

ANEXO IX

MERCOSUL/XLIII SGT N° 11/P.RES. N° _____

FARMACOPEIA MERCOSUL: PREPARAÇÕES RADIOFARMACÊUTICAS

TENDO EM VISTA: O Tratado de Assunção, o Protocolo de Ouro Preto e as Resoluções N° 31/11 e 22/14 do Grupo Mercado Comum.

CONSIDERANDO:

Que a Farmacopeia MERCOSUL tem como objetivo estabelecer requisitos mínimos de qualidade e segurança dos insumos para a saúde, especialmente dos medicamentos, apoiando as ações de regulação sanitária e promovendo o desenvolvimento técnico, científico e tecnológico regional.

Que as especificações farmacopeicas estabelecem, por meio de monografias, requisitos mínimos para o controle de segurança e qualidade dos insumos, especialidades farmacêuticas, plantas medicinais e derivados produzidos ou utilizados nos Estados Partes.

Que as especificações farmacopeicas são utilizadas como parâmetro para as ações de vigilância sanitária, incluindo o registro de medicamentos, inspeções e análises laboratoriais.

Que a Farmacopeia MERCOSUL e a produção de padrões próprios de qualidade favorecem o desenvolvimento científico e tecnológico dos Estados Partes, contribuindo para a diminuição da dependência de fornecedores estrangeiros e promovendo a indústria regional.

Que a Farmacopeia MERCOSUL deve ser primordialmente sanitária, com foco na saúde pública, e apresentar uma metodologia analítica acessível aos Estados Partes, buscando seu reconhecimento e respeitabilidade internacional.

Que o diálogo regulatório e a integração entre os Estados Partes promovem o acesso da população a medicamentos com maior qualidade e segurança.

Que o Acordo N° 08/11 da Reunião de Ministros de Saúde do MERCOSUL constitui um marco de referência para a Farmacopeia MERCOSUL.

O GRUPO MERCADO COMUM RESOLVE:

Art. 1° - Aprovar, no marco do estabelecido na Resolução GMC N° 22/14, a resolução “Farmacopeia MERCOSUL: Preparações Radiofarmacêuticas” que consta como Anexo e faz parte da presente Resolução.

Art. 2° - Os Estados Partes indicarão, no âmbito do SGT N° 11, os organismos

nacionais competentes para a implementação da presente Resolução.

Art. 3º - Esta Resolução deverá ser incorporada ao ordenamento jurídico dos Estados Partes antes de...

XLIII SGT N° 11 – Brasília, 10/IV/15.

ANEXO

PREPARAÇÕES RADIOFARMACÊUTICAS

Os conceitos gerais do presente capítulo serão aplicados às monografias sobre preparações radiofarmacêuticas incluídas nesta farmacopeia.

Para os fins pertinentes, a manipulação e o uso de preparações radiofarmacêuticas devem ajustar-se a todas as normas, regulamentos, disposições nacionais e/ou internacionais vigentes relacionadas à radioproteção da autoridade nuclear competente e da autoridade sanitária jurisdicional, de acordo com sua competência.

DEFINIÇÕES

Preparação radiofarmacêutica (radiofármaco)

- É todo produto farmacêutico que, uma vez terminado e pronto para ser utilizado, contém um ou mais nuclídeos radioativos (radioisótopos), incorporados com um propósito médico.

Gerador de radionuclídeos

- Qualquer sistema que incorpora um radionuclídeo pai fixado a uma matriz apropriada, a partir do qual se produz um radionuclídeo filho, que se elui ou se separa do pai por qualquer método apropriado. O filho será utilizado em uma preparação radiofarmacêutica.

Conjunto de reativos (kit) para preparações radiofarmacêuticas

- É todo produto farmacêutico para ser reconstituído e/ou combinado com radionuclídeos na preparação radiofarmacêutica final. O procedimento para combinar o radionuclídeo com o conjunto de reativos se denomina marcação radioativa. Estes produtos estarão sujeitos às normas gerais estabelecidas para medicamentos e em particular, quando for pertinente, às previstas para medicamentos injetáveis. A qualidade

destes produtos deve ser estabelecida considerando os critérios de pureza especificados neste capítulo e nas monografias correspondentes.

Pureza radionuclídica

- É a fração porcentual de radioatividade do radionuclídeo declarado de uma preparação radiofarmacêutica em relação à sua radioatividade total. As impurezas radionuclídicas relevantes são indicadas com seus limites, quando são previsíveis, nas monografias correspondentes.

Pureza radioquímica

- É a fração porcentual de radioatividade do radionuclídeo declarado que está presente na preparação radiofarmacêutica na forma química declarada em relação à radioatividade total deste radionuclídeo. As impurezas radioquímicas relevantes são indicadas com seus limites, quando são previsíveis, nas monografias correspondentes.

Pureza química

- É a fração porcentual da massa de substância na forma química indicada em relação à massa total de matéria contida na fonte, excetuando os excipientes e solventes eventuais.

Biodistribuição ou Distribuição biológica

- Para os efeitos deste capítulo entende-se por Biodistribuição a fração da atividade administrada que se localiza nos diferentes tecidos, órgãos ou sistemas do organismo.

Carregador isotópico

- Refere-se a um isótopo estável do mesmo elemento que o radionuclídeo correspondente à preparação radiofarmacêutica, presente ou agregado à preparação radioativa, na mesma forma química que se encontra o radionuclídeo.

Atividade (A)

- Número de núcleos radioativos que se desintegram na unidade de tempo. A unidade de atividade no sistema internacional é o Becquerel (Bq) que corresponde a um núcleo desintegrado por segundo.

Atividade específica

- É a radioatividade de um radionuclídeo por unidade de massa do elemento ou da forma química da qual forma parte. É expressa em atividade por grama ou mol do elemento ou composto.

Concentração de Atividade

- É a radioatividade de um radionuclídeo por unidade de volume da preparação radioativa.

Radioatividade total

- É a radioatividade do radionuclídeo expressa na preparação radiofarmacêutica.

Autoradiólise

- É o processo de decomposição das moléculas de um sistema devido à interação direta ou indireta das partículas e/ou radiações emitidas por um núcleo radioativo. A sua importância depende do tempo e da concentração da atividade.

Fonte radioativa

- Material radioativo utilizado por sua propriedade de emitir radiações ionizantes.

Fonte selada

- Fonte radioativa preparada para ser utilizada de modo que a substância radioativa não esteja em contato direto com o meio ambiente. É constituída por material radioativo firmemente incorporado a materiais sólidos e inativos ou contido em um recipiente selado com resistência suficiente para evitar qualquer dispersão do material radioativo e qualquer possibilidade de contaminação nas condições normais de uso.

Fonte não selada

- Fonte radioativa planejada para ser usada de tal forma que a substância

radioativa esteja em contato direto com o meio ambiente. Em uma fonte não selada, o material radioativo está diretamente acessível. Em geral, reconhece-se que pode ser submetida a manipulações físicas ou químicas, durante o decurso das quais pode ser transferida de um recipiente a outro. As Preparações Radiofarmacêuticas se enquadram nesta categoria.

Data de fabricação

- A data e hora em que se completou o ciclo de produção da preparação radiofarmacêutica.

Prazo de validade

- É o tempo durante o qual as especificações descritas na monografia são mantidas. A data e, se necessário, a hora devem estar claramente especificadas.

Data de ensaio

- Data e, se necessário, a hora em que é efetivamente realizado o ensaio de radioatividade.

Data de calibração

- Data e hora em que se calcula a radioatividade do produto para a conveniência do usuário.

MEDIDA DA RADIOATIVIDADE

Um dos objetivos do controle da qualidade das preparações radiofarmacêuticas consiste em determinar sua atividade e controlar sua pureza. Para esta finalidade, empregam-se instrumentos distintos, cujo funcionamento se baseia na interação de radiações ou de partículas com os mesmos, produzindo fenômenos que permitem medir a quantidade e, eventualmente, a energia das partículas e radiações detectadas. Nos detectores, pode-se utilizar a ionização de gases, a formação de pares de elétron-lacuna positiva em semicondutores, combinação de semicondutores ou o fenômeno de cintilação, tanto em sólidos como em líquidos. Cada um destes detectores tem suas aplicações e

possibilidades que devem ser conhecidas pelo profissional que os utiliza. Em todos os casos, como resultado da interação entre a partícula ou radiação com o detector são produzidas cargas que podem tornar-se evidentes registrando a atividade mediante pulsos (quedas de tensão muito breves) ou mediante uma diferença de potencial na saída do detector.

Uma ou outra forma de registro depende do produto, da resistência R e da capacidade C , acoplada ao detector. Quando o produto RC , denominado constante de tempo é menor do que o tempo transcorrido entre a chegada de uma partícula ou radiação e a seguinte, tem-se um circuito diferenciador e se obtém um pulso por cada partícula ou radiação detectada. A magnitude da queda de tensão deste pulso é denominada altura de pulso e é diretamente proporcional à energia da partícula ou radiação detectada. É a forma mais comum de detecção de atividades e se utiliza quando a atividade da amostra é constante durante o tempo de medição. Quando não for este o caso, aumenta-se o valor de RC de modo a não detectar cada pulso separadamente, mas sim cumulativamente. Tem-se então um circuito de integração, em que na saída do detector é gerada uma diferença de potencial que é proporcional ao número de pulsos por segundo e à atividade da amostra. No caso particular das câmaras de ionização é possível registrar diretamente a intensidade da corrente que circula através dela, valor que, uma vez alcançada a saturação, é proporcional à atividade da amostra radioativa. O declive inicial da curva de intensidade em função do tempo $[(di/dt)_{t=0}]$, também é proporcional à referida atividade.

Independentemente do método para a sua determinação, o número de pulsos por segundo será proporcional à

atividade. O fator de proporcionalidade é a eficiência de medição do detector, E , expresso em pulsos ou contagens por desintegração.

A eficiência de medição é determinada essencialmente pela eficiência intrínseca (a fração detectada por partícula que entra no volume sensível do detector), a geometria (a fração de partículas emitidas que chega ao detector), o fator de correção para o tempo morto do detector, o fator de correção para o retroespalhamento, o fator de correção para a auto-absorção e auto-dispersão na amostra. O tempo morto de um detector está relacionado com o tempo que deve decorrer depois da detecção de um pulso para que o detector possa voltar a detectar outro pulso. Se durante este tempo morto, τ , uma partícula ou radiação entra no detector, este não a detectará. Neste caso, se produz uma perda por coincidência. Quanto maior for τ , mais importantes serão as perdas por coincidência. ndo como n o número de pulsos por segundo corrigidos por erros de coincidência e como m o número de pulsos observados, verifica-se que $t = [(1 / m) - (1 / n)]$. Preparando-se uma série de amostras com atividades crescentes é possível determinar experimentalmente o tempo morto. Uma vez conhecido o tempo morto, a correção da atividade medida é realizada com a seguinte equação:

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

O retroespalhamento é definido como a reorientação de uma partícula ou radiação emitida em uma direção que, teoricamente, não deveria ser detectada na direção em que é detectada. No caso das partículas beta, esta reorientação se realiza por colisão com os elétrons dos átomos que compõem o suporte da amostra radioativa. No caso dos fótons gama, o retroespalhamento de fótons se deve a que geralmente o fóton proveniente do efeito Compton tem uma distribuição angular de 180° , ou seja, é

focado em direção à fonte de emissão de fótons. A auto-absorção e auto-dispersão referem-se, respectivamente, aos fenômenos em função dos quais uma partícula ou uma radiação emitida por uma fonte sólida ou líquida é absorvida ou dispersada por esta.

Esta breve descrição dos fatores que influenciam o número de pulsos registrados por segundo, demonstra que o cálculo teórico da eficiência é quase impossível, de modo que, em geral, é determinada com Padrões de referência devidamente certificados. Em todos os casos, quando se determina o número total de pulsos por segundo em uma amostra radioativa este deve ser subtraído do número de pulsos por segundo, sem a amostra, denominado radiação de fundo. Esta diferença é o número líquido de pulsos por segundo. A fim de definir as condições ótimas de medição, deve-se considerar, além da eficiência, um parâmetro denominado figura de mérito, definido como E^2 /radiação de fundo, onde E representa a energia.

As determinações de radioatividade variam estatisticamente devido, principalmente, à natureza aleatória intrínseca do fenômeno radioativo. O modelo estatístico que segue a desintegração radioativa é binomial, aproximando-se da de Poisson quando a probabilidade é muito baixa, tal como ocorre nas desintegrações radioativas. Neste caso, o desvio padrão de cada medida é igual à raiz quadrada do número de pulsos acumulados. Toda determinação de radioatividade deverá estar acompanhada do erro da determinação dado pelo valor médio \pm dois desvios padrão. A determinação repetida do número de pulsos por segundo de uma amostra radioativa fornecerá valores consistentes com os de uma distribuição normal. Os desvios destes valores de uma distribuição normal podem ser determinados através de testes do "chi" quadrado (χ^2), que é

muitas vezes usado para verificar o correto funcionamento do equipamento de detecção de radioatividade.

Câmara de ionização

- É um equipamento baseado na ionização de gases ao qual é aplicado um campo elétrico moderado, de modo a recolher, nos eletrodos correspondentes, os elétrons e os íons positivos formados no fenômeno de ionização. A intensidade de corrente por unidade de atividade é uma constante conhecida como fator de calibração que é característica para cada radionuclídeo em uma dada câmara de ionização. Este fator é determinado pelo fabricante e uma câmara calibrada sob estas condições, conhecida pelo nome de ativímetro, pode ser usada para uma determinação aproximada da atividade de um determinado radionuclídeo. Todo ativímetro deve ser calibrado e certificado pela autoridade nuclear competente, na periodicidade estabelecida.

A atividade de cada preparação radiofarmacêutica deve ser determinada pelo usuário antes da sua administração ao paciente, razão pela qual todo centro de medicina nuclear deve contar com um ativímetro devidamente certificado e controlado na periodicidade determinada pela autoridade nuclear competente.

Contadores proporcionais

- São detectores baseados na ionização de gases, cujo campo elétrico é maior do que na câmara de ionização. Seu uso rotineiro está praticamente limitado aos radiocromatógrafos mono e bidimensionais. Estes são instrumentos que permitem a detecção e localização de uma ou mais áreas radioativas num radiocromatograma e geralmente também dispõem de um integrador de áreas para determinar a atividade correspondente a cada área. Os contadores proporcionais requerem renovação constante de gás, que deve ser primeiramente seco e que se ioniza

quando entra uma partícula no volume sensível do detector, motivo pelo qual são muitas vezes também denominados medidores de fluxo.

Contador Geiger Müller

- Detector cujo funcionamento também se baseia na ionização de gases, mas ao contrário da câmara de ionização e contadores proporcionais, nestes detectores o campo elétrico é tão elevado que se produz a ionização de todo o gás contido no tubo do detector, de modo que a altura do pulso primário será maior, mas é impossível determinar a natureza e a energia das partículas ou radiação detectadas.

É um detector pequeno, normalmente portátil e que funciona com pilhas. O registro da atividade é realizado na forma auditiva e/ou com um painel analógico. É usado como um monitor, ou seja, permite detectar qualitativamente a presença de material radioativo em um determinado local. Todo laboratório que utiliza material radioativo deve ter, pelo menos, um monitor para realizar este controle.

Detector sólido de cintilação de NaI (Tl) - espectrometria gama

- É um detector adequado para determinar a atividade de radionuclídeos emissores de fótons gama e/ou X com boa eficiência, permitindo também uma estimativa da energia dos referidos fótons com precisão regular. O detector é geralmente um cristal de NaI ativado com tálio para acelerar a desexcitação dos elétrons do cristal e reduzir assim a duração dos pulsos [NaI(Tl)]. Na prática, os fótons gama emitidos por radionuclídeos utilizados em preparações radiofarmacêuticas geralmente interagem por efeito fotoelétrico e Compton. No primeiro efeito, o fóton entrega toda a sua energia para um elétron orbital, arrancando-o de sua órbita. Este elétron, por sua vez, excita os elétrons do cristal cintilador, os quais ao desexcitarem-se

emitem fótons visíveis ou do ultravioleta próximo, que incidem no fotocátodo de um fotomultiplicador que amplifica os elétrons primários produzidos no fotocátodo. Uma vez amplificado o pulso, a sua altura é proporcional à energia do fóton gama incidente. O fator de proporcionalidade depende apenas das condições eletrônicas do espectrômetro e, sob condições apropriadas, permanece constante em função do tempo. Portanto, a forma do espectro de altura de pulsos e a eficiência de detecção devem permanecer constantes em função do tempo. A proporcionalidade entre a altura do pulso devido ao efeito fotoelétrico e a energia do fóton deve ser controlada pela calibração de energias, construindo-se um gráfico da energia dos fótons gama determinados em função da base do discriminador no qual se observa a atividade máxima do pico produzido por esta interação.

No entanto, no referido pico também são integrados os fótons de retroespalhamento (ver mais abaixo), e os fótons de aniquilação quando o radionuclídeo emite partículas beta positivas e/ou emite fótons de energia suficiente para formar pares elétron-pósitron.

Por este motivo, o pico produzido por todos estes efeitos é chamado de pico de energia plena (PEP). O controle mencionado deve ser realizado com a frequência estabelecida pela autoridade nuclear competente. Da mesma forma, deve-se controlar periodicamente a eficiência de medição com padrões apropriados e a conformidade do teste de χ^2 .

Como os fótons provenientes de uma dada desintegração possuem a mesma energia, a altura dos pulsos advindos da interação de fótons gama pelo efeito fotoelétrico terá aproximadamente a mesma altura, com uma distribuição estatística mais ou menos precisa, dependendo de vários fatores, incluindo

o tamanho do cristal. Estes pulsos provenientes da interação de fótons por efeito fotoelétrico geralmente formam, juntamente com o já mencionado acima, o PEP, cuja largura à meia-altura se define como resolução. Se a referida resolução for razoável, é possível estimar com alguma precisão a energia dos fótons gama ou X emitidos pelo radionuclídeo.

Na interação Compton um fóton atinge um elétron, e desta interação resulta um fóton de menor energia e diferente direção de propagação e o elétron adquire o restante da energia. A energia transferida é variável, de forma que os elétrons Compton têm uma distribuição contínua de energia e o espectro de altura pulsos também o será. No espectro de altura de pulsos também aparecerá um pico de retroespalhamento, causado pela interação Compton do fóton gama com o ambiente. No caso de emissores de pósitrons será observado um efeito fotoelétrico correspondente a 511 keV.

A determinação da altura dos pulsos detectados pode ser realizada mediante um discriminador espectrométrico, cuja função é a de transmitir apenas os pulsos com uma altura compreendida entre um valor de base (base do discriminador) e um valor máximo. A diferença de tensão entre a base e o máximo do discriminador é chamada largura da janela ou canal. Quando este canal é muito pequeno e transmite pulsos cuja altura está compreendida, por exemplo, entre um determinado valor e 1% do discriminador total, o número de pulsos por segundo registrado em cada canal será um espectro de altura de pulso e permitirá determinar a localização do fotopico, a da distribuição Compton e do pico de retroespalhamento. No entanto, quando o espectrômetro de cintilação sólido é usado para medir o número de pulsos por segundo em condições ótimas de eficiência deve-se abrir a janela, de

modo a cobrir a totalidade do pico de energia plena. Outra possibilidade é a de remover o máximo e efetuar a determinação com um espectrômetro simples, caso em que, pode-se aumentar também um pouco a eficiência e geralmente tende a diminuir a figura de mérito. A altura de pulsos também pode ser analisada com um conversor analógico digital associado a um espectrômetro multicanal.

Nos casos em que a energia dos fótons de uma provável impureza radionuclídica é muito maior que a dos fótons do radionuclídeo de interesse, a espectrometria gama com um cristal de NaI (TI) permite sua detecção com uma probabilidade razoável.

Detectores semicondutores

- São detectores de estado sólido para a detecção de partículas e radiação com uma excelente resolução de energia, sendo insubstituíveis para a determinação de energia de partículas ou radiações com a precisão adequada para estabelecer conclusivamente a pureza radionuclídica de uma dada amostra radioativa.

Os semicondutores são substâncias como o silício (Si) ou o germânio (Ge), que possuem quatro elétrons em sua órbita de valência. Quando o átomo integra um sólido cristalino estes elétrons possuem uma energia intermediária entre a de um metal e um isolante para se deslocar para a banda de condução.

Se uma partícula ou uma radiação interage com um semicondutor, sua ionização é produzida como no caso de um gás. No entanto, uma vez que os semicondutores são sólidos, a energia que fornece a partícula ou radiação retira elétrons dos átomos do semicondutor, os quais passam à banda de condução; a energia necessária para isto é de cerca de um décimo da necessária para formar um par de íons em um gás. Na órbita eletrônica dos átomos da rede cristalina dos quais a

partícula ou radiação retirou um elétron, resulta uma lacuna ou vacância positiva. Os elétrons e as vacâncias se deslocam em um campo elétrico com a mesma velocidade. Por conseguinte, o número de pares de elétron-lacuna é cerca de dez vezes o número de pares de íons formados em gases e, além disto, a velocidade de formação dos pulsos é substancialmente maior. Por isso, a precisão da proporcionalidade entre a altura do pulso obtido e a energia da partícula ou radiação incidente é muito maior do que em qualquer outro aparelho de detecção de radioatividade. Certos tipos de detectores de silício (de íon implantado) permite determinar as energias de partículas alfa e beta, com alta precisão. Outra classe de detectores do mesmo semiconductor permite realizar espectrometria de alta resolução de fótons de baixa energia (raios X e gama até 100 keV aproximadamente). Para realizar espectrometria gama de maiores energias se utilizam detectores GeHP (hiperpuro).

Uma vez que a energia requerida pelo elétron nestes cristais para se deslocar para a banda de condução é muito baixa, estes devem ser permanentemente mantidos a -196°C , e para tanto são montados sobre uma barra de cobre que está mergulhada em sua maior extensão em nitrogênio líquido contido em um criostato. Quando esses detectores são usados é essencial conectá-los a um analisador espectrométrico multicanal de vários milhares de canais para poder apreciar, no registro, a precisão da resposta do detector.

Espectrometria de cintilação líquida

- Este tipo de detector é principalmente utilizado para a determinação das atividades de emissores de partículas beta de energia média ou baixa e partículas alfa.

No caso das partículas beta de alta energia é alternativamente possível utilizar a determinação através da

medição da atividade da radiação Cherenkov no mesmo espectrômetro. Neste último caso, é suficiente dissolver o radionuclídeo em água.

Na espectrometria de cintilação, prepara-se uma solução cintiladora na qual a amostra radioativa está em contacto íntimo com um solvente apropriado e uma ou mais substâncias que têm a propriedade de emitir fótons quando se desexcitam após uma excitação (fluorescência).

A energia da partícula beta é transferida para o solvente e, em seguida, à ou às substância(s) cintiladora(s), de modo que o número de fótons que atingem o fotomultiplicador é também proporcional à energia da partícula beta a partir da qual se originou. No entanto, uma vez que neste caso a amostra radioativa e o cintilador formam um conjunto, quaisquer diferenças nas propriedades físicas, químicas ou fisicoquímicas em cada uma das amostras analisadas podem variar significativamente. Por esta razão, deve-se admitir que, neste tipo de detectores, o fator de proporcionalidade entre a altura do pulso e a energia da partícula beta varia de amostra para amostra. Isto implica que cada amostra terá o seu próprio espectro de altura de pulso e sua eficiência. A eficiência da cadeia de transferência de energia das partículas beta ao solvente, à ou às substância(s) cintiladora(s), e finalmente a saída de fótons do recipiente que contém a solução cintiladora para incidir no fotocátodo do fotomultiplicador pode diminuir por vários fatores, tais como a presença de substâncias químicas, coloridas ou não, a falta de homogeneidade da solução cintiladora e, ainda, problemas nas paredes do recipiente que contém a solução cintiladora.

Denomina-se *quenching* ou extinção ao fenômeno pelo qual se diminui a eficiência desta cadeia de transferência de energia. Um aumento de *quenching*

resulta em um deslocamento do espectro de altura de pulso para alturas menores (para a esquerda) e uma redução da eficiência da medição. Portanto, o resultado de uma medição de radioatividade com estes dispositivos só é válido se o resultado é expresso em Bq.

Determinação da atividade

- A determinação experimental da atividade com detectores diferentes dos já mencionados neste capítulo pode ser necessária nos centros de produção de radioisótopos. A este respeito, deve-se mencionar que tanto o ativímetro como os espectrômetros de cintilação líquida permitem determinar a atividade, mas requerem calibração com padrões devidamente calibrados e certificados.

CRITÉRIOS GERAIS PARA O CONTROLE DE QUALIDADE DE PREPARAÇÕES RADIOFARMACÊUTICAS

Um lote de um radiofármaco pode ser constituído por um único frasco multidoso que o contenha. Deve-se verificar se um lote atende a todas as especificações, utilizando uma amostra representativa de todas as doses a serem administradas.

Os ensaios específicos que devem satisfazer cada preparação radiofarmacêutica são descritos na monografia correspondente. A seguir se descrevem os ensaios gerais e a Tabela com as características físicas dos radionuclídeos de importância na produção de radiofármacos.

Pureza radionuclídica – A pureza radionuclídica de uma preparação radiofarmacêutica é determinada verificando-se a identidade de todos os radionuclídeos presentes e sua atividade (A). Esta última deve ser informada para um tempo determinado, a precisão desta indicação depende da meia-vida do radionuclídeo em questão devendo indicar, dia, hora e eventualmente

minutos. O método de detecção a ser empregado dependerá do radionuclídeo a avaliar.

Tendo em vista que cada radionuclídeo tem a sua própria meia-vida, a pureza radionuclídica de uma dada preparação radiofarmacêutica pode sofrer alterações a partir do momento da sua produção. O requisito de pureza radionuclídica estabelecido em cada caso deve ser cumprido durante o prazo de validade de cada preparação radiofarmacêutica.

Quando a meia-vida do radionuclídeo é muito curta, é frequentemente difícil ou impossível realizar a determinação da pureza radionuclídica antes da liberação da preparação radiofarmacêutica para centros de utilização. Neste caso, a determinação desta pureza constitui um valioso controle de processo.

Pureza radioquímica – A determinação da pureza radioquímica requer a separação das diferentes substâncias que contêm o radionuclídeo e a estimativa da fração de radioatividade associada com a substância declarada. As impurezas radioquímicas podem resultar de um ou mais dos seguintes fatores: problemas na produção do radionuclídeo; problemas nos procedimentos radioquímicos subsequentes; procedimentos de separação ou purificação defeituosos durante a elaboração da preparação radiofarmacêutica e o aparecimento de impurezas radioquímicas durante o armazenamento, especialmente aquelas oriundas dos processos de autoradiólise. O requisito de pureza radioquímica de cada preparação radiofarmacêutica deve ser mantido por todo o prazo de validade do produto. Para a sua determinação, qualquer procedimento analítico de separação pode ser utilizado.

Na prática, as mais usuais são a cromatografia em papel, camada delgada e cromatografia líquida de alta resolução (<...>. Cromatografia) e,

eventualmente, **eletroforese**. Cuidados devem ser tomados para que os pulsos por segundo sejam adquiridos sem cometer erros significativos por coincidência. Em alguns casos, pode ser necessário adicionar um carregador isotópico. As posições onde se encontra a radioatividade e sua intensidade podem ser obtidas por meio da determinação das contagens por segundo ao longo do ensaio. A determinação da relação entre os pulsos por segundo provê a relação entre as concentrações das diferentes substâncias radioativas que compõem a preparação radiofarmacêutica.

Atividade específica e concentração de atividade - O cálculo da atividade específica pode ser realizado mediante a divisão da concentração de atividade pela concentração da substância em questão, quando a pureza radionuclídica e radioquímica tenham sido previamente certificadas. A atividade específica e a concentração de atividade mudam com o tempo, por isso, deve ser estabelecidas especificando-se a data, a hora exata, de acordo com a meia-vida do radionuclídeo.

Pureza química - A determinação da pureza química da preparação radiofarmacêutica requer a determinação quantitativa de cada uma das espécies químicas presentes na preparação e deve ser especificada na monografia correspondente, bem como o método a ser utilizado para este fim.

Controles físico-químicos - Além da determinação de pH, deve ser controlado o aspecto físico de um radiofármaco no momento da produção, recepção, e logo após a marcação (quando aplicável) e antes da administração.

Recomenda-se a observação direta do produto marcado com interposição de um vidro de chumbo ou indiretamente através de um espelho. Qualquer desvio em relação à cor e limpidez de uma solução deve ser considerado, pois pode

refletir mudanças no radiofármaco que poderiam, eventualmente, alterar o seu comportamento biológico.

O tamanho de partículas deve ser determinado, quando aplicável, por métodos físicos listados em cada monografia.

- *Controles biológicos*

a) *Biodistribuição*

Toda preparação radiofarmacêutica que é utilizada para fins médicos, tanto para estudos diagnósticos como para fins terapêuticos, deve localizar-se preferencialmente no órgão ou sistema cuja forma, função ou metabolismo se deseja avaliar.

Portanto, é imprescindível realizar-se um estudo de biodistribuição completo durante o desenvolvimento de toda a preparação radiofarmacêutica. Nos casos em que seja necessário analisar a biodistribuição durante o controle de qualidade, a monografia correspondente proverá os detalhes para a execução do estudo e os valores limites que devem ser cumpridos para cada preparação radiofarmacêutica.

Uma distribuição biológica de acordo com os requisitos, em princípio, deve assegurar uma distribuição da substância radioativa em seres humanos de tal modo que se concentre uma atividade maior que um certo mínimo no órgão alvo e uma atividade menor que um certo máximo nas áreas que não são alvo.

A administração da preparação radiofarmacêutica é realizada pela mesma via que em seres humanos. Deve haver uma relação apropriada entre a atividade administrada ao animal e a seres humanos.

Uma vez que a preparação é administrada, cada animal é colocado em uma gaiola separada, recolhendo-se, se necessário, a urina e fezes, de modo a prevenir a contaminação da superfície do corpo do animal.

Uma vez transcorrido o período de tempo especificado, os animais são

eutanasiados por um método adequado, que, sempre que requerido pela monografia correspondente, possibilite a coleta de uma quantidade suficiente de sangue. Os órgãos e sistemas especificados são dissecados, lavados e secos e, se for estabelecido, determina-se sua massa. Determina-se a radioatividade de órgãos e sistemas separados, respeitando-se a geometria da medição em cada caso. A distribuição biológica é calculada conforme o caso, relacionando a atividade de cada órgão ou sistema com a atividade injetada ou com a soma das atividades dos órgãos e o resto do animal. Em alguns casos pode ser desejável determinar também a atividade por grama dos órgãos.

Em geral se aceita que uma preparação radiofarmacêutica cumpre com os requisitos de distribuição biológica, se em dois dos três animais testados se obtêm resultados de acordo com os critérios especificados. Nas preparações radiofarmacêuticas de radionuclídeos com meia-vida curta ou muito curta, a autorização para liberação dos lotes para uso é geralmente realizada antes da obtenção dos resultados do ensaio. Neste último caso, o ensaio constitui um controle de processo.

b) *Endotoxinas bacterianas ou pirogênios.*

Para as preparações radiofarmacêuticas de uso parenteral é indicado o ensaio de endotoxinas bacterianas. Esse controle deve ser realizado conforme estabelecido em (<.....> Ensaio de endotoxinas bacterianas). O limite de endotoxinas bacterianas para cada preparação está especificado na monografia correspondente.

Se a preparação radiofarmacêutica contém substâncias que provocam interferências neste ensaio, de tal forma que inibam ou ativem a reação e não seja possível eliminar estes fatores, será necessário realizar o ensaio de pirogênio, conforme está estabelecido

em (<....> Ensaio de pirogênio). O volume e a atividade que se injetam no coelho serão calculados considerando-se os valores de volume e atividade que se injetam no ser humano, atentando-se às normas nacionais e/ou internacionais de radioproteção. Quando o tempo de meia-vida do radionuclídeo presente na preparação é curto, em alguns casos, a liberação do lote para seu uso é autorizada antes da obtenção dos resultados do ensaio. Neste último caso, o ensaio se constitui um controle de processo. É aconselhável, aconselha-se comprovar previamente a ausência de pirogênio nos componentes utilizados nas preparações radiofarmacêuticas.

Controle microbiológico - esterilidade

As preparações radiofarmacêuticas que são administradas por via parenteral devem ser produzidas sob condições de trabalho que assegurem sua esterilidade. O ensaio de esterilidade deve ser realizado conforme estabelecido em (<.....> Ensaio de esterilidade). No entanto, a realização do ensaio de esterilidade de preparações radiofarmacêuticas pode apresentar dificuldades especiais, devido, por exemplo, ao pequeno tamanho dos lotes e aos riscos de irradiação para o analista.

Por outro lado, e devido ao tempo de meia-vida da maioria dos radionuclídeos utilizados em Medicina Nuclear ser muito mais curto que o tempo que é necessário para a conclusão do ensaio, nem sempre é possível esperar o resultado do mesmo antes de se autorizar a liberação para uso do lote. Neste caso, o ensaio se constitui um controle em processo. A validação do processo de fabricação é crítica nestes casos.

As amostras podem ser inoculadas imediatamente após completar a etapa de esterilização ou após seu decaimento em uma área blindada até um período não maior do que trinta horas antes de sua inoculação. Um período superior a

trinta horas pode ser aceito desde que se demonstre que isto não reduz significativamente a viabilidade dos microorganismos presentes na amostra. Quando a preparação radiofarmacêutica contém um agente bacteriostático, a natureza e a concentração do mesmo devem estar especificadas na monografia correspondente e indicada no rótulo da preparação.

Rotulagem

O envase da preparação radiofarmacêutica deverá conter, além da informação aplicável à rotulagem de medicamentos, a seguinte informação: volume, atividade total e/ou concentração de atividade com indicação de dia e hora, o prazo de validade da preparação radiofarmacêutica, nome e concentração do agente bacteriostático ou estabilizante adicionado, via de administração, se for necessário, especificar qualquer condição especial de armazenamento e as indicações correspondentes ao material radioativo, de acordo com as normas pertinentes estabelecidas pela autoridade nuclear competente.

Armazenamento

As preparações radiofarmacêuticas devem ser armazenadas em recipientes herméticos, com a blindagem apropriada às normas de radioproteção nacionais e/ou internacionais vigentes. No caso de preparações radiofarmacêuticas com radionuclídeos de tempo de meia-vida médio ou longo, os recipientes e as soluções podem colorir-se durante o seu armazenamento, devido à radiação emitida.

Prazo de validade

O prazo de validade de uma preparação radiofarmacêutica, expresso em dias, horas, etc, deve estar claramente indicado no rótulo do recipiente. Para as preparações radiofarmacêuticas marcadas com radionuclídeos cuja

meia-vida não exceda sessenta dias, o intervalo de uso não pode superar três meias-vidas. Para os radionuclídeos com tempo de meia-vida mais longo, este intervalo não deve exceder a seis meses.

Os fatores que determinam estes limites incluem a diminuição da radioatividade do radionuclídeo, que obriga administrar-se uma massa maior de substância à medida que transcorre o tempo.

O prazo de validade dos conjuntos de reativos (Kits) será determinado de acordo com as normas gerais estabelecidas para medicamentos.

Por outro lado, a decomposição por autoradiólise, que depende fortemente do tempo e pode alterar a pureza radioquímica da preparação, representa um papel importante no estabelecimento destes limites que serão especificados na monografia correspondente.

TABELA- CARACTERÍSTICAS FÍSICAS DOS RADIONUCLÍDEOS DE RELEVÂNCIA NA PRODUÇÃO DE RADIOFÁRMACOS.

RADIONUCLÍDEO	TEMPO DE MEIA-VIDA	EMISSÃO ELETRÔNICA			EMISSÃO DE FÓTONS		
		TIPO	ENERGIA Média (keV)	PROBABILIDADE DE EMISSÃO (a cada 100 desintegrações)	TIPO	ENERGIA (keV)	PROBABILIDADE DE EMISSÃO (a cada 100 desintegrações)
Trítio (³H)	12,312 (25) anos	β^-	5,68 (max: 18,591)	E100			
Carbono-11 (¹¹C)	20,361 (23) min	β^+	385,7 (max: 960,5)	99,75	γ	511	199,5
Nitrogênio-13 (¹³N)	9,9670 (37) min	β^+	493 (max: 1198,45)	99,818	γ	511	199,636
Oxigenio-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			
Enxofre-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: 421,1)	1,04		846,8	99,9399
						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
					X	4,9 a 5,5	22,8
Cromo-51 (⁵¹Cr)	27,703 (3) d	eA	4,2 a 5,5	66,4	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	35,04
						1345,8	0,475
		β ⁻	190,7 (max: 579,4)	38,48			
Gálio-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	1,17

						1918,4	1,99
						2189,7	5,3
						2422,6	1,88
						2751,9	22,7
						3228,9	1,51
						3380,9	1,46
						3791,1	1,09
						4086,0	1,27
						4295,3	3,8
						4806,2	1,86
Gálio-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
Germânio-68 (⁶⁸Ge) em equilíbrio com	270,95 (16) d	eA	7,7 - 10,4	41,7	X	9,2 - 10,4	44,66
Gálio-68 (⁶⁸Ga)	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
Rubídio-81 (⁸¹Rb) em equilíbrio com	4,572 (4) h		10,8	31,2	X	12,6 - 14,3	55,45
Kriptônio-81m (^{81m}Kr)		ec	176,1	25,8	γ	190,4	64,9
			188,5	4,41		446,2	23,5
						511	54,4
Kriptônio -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		190,4	67,66
Ítrio-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
Estrôncio-89 (⁸⁹Sr) em equilíbrio com	50,57 (3) d	β-	584,6 (max: 1495,1)	99,99	γ	909,0	0,00956
Zircônio-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
Ítrio-89m (^{89m}Y)	[^{89m} Y: 15,663 (5) s]					909,0	99,16
Estrôncio-90 (⁹⁰Sr) em equilíbrio com Ítrio-90 (⁹⁰Y)	28,80 (7) años	β-	196 (max: 545,9)	100			
Ítrio-90 (90Y)	2,6684 (13) d	β-	926,7 (max: 2279,8)	99983			
Molibdênio-99 (⁹⁹Mo) em equilíbrio com	2,7479 (6) d	eA	14,9 - 21,0	3,1	X	18,3 - 21,0	11,1

Tecnécio-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	6,01	
						366,4	1,19	
						739,5	12,1	
						777,9	4,28	
Tecnécio-99m (^{99m}Tc)	6,0067 (10) h	eA	14,9 - 21,0	2,15	X	18,3 - 18,4	6,43	
			ec	119,5 - 140,5		19,73	20,6 -21,0	1,29
			β-	102,1 (max: 346,7)		0,0026	γ	140,5
Tecnécio-99 (⁹⁹Tc)	211,5 (1,1) x 10 ³ a	β-	94,6 (max: 293,8)	99,99855	γ	89,5	0,00058	
Rutênio-103 (¹⁰³Ru) em equilíbrio com	39,247 (13) d	eA+ec	17,5 - 17,0	11,37	X	20,0 - 23,2	9,2	
			ec	30,1 - 39,1				86,3
Ródio-103m (^{103m}Rh)		β-	30,7 (max: 113,3)	6,5	γ	497,1	91,0	
			64,1 (max: 226,6)	92,0		610,3	5,76	
Ródio-103m (^{103m}Rh)	56,114 (20) min	eA+ec	16,5 - 17,0	10,97	X	20,0 - 20,2	6,27	
			ec	36,3 - 39,1				84,3
Índio-110 (¹¹⁰In)	4,9 (1) h	eA	19,3	13,2	X	23,0 - 26,6	26,87	
						γ	461,1 - 461,8	6,97
							581,9	8,6
							584,2	6,49
							641,7	25,9
							657,8	98,3
							707,4	29,5
							884,7	92,9
							937,5	68,4

76,8
80,7 - 81,8
180,4

41,8
12,16
6,09

Telúrio-121 (¹²¹Te)	19,17 (4) d	eA	3,1 21,8	85 11,5	X	26,1 - 30,3	74,13
					γ	470,5 507,6 573,1	1,41 17,7 80,4
Iodo-123 (¹²³I)	13,2234 (37) h	eA ce	21,8 - 31,8 127,2 154,1 - 154,7	12,4 13,72 1,8	X	3,3 - 4,8 27,2 - 31,8	9,0 86,69
					γ	159,0 529,0	83,25 1,28
Iodo-124 (¹²⁴I)	4,1760 (3) d	β+	687,0 (max: 1534,9) 974,7 (max: 2137,6)	11,7 10,7	X	27,2 - 31,7	57,03
					γ	511 602,7 722,8 1691,0	45 62,9 10,36 11,15
Iodo-125 (¹²⁵I)	59,388 (28) d	eA+ce	2,3 - 3,7 21,8 - 35,4	235,8 35,42	X	3,3 - 4,8 27,2 - 31,8	14,7 137,9
					γ	35,5	6,63
Iodo-126 (¹²⁶I)	12,93 (5) d	eA	3,2 22,7	42,5 5,53	X	27,2 - 34,4	38,52
					γ	388,6	35,6

		β^-	111,2 (max: 378) 292,5 (max: 869) 461,5 (max: 1258)	3,62 33,4 10,3		491,2 511 666,3 753,8	2,88 2,02 32,9 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	γ	80,2 284,3 364,5 637,0 722,9	2,607 6,06 81,2 7,26 1,796
Xenônio-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	γ	163,9	1,98
Iodo-133 (¹³³I) (decai paraXenônio-133)	20,87 (8) h	eC	198,6 227,8 - 232,5	1,8 0,733	γ	510,5 529,9 875,3 1298,2	1,81 86,3 4,47 2,33
		β^-	138,7 (max: 459) 160,4 (max: 521) 297,4 (max: 882) 439,4 (max: 1227)	3,74 3,12 4,16 83,42			
Xenônio-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
					γ	79,6 - 81,0	37,28

		ec	43,6 - 45,0 73,9 - 80,9	53,32 9,96			
		β^-	100,6 (max: 346,4)	99,12			
Xenônio-133m (^{133m} Xe) (decai para Xenônio-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
Iodo-135 (135I) (decai para Xenônio-135)	6,58 (3) h	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) 415,1 (max: 1169) 498,8 (max: 1367)	4,78 7,4 8,0 8,8 21,8 8,0 7,5 23,6	γ	288,5 417,6 546,6 836,8 1131,5 1260,4 1457,6 1678,0 1791,2	3,1 3,53 7,15 6,69 22,6 28,7 8,7 9,6 7,72
Xenônio-135 (¹³⁵Xe)	9,14 (2) h	ec	213,8	5,61	X	30,6 - 35,8	4,95
		β^-	173,3 (max: 557) 310,2 (max: 915)	3,11 96	γ	249,8 608,2	90 2,9
Césio-137 (¹³⁷Cs) Em equilíbrio com Bário-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
Samário-153 (¹⁵³ Sm)	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	20,5		48,3 - 48,5	2,44
			54,7	41,4			
			61,6 - 69,5	4,1	γ	69,7 103,2	4,69 29,19
		β^-	199,7 (max: 634,7) 225,3 (max: 704,7) 264,3 (max: 807,6)	30,5 49,2 19,5			
Hólmio-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			
		β^-	651,1 (max: 1773,9) 693,8 (max: 1854,5)	50,5 48,2	γ	80,6	6,55
Lutécio-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) 149,4 (max: 498,3)	9,1 79,3		208,4	10,38
Rênio-186 (¹⁸⁶ Re)	3,7186 (17) d	eA	4,5 - 12,9	10,54	X	58,0 - 73,8	9,932
		ec	63,3	4,08	γ	137,2	9,42

			124,2	6,08			
		β^-	306,7 (max: 932,3) 359,6 (max: 1069,5)	21,5 70,9			
Rênio-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			
Tálio-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 1225,4 1273,4 1363,2 1514,9	87 13,7 10,8 30 3,3 3,3 3,4 4,0
Chumbo-201 (²⁰¹Pb) (decai para Talio-201)	9,33 (3) h	eA	7,8 55,2	60 3,4	X	10,3 70,8 - 84,9	34,6 87,01
					γ	331,2 361,3	77 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
Tálio-201 (²⁰¹Tl)	3,0421 (17) d	eA	5,1 - 14,8 53,2 - 83,1	57,7 3,7	X	8,7 - 14,9 68,9 - 83,0	42,7 94,01
		ec	15,7 - 19,9 27,0 - 29,8 52,2 84,3 152,6	18,27 4,27 7,45 15,6 2,65	γ	135,3 167,5	2,604 10,0
Tálio-202 (²⁰²Tl)	12,31 (8) d	eA	7,6 53,8	53,4 3,1	X	10,0 68,9 - 82,4	29,4 76,52
					γ	439,5	91,5
Chumbo-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) em equilíbrio com Polônio-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			
Polônio-213 (²¹³Po)	3,7 0 (5) μ s	α	8375,9	99,995			