

FARMACOPEA MERCOSUR: PREPARACIONES RADIOFARMACÉUTICAS

VISTO: El Tratado de Asunción, el Protocolo de Ouro Preto y las Resoluciones N° 31/11 y 22/14 del Grupo Mercado Común.

CONSIDERANDO:

Que la Farmacopea MERCOSUR tiene como objetivo establecer los requisitos mínimos de calidad y seguridad de los insumos para la salud, especialmente de los medicamentos, apoyando las acciones de reglamentación sanitaria y promoviendo el desarrollo técnico, científico y tecnológico regional.

Que las especificaciones farmacopeicas establecen, por medio de monografías, requisitos mínimos para el control de seguridad y calidad de los insumos, especialidades farmacéuticas, plantas medicinales y derivados producidos o utilizados en los Estados Partes.

Que las especificaciones farmacopeicas son utilizadas como parámetro para las acciones de vigilancia sanitaria, incluyendo el registro de medicamentos, inspecciones y análisis de laboratorio.

Que la Farmacopea MERCOSUR y la producción de patrones propios de calidad favorecen al desarrollo científico y tecnológico de los Estados Partes, contribuyendo a la disminución de la dependencia de proveedores extranjeros y promoviendo a la industria regional.

Que la Farmacopea MERCOSUR debe ser primordialmente sanitaria, con énfasis en la salud pública, y presentar una metodología analítica accesible a los Estados Partes, buscando su reconocimiento y respetabilidad internacional.

Que el diálogo regulatorio y la integración entre los Estados Partes promueven el acceso de la población a medicamentos con mayor calidad y seguridad.

Que el Acuerdo N° 08/11 de la Reunión de Ministros de Salud del MERCOSUR constituye un marco de referencia para la Farmacopea MERCOSUR.

**EL GRUPO MERCADO COMÚN
RESUELVE:**

Art. 1 - Aprobar, en el marco de lo establecido en la Resolución GMC N° 22/14, la monografía "Farmacopea MERCOSUR: Preparaciones Radiofarmacéuticas", que consta como Anexo y forma parte de la presente Resolución.

Art. 2 - Los Estados Partes indicarán en el ámbito del SGT N° 11 los organismos nacionales competentes para la implementación de la presente Resolución.

Art. 3 - Esta Resolución deberá ser incorporada al ordenamiento jurídico de los Estados Partes antes de...

XLV SGT N° 11 - Montevideo, 14/IV/16.

ANEXO

PREPARACIONES RADIOFARMACÉUTICAS

Los conceptos generales del presente capítulo serán de aplicación a las monografías sobre Preparaciones Radiofarmaceuticas incluidas en esta Farmacopea.

A los fines pertinentes la manipulación y el empleo de preparaciones radiofarmacéuticas deben ajustarse a todas las normas, regulaciones, disposiciones nacionales y/o internacionales vigentes en materia de radioprotección emanadas de la Autoridad Nuclear competente y de la Autoridad Sanitaria jurisdiccional de acuerdo a su competencia.

DEFINICIONES

Preparación Radiofarmacéutica (Radiofarmaco)

- Es todo producto farmacéutico que, una vez terminado y listo para ser empleado, contiene uno o más nucleidos radiactivos (radioisótopos), incluidos con un propósito médico.

Generador de radionucleidos

- Cualquier sistema que incorpora un radionucleido madre fijado a una matriz apropiada, a partir del cual se produce un radionucleido hija, la que se eluye o separa de la madre por cualquier método apropiado.

La hija será empleada en una preparación radiofarmacéutica.

Juego de reactivos (kit) para preparaciones radiofarmacéuticas

- Es todo producto farmacéutico para ser reconstituido y/o combinado con radionucleidos en la preparación radiofarmacéutica final. El procedimiento para combinar el radionucleido con el juego de reactivos se denomina marcación radiactiva. Estos productos estarán sujetos a las normas generales establecidas para medicamentos y en particular, cuando sea pertinente, a las previstas para medicamentos inyectables. La calidad de estos productos se debe establecer teniendo en cuenta los criterios de pureza especificados en este capítulo y en las monografías correspondientes.

Pureza radionucleídica

- Es la fracción porcentual de radiactividad del radionucleido declarado de una preparación radiofarmaceutica en relación a su radiactividad total. Las impurezas radionucleídicas relevantes se indican con sus límites, cuando son previsibles, en las monografías correspondientes.

Pureza radioquímica

- Es la fracción porcentual de radiactividad del radionucleido declarado que está presente en la preparación radiofarmacéutica en la forma química declarada en relación a la radiactividad total de ese radionucleido. Las impurezas radioquímicas relevantes se indican con sus límites, cuando son previsibles, en las monografías correspondientes.

Pureza química

- Es la fracción porcentual de la masa de sustancia bajo la forma química indicada respecto a la masa total de materia contenida en la fuente, exceptuando los excipientes y disolventes eventuales.

Biodistribución o Distribución biológica

- A los efectos de este capítulo se entiende por Biodistribución como la fracción de la actividad administrada que se localiza en los diferentes tejidos, órganos o sistemas del organismo.

Portador isotópico

- Se refiere a un isótopo estable del mismo elemento que el radionucleido correspondiente a la preparación radiofarmacéutica, presente o agregado a la preparación radiactiva en la misma forma química que se encuentra el radionucleido.

Actividad (A)

- Número de núcleos radiactivos que se desintegra en la unidad de tiempo.

La unidad de actividad en el Sistema Internacional es el Becquerel (Bq) que corresponde a un núcleo desintegrado por segundo.

Actividad específica

- Es la radiactividad de un radionucleido por unidad de masa del elemento o de la forma química de la que forma parte. Se expresa en actividad por gramo o mol del elemento o compuesto.

Concentración de actividad

- Es la radiactividad de un radionucleido por unidad de volumen de la preparación radiactiva.

Radiactividad total

- Es la radiactividad del radionucleido expresado en la preparación radiofarmacéutica.

Autorradiolisis

- Es el proceso de descomposición de las moléculas de un sistema como consecuencia de la interacción directa o indirecta de las partículas y/o radiaciones emitidas por un nucleido radiactivo. Su importancia depende del tiempo y de la concentración de actividad.

Fuente radiactiva

- Material radiactivo empleado por su propiedad de emitir radiaciones ionizantes.

Fuente sellada

- Fuente radiactiva preparada para ser empleada de tal manera que la sustancia radiactiva no se encuentre en contacto directo con el medio ambiente. Está constituida por material radiactivo firmemente incorporado a materiales sólidos e inactivos o contenido en un envase sellado con resistencia suficiente para prevenir cualquier dispersión del material radiactivo y cualquier posibilidad de contaminación, en las condiciones normales de empleo.

Fuente no sellada

- Fuente radiactiva prevista para ser empleada de tal manera que la sustancia radiactiva se encuentre en contacto directo con el medio ambiente. En una fuente no sellada, el material radiactivo es directamente accesible.

Generalmente, se admite que pueda ser sometida a manipulaciones físicas o químicas, durante el transcurso de las cuales puede ser transferida de un envase a otro. Las preparaciones radiofarmacéuticas entran dentro de esta categoría.

Fecha de elaboración

- La fecha y hora en la que ha finalizado el ciclo productivo de la preparación radiofarmacéutica.

Período de validez

- Es el tiempo durante el cual las especificaciones descriptas en la monografía se mantienen. La fecha y, si es requerida, la hora deben estar claramente especificadas.

Fecha de ensayo

- Fecha y, si es requerida, la hora en la que es efectivamente realizado el ensayo de radioactividad.

Fecha de calibración

- Fecha y hora en la que se calcula la radioactividad del producto para conveniencia del usuario.

MEDICIÓN DE RADIATIVIDAD

Uno de los objetivos del control de la calidad de las preparaciones radiofarmacéuticas consiste en determinar su actividad y controlar su pureza. Con tal objeto se emplean distintos instrumentos cuyo funcionamiento se basa en la interacción de las partículas o radiaciones con los mismos produciendo fenómenos que permiten medir la cantidad y eventualmente la energía de las partículas y radiaciones detectadas. En los detectores se puede emplear la ionización de gases, la formación de pares electrón-vacante positiva en semiconductores, combinación de semiconductores o el fenómeno de centelleo tanto en sólidos como en líquidos. Cada uno de estos detectores tiene sus aplicaciones y posibilidades que deben ser conocidas por el profesional que los emplea. En todos los casos, como resultado de la interacción entre la partícula o radiación con el detector se producirán cargas que pueden hacerse evidentes registrando la actividad mediante pulsos (caídas de tensión sumamente breves) o mediante una diferencia de potencial a la salida del detector.

Una u otra forma de registro depende del producto, de la resistencia, R , y de la capacidad, C , acoplada al detector. Cuando el producto RC , denominado constante de tiempo, es menor que el tiempo transcurrido entre la llegada de una partícula o radiación y la próxima, tendremos un circuito diferenciador y se obtiene un pulso por cada partícula o radiación detectada. La magnitud de la caída de tensión de dicho pulso se denomina altura de pulso y es directamente proporcional a la energía de la partícula o radiación detectada. Es la forma más frecuente de detectar actividades y se emplea cuando la actividad de la muestra es constante durante el tiempo de medición. Cuando este no es el caso, se aumenta el valor de RC de forma tal de no detectar cada pulso separadamente sino en forma acumulada. Tendremos entonces un circuito integrador, en el que a la salida del detector se genera una diferencia de potencial que es proporcional al número de pulsos por segundo y a la actividad de la muestra. En el caso particular de las cámaras de ionización es posible registrar directamente la intensidad de corriente que circula a través de ella, valor que, una vez llegado a saturación, es proporcional a la actividad de la muestra radiactiva. La pendiente inicial de la curva de intensidad en función de tiempo, $[(di/dt)_{t=0}]$, también es proporcional a dicha actividad.

Independientemente del método de su determinación, el número de pulsos por segundo será proporcional a la actividad. El factor de proporcionalidad es la eficiencia de medición del detector, E , que se expresa en pulsos o cuentas por desintegración.

La eficiencia de medición está determinada esencialmente por la eficiencia intrínseca (la fracción detectada por partícula que entra al volumen sensible del detector), la geometría (la fracción de partículas emitidas que llega al detector), el factor de corrección por el tiempo muerto del detector, el factor de corrección por retrodispersión, el factor de corrección por autoabsorción y autodispersión en la muestra. El tiempo muerto de un detector está relacionado con el tiempo que debe transcurrir luego de la detección de un pulso para que el detector pueda volver a

detectar otro pulso. Si durante este tiempo muerto, τ , entra una partícula o radiación al detector este no la detectará. En este caso se produce una pérdida por coincidencia. Cuanto mayor es τ , más importantes serán las pérdidas por coincidencia. Si se simboliza como n al número de pulsos por segundo corregidos por errores de coincidencia y como m al número de pulsos observado, se verifica que $t = [(1/m) - (1/n)]$. Si se prepara una serie de muestras de actividad creciente es posible determinar experimentalmente el tiempo muerto.

Una vez conocido éste, la corrección de la actividad medida observada se realiza con la ecuación siguiente:

$$n = m / (1 - m\tau)$$

La retrodispersión se define como el reenfoque de una partícula o radiación emitida en una dirección que teóricamente no debiera ser detectada a una dirección en la que es detectada. En el caso de las partículas beta este reenfoque se realiza por choque con los electrones de los átomos que componen el soporte de la muestra radioactiva. En el caso de los fotones gamma la retrodispersión de fotones se debe a que generalmente el fotón proveniente del efecto Compton tiene una distribución angular de 180° , o sea es enfocado hacia la fuente emisora de fotones. La autoabsorción y autodispersión se refieren respectivamente a los fenómenos en función de los cuales una partícula o una radiación emitida en una fuente sólida o líquida es absorbida o dispersada por ésta.

Esta somera descripción de los factores que influyen en el número de pulsos registrados por segundo, demuestra que el cálculo teórico de la eficiencia es prácticamente imposible por lo que en general se la determina con Patrones de referencia debidamente certificados. En todos los casos, cuando se determina el número de pulsos totales por segundo de una muestra radioactiva debe restársele el número de pulsos por segundo sin la muestra, denominado fondo. Esta diferencia será el número de pulsos neto por segundo. A los efectos de definir las condiciones óptimas de medición, conviene tener en cuenta, además de la eficiencia, un parámetro denominado cifra de mérito, que se define como E^2/fondo , en donde E representa la energía.

Las determinaciones de radioactividad varían estadísticamente debido fundamentalmente a la naturaleza aleatoria intrínseca del fenómeno radioactivo. La estadística que sigue la desintegración radioactiva es Binomial, que se aproxima a la de Poisson cuando la probabilidad es muy baja, tal como sucede en las desintegraciones radioactivas. En este caso, la desviación estándar de cada medición es igual a la raíz cuadrada del número de pulsos acumulados. Toda determinación de radioactividad deberá estar acompañada por la clara expresión del error de la determinación, dado por el valor medio \pm dos desviaciones estándar. La determinación repetida del número de pulsos por segundo de una muestra radioactiva dará valores acordes con una distribución normal. Las desviaciones de estos valores de una distribución normal se pueden determinar mediante la prueba del "chi" cuadrado (χ^2), que se emplea frecuentemente para comprobar el funcionamiento correcto de los equipos de detección de radioactividad.

Cámara de ionización - Es un aparato basado en la ionización de gases al que se le aplica un campo eléctrico moderado a los fines de colectar, en los electrodos correspondientes los electrones y los iones positivos formados en el fenómeno de ionización. La intensidad de corriente por unidad de actividad es una constante conocida como factor de calibración que es característica para cada radionucleido en una cámara de ionización dada. Dicho factor viene determinado por el fabricante

y una cámara calibrada en estas condiciones, conocida con el nombre de activímetro, puede emplearse para una determinación aproximada de la actividad de un determinado radionucleido. Todo activímetro debe estar calibrado y certificado por la Autoridad Nuclear competente con la periodicidad que ésta determine.

La actividad de cada preparación radiofarmacéutica debe ser determinada por el usuario antes de su administración al paciente, razón por la cual todo centro de medicina nuclear debe contar con un activímetro debidamente certificado y controlado con la periodicidad que la Autoridad Nuclear competente determine.

Contadores proporcionales - Son detectores basados en la ionización de gases, cuyo campo eléctrico es mayor que el de la cámara de ionización. Su aplicación rutinaria prácticamente está restringida a los radiocromatógrafos mono y bidimensionales. Estos son instrumentos que permiten la detección y ubicación de una o más zonas radioactivas en un radiocromatograma y además generalmente disponen de un integrador de áreas para determinar la actividad correspondiente a cada zona. Los contadores proporcionales requieren la renovación permanente del gas, que debe secarse previamente y que se ioniza cuando entra una partícula en el volumen sensible del detector, por lo cual se los suele denominar también contador de flujo.

Contador Geiger Muller - Detector cuyo funcionamiento también se basa en la ionización de gases, pero a diferencia de la cámara de ionización y de los contadores proporcionales, en estos detectores el campo eléctrico es tan alto que se produce la ionización de todo el gas contenido en el tubo detector, por lo que la altura del pulso primario será mayor pero será imposible determinar la naturaleza y energía de las partículas o radiaciones detectadas.

Es un detector pequeño, generalmente portátil y que funciona con pilas. El registro de la actividad se realiza en forma auditiva y/o con un instrumento indicador analógico. Se emplea como monitor, es decir que, permite detectar cualitativamente la presencia de material radioactivo en un lugar determinado. Todo laboratorio que emplea material radioactivo debe contar por lo menos con un monitor para realizar este control.

Detector de centelleo sólido de NaI(Tl)- Espectrometría gamma - Es un detector apto para determinar la actividad de radionucleidos que emiten fotones gamma y/o X con buena eficiencia, permitiendo además estimar la energía de dichos fotones con regular precisión. El detector generalmente es un cristal de NaI activado con Talio para acelerar la desexcitación de los electrones del cristal y disminuir así la duración de los pulsos [NaI(Tl)]. En la práctica los fotones gamma emitidos por radionucleidos empleados en preparaciones radiofarmacéuticas generalmente interactúan por efecto fotoeléctrico y Compton. En el primer efecto, el fotón entrega toda su energía a un electrón orbital, arrancándolo de su órbita. Este electrón a su vez excita a los electrones del cristal de centelleo, los que al desexcitarse emiten fotones visibles o del ultravioleta cercano, que inciden en el fotocátodo de un fotomultiplicador que amplifica el electrón primario producido en el fotocátodo. Una vez amplificado el pulso, su altura es proporcional a la energía del fotón gamma incidente. El factor de proporcionalidad depende únicamente de las condiciones electrónicas del espectrómetro y, en condiciones apropiadas, se mantiene constante en función del tiempo. Por lo tanto, la forma del espectro de altura de pulsos y la eficiencia de detección deben mantenerse constantes en función del tiempo. La proporcionalidad entre la altura del pulso debido al efecto fotoeléctrico y la energía del fotón debe controlarse mediante la calibración de energías, realizando un gráfico de la energía

de los fotones gamma determinados en función de la base del discriminador en la que se observa la máxima actividad del pico producido por esta interacción.

Sin embargo, en dicho pico se integran además los fotones de retrodispersión (ver más abajo), y los fotones de aniquilación cuando el radionucleido emite partículas beta positivas y/o emite fotones de suficiente energía como para formar pares electrón-positrón.

Por este motivo el pico producido por todos estos efectos se denomina pico de energía plena (PEP). El mencionado control debe realizarse con la frecuencia establecida por la Autoridad Nuclear pertinente. De la misma manera debe controlarse periódicamente la eficiencia de medición con patrones apropiados y el cumplimiento de la prueba del χ^2 .

Dado que los fotones provenientes de una desintegración dada poseen la misma energía, la altura de los pulsos provenientes de la interacción de los fotones gamma por efecto fotoeléctrico tendrán aproximadamente la misma altura, con una distribución estadística más o menos precisa que depende de varios factores, entre ellos el tamaño del cristal. Estos pulsos provenientes de la interacción de fotones por efecto fotoeléctrico generalmente forman, junto con lo ya mencionado anteriormente, el PEP, cuyo ancho a mitad de altura se define como resolución. Si dicha resolución es razonable, es posible estimar con alguna precisión la energía de los fotones gamma o X emitidos por el radionucleido.

En la interacción Compton un fotón incide en un electrón, de dicha interacción resulta un fotón de menor energía y diferente dirección de propagación, el electrón adquiere el resto de energía. La energía transferida es variable por lo que los electrones Compton tendrán una distribución continua de energía y el espectro de altura de pulsos también lo será. En el espectro de altura de pulsos aparecerá también un pico de retrodispersión, originado por la interacción Compton del fotón gamma con el entorno. En el caso de los emisores de positrones se observará un efecto fotoeléctrico correspondiente a 511 keV.

La determinación de la altura de los pulsos detectados se puede realizar mediante un discriminador espectrométrico, cuya función consiste en dejar pasar solamente aquellos pulsos con una altura comprendida entre un valor base (base del discriminador) y un valor techo. La diferencia de tensión entre la base y el techo del discriminador se denomina ancho de ventana o canal. Cuando este canal es muy pequeño y deja pasar los pulsos cuya altura está comprendida por ej., entre un valor dado y un 1 % del discriminador total, el número de pulsos por segundo registrado en cada canal será un espectro de altura de pulsos y permitirá determinar la ubicación del fotopico, la de la distribución Compton y la del pico de retrodispersión. Sin embargo, cuando el espectrómetro de centelleo sólido se emplea para medir el número de pulsos por segundo en condiciones óptimas de eficiencia, se debe abrir el canal o ventana de forma tal que abarque por ejemplo la totalidad del pico de energía plena. Otra posibilidad consiste en eliminar el techo y efectuar la determinación con un espectrómetro simple, en cuyo caso, si bien puede aumentar algo la eficiencia, en general suele disminuir la cifra de mérito. La altura de pulsos también se puede analizar con un convertidor analógico digital asociado a un espectrómetro multicanal.

En los casos en que la energía de los fotones de una probable impureza radionucleídica es mucho mayor que la de los fotones del radionucleido de interés, la espectrometría gamma con un cristal de NaI(Tl) permite su detección con una razonable probabilidad.

Detectores de semiconductores - Son detectores de estado sólido para la detección de partículas y radiaciones con una excelente resolución de energías, por ello son insustituibles para la determinación de energías de partículas o radiaciones con la precisión apropiada para establecer fehacientemente la pureza radionucleídica de una muestra radioactiva dada.

Los semiconductores son sustancias como el silicio (Si) o el germanio (Ge), que poseen cuatro electrones en su órbita de valencia. Cuando el átomo integra un sólido cristalino esos electrones poseen una energía intermedia entre la de un metal y un aislante para pasar a la banda de conducción.

Si una partícula o una radiación interactúa con un semiconductor se produce su ionización al igual que en el caso de un gas. Sin embargo, dado que los semiconductores son sólidos, la energía que entrega la partícula o radiación arranca electrones de los átomos del semiconductor, los que pasan a la banda de conducción; la energía necesaria para ello es aproximadamente la décima parte de la que se requiere para formar un par de iones en un gas. En la órbita electrónica de los átomos del retículo cristalino de los cuales la partícula o radiación arrancó un electrón, quedara un hueco o vacante positiva. Los electrones y las vacantes se desplazan en un campo eléctrico con la misma velocidad. Por lo tanto el número de pares electrón-hueco es unas diez veces el número de pares de iones formados en gases y además la velocidad de formación de los pulsos es sustancialmente mayor. Por todo ello, la precisión de la proporcionalidad entre la altura del pulso obtenido y la energía de la partícula o radiación incidente es mucho mayor que en la de cualquier otro aparato de detección de radioactividad.

Cierto tipo de detectores de silicio (de Ion implantado) permiten determinar las energías de partículas alfa y beta con alta precisión. Otra clase de detectores del mismo semiconductor permite realizar espectrometría de alta resolución de fotones de baja energía (rayos X y gamma hasta 100 keV aproximadamente). Para realizar espectrometría gamma de mayores energías se emplean detectores de GeHP (hiperpuro).

Dado que la energía que requiere el electrón en estos cristales para pasar a la banda de conducción es muy baja, se los debe mantener permanentemente a -196°C , para lo cual están montados sobre una barra de cobre sumergida en su mayor extensión en nitrógeno líquido contenido en un criostato. Cuando se emplean estos detectores es imprescindible conectarlos con un analizador espectrométrico multicanal de varios miles de canales para poder apreciar en el registro la precisión de la respuesta del detector.

Espectrometría de centelleo líquido - Este tipo de detector es fundamentalmente empleado para la determinación de actividades de emisores de partículas beta de energía media o baja y partículas alfa.

En el caso de partículas beta de alta energía es posible emplear como alternativa la determinación de actividad por medición de la radiación de Cherenkov en el mismo espectrómetro. En este último caso es suficiente disolver el radionucleído en agua.

En la espectrometría de centelleo se prepara una solución centelleadora en la que la muestra radiactiva se encuentra en íntimo contacto con un solvente apropiado y uno o más sustancias que tienen la propiedad de emitir fotones cuando se desexcitan luego de una excitación (fluorescencia).

La energía de la partícula beta se transfiere al solvente y luego a la o las sustancias centelleadoras, de manera tal que el número de fotones que llega al fotomultiplicador también es proporcional a la energía de la partícula beta que les dio origen. Sin embargo, dado que en este caso la muestra radioactiva y el centelleador forman un

conjunto, las eventuales diferencias de las propiedades físicas, químicas o fisicoquímicas en cada una de las muestras analizadas puede variar en forma significativa. Por esta razón debe admitirse que en este tipo de detectores el factor de proporcionalidad entre la altura del pulso y la energía de la partícula beta varía de muestra en muestra. Esto implica que cada muestra tendrá su propio espectro de altura de pulsos y su eficiencia. La eficiencia de la cadena de transferencia de energía de la partícula beta al solvente, a la o las sustancias centelleadoras y finalmente la salida de los fotones del recipiente que contiene la solución centelleadora para incidir en el fotocátodo del fotomultiplicador, puede disminuir por varios factores, como por ejemplo la presencia de sustancias químicas, coloreadas o no, la falta de homogeneidad de la solución centelleadora e inclusive problemas en las paredes del recipiente que contiene la solución centelleadora.

Se denomina *quenching* o extinción al fenómeno por el cual disminuye la eficiencia de esta cadena de transferencia de energía. Un aumento de *quenching* trae como consecuencia el corrimiento del espectro de altura de pulsos a alturas menores (hacia la izquierda) y una disminución de la eficiencia de medición. Por lo tanto, el resultado de una medición de radiactividad con estos aparatos solamente es válido si se expresa el resultado en Bq.

Determinación de la actividad - La determinación experimental de la actividad con detectores distintos a los ya mencionados en este capítulo puede ser necesaria en los centros de producción de radioisótopos. Al respecto cabe mencionar que tanto el activímetro como los espectrómetros de centelleo líquido permiten determinar la actividad, pero requieren su calibración con patrones debidamente calibrados y certificados.

CRITERIOS GENERALES PARA EL CONTROL DE LA CALIDAD DE LAS PREPARACIONES RADIOFARMACÉUTICAS

Un lote de un radiofármaco puede estar constituido por un único vial multi-dosis que lo contenga. Se debe verificar si un lote cumple con todas las especificaciones utilizando una muestra que sea representativa de todas las dosis a ser administradas.

Los ensayos específicos que deben satisfacer cada preparación radiofarmacéutica se describen en la monografía correspondiente. A continuación se describen los ensayos generales y la Tabla con las características físicas de los radionucleidos de relevancia en la producción de radiofármacos.

Pureza radionucleídica - La pureza radionucleídica de una preparación radiofarmacéutica se determina verificando la identidad de todos los radionucleidos presentes y su actividad (A). Esta última debe ser informada para un tiempo determinado, la precisión de esta indicación depende del período de semidesintegración del radionucleido en cuestión, debiendo indicar, día, hora y eventualmente minutos. El método de detección a emplear dependerá del radionucleido a evaluar.

Debido a que cada radionucleido posee su propio período de semidesintegración, la pureza radionucleídica de una preparación radiofarmacéutica dada puede sufrir cambios desde el momento de su producción. El requerimiento de pureza radionucleídica establecido en cada caso debe cumplirse a lo largo de todo el período de validez de cada preparación radiofarmacéutica.

Cuando el período de semidesintegración del radionucleido es muy corto, a menudo resulta difícil o imposible efectuar la determinación de la pureza radionucleídica antes de la liberación de la preparación radiofarmacéutica a los centros de empleo.

En este caso, la determinación de esta pureza constituye un valioso control de proceso.

Pureza radioquímica - La determinación de la pureza radioquímica requiere la separación de las diferentes sustancias que contienen el radionucleido y la estimación de la fracción de radiactividad asociada con la sustancia declarada. Las impurezas radioquímicas pueden originarse por uno o más de los siguientes factores: problemas en la producción del radionucleido; problemas en los subsiguientes procedimientos radioquímicos; procedimientos defectuosos de separación o purificación durante la elaboración y la aparición de impurezas radioquímica durante el almacenamiento, especialmente aquellas debidas a los procesos de autorradiólisis.

El requerimiento de la pureza radioquímica de cada preparación radiofarmacéutica debe mantenerse hasta la fecha de vencimiento del producto. Para su determinación puede emplearse cualquier procedimiento analítico de separación.

En la práctica, los más usuales son las cromatografías en papel, en capa delgada y por cromatografía líquida de alta resolución (<...>.Cromatografía) y eventualmente electroforesis. Debe cuidarse que los pulsos por segundo permitan ser determinados sin cometer errores apreciables por coincidencia. En algunos casos puede ser necesario agregar un portador isotópico. Las posiciones en que se encuentra la radioactividad y su intensidad se determinan por medio de los pulsos por segundo a lo largo de toda la corrida. Las relaciones entre los pulsos por segundo indican la relación entre las concentraciones de las distintas sustancias radioactivas que componen la preparación radiofarmacéutica.

Actividad específica y concentración de actividad - El cálculo de la actividad específica puede efectuarse mediante la división de la concentración de actividad por la concentración de la sustancia en cuestión, en tanto la pureza radionucleídica y la pureza radioquímica hayan sido previamente certificadas. La actividad específica y la concentración de actividad cambian en función del tiempo, por lo que deben ser establecidas especificando la fecha, la hora exacta, de acuerdo con el período de semidesintegración del radionucleido.

Pureza química - La constatación de la pureza química de la preparación radiofarmacéutica requiere la determinación cuantitativa de cada una de las especies químicas que contiene la preparación y deben ser especificadas en la monografía correspondiente junto con el método que debe emplearse a tal fin.

Controles Físico-Químicos - Además de la determinación de pH, debe controlarse el aspecto físico de un radiofármaco en el momento de la producción, recepción, luego de la marcación (cuando corresponda) y antes de ser administrado.

Se recomienda efectuar la observación directa del producto marcado interponiendo un vidrio plomado o indirectamente a través de un espejo. Cualquier desviación del color y claridad de una solución debe ser considerada, ya que puede reflejar cambios en el radiofármaco que podrían alterar eventualmente su comportamiento biológico.

El tamaño de las partículas debe determinarse cuando corresponda mediante los métodos físicos indicados en cada monografía.

- *Controles biológicos*

a) *Biodistribución*

Toda preparación radiofarmacéutica que se emplea con fines médicos tanto para estudios diagnósticos como para fines terapéuticos debe localizarse preferentemente en el órgano o sistema cuya forma, función o metabolismo se desea evaluar.

Por ello es imprescindible efectuar un prolijo estudio de biodistribución durante el desarrollo de toda preparación radiofarmacéutica.

En los casos que corresponda analizar la biodistribución durante el control de calidad, la monografía proveyerá los detalles para la ejecución del estudio y los valores límites que deben cumplirse para cada preparación radiofarmacéutica.

Una distribución biológica acorde con los requerimientos, asegurará en principio una distribución de las sustancias radioactivas en el ser humano tal que se concentre una radioactividad mayor que un cierto mínimo en el órgano blanco y una actividad menor que un cierto máximo en las áreas que no son blanco.

La administración de la preparación radiofarmacéutica se realiza por la misma vía que en el ser humano. Es conveniente establecer una relación apropiada entre la actividad administrada al animal y al ser humano.

Una vez administrada la preparación se ubica a cada animal en una jaula separada, si es necesario, colectando orina y heces y previniendo la contaminación de la superficie corporal del animal.

Una vez transcurrido el tiempo especificado, los animales se sacrifican por un método apropiado, que debe permitir recolectar una cantidad suficiente de sangre en el caso de requerirlo. Se disecan los órganos y sistemas especificados, se los lava y seca y, si así está establecido se determina su masa. Se determina la radiactividad de los órganos y sistemas separados, respetando la geometría de la medición en cada caso. La distribución biológica se calcula según los casos, relacionando la actividad de cada órgano o sistema con la actividad inyectada o con la suma de las actividades de los órganos y del remanente del animal. En algunos casos puede ser conveniente determinar también la actividad por gramo de los órganos.

En general se admite que una preparación radiofarmacéutica cumple con los requisitos de distribución biológica si en dos de los tres animales ensayados se obtienen resultados acordes a los criterios especificados. En las preparaciones radiofarmacéuticas de radionucleidos con un período de semidesintegración corto o muy corto, la autorización de liberación de los lotes para su empleo es generalmente realizada antes de la obtención de los resultados del ensayo. En este último caso, el ensayo constituye un control de proceso.

b) *Endotoxinas bacterianas o pirógenos.*

Para las preparaciones radiofarmacéuticas de uso parenteral, se encuentra indicado el ensayo de endotoxinas bacterianas. Este control debe realizarse conforme a lo establecido en (<.....>. Ensayo de endotoxinas bacterianas). El límite de endotoxinas bacterianas para cada preparación se encuentra especificado en la monografía correspondiente.

Si la preparación radiofarmacéutica contiene sustancias que provocan interferencias con este ensayo de tal forma que inhiban o activen la reacción y no resulte posible eliminar dichos factores, será necesario realizar el ensayo de pirógenos, según se establece en (<.....>. Ensayo de pirógenos). El volumen y la actividad que se inyecten al conejo será calculada teniendo en cuenta los valores de volumen y actividad que se inyectan en el humano, ateniéndose a las normas nacionales y/o internacionales de radioprotección.

Cuando el período de semidesintegración del radionucleido presente en la preparación sea corto, en algunos casos se autoriza la liberación de los lotes para su empleo antes de la obtención de los resultados del ensayo. En este último caso, el ensayo constituye un control de proceso. Se aconseja por lo tanto, comprobar previamente la ausencia de pirogenos en los componentes empleados en las preparaciones radiofarmacéuticas.

Control microbiológico-Esterilidad -

Las preparaciones radiofarmacéuticas que se administran por vía parenteral deben ser elaboradas bajo condiciones de trabajo que aseguren su esterilidad. El ensayo de esterilidad debe realizarse según lo establecido en (<....>. Ensayo de esterilidad). No obstante ello, la realización del ensayo de esterilidad de preparaciones radiofarmacéuticas puede presentar dificultades especiales debidas, por ejemplo, al pequeño tamaño de los lotes y a los riesgos de irradiación para el analista.

Por otra parte, y debido a que el período de semidesintegración de la mayoría de los radionucleidos empleados en medicina nuclear es mucho más corto que el tiempo que demanda la finalización del ensayo, no siempre es posible esperar el resultado del mismo antes de autorizar la liberación para uso del lote. El ensayo constituye entonces un control de la elaboración. Por lo expuesto, la validación del proceso de elaboración empleado resulta crítica en estos casos.

Las muestras pueden ser inoculadas inmediatamente después de completar la esterilización o puede permitirse su decaimiento en un área blindada hasta un período no mayor de treinta horas previo a su inoculación. Puede aceptarse un período superior a las treinta horas si se encuentra demostrado que esto no reduce significativamente la viabilidad de los microorganismos presentes en la muestra.

Cuando la preparación radiofarmacéutica contenga un agente bacteriostático, la naturaleza y concentración del mismo deben estar especificadas en la monografía correspondiente e indicada en el rótulo del envase.

Rotulado - El envase de la preparación radiofarmacéutica deberá contener, además de la información aplicable del rotulado de medicamentos, la siguiente información: volumen, actividad total y/o concentración de actividad con indicación de día y hora, el período de validez de la preparación radiofarmacéutica, nombre y concentración del agente bacteriostático o estabilizador agregado, vía de administración, si fuera necesario, especificar cualquier condición especial de almacenamiento y las indicaciones correspondientes a material radioactivo, de acuerdo a las normas pertinentes fijadas por la Autoridad Nuclear competente.

Almacenamiento - Las preparaciones radiofarmacéuticas deben ser almacenadas en envases herméticos, con el blindaje apropiado a las normas de radioprotección nacionales y/o internacionales vigentes. En el caso de preparaciones radiofarmacéuticas con radionucleidos de períodos de semidesintegración medianos o largos, los envases y las soluciones pueden colorearse, durante su almacenamiento, debido a la radiación emitida.

Período de validez - El período de validez de una preparación radiofarmacéutica expresado en días, horas, etc., debe estar claramente indicado en el rótulo del envase. Para las preparaciones radiofarmacéuticas marcadas con radionúcleidos cuyos períodos de semidesintegración no exceden los 60 días, el intervalo de empleo no puede superar tres períodos de semidesintegración. Para los radionucleidos con períodos de semidesintegración más largos, ese intervalo no debe exceder los 6 meses.

Los factores que determinan estos límites incluyen la disminución de la radioactividad del radionucleido que obliga a administrar una masa mayor de sustancia a medida que transcurre el tiempo.

El periodo de vida útil de los juegos de reactivos (kits) se determinará de acuerdo a las normas generales establecidas para medicamentos.

Por otra parte, la descomposición por autorradiólisis que depende fuertemente del tiempo y puede alterar la pureza radioquímica de la preparación, juega un papel importante en la fijación de estos límites que serán especificados en la monografía correspondiente.

TABLA- CARACTERÍSTICAS FÍSICAS DE LOS RADIONUCLEÍDOS DE RELEVANCIA EN LA PRODUCCIÓN DE RADIOFÁRMACOS.

RADIONUCLEIDO	PERÍODO DE SEMIDESINTEGRACIÓN	EMISIÓN ELECTRÓNICA			EMISIÓN DE FOTONES		
		TIPO	ENERGÍA Promedio (keV)	PROBABILIDAD DE EMISIÓN (por cada 100 desintegraciones)	TIPO	ENERGÍA (keV)	PROBABILIDAD DE EMISIÓN (por cada 100 desintegraciones)
Tritio (³H)	12,312 (25) años	β^-	5,68 (max: 18,591)	100			
Carbono-11 (¹¹C)	20,361 (23) min	β^+	385,7 (max: 960,5)	99,75	γ	511	199,5
Nitrógeno-13 (¹³N)	9,9670 (37) min	β^+	493 (max: 1198,45)	99,818	γ	511	199,636
Oxígeno-15 (¹⁵O)	2,041 (6) min	β^+	736,7(max: 1735,0)	99,885	γ	511	199,77
Flúor-18 (¹⁸F)	1,8288 (3) h	β^+	249,3 (I) (max:633,5)	96,86	γ	511	193,72
Fósforo-32 (³²P)	14,284 (36) d	β^-	695,5 (max: 1710,66)	100			
Fósforo-33 (³³P)	25,383 (40) d	β^-	76,4 (max: 248,5)	100			
Azufre-35 (³⁵S)	87,25 (15) d	β^-	48,79 (max: 167,33)	100			
Cobalto-56 (⁵⁶Co)	77,236 (26) d	eA	5,4 - 7,1	46,04	X	6,4 a 7,1	25,33
		β^+	631,2 (max: 1458,9)	18,29	γ	511	39,21
			178,7 (max: 178,7)	1,04		846,8	99,9399

421,1)

						1037,8	14,03
						1175,1	2,249
						1238,3	66,41
						1360,2	4,28
						1771,3	15,45
						2015,2	3,017
						2034,8	7,741
						2598,4	16,96
						3201,9	3,203
						3253,4	7,87
Cobalto-57 (⁵⁷Co)	271,8 (5) d	eA + ec	5,4 - 7,3	175,6	X	6,4 - 7,1	57,1
		ec	13,5 - 14,4	8,19	γ	14,4	9,15
			114,9	1,81		122,1	87,51
			129,4	1,42		136,5	10,71
						692,0	0,159
Cobalto-58 (⁵⁸Co)	70,83 (10) d	eA	5,4 - 7,1	0,715	X	6,4 - 7,1	26,7
		β ⁺	201,3 (max: 474,6)	15,0	γ	511	30
						810,8	99,45
						864,0	0,69
						1674,7	0,52
Cobalto-60 (⁶⁰Co)	5,2711 (8) a	β ⁻	95,8 (max: 317,3)	99,88	γ	1173,2	99,85
						1332,5	99,9988
Cromo-51 (⁵¹Cr)	27,703 (3) d	eA	4,2 a 5,5	66,4	X	4,9 a 5,5	22,8

					γ	320,1	9,87
Cobre-62 (⁶²Cu)	9,673 (8) min	β+	1316,0 (max: 2926)	97,2	γ	511	194,86
Cobre-64 (⁶⁴Cu)	12,7004 (20) h	eA	6,2 - 8,3	22,62	X	7,5 - 8,3	16,45
		β+	278,2 (max: 653,1)	17,52	γ	511 1345,8	35,04 0.475
		β ⁻	190,7 (max: 579,4)	38,48			
Galio-66 (⁶⁶Ga)	9,49 (7) h	eA	7,2 - 9,7	77,8	X	8,6 - 9,6	19,5
		β+	157,0 (max: 362)	0,94	γ	511	114
			331,1 (max: 772)	0,7		833,5	5,9
			397,1 (max: 924)	3,7		1039,2	37
			1904,1 (max: 4153)	50		1333,1 1918,4 2189,7 2422,6 2751,9 3228,9 3380,9 3791,1	1,17 1,99 5,3 1,88 22,7 1,51 1,46 1,09

						4086,0	1,27
						4295,3	3,8
						4806,2	1,86
Galio-67 (⁶⁷Ga)	3,2613 (5) d	eA	7,2 - 9,7	60,4	X	8,6 - 9,7	57,08
		ec	81,6 - 83,6	28,65	γ	91,3-93,3	41,19
			92,1 - 93,3	4,07		184,6	20,96
			174,9	0,316		208,9	2,37
						300,2	16,6
						394,5	4,59
						887,7	0,1492
Germanio-68 (⁶⁸Ge) en equilibrio con Galio-68 (⁶⁸Ga)	270,95 (16) d	eA	7,7 - 10,4	41,7	X	9,2 - 10,4	44,66
	⁶⁸ Ga: 1,1285 (10) h	β+	352,6 (max: 821,7)	1,2	γ	511	178,28
			836,0 (max: 1899,1)	87,94		1077,3	3,22
Rubidio-81 (⁸¹Rb) en equilibrio con Krypton-81m (^{81m}Kr)	4,572 (4) h		10,8	31,2	X	12,6 - 14,3	55,45
		ec	176,1	25,8	γ	190,4	64,9
			188,5	4,41		446,2	23,5
						511	54,4
		β+	447,6 (max: 1217)				
Krypton-81m (^{81m}Kr)	^{81m} Kr: 13,10 (3) s	ec	176,1	26,9	X	12,6 - 14,3	17,28
			188,5	4,6			

					γ	190,4	67,66
Itrio-86 (⁸⁶Y)	48 (1) min	ec	7,83 - 9,81 191,1	94,30 4,8	X	14,1 - 16,1	41,31
		β+	535 (max: 1221) 681 (max: 1545) 883 (max: 1988)	11,9 5,6 3,6	γ	443,1 511 627,7 777,4 1076,6 1153,1 1854,4 1920,7	16,9 64 32,6 22,4 82,5 30,5 17,2 20,8
Estroncio-89 (⁸⁹Sr) en equilibrio con	50,57 (3) d	β-	584,6 (max: 1495,1)	99,99	γ	909,0	0,00956
Zirconio-89 (⁸⁹Zr)	78,41 (12) h	eA	12,7	19,2	X	14,9 - 17,0	47,88
		β+	395,5 (max: 902)	22,74	γ	511 909,2	45,5 99,04
Ytrio-89m (^{89m}Y)	[^{89m} Y: 15,663 (5) s]					909,0	99,16
Estroncio-90 (⁹⁰Sr) en equilibrio con Ytrio-90 (⁹⁰Y)	28,80 (7) años	β-	196 (max: 545,9)	100			

Ytrio-90 (90Y)	2,6684 (13) d	β-	926,7 (max: 2279,8)	99983			
Molibdeno-99 (⁹⁹Mo) en equilibrio con	2,7479 (6) d	eA	14,9 - 21,0	3,1	X	18,3 - 21,0	11,1
Tecnecio-99m (^{99m}Tc)		β-	133,0 (max: 436,6)	16,45	γ	40,6	1,02
			289,7 (max: 848,1)	1,18		140,5	89,6
			442,7 (max: 1214,5)	82,1		181,1 366,4 739,5 777,9	6,01 1,19 12,1 4,28
Tecnecio-99m (^{99m}Tc)	6,0067 (10) h	eA ec	14,9 - 21,0	2,15	X	18,3 - 18,4	6,43
			119,5 - 140,5	19,73		20,6 -21,0	1,29
		β-	102,1 (max: 346,7)	0,0026	γ	140,5	88,5
Tecnecio-99 (⁹⁹Tc)	211,5 (1,1) x 10 ³ a	β-	94,6 (max: 293,8)	99,99855	γ	89,5	0,00058
Rutenio-103 (¹⁰³Ru) en equilibrio con	39,247 (13) d	eA+ec ec	17,5 - 17,0	11,37	X	20,0 - 23,2	9,2
			30,1 - 39,1	86,3			
Rodio-103m (^{103m}Rh)		β-	30,7 (max: 113,3)	6,5	γ	497,1	91,0
			64,1 (max: 226,6)	92,0			

Rodio-103m (^{103m} Rh)	56,114 (20) min	eA+ec ec	16,5 - 17,0 36,3 - 39,1	10,97 84,3	X	20,0 - 20,2	6,27
Indio-110 (¹¹⁰In)	4,9 (1) h	eA	19,3	13,2	X	23,0 - 26,6	26,87
					Y	461,1 - 461,8 581,9 584,2 641,7 657,8 707,4 884,7 937,5 997,2	6,97 8,6 6,49 25,9 98,3 29,5 92,9 68,4 10,52
Indio-110m (^{110m} In)	69,1 (5) min	eA	19,3	5,0	X	23,0 - 26,6	26,87
					Y	511	125
		β+	1043 (max: 2260)	62		657,8 2129,4	98 2,2
Indio-111 (¹¹¹In)	2,8049 d	eA	19	15,5	X	0,003 0,023- 0,026	6,78 82,3
		ec	144,57 167,3 - 170,88 218,64	8,13 1,3 4,93	Y	171,3 245,4	90,61 94,12

			241,33 - 244,95	0,77			
Indio-114m (^{114m} In) en equilibrio con Indio-114 (¹¹⁴ In)	49,51 d	eA			X	23,0 - 27,9	33,62
					Y	190,3 558,4 725,2	15,56 3,2 3,2
	[¹¹⁴ In: 71,9 (1) s]						
Indio-114 (¹¹⁴ In)	¹¹⁴ In: 71,9 (1) s	β-	778,8 (max: 1998,7)	99,36			
Estaño-117m (^{117m} Sn)	13,76 d	eA	21,0	10,8	X	25,0 - 29,1	65,6
		ec	126,8 - 129,4 151,6 - 158,4	77,4 35,2	Y	156,0 158,6	2,1 86,4
Teluro-121m (^{121m} Te) en equilibrio con Teluro-121 (¹²¹ Te)	164,2 (8) d	eA	3,1 21,8 - 22,7	91,0 7,51	X	27,2 - 31,7	35,03
					Y	212,2 1102,1	81,5 2,5
		ec	50,0 76,8 80,7 - 81,8 180,4	34,6 41,8 12,16 6,09			
Teluro-121 (¹²¹ Te)	19,17 (4) d	eA	3,1 21,8	85 11,5	X	26,1 - 30,3	74,13
					Y	470,5 507,6	1,41 17,7

						573,1	80,4
Iodo-123 (¹²³I)	13,2234 (37) h	eA ce	21,8 - 31,8	12,4	X	3,3 - 4,8	9,0
			127,2	13,72		27,2 - 31,8	86,69
			154,1 - 154,7	1,8			
					Y	159,0	83,25
						529,0	1,28
Iodo-124 (¹²⁴I)	4,1760 (3) d	β^+	687,0 (max: 1534,9)	11,7	X	27,2 - 31,7	57,03
			974,7 (max: 2137,6)	10,7			
					Y	511	45
						602,7	62,9
						722,8	10,36
						1691,0	11,15
Iodo-125 (¹²⁵I)	59,388 (28) d	eA+ce	2,3 - 3,7	235,8	X	3,3 - 4,8	14,7
			21,8 - 35,4	35,42		27,2 - 31,8	137,9
					Y	35,5	6,63
Iodo-126 (¹²⁶I)	12,93 (5) d	eA	3,2	42,5	X	27,2 - 34,4	38,52
			22,7	5,53			
		β^-	111,2 (max: 378)	3,62	Y	388,6	35,6
			292,5 (max: 869)	33,4		491,2	2,88
	461,5 (max: 869)	10,3		511	2,02		
					666,3	32,9	

			1258)			753,8	4,15
		β^+	530,2 (max: 1133)	0,81			
Iodo-131 (¹³¹I)	8,0233 (19) d	ce	45,6 329,9	3,53 1,55	X	29,5-34,6	5,41
		β^-	69,4 96,6 191,6	2,114 7,36 89,4	Y	80,2 284,3 364,5 637,0 722,9	2,607 6,06 81,2 7,26 1,796
Xenon-131m (^{131m}Xe)	11,930 (16) d	eA	0,14 - 5,3 23,5 - 34,5	75,9 6,8	X	3,6 - 5,3 29,5 - 34,6	8,13 54,15
		ce	129,4 158,5 - 159,1 162,8 - 163,3	61 29,0 6,69	Y	163,9	1,98
Iodo-133 (¹³³I) decae en Xenon- 133)	20,87 (8) h	eC	198,6 227,8 - 232,5	1,8 0,733	Y	510,5 529,9 875,3	1,81 86,3 4,47
		β^-	138,7 (max: 459) 160,4 (max: 521) 297,4 (max: 882) 439,4 (max:	3,74 3,12 4,16 83,42		1298,2	2,33

1227)

Xenon-133 (¹³³Xe)	5,2474 (5) d	eA	2,5 - 5,6 24,4 - 36,0	49,9 5,65	X	30,6 - 36,0	47,63
		ec	43,6 - 45,0 73,9 - 80,9	53,32 9,96	γ	79,6 - 81,0	37,28
		β-	100,6 (max: 346,4)	99,12			
Xenon-133m (^{133m}Xe) (decae en Xenon- 133)	2,198 (13) d	eA	2,4 - 5,2 23,5 - 34,5	70,4 7,1	X	3,6 - 5,3 29,5 - 34,6	7,6 56,34
		ce	198,7 227,8 - 233,1	63,5 26,27	γ	233,2	10,16
		β-	109,0 (max: 372) 116,5 (max: 394) 211,0 (max 659) 279,2 (max: 836) 324,3 (max: 949) 370,4 (max: 1062)	4,78 7,4 8,0 8,8 21,8 8,0	γ	288,5 417,6 546,6 836,8 1131,5 1260,4	3,1 3,53 7,15 6,69 22,6 28,7
Yodo-135 (135I) (decae en Xenon- 135)	6,58 (3) h	β-					

			415,1 (max: 1169)	7,5		1457,6	8,7
			498,8 (max: 1367)	23,6		1678,0 1791,2	9,6 7,72
Xenon-135 (¹³⁵Xe)	9,14 (2) h	ec	213,8	5,61	X	30,6 - 35,8	4,95
		β-	173,3 (max: 557)	3,11	γ	249,8	90
			310,2 (max: 915)	96		608,2	2,9
Cesio-137 (¹³⁷Cs) en equilibrio con Bario-137m (^{137m}Ba)	30,05 (8) a	ec	624,2 655,7 - 660,9	7,62 1,699	X	31,8 - 37,4	6,86
		β-	174,3 (max: 514)	94,36			
			416,3 (max: 1175,6)	5,64			
	[^{137m} Ba: 2,552 (1) min]				γ (^{137m} Ba)	661,6	84,99
Samarium-153 (¹⁵³Sm)	1,92855 (5) d	eA	32,2 - 48,5	4,5	X	40,9 - 41,5 46,9 - 47,4	46,6 9,45
		ec	21,1 54,7	20,5 41,4		48,3 - 48,5	2,44

			61,6 - 69,5	4,1	γ	69,7 103,2	4,69 29,19
		β-	199,7 (max: 634,7)	30,5			
			225,3 (max: 704,7)	49,2			
			264,3 (max: 807,6)	19,5			
<hr/>							
Holmio-166 (¹⁶⁶ Ho)	26,795 (29) h	ec	23,1	10,81	X	48,2 - 49,1	8,07
			70,8 - 72,2	26,3		55,5 - 57,5	2,12
			78,4 - 80,6	7,90			
					γ	80,6	6,55
		β-	651,1 (max:1773,9)	50,5			
			693,8 (max: 1854,5)	48,2			
<hr/>							
Lutecio-177 (¹⁷⁷ Lu)	6,647 (4) d	ec	47,6	5,07	X	54,6 - 55,8	4,37
			101,7 - 110,3	8,55		63,0 - 65,3	1,162
		β-	47,8 (max: 177,0)	11,64	γ	112,9	6,20
			111,7 (max: 385,4)	9,1		208,4	10,38
			149,4 (max: 498,3)	79,3			
<hr/>							

Renio-186 (¹⁸⁶Re)	3,7186 (17) d	eA	4,5 - 12,9	10,54	X	58,0 - 73,8	9,932
		ec	63,3 124,2	4,08 6,08	γ	137,2	9,42
		β-	306,7 (max: 932,3) 359,6 (max: 1069,5)	21,5 70,9			
Renio-188 (¹⁸⁸Re)	17,005 (4) h	eA	47,7 - 70,0	0,2	X	61,5 - 73,8	4,72
		ec	81,2 142,1 153,1	4,88 7,14	γ	155,0 478,0 633,0 - 635,0	15,2 1,02 1,43
		β-	527,8 (max: 1487,4) 728,9 (max: 1965,3) 795,4 (max: 2120,4)	1,65 25,6 71,1			
Talio-200 (²⁰⁰Tl)	26,1 (1) h	eA	7,6 53,8	57,7 3,3	X	10,0 68,9 - 82,5	31,8 81,99
		ec	284,8 353,1	3,38 1,351	γ	367,9 579,3 828,3 1205,8	87 13,7 10,8 30

						1225,4	3,3
						1273,4	3,3
						1363,2	3,4
						1514,9	4,0
Plomo-201 (²⁰¹Pb) (decae en Talio-201)	9,33 (3) h	eA	7,8	60	X	10,3	34,6
			55,2	3,4		70,8 - 84,9	87,01
					Y	331,2	77
						361,3	9,5
						406,0	2,03
						584,6	3,6
						692,4	4,3
						767,3	3,28
						826,3	2,38
						907,7	6,1
						946,0	7,2
Talio-201 (²⁰¹Tl)	3,0421 (17) d	eA	5,1 - 14,8	57,7	X	8,7 - 14,9	42,7
			53,2 - 83,1	3,7		68,9 - 83,0	94,01
		ec	15,7 - 19,9	18,27	Y	135,3	2,604
			27,0 - 29,8	4,27		167,5	10,0
			52,2	7,45			
			84,3	15,6			
			152,6	2,65			
Talio-202 (²⁰²Tl)	12,31 (8) d	eA	7,6	53,4	X	10,0	29,4
			53,8	3,1		68,9 - 82,4	76,52

					γ	439,5	91,5
Plomo-203 (²⁰³Pb)	51,929 (10) h	eA	5,4 - 10,9 54,6 - 85,5	57,9 3,4	X	8,9 - 14,7 70,8 - 85,4	33,2 87,92
		ec	193,7 263,8 - 315,8	13,27 5,668	γ	279,2 401,3	80,94 3,43
Astato-211 (²¹¹At)	7,216 (7) h	α	5869,0	41,78	X	76,9 - 79,3 89,3 - 93,0	33,74 9,52
					γ	687,2	0,245
Bismuto-213 (²¹³Bi) en equilibrio con polonio-213 (²¹³Po)	45,59 (6) min	α	5549 5869	0,186 1,90	γ	440,4	26,1
		ec	347,3 - 440,4	4,67			
		β-	320,4 (max: 983) 492,2 (max: 1423)	30,8 66,2			
Polonio-213 (²¹³Po)	3,7 0 (5) μs	α	8375,9	99,995			