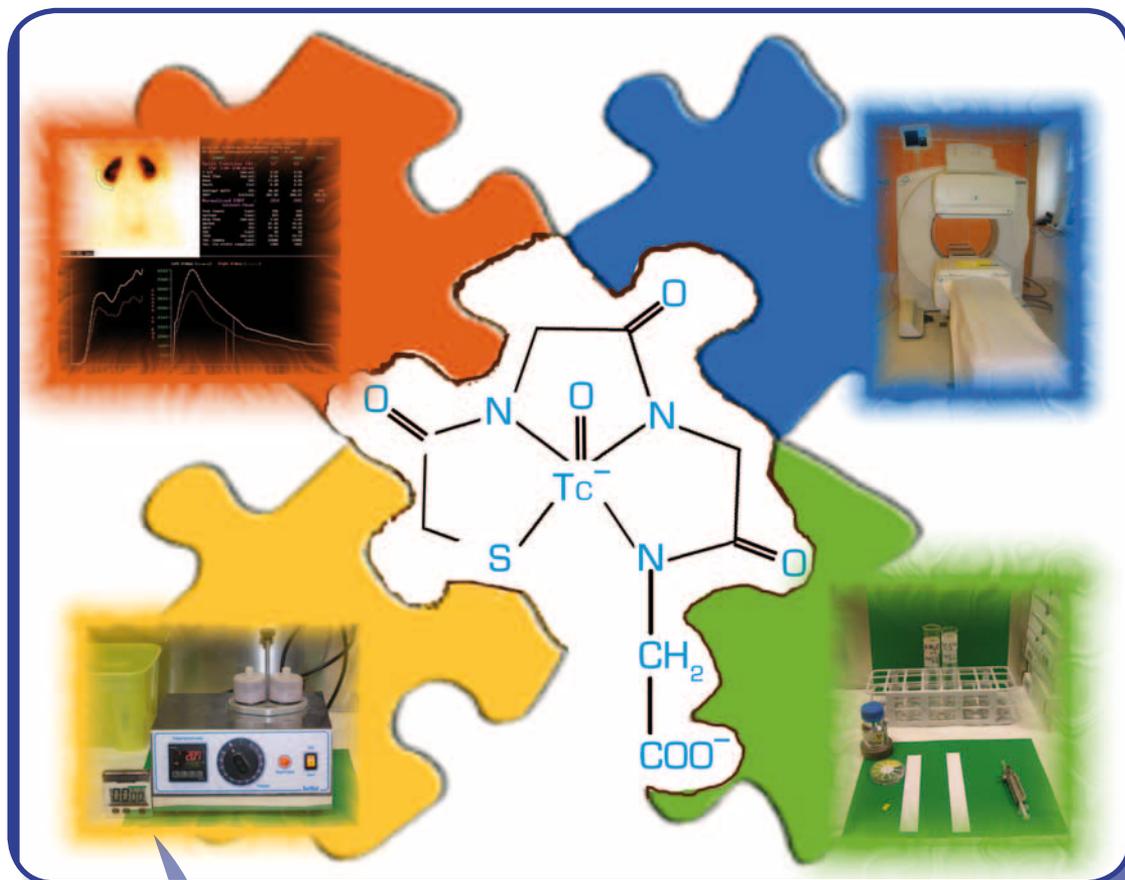


Claudio Bonada
Marisa Di Franco
Valerio Podio
Teresa Scotognella



IL FARMACISTA OSPEDALIERO IN MEDICINA NUCLEARE



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACIA
OSPEDALIERA E DEI SERVIZI FARMACEUTICI
DELLE AZIENDE SANITARIE

Md
press
editoria
medica

a cura della sezione SIFO Piemonte e Valle d'Aosta

INDICE

PREFAZIONE	III
INTRODUZIONE	V
Capitolo 1	
DEFINIZIONE DI RADIOFARMACIA E DI RADIOFARMACI	1
Capitolo 2	
TIPOLOGIE CHIMICHE DEI RADIOFARMACI ATTUALMENTE IN USO	3
Capitolo 3	
CONTROLLI DI QUALITÀ DEI RADIOFARMACI IN BASE AL GRADO DI MANIPOLAZIONE RICHIESTO PER LA PREPARAZIONE	6
Capitolo 4	
I RADIOFARMACI SPERIMENTALI NELLA PRATICA CLINICA QUOTIDIANA	19
Capitolo 5	
LE NORME DI BUONA PREPARAZIONE DEI RADIOFARMACI PER MEDICINA NUCLEARE	22
Capitolo 6	
FORMAZIONE POST-LAUREAM PER INTRAPRENDERE L'ATTIVITÀ DI RADIOFARMACISTA	25
FONTI BIBLIOGRAFICHE	26



COME UTILIZZARE IL CD

Inserire il CD nel computer.

Fare doppio clic sul file "intro.pdf".



MdPress s.a.s.

© Copyright 2010

Tutti i diritti riservati.

Questa pubblicazione è protetta da copyright.

Nessuna parte di essa può essere riprodotta, contenuta in un sistema di recupero o trasmessa in ogni forma o con ogni mezzo elettronico, di fotocopia, incisione o altrimenti, senza permesso scritto dell'editore.

Questa pubblicazione è stata realizzata grazie a un contributo educativo incondizionato di Errekappa Euroterapici S.p.A.

Finito di stampare nel mese di Dicembre 2010

“Il farmacista ospedaliero in Medicina Nucleare” rappresenta la naturale continuazione di un lavoro ed esperienze di eccellenza maturate nel corso degli anni nella Regione Piemonte.

Grazie a queste esperienze è stato possibile realizzare il corso tenutosi al San Luigi di Orbassano nel marzo di quest’anno, promosso dalla SIFO Piemonte, allo scopo di ampliare le conoscenze di base dei farmacisti ospedalieri, per la costruzione di competenze specialistiche come la tematica dei radiofarmaci richiede.

L’approccio multidisciplinare che da sempre ha accompagnato le attività della SIFO rappresenta un aspetto non secondario di questo percorso.

Il volume rappresenta un contributo importante che gli autori rendono disponibile per i farmacisti che desiderano avvicinarsi a questa tematica, integrando le competenze, proprie della professione, con quelle più specialistiche della Medicina Nucleare.

La pubblicazione, da parte del Ministero della Salute, delle recenti “Linee Guida per l’applicazione delle norme di buona preparazione dei radiofarmaci in Medicina Nucleare” e l’entrata in vigore delle “Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci in Medicina Nucleare”, rappresenteranno la nuova sfida su cui confrontarsi.

La preparazione dei radiofarmaci, pur nel rispetto di criteri di sicurezza, richiede l’applicazione di procedure a garanzia della qualità del prodotto per il paziente cui sarà somministrato.

L’integrazione di competenze diverse sarà la risposta migliore ai bisogni del paziente che accede alle nostre strutture.

Un sentito grazie a tutto il gruppo per il lavoro svolto.

Un grazie particolare a Claudio Bonada, per la sua lungimiranza e per essere da anni uno dei farmacisti di riferimento per la radiofarmacia.

Franca Goffredo
Segretario SIFO Piemonte e Valle d’Aosta

Direttore del Servizio di Farmacia
Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro F.P.O.
Candiolo

INTRODUZIONE

Questa pubblicazione è rivolta a tutti coloro che si avvicinano per la prima volta alla preparazione e al controllo di qualità dei radiofarmaci in Medicina Nucleare.

Si tratta di un *vademecum* di facile lettura sui principali aspetti chimici, legislativi, preparativi e di controllo di qualità relativi ai radiofarmaci.

Inoltre, sono state inquadrare brevemente le norme di buona preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare, in vista della loro entrata in vigore a luglio 2011, che porterà inevitabilmente a un progressivo e crescente coinvolgimento del farmacista nella gestione e preparazione dei radiofarmaci in Medicina Nucleare.

Si fa anche cenno ai radiofarmaci sperimentali e alla legislazione essenziale cui sono legati in modo indissolubile. Essi occupano uno spazio importante, e spesso insostituibile, sia nella diagnostica medico nucleare, sia nella terapia radiometabolica.

Sono riportati, infine, alcuni riferimenti per la formazione *post-lauream* utile per poter svolgere con competenza la professione del radiofarmacista in Italia e in Europa.

Queste pagine sono, inoltre, il frutto dell'esperienza di collaborazione che ormai da anni vede impegnati fianco a fianco la Farmacia e la Medicina Nucleare dell'Ospedale San Luigi Gonzaga di Orbassano (TO) (sede della facoltà di Medicina San Luigi Gonzaga dell'Università degli Studi di Torino) nel lavoro quotidiano, nella formazione universitaria e in svariate esperienze nel campo della ricerca chimico-farmaceutica e clinica.

Sperando di aver svolto un lavoro in qualche modo utile, capace di suscitare se non interesse, almeno un pizzico di curiosità scientifica, auguriamo a tutti una buona lettura.

GLI AUTORI
Claudio Bonada¹
Marisa Di Franco²
Valerio Podio³
Teresa Scotognella²

¹ Farmacia Ospedaliera - Azienda Ospedaliero S.Croce e Carle - Cuneo

² Farmacia Ospedaliera - Azienda Ospedaliero Universitaria San Luigi Gonzaga - Orbassano (TO)

³ Università degli Studi di Torino e Medicina Nucleare dell'Azienda Ospedaliero Universitaria San Luigi Gonzaga - Orbassano (TO)

DEFINIZIONE DI RADIOFARMACIA E DI RADIOFARMACI

Che cos'è la radiofarmacia?



Il farmacista in Medicina Nucleare è in grado di:

- fornire un adeguato supporto tecnico-scientifico nella scelta e acquisto di radiofarmaci, generatori e kit;
- essere responsabile della qualità per ciò che riguarda le preparazioni radiofarmaceutiche, attraverso la definizione e implementazione del sistema di assicurazione della qualità per le fasi di allestimento e controlli di qualità dei radio-

farmaci (purezza radiochimica, purezza chimica, purezza radionuclidica, purezza microbiologica);

- occuparsi della farmacovigilanza sui radiofarmaci (monitoraggio e segnalazione al Ministero della Salute delle reazioni avverse ai radiofarmaci e dei difetti di fabbricazione);
- definire le possibili interferenze tra farmaci e radiofarmaci.

Che cosa sono i radiofarmaci?

I radiofarmaci sono stati riconosciuti come prodotti medicinali dal 1989 in Europa (Direttiva 89/343/EEC) e dal 1991 in Italia (D.L.vo 178/1991 e D.M. 13 dicembre 1991).

La Farmacopea Italiana (XII ed.) definisce prodotto radiofarmaceutico ogni prodotto medicinale che, quando è pronto per l'uso, contiene uno o più radionuclidi (isotopi radioattivi) incorporati a scopo medico.

In qualità di medicinali, anche i radiofarmaci devono rispondere ai requisiti di:

- sicurezza
- efficacia
- correttezza qualitativa

I radiofarmaci sono descritti in Farmacopea Italiana (ed Europea) in una monografia a essi dedicata dal titolo "Preparazioni Radiofarmaceutiche".

Il farmacista ospedaliero in medicina nucleare

In questa monografia si trovano alcune definizioni importanti in questo ambito, proposte anch'esse per la prima volta con il decreto legislativo 178/1991:

- **Generatore:** qualsiasi sistema che include un radionuclide progenitore da cui viene prodotto un radionuclide discendente (figlio) che entra a far parte di un radiofarmaco.
- **Kit:** qualsiasi preparazione (non radioattiva) autorizzata al commercio da combinare in modo semplice con radionuclidi per preparare il radiofarmaco finale.
- **Precursore:** qualsiasi composto radioattivo utilizzato quale componente per la sintesi di un radiofarmaco.

I radiofarmaci, rispetto ai farmaci tradizionali, presentano alcune caratteristiche particolari, illustrate di seguito:

PECULIARITA' DEI RADIOFARMACI

1. Le quantità somministrate sono dell'ordine dei **nanogrammi** o **picogrammi**, lontane dai milligrammi o grammi dei farmaci non radioattivi.
2. **NON hanno attività farmacologica** poiché nell'organismo raggiungono concentrazioni molto basse, a cui non sono attivi (es. non si verifica mai saturazione di siti recettoriali, né si innescano processi di feed-back positivo o negativo).
3. La loro **farmacocinetica** è determinata dalle **caratteristiche chimiche della molecola**; le caratteristiche fisiche del radionuclide ne permettono la rilevazione.
4. Per i radiofarmaci è necessario distinguere tra:
 - $T_{1/2}$ **fisico** (del radionuclide) → DECADIMENTO FISICO
 - $t_{1/2}$ **biologico** (del radiofarmaco) → FARMACOCINETICA
5. Molti radiofarmaci vengono sintetizzati *in loco* subito prima della somministrazione (attenzione al decadimento): è l'unico caso di **SINTESI CHIMICA** di farmaci sul luogo di somministrazione → passaggi semplici di reazione e controllo finale del prodotto di sintesi.

TIPOLOGIE CHIMICHE DEI RADIOFARMACI ATTUALMENTE IN USO

Chimicamente si può trattare di molecole molto diverse tra loro e caratterizzate da diversi gradi di complessità.

Dalle entità chimiche più semplici alle più complesse si possono avere:

1. Ioni o molecole monoatomiche.

1 IONI o MOLECOLE MONOATOMICHE

$^{131}\text{I}^-$ $^{201}\text{Tl}^+$ $^{67}\text{Ga}^{3+}$
 $^{81\text{m}}\text{Kr}$ $^{89}\text{Sr}^{2+}$

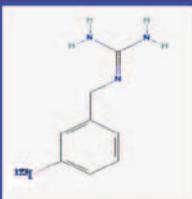
2 MOLECOLE SEMPLICI

Acido o-iodoippurico (I-131)
 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ ^{11}CO ^{11}C - colina
 H_2 ^{15}O $^{13}\text{NH}_3$ ^{18}F - fluoroglucosio
 $^{11}\text{CO}_2$ ^{11}C - metionina

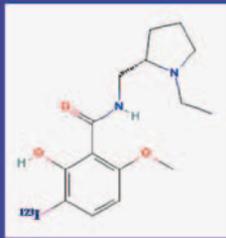
2. Molecole semplici: la gran parte di esse (quelle contenenti come radionuclidi carbonio-11, azoto-14, ossigeno-15, fluoro-18) sono radiofarmaci adatti per tomografia a emissione di positroni (PET).
3. Molecole con legami covalenti: si tratta di radiofarmaci già pronti all'uso generalmente preparati dall'industria.

3 MOLECOLE CON LEGAMI COVALENTI

MIBG (^{123}I -obengano)
 (^{123}I)-2-[(3-iodophenyl)methyl]guanidine



IBZM (^{123}I -olopride)
 (^{123}I)-3-iodo-N-(1-etil-2-pirrolidini)metil-2-idrossi-6-metossibenamide



4

4 COMPOSTI COVALENTI IN CUI IL RADIONUCLIDE E' LEGATO COVALENTEMENTE AD UN ANTICORPO MONOCLONALE OD AD UN PEPTIDE ENDOGENO

Bassa stabilità *in vivo*

¹³¹I-tositumomab (BEXXAR®)

4. Caso particolare è quello di radiofarmaci in cui il radionuclide è legato covalentemente a un anticorpo monoclonale. Radiofarmaci come questi sono pochi in commercio e sono caratterizzati da scarsa stabilità *in vivo*, in quanto soggetti facilmente a metabolismo chimico ed enzimatico.

5. Complessi di coordinazione costruiti intorno al radionuclide: la chimica di coordinazione è alla base della struttura chimica di molti radiofarmaci e consente di realizzare la loro sintesi *in loco* al momento della somministrazione.

3 COMPLESSI DI COORDINAZIONE COSTRUITI INTORNO AL RADIONUCLIDE

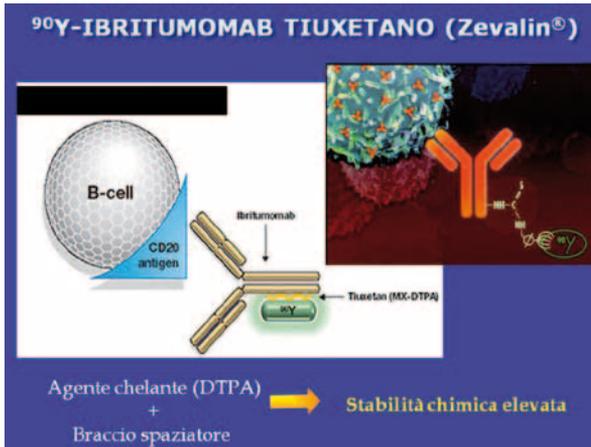
^{99m}Tc-MDP
(^{99m}Tc-metilendifosfonato)

^{99m}Tc-MAG3
(^{99m}Tc-mercaptopoacetyltriglicina)

5 COMPLESSI DI COORDINAZIONE IN CUI IL RADIONUCLIDE E' LEGATO MEDIANTE UN AGENTE CHELANTE AD UN ANTICORPO MONOCLONALE OD AD UN PEPTIDE ENDOGENO

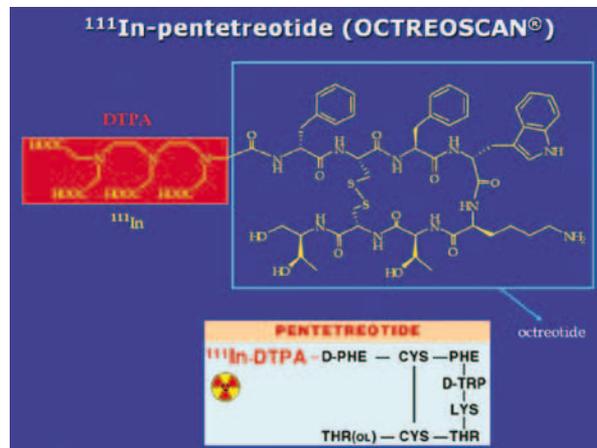
Antigene	Anticorpo monoclonale	Braccio spaziatore (legame covalente)	Radionuclide
Recettore: - Recettore della somatostatina	Ligando oligopeptide: - Octreotide		

6. Complessi di coordinazione in cui il radionuclide è legato mediante un agente chelante a un anticorpo monoclonale o a un peptide endogeno che si comporta da molecola carrier, direzionando il radiofarmaco selettivamente sul bersaglio biologico.



Un esempio di anticorpo monoclonale radiomarcato progettato secondo questo schema di struttura chimica è l'ibritumomab tiuxetano, noto con il nome commerciale di Zevalin[®], impiegato per la terapia radiometabolica di alcuni linfomi non Hodgkin. Rispetto al legame covalente tra anticorpo e radionuclide, la chelazione del radionuclide e la presenza di un braccio spaziatore che separa l'anticorpo dal radionuclide, sono elementi vantaggiosi in termini di stabilità *in vivo* del radiofarmaco.

Un esempio di peptide radiomarcato è l'octreotide, analogo della somatostatina, derivatizzato con un adatto agente chelante che, a seconda delle caratteristiche di emissione del radionuclide con cui viene coniugato, può essere impiegato in diagnostica (^{111}In) o in terapia (^{90}Y).



Capitolo 3

CONTROLLI DI QUALITÀ DEI RADIOFARMACI IN BASE AL GRADO DI MANIPOLAZIONE RICHiesto PER LA PREPARAZIONE

6

In base al grado di manipolazione da svolgersi in Medicina Nucleare per la preparazione, i radiofarmaci si possono suddividere in:

1. RADIOFARMACI PRONTI PER L'USO (prodotti dall'industria e, quindi, garantiti in modo pressoché totale dal fabbricante).

Radiofarmaci prodotti dall'industria (già pronti per l'uso)

Sono garantiti dall'industria produttrice

CONTROLLI NECESSARI (analoghi a quelli dei farmaci NON radioattivi):

- a. Documento di trasporto all'atto della ricezione
- b. Correttezza dell'etichetta
- c. Corrispondenza dell'attività dichiarata con quella misurata
- d. Esame visivo della preparazione

2. RADIOFARMACI PREPARATI *IN LOCO* PER MEZZO DI KIT (registrati): la loro preparazione richiede una sintesi chimica solitamente di facile esecuzione.

Per molti aspetti, la loro sicurezza e la loro qualità sono garantite dal fabbricante del kit, come mostrato nella figura a fianco.

CHE COSA GARANTISCE IL FABBRICANTE sui radiofarmaci da kit ?

1. PUREZZA CHIMICA

eccezione: ioni alluminio (Al^{3+}) nell'eluato del generatore di tecnecio

2. STERILITA' (che è un problema aperto per le tempistiche richieste)

3. APIROGENIA

4. DIMENSIONI DELLE PARTICELLE

(aggregati di albumina)

5. PUREZZA RADIONUCLIDICA

eccezione: rilascio di ^{99}Mo nell'eluato del generatore di tecnecio

Ecco, invece, che cosa deve controllare l'operatore che prepara un radiofarmaco da kit.

CHE COSA DEVE CONTROLLARE chi prepara i radiofarmaci da kit?

1. CONTROLLO VISIVO

- del/dei flaconcini che compongono il kit prima della marcatura:
 - assenza di corpi estranei
- della preparazione finale:
 - assenza di precipitati
 - assenza di variazioni di colore

2. PREPARAZIONE

La preparazione deve essere eseguita nel rispetto delle istruzioni del fabbricante (attività, volumi, temperatura, tempi)

3. CONTROLLO DI PUREZZA RADIOCHIMICA

Controllo effettuato secondo la/le metodica/che proposte dal fabbricante o, in assenza di queste, secondo quanto previsto in Farmacopea

4. PUREZZA RADIONUCLIDICA

5. PUREZZA CHIMICA (Al^{3+}), pH

6. RESA DI ELUIZIONE

} solo sul generatore di $^{99}Mo/^{99m}Tc$

3. RADIOFARMACI PRODOTTI *IN LOCO* A PARTIRE DALLE MATERIE PRIME COME PREPARAZIONI ESTEMPORANEE

Sono le preparazioni più critiche, in quanto sia la sintesi chimica (e quindi anche la scelta delle materie prime), sia i controlli di qualità (in particolare chimici, radiochimici, microbiologici) sono eseguiti dal personale del centro di Medicina Nucleare. Si tratta sia di controlli di processo sia di controlli sulla preparazione finale.

CONTROLLI RICHIESTI sulle preparazioni estemporanee

La responsabilità del prodotto è TOTALMENTE del personale (ospedaliero) che prepara

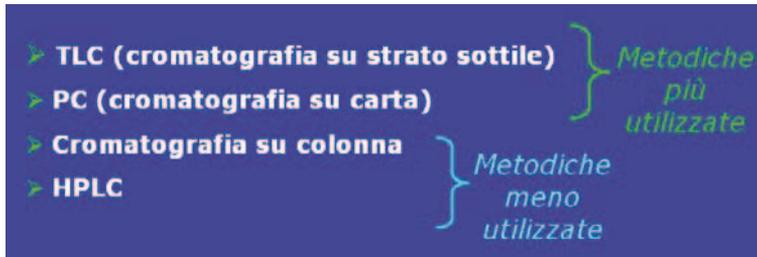
- I controlli devono essere eseguiti su TUTTE le preparazioni
- Si eseguono i controlli previsti dalle Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare (*cf* Norme di Buona Preparazione dei Medicinali in Farmacia) e nella relativa monografia di Farmacopea, ove presente.

Controlli di qualità sui radiofarmaci tecnezati

La maggior parte dei radiofarmaci preparati da kit viene marcata con tecnezio-99m, ottenuto dal generatore molibdeno/tecnezio.

Oltre al controllo visivo della preparazione e delle modalità di allestimento, è fondamentale per i radiofarmaci da kit eseguire il controllo di purezza radiochimica.

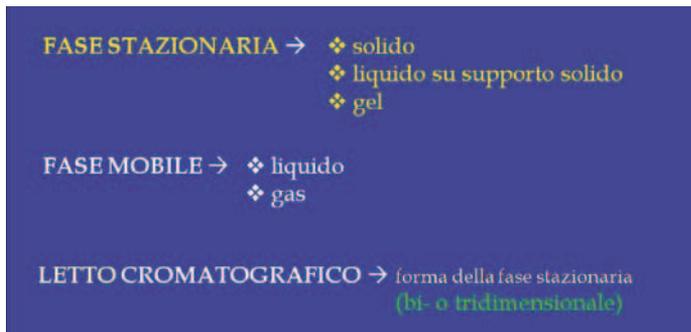
Questa prova è necessaria per valutare la resa di marcatura, cioè la quota di radionuclide presente nella forma chimica desiderata, e identificare e quantificare le eventuali impurezze radiochimiche presenti. Per far ciò, le metodiche analitiche utilizzate sono:



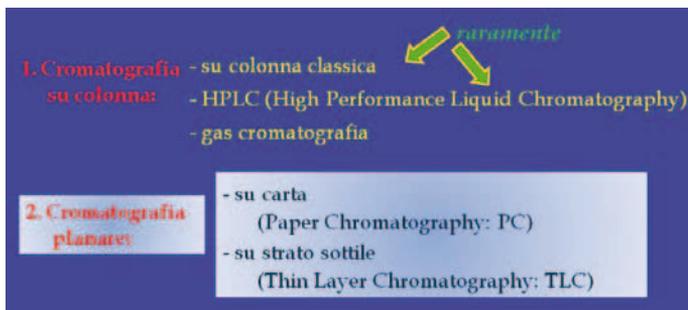
8

La cromatografia è un insieme di tecniche analitiche, di estrazione dinamica, impiegate principalmente per la separazione dei componenti di una miscela che si distribuiscono su due fasi tra loro immiscibili:

- FASE STAZIONARIA o FISSA → distribuita su un supporto.
- FASE MOBILE → scorre in modo continuo attraverso la fase fissa (eluizione della fase mobile attraverso la fase stazionaria).



A seconda che il processo di eluizione avvenga verticalmente o orizzontalmente, la cromatografia si può distinguere in:



Le tecniche cromatografiche più utilizzate per la determinazione della purezza radiochimica dei radiofarmaci sono la cromatografia su strato sottile e la cromatografia su carta.

La fase stazionaria della TLC è costituita da particelle solide finemente suddivise, stratificate su un supporto piano (alluminio, vetro, plastica) a formare uno strato di spessore uniforme.

Per la TLC, le fasi più comunemente utilizzate per il controllo dei radiofarmaci sono:

1. fibre di vetro impregnate di silica gel (ITLC-SG);
2. allumina su supporto rigido (vetro, alluminio, plastica);
3. gel di silice su supporto rigido (vetro, alluminio, plastica).

Per quanto riguarda la cromatografia su carta, le carte cromatografiche sono fogli di fibre di cellulosa caratterizzate da spessori e, quindi, velocità di eluizione diverse.

Le più utilizzate sono:

1. carta cromatografica Whatman n. 1 (corsa rapida);
2. carta cromatografica Whatman 3 MM (corsa media).

Il campione viene deposto sul supporto di carta utilizzando una siringa e la fase mobile scorre lungo il letto cromatografico della fase stazionaria per capillarità (cromatografia ascendente, la tecnica più comune) o per gravità (cromatografia discendente, tecnica meno comune).

Le fasi mobili più comunemente impiegate nell'analisi dei radiofarmaci sono:

1. solventi organici puri o in miscela (metanolo: acqua (85:15), butanone, etilacetato, etanolo);
2. soluzioni di sali in acqua (sodio cloruro 0,9 %, sodio acetato 1N, sodio citrato 0,1N).

Di seguito vengono riportate le operazioni per l'esecuzione di una cromatografia planare per la determinazione della purezza radiochimica dei radiofarmaci.

A. PREPARAZIONE DEL CAMPIONE ED ELUIZIONE

PASSAGGI OPERATIVI (I)

- Porre nella camera cromatografica (provetta in vetro o polipropilene) un piccolo volume di fase mobile (4-5 ml) e chiuderla con un coperchio perché sia saturata dai vapori della fase mobile (per circa 10 min)
- Prelevare con siringa da insulina o da tubercolina il radiofarmaco e deporne una goccia (3-5 μ l) sulla lastrina cromatografica sulla linea di deposizione tracciata a 1,5 cm circa dal fondo della lastrina
- Servendosi di pinze da laboratorio immergere la striscia verticalmente nella camera cromatografica, assicurandosi che:
 - la striscia non aderisca alle pareti della camera;
 - il livello della fase mobile non superi la linea di deposizione.



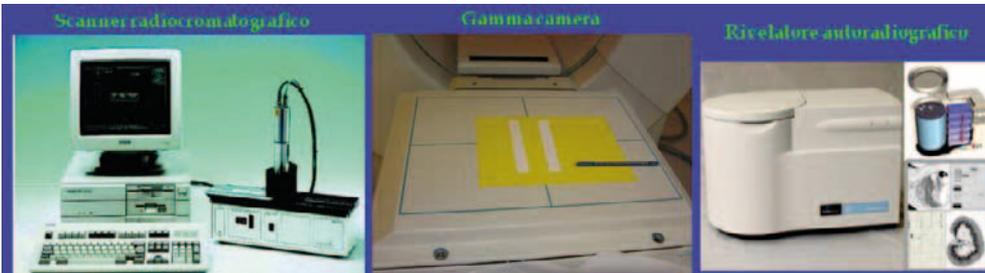
B. RIVELAZIONE DEI CONTEGGI

PASSAGGI OPERATIVI (II)

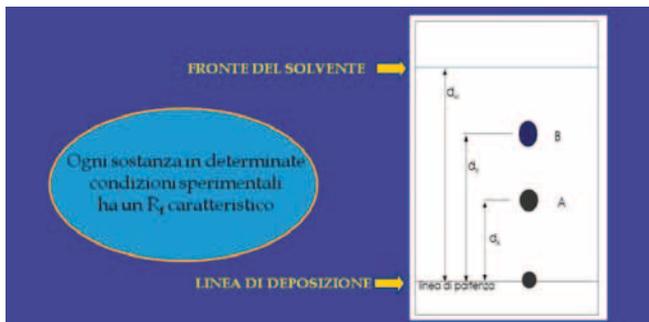
- Sviluppare la cromatografia fino al raggiungimento, da parte della fase mobile, di un livello che disti 1 cm circa dall'estremità superiore della lastrina.
- Estrarre la lastrina e lasciarla asciugare all'aria.
- Acquisire i conteggi della striscia con uno scanner radiocromatografico o con gamma camera o con rivelatore autoradiografico oppure tagliare la lastrina in più parti in base agli R_f delle specie chimiche da separare e contare le varie porzioni in un pozzetto o con un beta counter (a seconda del radionuclide in esame).



10



Ogni sostanza, in condizioni sperimentali ben precise, ha un fattore di ritenzione (R_f) caratteristico che può essere compreso tra 0 e 1.



Il fattore di ritenzione è definito come:

$$R_f = \frac{\text{Distanza percorsa dal composto dalla linea di deposizione}}{\text{Distanza percorsa dal solvente}}$$

La purezza radiochimica (P.R.) è la percentuale di attività della preparazione dovuta al radionuclide considerato presente nella forma chimica desiderata, ed è definita come:

$$P.R. (\%) = \frac{\text{Attività del legato (cpm)}}{\text{Attività del legato (cpm) + Attività delle impurezze separate (cpm)}} \times 100$$

La purezza radiochimica minima accettabile affinché il radiofarmaco possa essere rilasciato per la somministrazione è definita dal produttore del radiofarmaco o dalla Farmacopea, o, in assenza di entrambi, dalla letteratura.

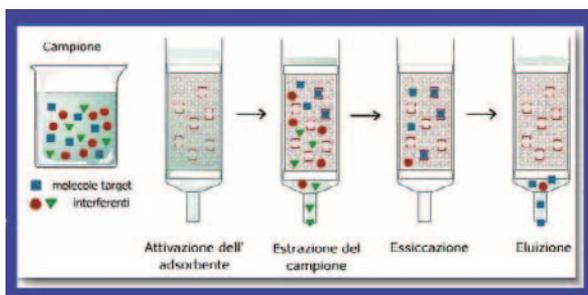
Gli errori più comuni che si possono verificare nell'esecuzione del controllo di purezza radiochimica con TLC o cromatografia su carta, sono elencati di seguito:

1. La lastrina viene immersa nella fase mobile prima che la goccia di campione asciughi → il campione si disperde nella fase mobile.
2. La linea di deposizione è al di sotto del livello dell'eluente → separazione non attendibile.
3. Solventi e cartine vecchie o esposte alla luce.
4. Le lastrine si sono piegate → irregolarità di migrazione.
5. Fase stazionaria (o fase mobile) non adatta al campione da analizzare.
6. La corsa della fase mobile prosegue oltre il fronte del solvente.
7. Contaminazione della striscia con gocce di radiofarmaco (→ macchie aggiuntive) o con forbici o pinzette riutilizzate.

Quanto descritto per la TLC vale anche per la cromatografia su carta, a eccezione di alcune differenze:

- materiali della fase stazionaria;
- minor efficienza della separazione della cromatografia su carta (si sceglie quando non esistono sistemi TLC idonei alla separazione in oggetto);
- maggior economicità della cromatografia su carta.

CROMATOGRAFIA SU COLONNA



Si tratta di una cromatografia di adsorbimento (o di ripartizione) su colonnine di plastica (4 cm x 0,5 cm circa) in cui è impaccata la fase stazionaria ridotta in polvere molto sottile.

I composti eluiscono in tempi successivi usando fasi mobili con potere eluente crescente e le frazioni vengono raccolte in

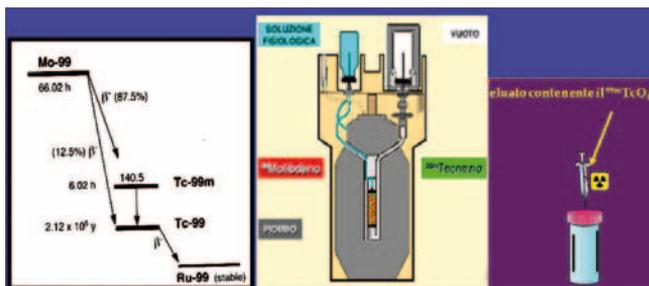
diverse provette, che verranno successivamente conteggiate mediante calibratori di dose con sensibilità adeguata.

Il vantaggio importante è la maggiore efficienza di separazione rispetto alla TLC; tra gli svantaggi si riscontra la necessità di un rivelatore di sufficiente sensibilità, il volume di campione elevato (100 µl, da 20 a 50 volte superiore a quello richiesto per la TLC, pari a 2-5 µl) e, di conseguenza, la maggiore attività che l'operatore deve manipolare.

Controlli di qualità richiesti sull'eluato ottenuto dal generatore di molibdeno/tecnezio ($^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$)

Il tecnezio-99m si ottiene per eluizione con soluzione fisiologica di una colonna cromatografica a scambio ionico; la fase stazionaria della colonna è costituita

da polvere di allumina impaccata su cui è adsorbito il molibdeno-99, sottoforma di ione molibdato ($^{99}\text{MoO}_4^{2-}$), detto radionuclide padre, che decade a tecnezio-99m, sotto forma di ione pertecnetano ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$), detto radionuclide figlio.



I controlli da effettuare sull'eluato sono:

1. la purezza radionuclidica;
2. la purezza chimica: pH e concentrazione di ioni alluminio (Al^{3+});
3. la resa di eluizione.

Sul primo eluato è necessario eseguire tutti i controlli sopra descritti; mentre a ogni eluizione bisogna controllare solo la resa di eluizione.

La purezza radionuclidica è la frazione di attività di una sorgente radioattiva dovuta al radionuclide prescelto (solitamente espressa in %). La presenza di impurezze può essere dovuta a:

1. metodo di produzione del radionuclide (radionuclidi presenti come sottoprodotti o separati in modo incompleto);
2. presenza eventuale del radionuclide padre (^{99}Mo).

Di seguito, sono riportate le impurezze che si possono trovare nell'eluato di tecnezio-99m:

IMPUREZZE	LIMITI
^{99}Mo	$\leq 0,1 \%$
^{131}I	$\leq 5 \cdot 10^{-3} \%$
^{103}Ru	$\leq 5 \cdot 10^{-3} \%$
^{89}Sr	$\leq 6 \cdot 10^{-5} \%$
^{90}Sr	$\leq 6 \cdot 10^{-6} \%$
α -emittenti	$\leq 1 \cdot 10^{-7} \%$
Altre impurezze γ -emittenti	$\leq 0,01 \%$

Il ^{99}Mo è l'unico radionuclide la cui presenza dipende dalle condizioni di trasporto e utilizzo del generatore, deve perciò essere controllato nella sede di impiego, cioè in medicina nucleare; le altre impurezze derivano invece dal processo di produzione del ^{99}Mo , di conseguenza vengono controllate dal produttore del radionuclide padre.

1. PUREZZA RADIONUCLIDICA DELL'ELUATO (DETERMINAZIONE DEL CONTENUTO DI ^{99}Mo)

- Si determina impiegando una SCHERMATURA capace di attenuare totalmente i fotoni gamma emessi dal $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (dotati di energia pari a 140 KeV) e non i fotoni più energetici emessi dal molibdeno-99 (740-780 KeV).
- L'attività dell'eluato viene misurata nel calibratore di dose prima senza schermatura ($T =$ attività del $^{99}\text{Mo} +$ attività di $^{99\text{m}}\text{Tc}$) e poi con la schermatura ($M =$ attività del ^{99}Mo) per evidenziare l'eventuale presenza di radiazioni dovute al molibdeno → Correzione per il background (B).
- Si corregge la misura ottenuta con schermatura di un fattore K che tiene conto dei seguenti fattori: a) il coefficiente di attenuazione del materiale dello schermo; b) lo spessore dello schermo.

$$\% \text{ } ^{99}\text{Mo} = K \cdot \frac{M - B}{T} \cdot 100$$

2. PUREZZA CHIMICA DELL'ELUATO

I due parametri da controllare sull'eluato di tecnezio-99m sono:

- il pH → deve essere compreso tra 4,0 e 8,0 e può essere controllato con la cartina tornasole;
- la concentrazione di ioni Al^{3+} → deve essere inferiore o al massimo uguale a 20 ppm secondo la F.U. italiana. La Farmacopea statunitense (USP) prevede un limite massimo pari a 10 ppm. Tracce di ioni alluminio sono considerate indesiderate perché esso forma un complesso anionico con il tecnezio $[\text{Al}(\text{}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-)_4]^-$ che quindi viene sottratto alla reazione di marcatura del radiofarmaco. Il controllo della concentrazione di ioni Al^{3+} viene effettuato mediante un saggio colorimetrico semiquantitativo che prevede l'impiego di una cartina all'acido aurintricarbossilico.

3. RESA DI ELUIZIONE

La resa di eluizione è il rapporto (%) tra attività eluita e attività teoricamente eluibile in un certo istante ($A(^{99\text{m}}\text{Tc}/t)$) da una colonna di $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$. L'attività eluita deve essere compresa tra il 90 e il 110 % dell'attività eluibile (calcolata).

L'attività eluibile di tecnezio-99m dipende da tre fattori:

- l'attività della colonna al momento della taratura (A_{nominale} espressa in GBq di ^{99}Mo);
- il tempo intercorso tra la taratura della colonna e l'istante dell'ultima eluizione;
- il tempo intercorso tra l'ultima eluizione e l'istante in cui si desidera eluire nuovamente la colonna.

$$A(^{99\text{m}}\text{Tc}/t) = A_{\text{nominale}} \cdot F1 \cdot F2 / 100 \cdot 100$$

$A(^{99\text{m}}\text{Tc}/t)$ = attività di pertecnetato eluibile ad un tempo t.

A_{nominale} = attività della colonna alla taratura espressa in ^{99}Mo .

$F1/100$ = frazione di attività di ^{99}Mo presente in colonna al momento dell'ultima eluizione.

$F2/100$ = fattore di accrescimento del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ dall'istante dell'ultima eluizione che tiene conto delle caratteristiche di decadimento del ^{99}Mo (86,2% di tutte le rese di decadimento del $^{99\text{m}}\text{Tc}$).

Per i controlli di qualità dell'eluato, il materiale necessario è illustrato di seguito:



Controlli di qualità sui radiofarmaci tecneziati

I radiofarmaci tecneziati, a eccezione dello ione molecolare pertecnetato, sono complessi di coordinazione in cui l'atomo coordinato è il tecnezio, ottenuto dalla riduzione del pertecnetato (eluato) a opera di un agente riducente (solitamente ioni Sn^{2+}) a numero di ossidazione V, IV, III e I a seconda delle condizioni di reazione.



Riduzione del pertecnetato (reazioni da bilanciare)



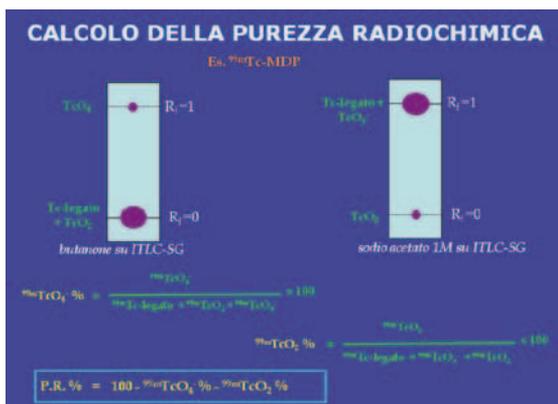
Nella miscela di reazione di un radiofarmaco tecneziato, il tecnezio può essere presente in più forme chimiche, come indicato nella figura che segue.

- **legato** (radiofarmaco: Tc(I) o Tc(III) o Tc(IV) o Tc(V))
- **pertecnetato** (Tc(VII) o TcO_4^- : è la forma chimica del Tc nell'eluato del generatore)
- **tecnezio ridotto idrolizzato** (Tc(IV) come TcO_2 o Tc(OH)_4)

} **forme chimiche indesiderate**

Le principali impurezze nelle preparazioni con ${}^{99m}\text{Tc}$ sono il pertecnetato libero (${}^{99m}\text{TcO}_4^-$) e il tecnezio ridotto idrolizzato (${}^{99m}\text{TcO}_2 \times n\text{H}_2\text{O}$). Queste due forme chimiche possono essere separate dal radiofarmaco mediante una delle tecniche cromatografiche descritte sopra.

In figura, si riporta un esempio di controllo della purezza radiochimica di un radiofarmaco, il ${}^{99m}\text{Tc}$ -sodio oxidronato (${}^{99m}\text{Tc-HDP}$):



La purezza radiochimica può essere influenzata da diversi fattori:

1. Interferenze con le reazioni implicate nella sintesi del radiofarmaco.

Le sostanze che più frequentemente possono inficiare la resa di marcatura sono:

 - a. ioni alluminio (Al^{3+}) presenti nell'eluato;
 - b. ossigeno atmosferico: esso può ossidare lo Sn^{2+} a Sn^{4+} , sottraendo agente riducente alla reazione redox oppure può riossidare direttamente il tecnecio ridotto, pronto per la chelazione, a pertecnetato (TcO_4^- ; (Tc(VII)));
 - c. altri agenti ossidanti presenti nella formulazione del radiofarmaco;
 - d. un elevato rapporto nell'eluato tra tecnecio-99 (allo stato fondamentale) e tecnecio-99m: il tecnecio-99 compete con la forma metastabile di tecnecio (che è quella utile ai fini diagnostici) nelle reazioni di marcatura, in quanto si tratta di specie chimiche identiche. Questo inconveniente può essere evitato eluendo la colonna del generatore frequentemente, cioè almeno ogni 24 ore, evitando in questo modo l'accumulo di tecnecio allo stato fondamentale.

2. Degradazione chimica del radiofarmaco:
 - a. da ossidazione, dovuta a ossigeno atmosferico e ad altri ossidanti (per evitare tali interferenze, bisogna operare con molta cura e con aghi molto fini);
 - b. da radiolisi: per minimizzare la degradazione chimica indotta da questo processo, è necessario mantenere bassa la concentrazione degli eventuali prodotti di radiolisi dell'acqua nella preparazione del radiofarmaco finale, riducendo il tempo che intercorre tra preparazione e somministrazione del radiofarmaco.

Controlli microbiologici

Le preparazioni radiofarmaceutiche destinate alla somministrazione parenterale devono essere allestite in condizioni tali da escludere ogni contaminazione batterica e da garantirne l'apirogenia, pertanto devono essere analizzate per sterilità e apirogenia. Tali controlli sono eseguiti dal produttore sui radiofarmaci industriali, mentre le preparazioni da kit sono garantite per sterilità e apirogenia dal produttore, se allestite con tecnica asettica. È quindi necessaria solo la convalida, mediante *media-fill* (saggi di simulazione di tutte le fasi delle preparazioni che prevedono l'impiego di terreni di coltura per microrganismi e successiva incubazione per evidenziare eventuali contaminazioni), di ogni fase della preparazione asettica.

Le preparazioni estemporanee, cioè eseguite a partire dalle materie prime, richiedono invece, oltre alla convalida del processo, l'esecuzione dei test di sterilità, effettuati come controlli di qualità della produzione, e di apirogenia, ove previsto.

I saggi microbiologici hanno il limite dei lunghi tempi di esecuzione; questo comporta che il rilascio del radiofarmaco per la somministrazione avvenga prima della loro conclusione. Per questo, prima di introdurre nella pratica clinica quotidiana una preparazione radiofarmaceutica nuova, è necessario avere uno storico di controlli microbiologici costantemente negativi.

Esempi di radiofarmaci tecneziati con alcune note sulla loro preparazione e controlli di qualità

a. Radiofarmaci tecneziati in forma colloidale

I radiofarmaci tecneziati in forma colloidale sono composti da agglomerati di molecole o singole macromolecole disperse in un altro mezzo. A seconda delle dimensioni degli agglomerati, i colloidi si suddividono in:

- nanocolloidi: $< 80 \text{ nm}$ \rightarrow sistema linfatico, midollo osseo
- microcolloidi: $200\text{-}800 \text{ nm}$ \rightarrow fegato, milza
- macroaggregati: $10\text{-}80 \text{ }\mu\text{m}$ \rightarrow polmone

RADIOFARMACI TECNEZIATI IN FORMA COLLOIDALE: nanocolloidi

- ^{99m}Tc -nanocolloide di solfuro di renio e stagno
- ^{99m}Tc -nanocolloide di albumina

PUREZZA RADIOCHIMICA:- Cromatografia su carta
- TLC

Tutte le metodiche proposte prevedono una sola lastrina che consente solo la separazione come unica impurezza del $^{99m}\text{TcO}_4^-$ \rightarrow $^{99m}\text{TcO}_4^-$ viene conteggiato con il ^{99m}Tc -legato \rightarrow valore di P.R. solo parzialmente corretto

RADIOFARMACI TECNEZIATI IN FORMA COLLOIDALE: microcolloidi

- ^{99m}Tc -microcolloide di stagno
- ^{99m}Tc -microcolloide di renio solfuro*
- ^{99m}Tc -microcolloide di albumina
- ^{99m}Tc -millimicrocolloide di albumina

*** PREPARAZIONE (diversi passaggi):**

1. acidificazione con HCl 4,6 N
2. ebollizione
3. raffreddamento
4. aggiunta di tampone citrato 0,65 M

PUREZZA RADIOCHIMICA:- Cromatografia su carta
- TLC

RADIOFARMACI TECNEZIATI MARCATI CON ALBUMINA UMANA

- ^{99m}Tc -albumina
- ^{99m}Tc -macroaggregati*
- ^{99m}Tc -microsfere di albumina

PUREZZA RADIOCHIMICA:

Separazione del $^{99m}\text{TcO}_4^-$ come unica impurezza

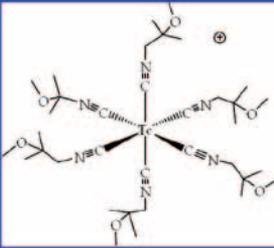
- Cromatografia su carta
- TLC
- * Filtrazione su filtro a disco (pori $3 \text{ }\mu\text{m}$) del $^{99m}\text{TcO}_4^-$



b. Radiofarmaci per lo studio della perfusione miocardica

I radiofarmaci per scintigrafia miocardica sono complessi monocationici del tecnezio (Tc^{3+} o Tc^{5+}) che penetrano nel tessuto miocardico in modo proporzionale al flusso sanguigno e ivi sono trattenuti.

^{99m}Tc -sestamibi



PREPARAZIONE:

- prevede l'ebollizione in riscaldatore termostatico schermato per 10 minuti
- raffreddamento a T_{amb}

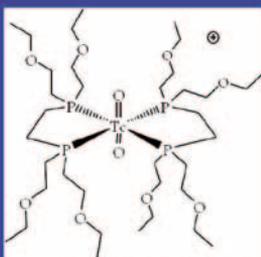
PUREZZA RADIOCHIMICA:

TLC su lastrina di ossido di alluminio (F.M. EtOH 95%)

6 gruppi isonitrilici \rightarrow elevata lipofilia

Separazione del $^{99m}TcO_4$ come unica impurezza

^{99m}Tc -tetrafosmin



PUREZZA RADIOCHIMICA:

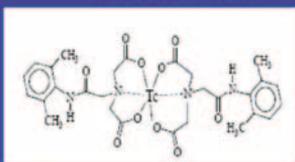
Con una sola TLC su lastrina di silica gel (2x20 cm) si separano sia $^{99m}TcO_4$ sia il $^{99m}TcO_2$ dal ^{99m}Tc -legato

2 molecole di chelante (difosfine) per un atomo di Tc

c. Radiofarmaci per lo studio della perfusione cerebrale

Questi complessi del tecnezio presentano la caratteristica comune di attraversare passivamente la barriera ematoencefalica e rimanervi, in seguito a modificazioni della loro struttura chimica.

^{99m}Tc -HMPAO



Esametilpropilene amminossina

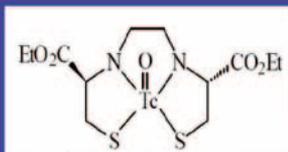
STABILITA':

A causa della facile idrolisi dei gruppi esterei

\rightarrow HM-PAO ha una stabilità molto limitata nel tempo:

- 1 ora: senza aggiunta di stabilizzanti
- 4-6 ore: con aggiunta di agenti stabilizzanti

^{99m}Tc -ECD



dinero etil cisteinato bicusato

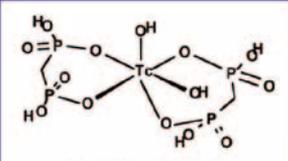
PREPARAZIONE:

Formazione di un complesso intermedio tra tecnezio ed EDTA \rightarrow Graduale trasformazione nel complesso finale (2 flaconcini + eluato)

d. Radiofarmaci per lo studio dell'apparato osteo-articolare

I radiofarmaci attualmente impiegati per la scintigrafia ossea appartengono alla classe dei difosfonati e sono in grado di fissarsi alla matrice proteica dell'osso a livello del fronte di calcificazione, in ogni sito ove esista un processo di osteogenesi attivo, che aumenta in condizioni patologiche dell'osso, con aumento della perfusione sanguigna e dell'attività osteoblastica.

^{99m}Tc-difosfonati



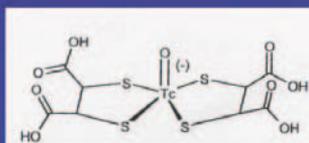
MDP (metilendifosfonato)

PUREZZA RADIOCHIMICA: Due TLC su lastrina di silica gel (2x10 cm) separano sia ^{99m}TcO₄ sia il ^{99m}TcO, dal ^{99m}Tc-legato

e. Radiofarmaci per lo studio dell'apparato urinario

I radiofarmaci per scintigrafia renale si possono suddividere in agenti per scintigrafia statica (es. ^{99m}Tc-DMSA) e agenti per scintigrafia dinamica (es. ^{99m}Tc-MAG3).

STUDIO DELL'APPARATO URINARIO:
^{99m}Tc-DMSA (acido dimercaptosuccinico)



Due molecole di chelante per ogni atomo di tecnecio (III) chelato

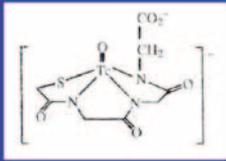
PREPARAZIONE: un solo step

PUREZZA RADIOCHIMICA: doppia TLC

STUDIO DELL'APPARATO URINARIO:
^{99m}Tc-MAG3 (mercaptoacetiltri-glicina)

PREPARAZIONE:

1. Aggiunta dell'eluato al kit → formazione di un **complesso debole** tra il Tc⁴⁺ e acido tartarico
2. Riscaldamento per 10 min di effettiva bollitura → formazione del complesso finale



STABILITÀ: breve

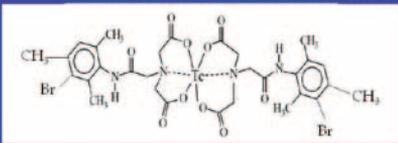
- 1h → preparazione concentrata
- 4h → preparazione diluita

PUREZZA RADIOCHIMICA: - TLC
- Separazione su colonnine (estrazione in fase solida)

f. Radiofarmaci per lo studio della funzione epatobiliare

La scintigrafia epato-biliare si basa sulla somministrazione per via endovenosa di radiofarmaci a eliminazione prevalentemente epato-biliare. Con questo esame è possibile una valutazione della perfusione epatica, della concentrazione parenchimale di radiofarmaco, dell'eliminazione intra ed extraepatica, dell'inizio del transito intestinale e del suo ritmo, di eventuali aree di stasi biliare tardiva e dell'eventuale presenza di reflusso bilio-gastrico.

STUDIO DELLA FUNZIONE EPATOBIILIARE:
^{99m}Tc-mebrofenina (trimetil-bromo-IDA)



PREPARAZIONE: un solo step

PUREZZA RADIOCHIMICA: doppia TLC

I RADIOFARMACI SPERIMENTALI NELLA PRATICA CLINICA QUOTIDIANA

I radiofarmaci dotati di autorizzazione all'immissione in commercio sono pochi rispetto alla varietà di composti radiomarcanti che sono stati sintetizzati fino a ora e che sono capaci di soddisfare numerose e crescenti esigenze cliniche in campo medico nucleare, offrendo un contributo insostituibile in ambito diagnostico o terapeutico. Inoltre, gran parte di questi non sono neanche descritti in monografie di Farmacopea, quindi non possono essere allestiti come preparazioni galeniche né magistrali né officinali. Di conseguenza, a livello legislativo, rientrano tra i farmaci sperimentali, con tutte le problematiche normative a essi connesse.

I radiofarmaci hanno un impiego limitato rispetto ai farmaci tradizionali, di conseguenza, le aziende farmaceutiche hanno scarso interesse economico a investire in questo settore: ne consegue che radiofarmaci di efficacia ormai provata da decenni non vengano prodotti a livello industriale, solo pochi siano iscritti in Farmacopea e la maggior parte di essi possa, perciò, essere impiegata solo nell'ambito di sperimentazioni cliniche.

I riferimenti legislativi italiani più recenti in ambito di sperimentazione clinica (con farmaci tradizionali e radiofarmaci) sono elencati di seguito. In questi provvedimenti sono anche definiti i relativi requisiti strutturali necessari per aprire una sperimentazione e la descrizione della documentazione da trasmettere alle Autorità Competenti.

1. Decreto Legislativo 24 giugno 2003 n. 211: Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico.
2. Decreto Legislativo 6 novembre 2007 n. 200. Attuazione della direttiva 2005/28/CE recante i principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali.
3. Decreto Ministero della Salute 21 dicembre 2007 n. 51. Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al comitato etico.

A sua volta, la legislazione italiana nella definizione degli standard da rispettare per l'allestimento dei medicinali sperimentali, e in particolare dei radiofarmaci, fa riferimento alle Good Manufacturing Practices (GMP) e relative linee guida:

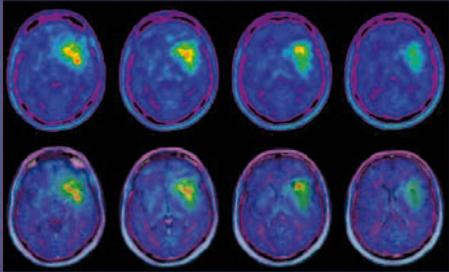
1. Good Manufacturing Practices Volume 4, Annex 13. Manufacture of investigational medicinal products; luglio 2003.
2. Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials. European Medicines Agency Inspections, London 2006.

3. Good Manufacturing Practices Volume 4, Annex 3. Manufacture of radiopharmaceuticals; September 2008.
4. Drug Development Committee of the European Association of Nuclear Medicine. Guideline to regulations for radiopharmaceuticals in early phase clinical trials in the EU. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008 (Nov); 35 (11).
5. Radiopharmacy Committee of the EANM. Guidance on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010 (May); 37 (5).

Tra i radiofarmaci sperimentali per diagnostica si trovano molti radiofarmaci marcati con radionuclidi a emissione di positroni, in particolare con fluoro-18. Un esempio è rappresentato da aminoacidi aromatici derivatizzati marcati con fluoro-18 per la diagnosi di alcuni tumori cerebrali.

20

^{18}F – AMINOACIDS (Phe, Tyr, Pro)



Tumor brain imaging

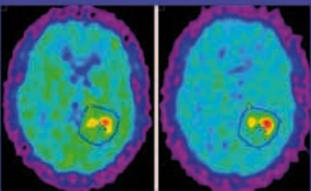
MECHANISM: some aromatic aminoacids show an high blood-brain barrier uptake (high lipophilicity) → incorporated in tumor cells by active aminoacid transport system

- Specific and fast tumor uptake
- Low accumulation in normal tissues
- High yield of synthesis

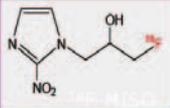
→ **high contrast images**

Un altro importante gruppo di radiofarmaci diagnostici sperimentali sono i nitroimidazoli marcati con fluoro-18, come traccianti di ipossia nella diagnosi di infarto o neoplasia.

HYPOXIA AGENTS (nitroimidazoles)



These compounds are retained in hypoxic tissues (tumors, infacts) as "hot spots" markers for tissue lacking oxygen

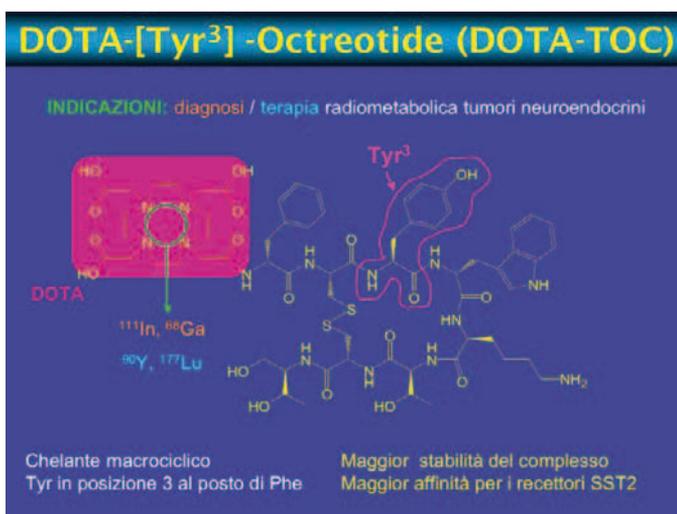


MECHANISM:
Reduction of nitro group in two single-electron steps:

- 1st step → occurs in all tissues (reversible)
- 2nd step → irreversible binding to intracellular proteins → trapping in tissues with low oxygen levels

Tra i radiofarmaci sperimentali per terapia radiometabolica, invece, una classe molto rappresentata è costituita dai peptidi sintetici analoghi della somatostatina, radiomarcati con un radionuclide per terapia (ittrio-90 [^{90}Y], lutezio-177 [^{177}Lu]) e impiegati per la terapia dei tumori neuroendocrini. Il peptide in fase di sperimentazione più avanzata appartenente a questa famiglia è il ^{90}Y -DOTA-[Tyr³]-octreotide (^{90}Y -DOTATOC), al quale negli ultimi anni si è affiancato lo stesso peptide DOTATOC marcato con ^{177}Lu che ha come vantaggio l'emissione sia di tipo β^- utile per la terapia, sia di tipo γ , che consente l'imaging diagnostico. Più frequentemente il lutezio-177 viene combinato con un altro peptide: il DOTA-[Tyr³]-octreotate (DOTATATE) perché il composto ottenuto ha stabilità chimica maggiore.

Altri analoghi della somatostatina sono in studio per essere radiomarcati e i principali sono elencati di seguito.



ALTRI ANALOGHI DELLA SOMATOSTATINA MARCATI A SCOPO TERAPEUTICO

- > [DOTA]lanreotide (DOTALAN)
- > [DOTA,Tyr³]octreotate (DOTATATE)
- > [DOTA,1-Nal³]octreotide (DOTANOC)
- > [DOTA,BzThi³]octreotide (DOTABOC)
- > [DOTA,1-Nal³,Thi⁶]octreotide (DOTANOCate)
- > [DOTA,BzThi³,Thi⁶]octreotide (DOTABOCate)

(Thi = tiamfenicolo; Nal = acido nalidissico)

sono tutti in FASE DI SPERIMENTAZIONE CLINICA:

- In fase avanzata di sperimentazione → marcati con ^{90}Y
- In fase iniziale di sperimentazione → marcati con ^{177}Lu

Capitolo 5

LE NORME DI BUONA PREPARAZIONE DEI RADIOFARMACI PER MEDICINA NUCLEARE

Che cosa sono le Norme di Buona Preparazione (NBP)?

Sono quella parte dell'Assicurazione della Qualità (AQ) che garantisce che i preparati:

1. siano sempre di qualità elevata e costante (omogeneità tra e nei lotti);
2. siano controllati per la loro rispondenza agli standard di qualità, appropriati per:
 - l'uso al quale sono destinati,
 - la conformità a quanto riportato in monografie associate o, in assenza di queste, alle specifiche del prodotto definite dal produttore.

Che cosa sono le Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare?

Queste norme di buona preparazione, scritte sulla falsa riga delle Norme di Buona Preparazione dei Medicinali in Farmacia, definiscono i percorsi di assicurazione della qualità delle preparazioni radiofarmaceutiche allestite *in loco*.

Sono state pubblicate sul Supplemento I della Farmacopea Ufficiale Italiana XI edizione (D.M. 30 marzo 2005), con entrata in vigore prevista il 1° agosto 2008, rinviata al 1° agosto 2009 (D.M. 4 luglio 2008), poi al 30 giugno 2010 (D.M. 16 luglio 2009) e infine al 1° luglio 2011 (D.M. 24 giugno 2010).

Il loro obiettivo può essere così schematizzato:



Le norme sono strutturate seguendo la distinzione tra preparazioni da kit e generatore di $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ da una parte e preparazioni estemporanee (eseguite a partire dalle materie prime) dall'altra; sono chiaramente più cogenti per le preparazioni estemporanee, rispetto ai requisiti strutturali, operativi e di documentazione richiesti per le preparazioni da kit.

Le norme prevedono che ogni servizio di medicina nucleare si doti di un organigramma nominativo e uno funzionale con un responsabile generale, nella figura del medico nucleare responsabile del servizio, cui afferiscono tre figure tra loro indipendenti:

1. un responsabile per l'assicurazione della qualità;
2. un responsabile per le operazioni di preparazione;
3. un responsabile per i controlli di qualità.

Deve trattarsi di personale specializzato, in possesso di tutte le conoscenze necessarie per poter operare in condizioni controllate con sorgenti radioattive non sigillate.

Non sono però definite esattamente le figure professionali che possono accedere alle mansioni sopra descritte.

La figura istituzionalmente responsabile della preparazione e controllo dei medicinali è il farmacista, il quale, dopo aver ricevuto una formazione specifica adeguata, può sicuramente far fronte alle nuove esigenze della Medicina Nucleare per quanto riguarda allestimento e controllo di qualità dei radiofarmaci.

Inoltre, è necessario disporre di un adeguato sistema di documentazione relativo a tutte

le preparazioni radiofarmaceutiche effettuate, strutturato sulla falsariga del sistema di documentazione richiesto per le preparazioni galeniche tradizionali dalle Norme di Buona Preparazione dei Medicinali in Farmacia.

Anche in questo ambito, indipendentemente dal coinvolgimento diretto del farmacista nelle operazioni di allestimento in "camera calda" (il laboratorio di preparazione dei radiofarmaci della medicina nucleare), la figura del farmacista può portare il suo contributo, alla luce della sua esperienza nella gestione della documentazione delle preparazioni galeniche tradizionali.

Inoltre, nelle NBP dei radiofarmaci vengono definite le caratteristiche del laboratorio e delle attrezzature necessarie per la manipolazione dei radiofarmaci in sicurezza rispetto alla radioprotezione dell'operatore e alla qualità microbiologica delle preparazioni (quasi sempre iniettabili). I requisiti dei locali sono definiti facendo riferimento alla Norme di Buona Preparazione dei Medicinali in Farmacia (che, a loro volta, rimandano alle Good Manufacturing Practices) e dipendono dal grado



di esposizione dei prodotti all'aria, che varia con la complessità delle preparazioni eseguite.

Anche per quanto riguarda i controlli di qualità, la loro frequenza e tipologia viene stabilita in base al grado di criticità delle preparazioni. Si tratta sia di controlli di processo, sia di controlli sul prodotto finito. La situazione più semplice è chiaramente quella delle preparazioni da kit, mentre controlli più stringenti sono richiesti per le preparazioni estemporanee.

Si possono così riassumere le azioni che vanno intraprese alla luce delle Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare:

1. definire un organigramma nominativo e uno funzionale allo scopo di identificare i responsabili dei vari aspetti del sistema della qualità;
2. stilare procedure per il controllo e la manutenzione periodica delle apparecchiature e dei locali adibiti alla manipolazione dei radiofarmaci;
3. definire i requisiti dei locali necessari in base alla tipologia e al grado di complessità delle preparazioni allestite;
4. creare un sistema di documentazione per la tracciabilità completa delle preparazioni, dalle materie prime al radiofarmaco finito e dei relativi controlli di qualità richiesti.

Applicando le norme, in sostanza, è richiesto un *modus operandi* relativo alla preparazione e impiego dei radiofarmaci che offra elevate garanzie di sicurezza ed efficacia delle prestazioni medico nucleari erogate, con una riorganizzazione dell'attività quotidiana della medicina nucleare così schematizzabile:



FORMAZIONE POST-LAUREAM PER INTRAPRENDERE L'ATTIVITÀ DI RADIOFARMACISTA

In Italia non esiste ancora una formazione obbligatoria necessaria per intraprendere l'attività di radiofarmacista, al contrario di quanto avviene in altri paesi quali Svizzera, Svezia e Turchia.

Di fatto, però, è necessaria una formazione specifica *post lauream* indirizzata a questo particolare settore della farmacologia, della chimica farmaceutica, della legislazione e della tecnica farmaceutica a esso connesse, poiché durante i corsi di laurea, in molte facoltà italiane, lo spazio dedicato a questo settore non è molto ampio.

Di seguito sono elencati alcuni tra i più importanti corsi *post-lauream* dedicati alla radiofarmacia che è possibile frequentare a livello italiano ed europeo.

1. Postgraduate Certificate Course Radiopharmaceutical Chemistry and Radiopharmacy - European Society of Nuclear Medicine (EANM) in collaborazione con il Politecnico di Zurigo.
2. Master di II livello: Radiofarmacia - Università di Bari.
3. Master di II livello: Scienza e Tecnologia dei Radiofarmaci - Università di Ferrara.
4. Master di II livello: Sintesi e controllo di qualità dei radiofarmaci - Università di Palermo.
5. Master di II livello: Scienza e Tecnologia dei Radiofarmaci - Università degli Studi La Sapienza di Roma.
6. Corso di Alta Formazione in Radiofarmacia - Università degli Studi di Padova.

- Comet M., Maublant J. Radiopharmaceutiques P.U.G., 1998: 485-493.
- Decreto legislativo del 26 maggio 2000, n. 187 del Presidente della Repubblica Italiana.
- Dondi M., Giubboni R. Medicina nucleare nella pratica clinica. Patron Editore; Bologna, 2003.
- Drug Development Committee of the European Association of Nuclear Medicine. Guideline to regulations for radiopharmaceuticals in early phase clinical trials in the EU. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008 (Nov); 35 (11).
- EC Guide to Good Manufacturing Practice, Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products. European Commission, 2008.
- EC Guide to Good Manufacturing Practice, Revision to Annex 1. European Commission, 2003.
- EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Volume 4, Annex 3: Manufacture of Radiopharmaceuticals. European Commission, 2008.
- EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Volume 4, Introduction. European Commission, 2008.
- EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Volume 4, Annex 13: Manufacture of Sterile Medicinal Products. European Commission, 2008.
- Farmacopea Europea VI ed. Monographies generales: Preparations radiopharmaceutiques: 747-754. Edqm; Strasburgo 2007.
- Farmacopea Europea VI ed. Preparations radiopharmaceutiques: 1057-1125. Edqm; Strasburgo, 2007.
- Farmacopea Europea VI ed. Preparations radiopharmaceutiques: 3619-3621. Suppl. 6.1. Edqm; Strasburgo, Aprile 2008.
- Farmacopea Europea VI ed. Preparations radiopharmaceutiques: 3923-3928. Suppl. 6.2. Edqm; Strasburgo, Luglio 2008.
- Farmacopea Italiana XII ed. Monografie generali: Preparazioni radiofarmaceutiche: 840-849. Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato; Roma, 2008.
- Farmacopea Italiana XI ed. Suppl. I. Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare: 1531-1545. Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato; Roma, 2005.
- Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products. PIC/S; 2007.
- Mallol J., Bonino C. Comparison of radiochemical purity control methods for ^{99m}Tc radiopharmaceuticals used in hospital radiopharmacies. *Nuclear Medicine Communications*, 1997; 18(5): 419-422.
- Pauwels E. K. J., Feitsma R. I. J. Radiochemical quality control of ^{99m}Tc-labelled radiopharmaceuticals. *European Journal of Nuclear Medicine* 1977; 2: 97-103.
- Radiopharmacy Committee of the EANM. Guidance on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010 (May); 37 (5).
- Ricordel I., Bussy E. Necessity of radiopharmaceutical control and vigilance. *Ann Pharm Fr.* 1995; 53 (1); 8-12.
- Saha G.B. Fundamentals of Nuclear Pharmacy, 4th ed.; Springer Editor: London, 1998.
- Schede tecniche dei singoli radiofarmaci.
- Westera G. Draft guidelines for radiopharmacy. *Eur J Nucl Med Mol Imag.* 2003; 30(8): 63-72.
- Zimmer A. M., Pavel D.G. Rapid miniaturized Chromatographic quality-control procedures for Tc-99m radiopharmaceuticals. *J Nucl Med.* 1977; 18: 1230-1233.
- Zolle I. Technetium-99m Pharmaceuticals; Springer Editor; Berlino, 2007.
- Zucchini, Tarroni, Marinelli, Mango. Tecnezio-99m: proprietà fisico-chimiche, produzione ed impiego in Medicina Nucleare. Sorin; Saluggia, 1984.

