integral de riesgos en todas las etapas del proceso. Para la etapas como la preparación del blanco: parámetros como el peso del dióxido de teluro, condiciones ambientales y hermeticidad de la cápsula; irradiación RP10: parámetros como flujo de neutrones, posición en el núcleo y tiempo de irradiación; recepción de dióxido de teluro: parámetros como apertura de la cápsula, acondicionamiento del dióxido de teluro y hermeticidad del sistema; fusión del dióxido de teluro: parámetros como presión de vacío, temperatura de fusión y tiempo de fusión; sublimación del I^{131}: parámetros como temperatura de sublimación, presión de vacío y tiempo de sublimación; recuperación del I^{131}: parámetros como presión de vacío y volumen; dilución del I^{131}: parámetros como volumen, homogeneidad y concentración y la etapa de envasado: parámetros como sellado y precintado, actividad de muestra y volumen de llenado. La evaluación de riesgos actuales del proceso determino que las

etapas de proceso: preparación del blanco, fusión del dióxido de teluro, sublimación del I^{131}, recuperación del I^{131}, dilución de bulk y envasado del I^{131}se encuentran controlados, el riesgo del impacto es bajo. Para la etapa de irradiación en reactor al ser un servicio, el riesgo del impacto es alto. Se establecieron los rangos óptimos apropiados para las variables del proceso basado en los factores y configuraciones del proceso. Se estableció el número de lotes de validación en base al nivel de riesgo residual global asociado a la validación del proceso como bajo, con tres lotes consecutivos a escala comercial. La validación fue desarrollada bajo el tipo de validación concurrente. La validación de los parámetros del proceso de fabricación QbD, utilizando el conocimiento del producto y del proceso, demostró que en los tres lotes realizados todos los parámetros de operación quedan validados. Los resultados estadísticos para la evaluación de PQR demostraron que los datos obtenidos son representativos de la población y siguen una distribución normal, con un valor P de 0,121. Los residuales cuentan con una distribución normal con un valor P de 0,322. La evaluación de no pertenencia a ningún dato anómalo por el método de Grubbs con un valor P de 0,405. La evaluación de la variabilidad del proceso mediante el método de Barlett indica que el proceso se mantiene constante, con un valor P de 0,423. El análisis de la variabilidad de los lotes con un valor de P de 0,061 indica que no existe una diferencia estadística entre los lotes evaluados en el proceso de validación. Con un nivel de confianza del 95% se puede asumir que los lotes son iguales. El análisis de varianza para la variabilidad de los lotes obtiene un valor P de 0,054 y de las partes un valor P de 0,228; por lo tanto, no existe diferencia estadística de los lotes evaluados. La variabilidad es constante, con un nivel de confianza del 95% se puede indicar que la variabilidad es similar en los lotes de validación evaluados. La evaluación del control de proceso de los lotes de validación, se determinó mediante los índices de capacidad del proceso, con un valor de índice de capacidad real de 2,33 y un índice de capacidad esperada de 2,15, por lo que indicamos que nuestro proceso es capaz y de calidad, con 0,00% defectos y un nivel sigma real de 7,0. Por último la evaluación de los límites de control se determinó mediante las gráficas de control, lo cual nos indica que no existe algún tipo de tendencia o patrón aleatorio o sistemática, por lo que el proceso está controlado y solamente es influenciado por la variación aleatoria propia del proceso. Ningún punto está fuera de los límites de control. Se verifica la estabilidad del proceso.

Los parámetros de QbD como QTTP, CQA, gestión de riesgos, optimización y desarrollo del proceso, validación de procesos como graficas de capacidad, gráficos de control de

proceso, pruebas estadísticas de distribución normal, tendencia central, análisis de varianza e índices de capacidad de proceso (Cp, CpK) demostraron que el proceso es estable y capaz produce datos consistentes, confiables y de calidad durante todo el proceso de fabricación.

En todas las operaciones se verificaron la conformidad de las pruebas a los criterios de aceptación en cada una de las etapas de QbD. Se concluye la validez del proceso de fabricación del radiofármaco ioduro de sodio I^{131} solución oral en las condiciones establecidas y es apta para su empleo en la producción, por cumplir las condiciones que aseguran la calidad y homogeneidad de los lotes de este producto. Por lo que se declara validado siempre que no existan cambios en el proceso que afecten esta condición.

CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES

1. El método analítico de pureza radioquímica (PQR) por TLC-Scanner para el radiofarmaco ioduro de sodio I^{131} solución oral, desarrollado bajo el enfoque de calidad por diseño (QbD), ha sido validado en las condiciones establecidas, es selectivo, lineal, preciso y robusto, con parámetros optimizados para su uso rutinario en control de calidad, garantizando su confiabilidad y adecuabilidad para su aplicación en la producción, siempre que no se introduzcan cambios que afecten su condición validada.

2. El proceso de fabricación del radiofármaco ioduro de sodio I^{131} solución oral, aplicado bajo el enfoque de calidad por diseño (QbD) ha demostrado ser estable, reproducible, repetible y capaz, quedando validado en las condiciones establecidas. Garantizando la calidad, seguridad y eficacia del producto final para su producción comercial, siempre que no se introduzcan cambios que afecten su condición validada.

3. Finalmente, la aplicación del enfoque de calidad por diseño (QbD) en la fabricación del radiofármaco ioduro de sodio I^{131} solución oral, representa una estrategia eficaz para garantizar la calidad, seguridad y eficacia del radiofármaco, siendo una herramienta clave para la mejora continua en la producción de productos radiofarmacéuticos.

CAPÍTULO VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castrejón Gallegos A. Implementación de herramientas de Lean Manufacturing en el área de Empaque de un laboratorio farmacéutico (Tesis para obtener el Título de Maestra en Ingeniería). México D.F.: Instituto Politécnico Nacional, Unidad Profesional Interdisciplinaria de Ingeniería y Ciencias Sociales y Administrativas; 2016.

2. Fu M. Lean management en la industria farmacéutica: el caso de BAYER AG en China (Tesis de Grado en Administración y Dirección de Empresas). China. Universidad de León. Facultad de Ciencias Económicas y Empresariales; 2016.

3. Carranza Hueita L. y Quispe Espíritu T. Gestión de riesgo en la línea de producción de polvos para suspensión oral a través de la aplicación de lean six sigma (Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutica). Lima. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica; 2015.

4. Rocha Saleme H. Aplicación del enfoque de calidad basada en el diseño (QbD) a la reformulación de tabletas masticables de acción local bucofaríngea (Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de: Magister en Ciencias Farmacéuticas). Bogotá. Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Ciencias. Departamento de Farmacia; 2013.

5. Garcia Aponte O. Desarrollo de una metodología basada en la gestión del conocimiento para la apropiación de la filosofía Quality by Design (QBD) en empresas del sector cosmético colombiano (Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de: Magister en Ingeniería Industrial). Bogotá. Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Ingeniería, Departamento de Ingeniería Industrial y Sistemas; 2016.

6. Weinberg S. Quality by design, in cost-contained regulatory compliance: for the pharmaceutical, biologics, and medical device industries. Hoboken, NJ: Wiley & Sons; 2011.

7. Haleem RM, Salem MY, Fatahallah FA, Abdelfattah, LE. Quality in the

pharmaceutical industry – A literature review. Saudi Pharmaceutical Journal, 2015; 23(5): 463–9.

8. Zabaleta Moreno A. Impacto en Resultados en la banca mundial de la aplicación de metodologías de Gestión por Procesos (Tesis Doctoral). Madrid. Universidad Autónoma de Madrid, Facultad de Ciencias Económicas y Empresariales; 2017.

9. Cruz Arencibia J, Taylor Delgado T, Morín Zorrilla J. Posibilidades del mercado de radiofármacos. Escenario Cubano. Nucleus; 2017; (62): 24–8.

10. Mercedes Tanaka E. Influencia del presupuesto por resultados en la Gestión Financiera Presupuestal del Ministerio de Salud (Tesis para optar el Grado Académico de Magíster en Economía con mención en Finanzas). Lima. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Ciencias Económicas; 2011.

11. Herrera A, León O. Diagnóstico y propuesta de aplicación de las buenas prácticas de elaboración de radiofármacos en Radio Farmacia TRACERLAB S.A.S. según Resolución 4245/2015 (Trabajo de grado para optar al Título de Químico Farmacéutico). Bogotá. Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales, Facultad de Ciencias de la Salud; 2017.

12. Mercado Vega C. Aplicación de la metodología DMAIC para mejorar la productividad del proceso de fabricación de pinturas en la empresa Perupaint SAC, Villa El Salvador – Lima, - 2017 (Tesis para obtener el Título Profesional de Ingeniero Industrial). Lima. Universidad Cesar Vallejo, Facultad de Ingeniería, Escuela Profesional de Ingeniería Industrial; 2017.

13. Mireles Salinas L, Estrada Orantes F. Aplicación de la metodología Lean Six Sigma para la mejora de procesos: caso de estudio en una línea de ensamble de bombas de gasolina. Universidad Autónoma de Ciudad Juárez. CULCyT. 2017; (63):71–87.

14. Busto Parra B. Diseño y análisis de nuevas estrategias de mejora en la gestión de proyectos industriales mediante el uso de herramientas TIC en entornos colaborativos y técnicas Lean Manufacturing (Tesis Doctoral). España.

Universidad de Oviedo. Programa de Doctorado: Diseño, Construcción y Fabricación en la Ingeniería; 2015.

15. Rozet E, Ziemons E, Marini RD, Boulanger B, Hubert P. Quality by design compliant analytical method validation. *Anal Chim Acta*. 2011 Nov;703(2):161–70.

16. Rozet E, Lebrun P, Michiels JF, Sondag P, Schender T, Boulanger B. Analytical procedure validation and the quality by design paradigm. Journal of Biopharmaceutical Statistics; 2014 Diciembre; 25(2):260-8.

17. International Conference on Harmonisation of Tecnhical Requeriments for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Quality Guidelines. [Internet]. 2009 [cited 2019 Nov 20]. Available from: https://database.ich.org/sites/default/files/Q8_R2_Guideline.pdf.

18. International Conference on Harmonisation of Tecnhical Requeriments for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Quality Guidelines. [Internet]. 2005 [cited 2019 Nov 20]. Available from: https://database.ich.org/sites/default/files/Q9_Guideline.pdf.

19. International Conference on Harmonisation of Tecnhical Requeriments for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Quality Guidelines. [Internet]. 2008 [cited 2019 Nov 20]. Available from: https://database.ich.org/sites/default/files/Q10_Guideline.pdf.

20. Domenech Berrozpe J. Discurso: La Calidad por el diseño en desarrollo y producción farmacéutica. Barcelona; 2016.

21. United States Pharmacopeia. USP 43 NF 38—Farmacopea de los Estados Unidos de América. Capítulo General <1225> Validación de procedimientos farmacopéicos. North Bethesda: United States Pharmacopeia; 2020.

22. International Council for Harmonisation (ICH). ICH harmonised guideline: Analytical Procedure Development Q14. Geneva, Switzerland: ICH; 2022.

23. International Council for Harmonisation (ICH). ICH harmonised guideline:

Validation of Analytical Procedures Q2 (R2). Geneva, Switzerland: ICH; 2022.

24. World Health Organization Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fifty-third report. WHO technical Report Series, N°. 1019; 2019. Annex 3.

25. ARCAL. Manual de protocolos de calidad de radiofármacos. ARCAL XV. Producción y control de calidad de radiofármacos. Organismo Internacional de Energía Atómica. Viena; 1999.

26. International Atomic Energy Agency. Quality Control in the Production of Radiopharmaceuticals. IAEA TECDOC SERIES. Viena; 2018.

27. Soriano B, Mendarte L, San Martín E. Agentes de diagnóstico y radiofarmacia. Farmacia Hospitalaria. 2002;758–9.

28. Chain Y, Illanes L. Radiofármacos en medicina nuclear. Fundamentos y aplicación clínica. Universidad Nacional de la Plata, Facultad de Ciencias Exactas; 2015.

29. United States Pharmacopeia. USP 43 NF 38—Farmacopea de los Estados Unidos de América; Monografía Oficial del Ioduro de Sodio ^{131}I solución. North Bethesda, MD; United States Pharmacopeia; 2020:2367–68.

30. Farmacopea de los Estados Unidos de América y Formulario Nacional USP 42 NF 37. Monografía USP. Yoduro de Sodio I 131, Solución. Versión en español; 2019:4692.

31. Montero de Espinosa Costa G. Control de calidad de generadores de molibdeno-99/Tecnecio-99m. (tesis doctoral). Madrid, Universidad Complutense de Madrid; 2002.

32. Gillings N, Todde S, Behe M, Decristoforo C, Elsinga P, Ferrari V, Hjelstuen O, Peitl PK, Koziorowski J, Laverman P, et al. EANM guideline on the validation of analytical methods for radiopharmaceuticals. EJNMMI Radiopharm. Chem. 2020; 5:7.

33. Moreau C, Hernández S. Aplicación seis sigma: mejora en el proceso de elección

de la ruta óptima y control del proceso. Madrid. España: EOI, Escuela de negocio; 2008.

34. Kung-Tien L, Jian-Hua Z, Lee-Chung M. y Chien-Hsin C. Quality by Design and Risk Assessment for Radiopharmaceutical Manufacturing and Clinical Imaging; 2012.

35. Lawrence XY. Pharmaceutical Quality by Desing: Product and Process Development, Understanding, and Control. Pharmaceutical Research. 2008;25(4).

36. Mambilina N. Validation of radiochemical purity analysis methods used in two tertiary public hospitals in South Africa (Tesis presentada en cumplimiento parcial de los requisitos para el grado de Maestría en Ciencias en Medicina Nuclear). Sudáfrica. Universidad Stellenbosch, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud; 2016.

37. Gundogdu E, Selin Demir E, Özgenç S, Yegen G, Aksu B. Applying Quality by Desing Principles in the Development and Preparation of a New Radiopharmaceutical: Technetium-99m-Imatinib Mesylate. ACS Omega, 2020;5: 5297-305.

38. Lange R, ter Heine R, van der Gronde T, Selles S, de Klerk JM, Bloemendal H, Hendrikse H. Applying quality by design principles to the small-scale preparation of the bone-targeting therapeutic radiopharmaceutical rhenium-188-HEDP. *Eur J Pharm Sci*. 2016;91:38–45.

39. Castillo Pérez M. Desarrollo de una formulación inyectable para la preparación del radiofármaco 68Ga-DOTA-Sargastrina (Tesis para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo). Toluca de Lerdo. Universidad Autónoma de México, Ciudad de México; 2015.

40. Raman NVVSS, Mallu UR, Bapatu HR. Analytical quality by design approach to test method development and validation in drug substance manufacturing. *J. Chem.* 2015:435129. doi:10.1155/2015/435129.

41. Peraman R, Bhadraya K, Padmanabha Reddy Y. Analytical quality by design: A

tool for regulatory flexibility and robust analytics. *Int. J. Anal. Chem*; 2015: 868727. doi:10.1155/2015/868727.

42. Alhakeem MA, Ghica MV, Pirvu CD, Anuta V, Popa L. Analytical quality by design with the lifecycle approach: A modern epitome for analytical method development. *Acta Marisiensis Ser Medica*; 2019;65: 37–44.

43. Priyanka P, Pande SF, Sayyad MJ, Chavan SR, Chaudhari R. Quality by design in analytical method development and validation. J. Environ Life Sci. 2017;2: 39–45.

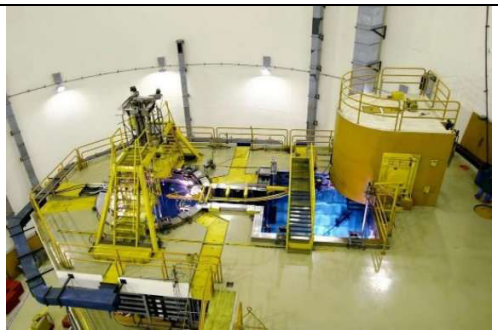
44. Ministerio de Salud. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Manual de buenas prácticas de manufactura de productos farmacéuticos. Lima; 2018.

45. Decreto Supremo N° 016-2011-SA. Reglamento para el registro, control y vigilancia sanitaria de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios. Lima; 2011.

CAPÍTULO VIII. ANEXOS

ANEXO 1. Relación de equipos de producción

Etapa	Nombre del equipo	Código
Preparación del blanco	Pantógrafo	 HM24PR
	Amoladora	 HM30PR
	Balanza	 BA24PR

	Mufla	 ES29AC
	Prensa hidráulica	 HM24PR
Irradiación en reactor	Reactor	 RP10

Fusión de TeO_2	Recinto de producción de I^{131}	 CQ23PR
Sublimación del I^{131}	Recinto de producción de I^{131}	 CQ23PR
Recuperación de I^{131}	Recinto de producción de I^{131}	 CQ23PR
Dilución de Bulk	Recinto de envasado de I^{131} Modelo: TALIA HOT CELL	 CQ23PR

Envasado de I^{131}	Recinto de envasado de I^{131} Modelo: TALIA HOT CELL		CQ40PR

ANEXO 2. Relación de equipos de control de calidad



TLC-Scanner SCAN-RAM



Espectrometría gamma monocanal



Activímetro



Cabina radiofarmacéutica

ANEXO 3. Certificado de análisis de óxido de teluro

MATERION
407 N. 13th Street, Milwaukee, WI 53233 USA
Phone: 414-289-9800 fax: 414-289-9805

Material Certificate

Item Number:	123596
Description:	TELLURIUM OXIDE TeO_2 Typically 99.99% pure -100 mesh
Lot Number:	101748478A

SPECIFIC ANALYSIS OR PROPERTY

Test For	Found	Theoretical
Te	80.51 %	79.95 %

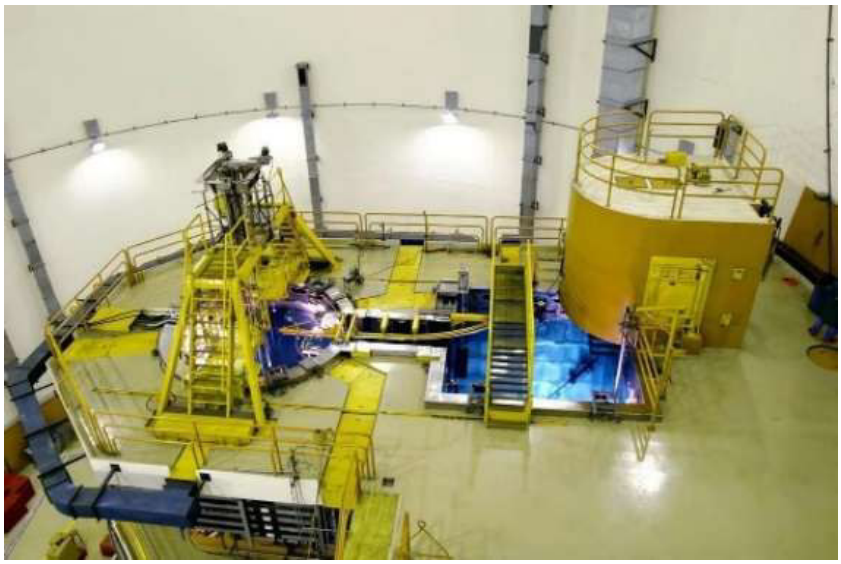
PURITY ANALYSIS (ppm wt)

Element	Result
Ag	<1
Al	<1
As	<1
Au	<1
B	<1
Ba	<1
Be	<1
Bi	<1
Ca	<1
Cd	<1
Co	<1
Cr	<1
Cs	<1
Cu	<1
Fe	1
Ga	<1
Ge	<1
Hf	11
In	<1
Ir	<1
K	<1
Mg	<1
Mn	<1
Mo	3
Na	<1
Nb	<1
Ni	<1
Os	<1
P	<2
Pb	<1
Pt	<1
Rb	<1

This transaction is entered into with Materion Advanced Chemicals, 407 N. 13th Street, Milwaukee, WI 53233

Page 1 of 2

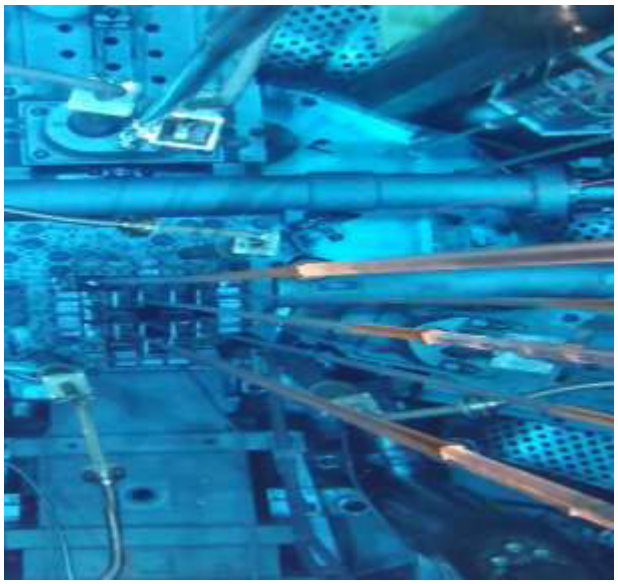
ANEXO 4. Proceso de irradiación en reactor RP10



Reactor RP10



Ingreso del can al reactor



Ingreso del can al núcleo del reactor RP10

ANEXO 4. Proceso de fabricación



Ingreso al corredor caliente



Traslado del can irradiado a la PPRR



Fabricación de I^{131}



Fabricación de I^{131}