

## PREPARAZIONE IN ASEPSI DEL RADIOFARMACO 82Rb

Stefano Carrino

Segretario Gruppo di Studio Radiochimica e Radiofarmacia dell'AIMN

**Dati preliminari della convalida del processo in asepsi di una preparazione semplice da sistema chiuso mediante il metodo Media fill: è possibile ottenere un prodotto sterile senza cappa a flusso laminare?**

Il  $^{82}\text{Rb-RbCl}$  è un radiofarmaco emittente positroni utilizzato nella metodica PET per lo studio di perfusione miocardica. L'emivita fisica di 75" lo rende difficilmente maneggevole, pertanto le fasi di produzione ed infusione sono quasi simultanee ed avvengono mediante un sistema chiuso semiautomatico posto in sala PET in prossimità del paziente. Il sistema chiuso è un'apparecchiatura, brevettata e messa appunto dalla ditta produttrice del radiotracciante, all'interno della quale è posto il generatore di  $^{82}\text{Sr-}^{85}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$  (Fig1).



FIG.1 (Generatore *Cardiogen* e sistema chiuso di infusione)

Tale generatore è prodotto ed autorizzato in commercio negli USA con FDA approval e con il nome commerciale di *Cardiogen*; è importato in Italia attraverso il Decreto 11 febbraio 1997. Ad ogni inizio di seduta vengono effettuati i controlli di qualità previsti nella Scheda Tecnica redatta dal produttore, che constano di tre fasi diverse. Una prima fase è solo un lavaggio delle linee appartenenti all'intero sistema, seguono poi la determinazione della purezza radionuclidica, che permette di determinare le quantità di  $^{82}\text{Sr}$  e  $^{85}\text{Sr}$  presenti come impurezze nella soluzione campione, ed una terza fase che permette di calibrare il sistema per poter lavorare a dosi costanti per l'intera seduta. Le differenti fasi di

eluizione e di somministrazione di una dose di radiofarmaco al paziente, vengono gestite attraverso un pannello elettronico (Fig2) .

Questa interfaccia permette di impostare i volumi di eluizione, l' attività ed il volume di ciascuna dose da somministrare al paziente nonché la velocità e la tipologia di infusione. Il sistema è detto semiautomatico perché alcune impostazioni (gestione del waste, carico delle materie prime etc..) sono manuali a cura dell' operatore e dipendono dall' andamento dell' utilizzo nel tempo.



FIG.2 ( pannello – interfaccia di comando)

I controlli di qualità (QC) si svolgono prelevando dosi campioni, secondo i parametri che andremo ad utilizzare per il paziente, in vial (vol 50-60ml) schermati da contenitori piombati dedicati (Fig.3)



FIG.3 (Vial e contenitore per QC in condizione standard)

Secondo le NBP vigenti sul territorio nazionale, la produzione del  $^{82}\text{Rb-RbCl}$  che avviene attraverso un generatore di radionuclidi registrato e gestito da un sistema chiuso certificato può essere considerata una preparazione semplice.

La sterilità del prodotto finito può essere determinata attraverso il metodo Media Fill. Tuttavia a differenza delle altre preparazioni semplici che sono effettuate in ambiente non classificato ma sotto cappa schermata a flusso laminare di classe A, quella di  $^{82}\text{Rb-RbCl}$  non può essere prodotta in tali condizioni in quanto è impossibile porre il sistema sotto cappa o sarebbe altamente dispendioso e poco maneggevole classificarlo. In Italia per la prima volta il  $^{82}\text{Rb}$  è stato utilizzato dalla UOC di Medicina Nucleare della AORN Ospedali dei Colli-Monaldi di Napoli. Questa struttura ha standardizzato una procedura intesa all' analisi della sterilità del prodotto finito attraverso una convalida di processo molto più restrittiva e ripetitiva, rispetto a quella prevista per legge riguardante le preparazioni semplici (una

volta ogni sei mesi per ogni operatore coinvolto). Tale procedura doveva poter fornire il maggior numero di risultati in tutte le sedute utili ed in ogni tipologia di condizione. Sono stati utilizzati contenitori sterili in vetro con caratteristiche in conformità alla Farmacopea Europea 7.0. All'interno di ogni contenitore era racchiuso terreno di coltura TSB. I contenitori in vetro e quelli schermati erano conformi a quelli utilizzati dal costruttore per i controlli di qualità (Fig.4).

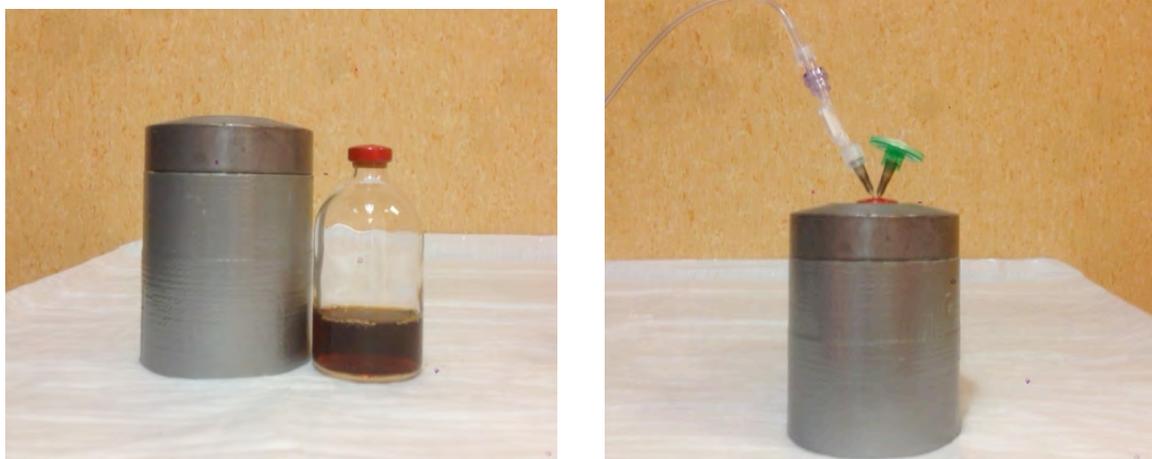


FIG.4 (Vial e contenitore utilizzato in Media Fill)

Per l'intera durata del Generatore di  $^{82}\text{Rb}$  (in media 35 giorni) sono stati effettuati due prelievi/controllo giornalieri in corrispondenza di ogni giorno lavorativo. Un primo controllo veniva effettuato ad inizio seduta in sequenza alle tre fasi di QC, un secondo controllo veniva effettuato a fine seduta dopo aver esaminato in media 6 pazienti. La convalida ha riguardato al momento un solo operatore coinvolto in tutte le fasi del processo. La convalida iniziale ha previsto l'esecuzione di tre prove consecutive per lo stesso operatore. La peculiare metodica ha richiesto la stesura di uno specifico foglio di lavoro su cui registrare le attività effettuate nel corso del Media Fill.

Tutti i test ottenuti sono stati incubati a temperature di  $22,5^{\circ}\text{C}/32,5^{\circ}\text{C}$  per un periodo complessivo di 14 giorni. I campioni sono stati analizzati per sterilità fertilità e ph. I risultati di conformità sono stati impostati secondo i limiti imposti dalla monografia Ph Eur. 2.6.1 Sterility.

La piena corrispondenza dei dati fin ora ottenuti può nel tempo dimostrare la validità del metodo applicato ad una tipologia di preparazione che pur non rispecchiando le caratteristiche di elevata criticità, rimane sicuramente di difficile gestione per le particolari peculiarità chimico-fisiche dello specifico radionuclide. Il completamento dei risultati con la convalida di tutti gli operatori coinvolti in tale metodica potrà sicuramente essere un riferimento importante per l'utilizzo sicuro di tale metodica nelle condizioni descritte.

## Riferimenti

1. Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare - Farmacopea Italiana XII Edizione
2. FDA Guidance for Industry, Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – September 2004
3. Farmacopea Italiana XII edizione cap.2.6. – Saggi biologici
4. Manufacture of Sterile Medicinal Products – Annex 1 – 01 March 2009
5. Monografia PhEur 2.6.1 Biological Test – Sterility
6.  $^{82}\text{Rb}-\text{RbCl}$  – *Cardiogen*<sup>®</sup> RCP