

"2021, Año de la Independencia"

COMENTARIOS

Con fundamento en el numeral 6.3.3.1 de la Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2020, se publica el presente proyecto a efecto de que los interesados, a partir del 1º de noviembre y hasta el 31 de diciembre de 2021, lo analicen, evalúen y envíen sus observaciones o comentarios en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante la CPFEUM, sito en Río Rhin número 57, colonia Cuauhtémoc, código postal 06500, Ciudad de México.

Correo electrónico: consultas@farmacopea.org.mx.

DATOS DEL PROMOVENTE

Nombre: _____
Institución o empresa: _____
Teléfono: _____

Cargo: _____
Dirección: _____
Correo electrónico: _____

MONOGRAFÍA NUEVA

Dice	Debe decir	Justificación*
MGA-DM 0471. ESPECTROSCOPIA GAMMA		
El presente MGA tiene por objeto describir las metodologías convencionales de la espectroscopia gamma utilizadas como prueba de identidad de los radionúclidos presentes en una preparación radiofarmacéutica.		
PRINCIPIO DE FUNCIONAMIENTO.		
La radiación gamma es radiación electromagnética que se produce por la desexcitación de núcleos durante la desintegración radioactiva. La energía de la radiación gamma que se emiten a partir de un proceso de desintegración radioactiva es siempre la misma por lo que, al igual que la vida media, es una característica única que permite la identificación del radionúclido emisor. Existen otros procesos subatómicos como la aniquilación de un par positrón-electrón en los que también se emite radiación gamma, en este caso particular se emiten dos		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
fotones colineales con una energía característica de 511 keV, mediante los cuales se pueden identificar a los radionúclidos emisores de positrones.		
La radiación gamma interacciona con la materia según tres procesos bien conocidos dependiendo de su energía (efecto fotoeléctrico, efecto Compton y producción de pares), y en cualquiera de los tres procesos se producen electrones rápidos que son la base para el funcionamiento de los detectores de radiación.		
La espectroscopia gamma es la técnica analítica que nos permite obtener el espectro de las diferentes energías de radiación gamma emitidas de manera característica por los radionúclidos, lo que permite la identificación del (los) radionúclido(s) contenidos en una muestra radioactiva.		
La respuesta del detector al interactuar con la radiación gamma es directamente proporcional a la energía depositada en el volumen sensible del detector, lo que permite la identificación del radionúclido presente mediante el análisis de su espectro de energías.		
<p>DESCRIPCIÓN DEL APARATO (EQUIPO)</p> <p>Un espectrómetro es un sistema de medida diseñado para identificar los radionúclidos emisores gamma y determinar su concentración radiactiva, a través de la obtención de un histograma de las energías (espectro) de dichas emisiones y de la cuantificación de los impulsos durante el tiempo de medida. Los espectrómetros están conformados por los elementos mostrados en la <i>Figura 1</i> que además del</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>detector incluye una fuente de alta tensión, un preamplificador y amplificador, un convertidor analógico digital, un analizador multicanal y una computadora para desplegar el espectro.</p>		
<p>— — — — — Detector de centelleo Detector de semiconductor</p>		
<p>Figura 1. Equipos de Espectroscopia Gamma con detector de centelleo sólido (arriba) o detector semiconductor (abajo) (no implica diseño).</p>		

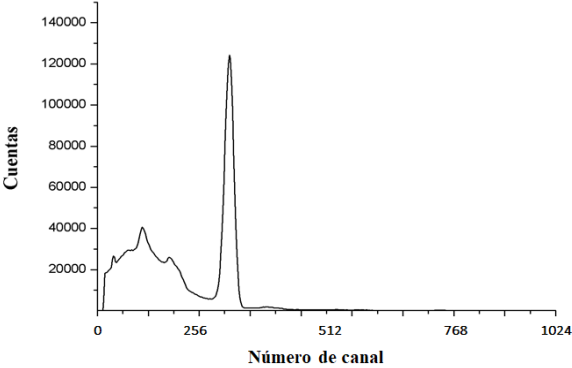
"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>El detector es el elemento al cual es directamente expuesto el material (las soluciones, cápsulas o suspensiones radiofarmacéuticas) los más comúnmente utilizados para el análisis espectral de la radiación gamma son los detectores de centelleo, por lo general yoduro de sodio activado con talio [NaI(Tl)], y los detectores semiconductores, siendo los más comunes un detector de germanio-litio (Ge-Li) o un detector de germanio de alta pureza (HPGe).</p>		
<p>En los detectores de centelleo sólido, la interacción de la radiación gamma con el material centellador origina la absorción de energía de la radiación incidente (excitación de átomos), la cual es reemitida (desexcitación de átomos) en forma de fotones de luz con longitudes de onda cercanas al espectro visible. Los fotones de luz son captados por un fotomultiplicador que transforma los pulsos de luz en pulsos eléctricos, los cuales, una vez amplificados, son clasificados por un analizador multicanal según su amplitud o altura de pulso, la cual es proporcional a la energía de la radiación incidente.</p>		
<p>Los detectores de semiconductores son sólidos cristalinos, algunos con pequeñas cantidades de materiales llamados dopantes, que permiten el control de la conducción eléctrica. Cuando la radiación gamma interacciona con el material semiconductor, algunos electrones pueden absorber la energía necesaria para saltar a la banda de conducción dejando el correspondiente hueco en la banda de valencia, creando un par electrón-hueco, donde los electrones libres de la banda de</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>conducción fluyen en una dirección y los electrones en la banda de valencia, que saltan a los huecos próximos de las vacantes, en otra dirección, originando una corriente de huecos. El número final de electrones recogidos pueden crear un pulso electrónico cuya amplitud es proporcional a la energía de la radiación incidente, la cual es clasificada por un analizador multicanal.</p>		
<p>A los pulsos de tensión de un cierto voltaje (por ejemplo, entre 0 y 8 V) se les asigna proporcionalmente un número entero (por ejemplo, entre 0 y 1023), que corresponde al número de canal. La pantalla de la computadora muestra estas medidas como el número de fotones observados en función del número de canal, que es lo que conocemos como espectro, véase la <i>Figura 2</i>.</p>		
<p>La forma del espectro-gamma depende de la forma y tamaño del detector, del tipo de materiales usados para blindaje y de las características de procesamiento electrónico del sistema de espectroscopia. En particular, los espectros medidos en detectores de NaI(Tl) tipo pozo, pueden mostrar picos cuya energía es superior a la energía de los fotones de las fuentes. Estos picos son el producto de la suma de la energía de los fotones principales y se les llama pico suma. Estos picos no corresponden a rayos gamma reales; su presencia se debe a que los fotones reales son detectados en forma simultánea y la energía que depositan en el cristal centellador se contabiliza como un solo evento. Es necesario también considerar durante la</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>interpretación de los espectros, la posible presencia de rayos X de baja energía o bien picos de radiación Compton, producto de la interacción de la radiación gamma cuando la muestra se mide utilizando blindajes. Es importante mencionar que para la identificación plena de los emisores de positrones que no emiten rayos gamma adicionales a los de aniquilación es necesario realizar la medición de su vida media.</p>		
 <p><i>Figura 2.</i> Espectro gamma típico de un emisor de positrones obtenido en un detector de NaI(Tl).</p>		
<p>Ventajas y desventajas de los detectores</p>		
<p>Cada uno de estos detectores tiene ventajas y desventajas, a grandes rasgos se puede decir que los detectores semiconductores tienen una mejor resolución de energía que los detectores NaI(Tl), y por lo tanto tienen mayor capacidad de resolver radiación gamma con una diferencia de pocos keV, en contraste con decenas de keV requeridos para un detector NaI(Tl), por lo que idealmente se prefieren</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>los detectores semiconductores para espectroscopia gamma. Sin embargo este tipo de detectores son costosos y requieren enfriamiento, normalmente con nitrógeno líquido, por lo que no es común encontrarlos en laboratorios de radiofarmacia, a diferencia de los detectores de NaI(Tl) que son más accesibles en costo, operación más sencilla, y a pesar de no tener una alta resolución energética, son normalmente adecuados para propósitos de espectroscopia gamma en el área de radiofarmacia. Por otra parte, la eficiencia de detección de los detectores NaI(Tl) es mayor comparada a la de los detectores semiconductores.</p>		
<p>Calibración del detector</p>		
<p>Las aplicaciones de la espectroscopia gamma más útiles en las ciencias radiofarmacéuticas son la identificación radionuclídica y la identificación de impurezas radionuclídicas. La primera se refiere a la identificación del radionúclido esperado en una preparación radiofarmacéutica, mientras que la segunda a la identificación de radionúclidos diferentes al esperado.</p>		
<p>Para poder llevar a cabo estas pruebas adecuadamente es necesario que el detector este calibrado en energía usando fuentes estándares de calibración con trazabilidad a un Centro Nacional de Metrología. La <i>Tabla 1</i> enlista algunas fuentes radiactivas típicas usadas en la calibración y verificación de energía de sistemas de espectroscopia gamma, y sus emisiones gamma más importantes.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*																								
<p><i>Tabla 1. Ejemplos de fuentes estándares usadas en la calibración y verificación de energía de sistemas de espectroscopia gamma.</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Radionúclido</th> <th>Vida media (años)</th> <th>Emisiones gamma en keV (fotones por decaimiento)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>²²Na</td> <td>2.6</td> <td>511 (1.79), 1274 (0.999)</td> </tr> <tr> <td>⁵⁷Co</td> <td>0.744</td> <td>122.0 (0.856), 136.4 (0.106)</td> </tr> <tr> <td>⁶⁰Co</td> <td>5.28</td> <td>1173 (0.998), 1332 (0.999)</td> </tr> <tr> <td>¹³³Ba</td> <td>10.55</td> <td>80.99 (0.329), 276.3 (0.072), 302.8 (0.183), 356.0 (0.620)</td> </tr> <tr> <td>¹³⁷Cs</td> <td>30.08</td> <td>661.6 (0.851)</td> </tr> <tr> <td>¹⁵²Eu</td> <td>13.517</td> <td>121.7 (0.285), 244.6 (0.0754), 344.2 (0.265), 443.9 (0.0282), 778.9 (0.129), 867.3 (0.0422), 964.0 (0.145), 1085 (0.101), 1112 (0.136), 1408 (0.2085)</td> </tr> <tr> <td>²⁴¹Am</td> <td>432.6</td> <td>59.5 (0.359)</td> </tr> </tbody> </table>	Radionúclido	Vida media (años)	Emisiones gamma en keV (fotones por decaimiento)	²² Na	2.6	511 (1.79), 1274 (0.999)	⁵⁷ Co	0.744	122.0 (0.856), 136.4 (0.106)	⁶⁰ Co	5.28	1173 (0.998), 1332 (0.999)	¹³³ Ba	10.55	80.99 (0.329), 276.3 (0.072), 302.8 (0.183), 356.0 (0.620)	¹³⁷ Cs	30.08	661.6 (0.851)	¹⁵² Eu	13.517	121.7 (0.285), 244.6 (0.0754), 344.2 (0.265), 443.9 (0.0282), 778.9 (0.129), 867.3 (0.0422), 964.0 (0.145), 1085 (0.101), 1112 (0.136), 1408 (0.2085)	²⁴¹ Am	432.6	59.5 (0.359)		
Radionúclido	Vida media (años)	Emisiones gamma en keV (fotones por decaimiento)																								
²² Na	2.6	511 (1.79), 1274 (0.999)																								
⁵⁷ Co	0.744	122.0 (0.856), 136.4 (0.106)																								
⁶⁰ Co	5.28	1173 (0.998), 1332 (0.999)																								
¹³³ Ba	10.55	80.99 (0.329), 276.3 (0.072), 302.8 (0.183), 356.0 (0.620)																								
¹³⁷ Cs	30.08	661.6 (0.851)																								
¹⁵² Eu	13.517	121.7 (0.285), 244.6 (0.0754), 344.2 (0.265), 443.9 (0.0282), 778.9 (0.129), 867.3 (0.0422), 964.0 (0.145), 1085 (0.101), 1112 (0.136), 1408 (0.2085)																								
²⁴¹ Am	432.6	59.5 (0.359)																								
<p>Los espectros obtenidos tanto con los detectores de centelleo sólido como con los detectores semiconductores son histogramas de amplitud de pulso proporcionados por el analizador multicanal, cuyas unidades son "número de cuentas" frente a "canales" y, por tanto, se deben correlacionar los "canales" con las energías para la correcta</p>																										

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>caracterización de las muestras. Esta calibración, denominada calibración en energía, cuyo objetivo es obtener la relación entre el número de canal y la energía de emisión, con el fin de asignar a los diferentes fotopicos de un espectro la energía correspondiente que permita la identificación de los radionúclidos que los emiten.</p>		
<p>Esta calibración se efectúa con una serie de medidas utilizando fuentes estándares de calibración que emiten radiación gamma de energía bien definida. Una vez conocidos los números de canal correspondientes a los fotopicos del espectro se procede a establecer su correlación. La relación existente entre el número de canal y las energías de emisión es en general lineal, que puede ser representada a través de una función lineal de la forma:</p>		
<p style="text-align: center;">$E(x) = a + b \times C$</p> <p>Donde: E = energía del canal C = número de canal y a, b = parámetros que se deben ajustar para obtener la recta de calibración</p>		
<p>Una vez conocida esa relación el detector queda calibrado en energía. Dada la relación lineal que guarda el número de canal y la energía, basta que se calibren algunas energías para obtener una calibración aceptable, sin embargo entre mayor sea el número de fotopicos usados (por ejemplo, los emitidos por una fuente de ^{152}Eu) mayor precisión tendrá la calibración en energía.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
MÉTODO PARA CONFIRMACIÓN DE IDENTIDAD DE UN RADIONÚCLIDO		
Preparación de la muestra		
<p>Las muestras de preparaciones radiofarmacéuticas a analizar no requieren de una preparación más allá de que contenga una actividad adecuada para ser detectada eficientemente. Normalmente los detectores utilizados en espectroscopia gamma son muy sensibles por lo que basta que la muestra contenga unos cuantos kilobequeres (kBq) para ser eficientemente detectada, sin que la medición se vea afectada por el tiempo muerto del detector, efecto que tiene un mayor impacto cuando se pretende cuantificar.</p>		
<p>La muestra de prueba se prepara de manera tal que se eviten pérdidas durante la manipulación. Las preparaciones radiofarmacéuticas son normalmente líquidas por lo que la muestra se mantiene en un envase cerrado y corresponde generalmente a una alícuota de la preparación radiofarmacéutica a analizar, que puede usarse directamente o diluirse, para obtener una actividad suficiente que permita su medición durante el periodo de prueba, sin que se dispare el tiempo muerto del detector durante el tiempo de conteo. De ser necesario, se pueden aplicar correcciones por pérdidas de tiempo muerto.</p>		
Procedimiento		
<p>Antes de realizar cualquier medición, la calibración en energía del sistema de espectroscopia gamma debe ser verificada utilizando fuentes estándares, por ejemplo de ²²Na y ¹³⁷Cs.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Adquirir un espectro del fondo (sin fuente) que se debe restar de la medición adquirida de la muestra a analizar. La radiación de fondo debe ser estable, en especial cuando se requiere tiempos largos de conteo.</p>		
<p>Adquirir un espectro de emisión gamma de la muestra a analizar, idealmente colocar la muestra en la misma geometría que se midió la fuente estándar de calibración. El tiempo de conteo debe ser suficiente para obtener una buena estadística de las cuentas registradas. Se recomienda que la altura del (los) fotopico(s) a analizar sea como mínimo de 10 mil cuentas o que la desviación estándar de las cuentas netas bajo el área de la(s) curva(s) del (los) fotopico(s) sea menor al 5 %.</p>		
<p>Interpretación. El (los) fotopico(s) del espectro de emisión gamma corresponde(n), tanto en energía como intensidad de emisión relativa con el radionúclido esperado en la muestra de la preparación radiofarmacéutica analizada. En el caso de radionúclidos emisores de positrones que no emiten ninguna radiación gamma adicional, el espectro gamma solo confirma que es un emisor de positrones (presencia de un fotopico de 511 MeV).</p>		

*Para una mejor comprensión de su solicitud adjunte bibliografía u otros documentos que sustenten sus comentarios.