

NOTIZIARIO DI MEDICINA NUCLEARE ED IMAGING MOLECOLARE

Anno II, n. 3 - Giugno 2006 - Supplemento Speciale



PERIODICO ELETTRONICO BIMESTRALE D'INFORMAZIONE IN MEDICINA NUCLEARE

A CURA DELL'ASSOCIAZIONE ITALIANA DI MEDICINA NUCLEARE ED IMAGING MOLECOLARE

Iscritto al n. 813/05 del registro stampa del Tribunale di Milano, con ordinanza del 24.10.2005 dello stesso Tribunale

Direttore Responsabile: Luigi Mansi, luigi.mansi@unina2.it

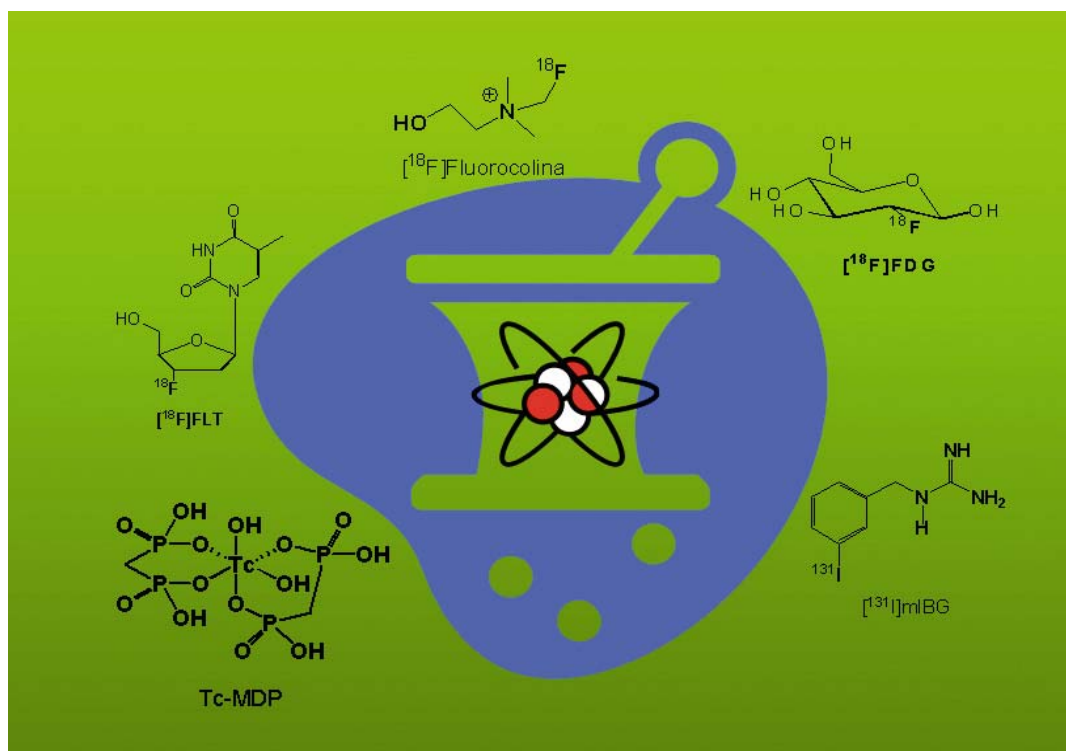
Segretario Editoriale: Vincenzo Cuccurullo, vincenzo.cuccurullo@unina2.it

Atti
Corso Nazionale AIMN
Corso Nazionale Sezione TSRM-AIMN
Corso Gruppo Interdisciplinare Chimica Radiofarmaci (GICR)

LE NORME DI BUONA PREPARAZIONE DEI RADIOFARMACI IN MEDICINA NUCLEARE

ADEGUAMENTI PROCEDURALI E STRUTTURALI ALLA NUOVA NORMATIVA

Parma, 3-6 Giugno 2005



Con il Patrocinio di:
ISS (Istituto Superiore Sanità)
AIFM (Associazione Italiana di Fisica Medica)
SIFO (Società Italiana di Farmacia Ospedaliera)
SCI (Società Chimica Italiana)

Direttori del Corso

Diana Salvo
Franco Bui
Massimo Eugenio Dottorini

Consiglio Direttivo AIMN

Emilio Bombardieri – Presidente
Diana Salvo – Vice Presidente
Nicola Mazzuca – Segretario, Tesoriere
Gaspere Arnone – Consigliere
Massimo Eugenio Dottorini – Consigliere
Lorenzo Maffioli – Consigliere
Luigi Mansi – Consigliere
Saverio Palermo – Consigliere
Duccio Volterrani – Consigliere
Cesare Bragagnolo – Presidente Sezione TSRM
Franco Bui – Coordinatore Gruppi di Studio e Webmaster
Vincenzo Frusciante – Coordinatore Delegati Regionali
Lucio Mango – Delegato Area Professionale

Comitato Scientifico TSRM

Cesare Bragagnolo – Direttore del Corso
Emilio Bombardieri – Presidente AIMN
Adriana Ghilardi
Ignazio Liotta
Enrico Guala
Giuseppina Santoro
Antonio Perri

Presentazione

Questo volume raccoglie i testi delle presentazioni del Corso Nazionale di Aggiornamento tenutosi a Parma dal 3 al 6 giugno 2005, organizzato dall'AIMN con il patrocinio dell'Istituto Superiore Sanità (ISS), dell'Associazione Italiana di Fisica Medica (AIFM), della Società Italiana di Farmacia Ospedaliera (SIFO) e con la Società Chimica Italiana (SCI).

Il Corso è stato concepito per rivedere tutte procedure di preparazione dei radiofarmaci alla luce della nuova normativa (D.M. 30 marzo 2005, G.U. nr. 168 21/7/2005) al fine di confrontare le esperienze degli Operatori del settore e di proporre delle procedure comuni per le Strutture di Medicina Nucleare.

Per questo sono stati riportati i contributi degli Autori realizzando un manoscritto e al termine del presente volume è stata proposta una sintesi delle indicazioni contenute nella norma, per le diverse tipologie di radiofarmaci e di preparazioni. È evidente che è la Legge il riferimento per le nostre attività, tuttavia è sembrato opportuno ricavare delle indicazioni che possano essere ragionevolmente tradotte nella pratica operativa. Riteniamo che questo esercizio possa essere utile alla comunità Medico Nucleare per adeguare strutture e attività alle richieste della Normativa e per disporre di uno schema comune interpretativo che aiuti la comprensione e l'applicazione delle Norme nel tempo indicato di tre anni.

Secondo un programma concordato con l'Istituto Superiore Sanità, AIMN organizzerà altri eventi ed iniziative di formazione e aggiornamento sulla materia, sulla quale sono numerosi gli scambi e le collaborazioni con gli Uffici del Ministero per attirare l'attenzione sulle numerose problematiche del settore, in attesa di risoluzione.

Il Radiofarmaco è una componente essenziale della Medicina Nucleare ed è opportuno e doveroso che l'AIMN dedichi alla tematica la massima attenzione.

Emilio Bombardieri
Presidente AIMN

Ringraziamenti

AIMN ringrazia in modo particolare Diana Salvo, Adriano Duatti, Mattia Asti, Claudio Pascali e Anna Bogni per la revisione dei testi e per l'impostazione degli Atti.

Inoltre, un sentito ringraziamento alla Signora Anna Luisa De Simone Sorrentino per il prezioso lavoro redazionale.

Indice

1. La Farmacopea e il suo ruolo <i>A. M. Cappelli</i>	pag. 3
2. Le NBP per la Medicina Nucleare (NBP-MN): commento generale alla nuova normativa nell'ambito del panorama legislativo che riguarda la Medicina Nucleare <i>G. Galli, M. Salvatori</i>	pag. 12
3. Responsabilità generale e specifica nella preparazione dei radiofarmaci <i>E. Bombardieri, C. Rossetti</i>	pag. 21
4. Assicurazione di Qualità <i>N. Mazzuca, D. Salvo</i>	pag. 27
5. La preparazione in sterilità: definizione, procedure e modalità di controllo <i>S. Barucca</i>	pag. 32
6. Strutture per la sterilità, ambienti di lavoro e strumentazione. Adeguamenti alla normativa <i>M. Marinelli</i>	pag. 34
7. Le registrazioni necessarie e la modulistica di base. Requisiti minimi per il lavoro di routine <i>S. Todde, M. Matarrese</i>	pag. 42
8. Proposta di protocolli essenziali a valenza nazionale per i Controlli di Qualità dei Radiofarmaci in kit <i>L. Uccelli, M. Asti</i>	pag. 52
9. Proposta di un protocollo essenziale a valenza nazionale per la marcatura dei leucociti <i>A. Signore, M. Chianelli</i>	pag. 58
10. Proposta di protocolli essenziali a valenza nazionale per i controlli di qualità dei radiofarmaci PET <i>S. Boschi, M. Santimaria</i>	pag. 65
11. Esempio pratico di preparazione di un radiofarmaco: l'FDG dalla produzione del ¹⁸F alla iniezione <i>A. Bogni, F.R. Colombo</i>	pag. 70
12. La preparazione dei radiofarmaci sperimentali per la terapia, alla luce della nuova normativa <i>M. Chinol, S. Papi</i>	pag. 74
13. Indicazioni pratiche delle NBP-MN sulla preparazione dei radiofarmaci non registrati. Raccomandazioni <i>C. Pascali, A. Bogni</i>	pag. 76
14. Suggerimenti AIMN sull'applicazione delle Norme di Buona Preparazione in Medicina Nucleare	pag. 80

1- La Farmacopea e il suo ruolo

Anna Maria Cappelli

Segretariato della Farmacopea Ufficiale
Dipartimento del Farmaco - Istituto Superiore Sanità

La farmacopea: cos'è?!

Il termine farmacopea individuava testi che erano fedeli per il loro contenuto all'etimologia della parola: modo di preparare i farmaci. Nel tempo si è resa concreta l'idea della farmacopea come testo normativo che stabilisce i requisiti di qualità delle sostanze per uso farmaceutico. Nella farmacopea è insito il concetto di armonizzazione. Armonizzare, così come inteso ora in farmacopea, significa raggiungere standard comuni con identificazione ed esplicitazione delle differenze oggettive, laddove queste esistano.

La Farmacopea è un testo di norme tecniche che definiscono la qualità dei medicinali, dei loro costituenti e dei loro contenitori come base per l'*efficacia* terapeutica e la *sicurezza* d'uso. È costituita da testi di carattere generale e da monografie specifiche continuamente revisionate per tener conto dello sviluppo tecnico-scientifico, di problemi emergenti e di disposizioni regolatorie.

La Farmacopea in vigore è costituita dalla Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana XI edizione (2002) che oltre ai testi nazionali recepisce anche con il I Supplemento, la Farmacopea Europea 5^a edizione, il Supplemento 5.1, entrati in vigore il 1 gennaio e il 1 aprile 2005 rispettivamente, e il Supplemento 5.2 che entrerà in vigore il 1 luglio 2005. Pertanto con il termine Farmacopea Ufficiale si intende la Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana e la Farmacopea Europea in vigore.

L'armonizzazione, la sua realizzazione, i protagonisti

Così come la prima edizione della farmacopea italiana, la Farmacopea del Regno di Italia (1862) ha rappresentato l'unificazione dei codici farmaceutici esistenti nei diversi Stati italiani, la Farmacopea Europea ha rappresentato il primo esempio di armonizzazione a livello comunitario dell'aspetto qualità del "bene farmaco". La Farmacopea Europea è elaborata sotto gli auspici del Consiglio d'Europa a seguito dell'applicazione della *Convenzione per l'elaborazione di una Farmacopea Europea* (Serie dei Trattati Europei n. 50 del Consiglio d'Europa), firmata a Strasburgo il 22 luglio 1964 (ratificata in Italia con la Legge 22 ottobre 1973, n. 752). La *Convenzione* ad oggi è ratificata da 35 Stati europei e dall'Unione Europea (Membro effettivo dal 1994 con un suo rappresentante in Commissione). Gli Stati firmatari della *Convenzione* si impegnano ad elaborare una farmacopea comune la *Farmacopea Europea* e a prendere tutte le misure necessarie per assicurare che i testi e gli standard in essa definiti siano applicati nei rispettivi territori; il tutto per assicurare la qualità dei medicinali a tutela della salute pubblica e per facilitare la libera circolazione dei medicinali in Europa e di quelli esportati dall'Europa. La *Farmacopea Europea* è utilizzata anche da Stati europei e non-europei non firmatari della *Convenzione*, alcuni dei quali partecipano come Osservatori (4 Stati Europei, 11 Stati non-Europei e l'OMS) alle sessioni della Commissione della Farmacopea Europea. Il lavoro stesso all'interno della Farmacopea Europea è un esempio di armonizzazione. La Commissione della Farmacopea Europea, alla quale partecipano le delegazioni dei Paesi firmatari, individua gli argomenti di interesse e definisce il programma di lavoro avvalendosi di *gruppi di esperti* (tra i quali il gruppo 14. Radiopharmaceutical compounds) e di *gruppi "ad hoc"* per argomenti specifici. Tali gruppi sviluppano l'argomento di interesse ed elaborano il testo relativo (monografia/capitolo) che è pubblicato per commento pubblico su *Pharmeuropa*, il *forum* della Farmacopea Europea. Il testo, nuovo, revisionato o corretto, una volta approvato in modo unanime dalla Commissione è pubblicato nella Farmacopea Europea. Le Autorità nazionali di Farmacopea recepiscono/adottano i testi della Farmacopea Europea tal quali oppure li traducono e li pubblicano nelle rispettive farmacopee. In Italia la Farmacopea Europea è recepita in lingua inglese e francese mediante decreto del Ministro della Salute in virtù dell'art. 26 (Disposizioni sulla Farmacopea Europea) della Legge del 24 aprile 1998 n. 128 "Disposizioni

per l'adempimento di obblighi derivanti dall'appartenenza dell'Italia alle Comunità europee-legge comunitaria 1995-1997". I testi della Farmacopea Europea d'interesse per gli utilizzatori della Farmacopea sono tradotti e quindi riportati nel/i volume/i della Farmacopea Ufficiale. Nella Farmacopea Ufficiale XI ed. e nel I Supplemento sono inoltre riportati i decreti di recepimento della Farmacopea Europea che, in termine improprio, possono rappresentare un "indice" del contenuto della Farmacopea Europea stessa.

A partire dal 1990, come ulteriore sviluppo, è stato avviato un processo di armonizzazione tra la Farmacopea Europea, la Farmacopea degli Stati Uniti e la Farmacopea Giapponese con la creazione del Pharmacopoeial Discussion Group (PDG), costituito da rappresentanti delle tre farmacopee, con lo scopo di *armonizzare* testi di interesse reciproco, inizialmente relativi a eccipienti, metodi microbiologici e saggi sulle forme farmaceutiche, e implementare così i testi armonizzati nelle rispettive farmacopee. Il PDG è inserito dal 1991 nel contesto dell'*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for human use* (ICH) promossa e realizzata dalle Autorità regolatorie e dagli esperti dell'Industria farmaceutica di Europa, Stati Uniti e Giappone. Il PDG è inserito all'argomento Qualità (Q) con gli argomenti specifici Q4.Pharmacopoeias, Q4A. Pharmacopoeial harmonisation e partecipa all'attività del gruppo di esperti Q4B.Regulatory Acceptance of Pharmacopoeial Interchangeability ed ai lavori dei gruppi Qualità su tutti gli argomenti di interesse contribuendo all'elaborazione di linee guida per esempio su convalida analitica, impurezze, solventi residui e specifiche.

A livello di Farmacopea Europea un esempio dell'avvenuta armonizzazione è il recepimento delle linee guida Q2A.*Text on validation of analytical procedures* e Q2B.*Validation of analytical procedures. Methodology*, sviluppate in ambito ICH, nella Technical Guide for the Elaboration of Monographs, al capitolo III Analytical validation. Questa sezione della Guida Tecnica descrive le procedure per convalidare i saggi descritti in una monografia della Farmacopea Europea.

A livello nazionale opera la *Commissione Permanente per la Revisione e la Pubblicazione della Farmacopea Ufficiale*, che attualmente si avvale del lavoro dei gruppi di esperti per Disinfettanti, Droghe vegetali, Materie prime, Preparazioni Farmaceutiche Specifiche, Preparazioni parenterali, Radiofarmaci, Tabelle.

Le monografie e gli altri testi della Farmacopea sono di interesse per le Autorità di Registrazione e di Controllo dei medicinali, i produttori delle materie prime, dei medicinali, dei materiali utilizzati per la fabbricazione dei contenitori e dei contenitori stessi e per coloro che preparano medicinali, quindi anche preparazioni radiofarmaceutiche, attraverso *formule magistrali* e *formule officinali*.

Le monografie della Farmacopea sono di interesse per le Autorità di Registrazione e di Controllo dei medicinali perché forniscono le basi scientifiche e legali per il controllo di qualità nelle fasi di sviluppo, produzione e commercializzazione dei medicinali in quanto applicabili per la parte Qualità (chimica, farmaceutica, biologica) del dossier per la richiesta di Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC), come prescritto dalle Direttive 2001/83/EC, 2003/63/EC, 2004/24/EC e 2004/27/EC per i medicinali per uso umano.

Contenuto

La Farmacopea è costituita dalle seguenti parti: Prescrizioni generali, Capitoli generali (Allegato 1, punto 1), Monografie generali (allegato 1, punto 2), Monografie relative alle Forme Farmaceutiche (Allegato1, punto 3), Monografie di materie prime, Monografie di classi di medicinali (Allegato 1, punto 4). Nella Farmacopea Ufficiale sono inoltre presenti testi nazionali relativi a Monografie di materie prime, Monografie di Preparazioni Farmaceutiche Specifiche, le Norme di Buona Preparazione dei Medicinali in Farmacia, le Tabelle, mentre il I Supplemento della Farmacopea Ufficiale contiene la traduzione di nuovi testi della Farmacopea Europea 5^a ed., dei Supplementi 5.1 e 5.2, la revisione e la correzione di testi della Farmacopea Europea già recepiti nella FU XI e corretti nella 5^a ed., la revisione di testi nazionali e le *Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare*.

Quest'ultime rappresentano il risultato del lavoro di un gruppo interdisciplinare formato da membri della Commissione Permanente per la Revisione e la Pubblicazione della Farmacopea Ufficiale e da esperti dei vari settori implicati nella materia. Tali *Norme* hanno come presupposto imprescindibile di assicurare la qualità del radiofarmaco e come obiettivi primari, attraverso la realizzazione di un Sistema di Assicurazione della Qualità, di proteggere il paziente “da ogni tipo di esposizione indebita al rischio radiologico” e di “ottenere costantemente un prodotto conforme alle specifiche predeterminate” a garanzia della somministrazione di un radiofarmaco dotato della “massima efficacia diagnostica e terapeutica possibile”.

Il concetto di qualità e la sua evoluzione

Un prodotto è di qualità di farmacopea quando è conforme a tutte le specifiche descritte nella monografia. I saggi e i dosaggi descritti in monografia sono i metodi ufficiali; con l'accordo dell'Autorità competente possono essere utilizzati, per il controllo, metodi analitici alternativi che devono garantire che i requisiti della monografia di interesse sono soddisfatti qualora fossero utilizzati i metodi in essa prescritti; in caso di dubbio o di disputa, i metodi di analisi della Farmacopea sono i soli riconosciuti validi. Un fabbricante di un prodotto può non effettuare tutti i saggi previsti dalla monografia per valutarne la conformità prima del rilascio purché possa accertarsi, dai dati ricavati per esempio da studi di convalida del processo di produzione e dei controlli nel corso della stessa, che il prodotto sia di qualità di farmacopea. Il concetto di *qualità* dei medicinali ha avuto nell'ultimo decennio un'evoluzione da controllo della qualità del prodotto finito a qualità costruita a partire dalle materie prime utilizzate e realizzata attraverso e nelle fasi di produzione, confezionamento e controllo del prodotto finito stesso.

Questo ha portato ad una conseguente evoluzione delle monografie di farmacopea con la revisione delle monografie generali già esistenti e l'introduzione di nuove monografie generali, tra le quali la monografia “Sostanze per uso farmaceutico”, che completano le monografie specifiche di materie prime, e all'elaborazione di capitoli relativi a nuove metodiche analitiche. In molte monografie è stata inserita la sezione Produzione, nella quale sono riportati dei criteri di controllo e delle specifiche a completamento delle specifiche di controllo del prodotto finito e che puntualizza aspetti particolari del metodo di preparazione che sono determinanti ma non esaustivi. Nella sezione *Saggi*, il saggio *Sostanze Correlate* è diventato sempre più preciso al fine di comprendere la molteplicità delle impurezze legate ai differenti procedimenti di sintesi con un adeguamento delle metodiche analitiche; questo ha comportato, in molti casi e in particolare nelle monografie meno recenti, la sostituzione della cromatografia su strato sottile con la cromatografia liquida. Conseguentemente è stata sviluppata la sezione *Impurezze*, che consente di conoscere il tipo di impurezze controllate dalla monografia, distinte nelle monografie più recenti in “specificate” ed “altre impurezze rivelabili”. Il contenuto di questa sezione e la distinzione deriva dalle informazioni in possesso al momento dell'elaborazione della monografia.

La qualità di una preparazione radiofarmaceutica deve rispondere ai requisiti di farmacopea. La conoscenza dei requisiti di qualità si acquisisce dai pertinenti testi quali le prescrizioni generali, le monografie generali, le monografie di materie prime, le monografie di preparazioni radiofarmaceutiche, le monografie di forme farmaceutiche. Sono testi tra loro complementari e l'utente deve identificare le monografie generali e specifiche da applicare; per le monografie generali alle quali fare riferimento nella trattazione di una materia prima, è prioritario consultare l'elenco riportato nell'“Avviso Importante”, presente nelle pagine iniziali della farmacopea per individuare la/e monografia/e generale/i alla quale la sostanza appartiene.

Le monografie di interesse per i radiofarmaci

Le monografie generali prese in considerazione sono: “Sostanze per uso farmaceutico (2034)” e “Preparazioni radiofarmaceutiche (0125)”, mentre il riferimento ad altre monografie e/o capitoli generali è illustrato attraverso il breve esame di monografie di preparazioni radiofarmaceutiche specifiche.

La monografia "Sostanze per uso farmaceutico (2034)" deve essere letta insieme alle monografie specifiche delle singole sostanze e alle altre monografie generali nelle quali la sostanza di interesse è compresa e si applica anche alle sostanze per le quali non esiste una monografia di farmacopea. La monografia contiene indicazioni di carattere generale relative alle sostanze per uso farmaceutico, siano esse sostanze attive che eccipienti, usate come tali e come componenti di formulazioni. Le sostanze per uso farmaceutico devono essere prodotte con procedure che sono destinate ad assicurare una qualità costante e riproducibile e devono soddisfare i requisiti delle singole monografie e le specifiche approvate.

La monografia "Preparazioni radiofarmaceutiche (0125)" contiene indicazioni di carattere generale riguardanti le singole sezioni di una monografia relativa ad una preparazione radiofarmaceutica. La sezione *Definizione* identifica le preparazioni radiofarmaceutiche alle quali si applica ossia:

- a) medicinali che, pronti per l'uso, contengono uno o più radionuclidi incorporati a scopo medico;
- b) generatore di radionuclidi;
- c) kit per la preparazione radiofarmaceutica;
- d) precursori radiofarmaceutici.

La sezione *Produzione* descrive il più precisamente possibile il metodo di produzione del radionuclide con i differenti procedimenti di produzione e considera tutti i possibili effetti sull'efficienza del sistema di produzione in termini di qualità e quantità del radionuclide prodotto.

La sezione Saggi riporta i saggi descritti di seguito:

- Purezza radionuclidica: le singole monografie stabiliscono la purezza radionuclidica necessaria e possono precisare i limiti delle impurezze radionuclidiche specifiche.
- Purezza radiochimica: la singola monografia riporta la descrizione dei metodi analitici per la separazione delle differenti specie chimiche contenenti il radionuclide e la misurazione della percentuale di radioattività associata alla sostanza chimica dichiarata.

I requisiti di purezza radionuclidica e radiochimica devono essere soddisfatti per tutto il periodo di validità.

- Purezza chimica: la monografia descrive la determinazione delle singole impurezze chimiche specificate.
- Purezza enantiomerica: la singola monografia descrive, se necessario, la verifica della purezza enantiomerica.
- Distribuzione fisiologica: la singola monografia descrive, se necessario, i dettagli per l'esecuzione del saggio e i requisiti di distribuzione fisiologica ai quali deve rispondere la preparazione radiofarmaceutica.
- Sterilità: le preparazioni radiofarmaceutiche per somministrazione parenterale devono essere preparate in condizioni tali da escludere ogni contaminazione batterica e da garantire la sterilità. In alcuni casi, quali breve periodo di dimezzamento, ripartizione in lotti di piccole dimensioni, rischi di irradiazione, si può effettuare il rilascio parametrico (5.1.1) del prodotto purché sia fabbricato con un procedimento completamente convalidato. Nel caso di produzione asettica, il saggio di sterilità deve essere effettuato come un controllo di qualità della produzione.
- Endotossine batteriche: le singole monografie descrivono, se necessario, il saggio effettuato come descritto nel metodo generale (2.6.14). Se la preparazione radiofarmaceutica per le sue caratteristiche provoca un'interferenza e non è possibile eliminare il fattore interferente può essere richiesto il saggio dei pirogeni (2.6.8).
- Conservazione: la singola monografia in tale sezione riporta le indicazioni delle condizioni e modalità di conservazione.

- Etichette: la sezione soddisfa la pertinente legislazione nazionale ed europea e inoltre la singola monografia fornisce indicazioni specifiche e adattate al tipo di preparazione da riportare sul contenitore primario e sulla confezione esterna.

Le monografie di preparazioni radiofarmaceutiche pubblicate in Farmacopea (Allegato 1, punto 5) sono numerose. Sono prese in considerazione quattro monografie per illustrare aspetti particolari e in alcuni casi critici per il tipo di preparazione o per i tipi di saggi in esse riportate o per le informazioni generali che devono essere ricavate dalla consultazione di altre monografie generali e/o specifiche.

Un commento breve per la monografia "Fluorodesossiglucosio (^{18}F) preparazione iniettabile (1325)" perché, pur essendo un prodotto di uso importante, attualmente la monografia è sottoposta a revisione in accordo con i principi e i metodi adottati in monografie più recenti di preparazioni radiofarmaceutiche per Positron Emission Tomography (PET). La monografia descrive nella sezione *Produzione*, i procedimenti di sintesi radiochimica, i successivi metodi di purificazione e gli *starting materials* utilizzati. Nella sezione *Identificazione* sono riportati un saggio diretto (A) di determinazione dello spettro gamma e due saggi, con riferimento alla sezione *Saggi*, che prevedono che la preparazione soddisfi al saggio di purezza radionuclidica (B) e l'esame (C) dei cromatogrammi ottenuti nel saggio (A) per la purezza radiochimica. Nella sezione *Saggi* sono riportati quelli relativi a pH, sterilità, endotossine batteriche oltre ai saggi specifici relativi a purezza chimica, purezza radionuclidica e purezza radiochimica. Quest'ultimo saggio viene effettuato mediante cromatografia liquida, eseguita come prescritto per il saggio (A) della purezza chimica, oppure mediante cromatografia su strato sottile. Nella sezione *Radioattività*, la radioattività della preparazione è misurata per confronto con una soluzione standardizzata di fluoro-18. Infine la sezione *Etichette* riporta indicazioni specifiche del metodo di preparazione e la dose massima raccomandata in millilitri.

La monografia "Cianocobalamina (^{57}Co) capsule (0710)" è un utile esempio di riferimento alle monografie generali di Forme Farmaceutiche, in particolare Capsule, ed ai capitoli generali 2.9.1. *Disaggregazione delle compresse e delle capsule* con la modifica di utilizzare una capsula anziché sei e 2.9.6. *Uniformità di contenuto delle preparazioni a dose unica* con le specifiche del caso. Infatti oltre alle specifiche della preparazione radiofarmaceutica nella sezione *Definizione* è indicato che le capsule devono soddisfare i requisiti per le capsule rigide della monografia generale Capsule (0016), salvo eccezione giustificata ed autorizzata. Nella sezione *Caratteri* è specificato che si tratta di capsule rigide di gelatina. Nella sezione *Saggi* sono riportati anche quelli relativi a Disaggregazione e Uniformità di contenuto, come previsto dalla stessa monografia generale di forme farmaceutiche.

La monografia "Flumazenil (N- ^{11}C)metile) preparazione iniettabile (1917)" è utile per illustrare l'utilizzo di *starting materials* per la sintesi radiochimica. La monografia generale "Preparazioni radiofarmaceutiche (0125)" raccomanda di esaminare i materiali precursori in saggi preliminari di produzione prima del loro utilizzo abituale in modo da assicurare che nelle specifiche condizioni di produzione, il precursore permetta di ottenere una preparazione radiofarmaceutica della qualità specificata e nella quantità desiderata. Nella sezione *Produzione* sono riportate la Produzione radionuclidica e la Sintesi radiochimica. In quest'ultima è descritto come *Precursore per la sintesi* il Demetilflumazenil, che è identificato attraverso il punto di fusione e lo spettro infrarosso. Nella sezione *Saggi* oltre a pH, sterilità ed endotossine batteriche sono prescritti i saggi: "Flumazenil e impurezza A, effettuato mediante cromatografia liquida (2.2.29)" che precisa, come limiti per il flumazenil, non più di 5 g/V, per l'impurezza A non più di 5 g/V, per ogni altra impurezza non più di 1 g/V (essendo V la massima dose raccomandata in millilitri), e *Solventi residui* limitati dai principi del capitolo generale (5.4.) mediante il metodo generale 2.4.24. *Identificazione e controllo dei solventi residui*. Nel saggio *Solventi Residui* è indicato che la preparazione può essere rilasciata prima del completamento del saggio. Nella sezione *Impurezze* sono riportate le Impurezze A (demetilflumazenil) e B (composto di addizione dell'acetone con demetilflumazenil).

La monografia "L-Metionina (^{11}C)metile) preparazione iniettabile (1617)" è utile perché consente di analizzare più aspetti in alcuni casi critici di una preparazione radiofarmaceutica e di illustrare la complessità di una monografia e del lavoro di elaborazione.

La monografia precisa, nella sezione *Definizione*, che si tratta di soluzione sterile per uso diagnostico e specifica i limiti per il *Contenuto*: non meno del 90 per cento e non più del 110 per cento della radioattività dichiarata del C-11 alla data e all'ora indicate in etichetta, e per la *Purezza*: radioattività totale dovuta al C-11 non meno del 99 per cento e al C-11 sotto forma di L- e D-[*metile*-¹¹C]metionina non meno del 95 per cento e di D-[*metile*-¹¹C]metionina non più del 10 per cento.

Nella sezione *Produzione* sono descritte la *Produzione radionuclidica* e la *Sintesi radiochimica*. In quest'ultima è precisato che i diversi metodi di sintesi radiochimica comportano differenze trascurabili rispetto alla qualità in termini di radioattività specifica, purezza enantiomerica e possibili impurezze chimiche e radiochimiche. Nella sezione *Identificazione* la spettrometria gamma (A) e i saggi di purezza radionuclidica (B) e purezza radiochimica (C) contribuiscono all'identificazione della preparazione. Nella sezione *Saggi*, oltre a pH, sterilità ed endotossine batteriche, sono riportati per la Purezza chimica il saggio *Impurezza A*, *impurezza B* e *metionina*, effettuato mediante cromatografia liquida (2.2.29) che precisa i limiti per l'impurezza A: non più di 0,6 mg/V, per l'impurezza B: non più di 2 mg/V e per la metionina: non più di 2 mg/V, essendo V la massima dose raccomandata in millilitri, e il saggio *Solventi residui* (2.2.24) che prescrive non più di 50 mg/V per la concentrazione di acetone e precisa che la preparazione può essere rilasciata prima del completamento del saggio.

Per la Purezza radionuclidica il saggio *Carbonio-11* prevede non meno del 99 per cento della radioattività totale determinata mediante spettroscopia gamma (saggio A) per confronto con una soluzione standardizzata di fluoro-18 e mediante il periodo di dimezzamento (saggio B) da 19,9 min a 20,9 min e precisa che la preparazione può essere rilasciata prima del completamento del saggio.

Per la Purezza radiochimica è prescritto il saggio L-[*Metile*-¹¹C]metionina ed impurezza E effettuato mediante cromatografia liquida (2.2.29) che precisa come limite per L-[*Metile*-¹¹C]metionina ed impurezza E totali: non meno del 95 per cento della radioattività totale e che possono essere rivelate le impurezze C, D ed F.

Per la Purezza enantiomerica il saggio *Impurezza E* effettuato mediante cromatografia su strato sottile (2.2.27) precisa i limiti per L-[*Metile*-¹¹C]metionina ed impurezza E totali: non meno del 95 per cento della radioattività totale e per l'Impurezza E: non più del 10 per cento della radioattività totale e precisa che la preparazione può essere rilasciata prima del completamento del saggio. Nella sezione *Impurezze* sono riportate le impurezze a) L-Omocisteina tiolattone, b) L-Omocisteina, c) DL-[*Metile*-¹¹C]metionina S,S-diossido e l'enantiomero, d) DL-[*Metile*-¹¹C]metionina S-ossido, e) D-[*Metile*-¹¹C]metionina, f) [¹¹C]metanolo.

Prospettive per i radiofarmaci

A livello di Farmacopea Europea sono state elaborate due nuove monografie di preparazioni radiofarmaceutiche: "Tecnezio (^{99m}Tc) bicusato preparazione iniettabile (2123)" e "Sodio ioduro (¹²³I) soluzione per radiomarcatura (2314)". Le osservazioni rilevate dopo la pubblicazione delle monografie in Pharmeuropa saranno valutate dal gruppo 14. Radiopharmaceutical compounds e i testi verranno presentati alla Commissione di Farmacopea Europea per l'adozione.

Sono in elaborazione monografie relative a preparazioni radiofarmaceutiche per Positron Emission Tomography come per es. la monografia "Fluoro-L-dopae (¹⁸F) solutio iniectionis (1918)".

Nell'ambito del gruppo di esperti 14 è stata evidenziata la necessità di elaborare monografie relative a *starting materials* non radioattivi per uso specifico per preparazioni radiofarmaceutiche. Tali monografie garantirebbero un minimo di requisiti per sostanze che spesso non sono di grado farmaceutico. Tra queste monografie sono in fase di sviluppo e definizione le monografie relative a "Acidum medronicum ad radiopharmaceutica (2350)", "Natrii calcii pentetas ad radiopharmaceutica (2353)", mentre le monografie relative a "Meta-iodobenzylguanidium ad radiopharmaceutica (2351)" e "Tetra-O-acetylmannosi triflatus ad radiopharmaceutica (2294)" sono in una fase più avanzata ed è prevista la loro pubblicazione su Pharmeuropa. Da sottolineare come la definizione nel titolo di "ad radiopharmaceutica" sia

intenzionale per chiarire che la sostanza è uno *starting material* e sarà utilizzato nella preparazione di diversi prodotti finali in ambito radiofarmaceutico.

Una considerazione generale è che nella maggior parte dei casi si tratta di sostanze molto costose e quindi il loro utilizzo limita la possibilità di introdurre nella monografia alcuni saggi, come per es. il saggio di solubilità nel caso del mannosio triflato oppure il saggio delle sostanze correlate nel caso della meta-iodobenzilguanidina; inoltre, per la loro natura, nell'elaborazione di una monografia si deve tener conto, oltre che della specificità dei saggi da effettuare, anche delle condizioni operative reali. L'introduzione di un saggio di radiomarcatura in tali monografie, al fine di garantire che il materiale utilizzato consenta di produrre un radiofarmaco della purezza e dell'attività richieste, è oltremodo difficile poiché le specifiche condizioni di radiomarcatura usate possono differire da un centro di produzione all'altro in relazione anche al tipo di strumentazioni, il metodo di sintesi, le condizioni di sintesi. La monografia generale "Preparazioni Radiofarmaceutiche" raccomanda di esaminare i materiali precursori in saggi preliminari di produzione prima del loro utilizzo abituale, in modo da assicurare che nelle specifiche condizioni di produzione il precursore permetta di ottenere una preparazione radiofarmaceutica della qualità specificata e nella quantità desiderata. Un'ipotesi di lavoro è di convertire questa raccomandazione in un'indicazione da riportare in etichetta a seconda della natura e dell'utilizzo dello *starting material* considerato.

Nell'ambito del gruppo di lavoro è in discussione l'ipotesi di elaborare un testo "Compounding of radiopharmaceuticals for PET", in analogia con il capitolo <823> Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography-Compounding presente nella United States Pharmacopoeia (USP).

Norme di buona preparazione dei radiofarmaci nelle Farmacopee dei Paesi dell'Unione Europea

Un esempio di come la realtà dei radiofarmaci sia stata affrontata in altre farmacopee di Paesi dell'Unione Europea e firmatari della Convenzione per l'elaborazione della Farmacopea Europea è dato dalla Real Farmacopea Española. Sono state pubblicate le *Normas de correcta preparacion de radiofarmacos con guias de procedimiento radiofarmacéutico* (Recomendacion) che hanno valore di raccomandazione e potrebbero essere un utile riferimento. N. 1 Marcaje de leucocitos con tecnecio (^{99m}Tc)exametazima (HM-PAO), N. 2 Control de calidad de radiofarmacos en le unidades de Radiofarmacia, N. 3 Procedimientos generales para la preparacion de radiofarmacos, N. 4 Marcaje de plaquetas con ^{111}In -oxina, N. 5 marcaje in vitro de hematies con ^{51}Cr , N. 6 Marcaje in vitro de hematies con ^{99m}Tc , N. 7 Limpieza de locales y equipos de preparacion de radiofarmacos de unidad de radiofarmacia, N. 8 Control de las areas de preparacion de radiofarmacos de las unidades de radiofarmacia, N. 9 Gestion de la documentaci n y registros de las unidades de radiofarmacia.

Conclusioni

Le *Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare* sono il risultato di un interessante e anche in alcuni casi difficile lavoro che ha dovuto prendere in considerazione aspetti che non sono stati certamente sviluppati in tutta la loro complessità ma che si è cercato di affrontare tenendo conto delle realtà oggettive ma nella prospettiva di un loro sviluppo. L'auspicio che ci facciamo è che tali *Norme* rappresentino la base per l'*armonizzazione* di un aspetto così importante della Salute!

Per ogni ulteriore informazione o richiesta sulla Farmacopea consultare il Segretariato della Farmacopea Ufficiale, sezione Aree scientifiche Farmaco, dell'Istituto Superiore di Sanità www.iss.it e la European Pharmacopoeia, European Directorate for the Quality of Medicines, www.pheur.org

Bibliografia

- Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana XI ed, Ministero della Salute, Commissione permanente per la revisione e la pubblicazione della Farmacopea Ufficiale, Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato, Roma, 2002
- I Supplemento alla Farmacopea Ufficiale XI ed. Ministero della Salute, Commissione permanente per la revisione e la pubblicazione della Farmacopea Ufficiale, Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato, Roma, 2005
- European Pharmacopoeia 5th edition, Supplement 5.1, 5.2, Directorate for the Quality of Medicines (EDQM), Council of Europe, Strasbourg Cedex, France, 2005
- Annual report of Activities 2004, European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM), Pharmeuropa vol. 17, n. 2, April 2005
- Direttiva 2001/83/CE del Parlamento e del Consiglio del 6 novembre 2001 recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano, Gazzetta Ufficiale delle Comunità europee del 28 novembre 2001 e successive modifiche
- Direttiva 2003/63/CE della Commissione del 25 giugno 2003 che modifica la Direttiva 2001/83/CE del Parlamento e del Consiglio recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano, Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 27 giugno 2003
- Anexo II. Normas de correcta preparaci n extemporánea y uso de radiofármacos, Real Decreto 479/1993, de 2 de abril, por el que se regulan los medicamentos radiofarmacos de uso humano, in Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, www.agemed.es.
- The United States Pharmacopoeia, The National Formulary, 28th edition, MD, United States Pharmacopoeial Convention, Inc., Rockville, 2005

ALLEGATO

Punto 1. Capitoli generali della Farmacopea. 1. *Prescrizioni generali* (1.1. Prescrizioni generali della Farmacopea Europea, 1.FU. Prescrizioni generali della Farmacopea Ufficiale), 2. *Metodi di analisi* (2.1. Apparecchiature, 2.2. Metodi fisici e fisico-chimici, 2.3. Identificazione, 2.4. Saggi limite, 2.5. Saggi, 2.6. Saggi biologici, 2.7. Dosaggi biologici, 2.8. Metodi generali di farmacognosia, 2.9. Saggi e procedimenti tecnologici), 3. *Materiali usati nella fabbricazione di contenitori e Contenitori* (3.1. Materiali usati nella fabbricazione di contenitori, 3.2. Contenitori), 4. *Reattivi*, 5. *Argomenti generali* (5.1. Argomenti generali sulla sterilità, 5.2. Argomenti generali sui vaccini, 5.3. Analisi statistica dei risultati dei saggi e dei dosaggi biologici, 5.4. Solventi residui, 5.5. Tabelle alcoolimetriche, 5.6. Dosaggio degli interferoni, 5.7. Tabella delle caratteristiche fisiche dei radionuclidi menzionati nella Farmacopea Europea, 5.8. Armonizzazione internazionale, 5.9. Polimorfismo, 5.10. Controllo delle impurezze nelle sostanze per uso farmaceutico)

Punto 2. Monografie generali della Farmacopea. Droghe vegetali (1433), Droghe vegetali per preparazioni omeopatiche (2045), Estratti (0765), Oli grassi vegetali (1579), Piante per tisane (1435), Preparazioni a base di droghe vegetali (1434), Preparazioni radiofarmaceutiche (0125), Prodotti aventi il rischio di trasmettere gli agenti delle encefalopatie spongiformi animali (1483), Prodotti allergenici (1063), Prodotti di fermentazione (1468), Prodotti ottenuti con la tecnologia del DNA ricombinante (0784), Sierimmuni di origine animale per uso umano (0084), Sierimmuni per uso veterinario (0030), Sostanze per uso farmaceutico (2034), Vaccini per uso umano (0153), Vaccini per uso veterinario (0062), Preparazioni omeopatiche (1038), Tinture madri per uso omeopatico (2029).

Punto 3. Monografie di Forme Farmaceutiche. Capsule (0016), Compresse (0478), Gomme da masticare medicate (1239), Granulati (0499), Preparazioni liquide per uso orale (0672), Polveri per uso orale (1165), Bastoncini (1154), Cerotti transdermici (1011), Preparazioni liquide per applicazione cutanea (0927), Polveri per applicazione cutanea (1166), Preparazioni semisolidi per applicazione cutanea (0132), Schiume medicate (1105), Preparazioni auricolari (0652), Preparazioni farmaceutiche pressurizzate (0523), Preparazioni nasali (0676), Preparazioni oftalmiche (1163), Preparazioni oromucosali (1807), Preparazioni parenterali (0520), Preparazioni per inalazione (0671), Preparazioni per irrigazione (1116), Preparazioni rettali (1145), Preparazioni vaginali (1164), Tamponi medicati (1155), Dispositivi intraruminali (1228), Premiscele per mangimi medicati per uso veterinario (1037), Preparazioni intramammarie per uso veterinario (0945), Preparazioni liquide veterinarie per applicazione cutanea (1808)

Punto 4. Monografie di classi di farmaci. Preparazioni radiofarmaceutiche, Sierimmuni per uso umano, Sierimmuni per uso veterinario, Vaccini per uso umano, Vaccini per uso per uso veterinario, Preparazioni Omeopatiche, Fili per uso umano, Fili per uso veterinario.

Punto 5. Monografie di preparazioni radiofarmaceutiche presenti in Farmacopea

Acqua (^{15}O) preparazione iniettabile (1582)
Acqua tritiata (^3H) preparazione iniettabile (0112)
Albumina umana iodata (^{125}I) preparazione iniettabile (1922)
Albumina umana tecneziata ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) preparazione iniettabile (0640)
Ammoniaca (^{13}N) preparazione iniettabile (1492)
Carbonio monossido (^{15}O) (1607)
Cianocobalamina (^{57}Co) capsule (0710)
Cianocobalamina (^{57}Co) soluzione (0269)
Cianocobalamina (^{58}Co) capsule (1505)
Cianocobalamina (^{58}Co) soluzione (0270)
Cromo (^{51}Cr) edetato preparazione iniettabile (0266)
Fluorodesossiglucosio (^{18}F) preparazione iniettabile (1325)
Flumazenil (N - ^{11}C)metile) preparazione iniettabile (1927)
Gallio (^{67}Ga) citrato preparazione iniettabile (0555)
Indio (^{111}In) cloruro soluzione (1227)
Indio (^{111}In) ossina soluzione (1109)
Indio (^{111}In) pentetato preparazione iniettabile (0670)
Iobenguano (^{123}I) preparazione iniettabile (1113)
Iobenguano (^{131}I) preparazione iniettabile per uso diagnostico (1111)
Iobenguano (^{131}I) preparazione iniettabile per uso terapeutico (1112)
Krypton ($^{81\text{m}}\text{Kr}$) gas per inalazione (1533)
L-Metionina (^{11}C)metile) preparazione iniettabile (1617)
Norcolesterolo iodato (^{131}I) preparazione iniettabile (0939)
Ossigeno (^{15}O) (1620)
Raclopride (^{11}C)metossi) preparazione iniettabile (1924)
Renio solfuro colloidale e Tecnezio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) preparazione iniettabile (0126)
Sodio acetato (^{11}C) preparazione iniettabile (1920)
Sodio cromato (^{51}Cr) soluzione sterile (0279)
Sodio fluoruro (^{18}F) preparazione iniettabile (2100)
Sodio fosfato (^{32}P) preparazione iniettabile (0284)
Sodio ioduro (^{123}I) preparazione iniettabile (0563)
Sodio ioduro (^{131}I) capsule per uso diagnostico (0938)
Sodio ioduro (^{131}I) capsule per uso terapeutico (2116) Supplemento 5.2 della Farmacopea Europea
Sodio ioduro (^{131}I) soluzione (0281)
Sodio ioduro (^{131}I) soluzione per radiomarcatura (2121)
Sodio iodoipurato (^{123}I) preparazione iniettabile (0564)
Sodio iodoipurato (^{131}I) preparazione iniettabile (0282)
Sodio pertecnetato ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) ottenuto per fissione prepreparazione iniettabile (0124)
Sodio pertecnetato ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) non ottenuto per fissione preparazione iniettabile (0283)
Stagno colloidale e Tecnezio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) preparazione iniettabile (0689)
Stagno pirofosfato e Tecnezio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) preparazione iniettabile (0129)
Stronzio (^{89}Sr) cloruro preparazione iniettabile (1475)
Talloso (^{201}Tl) cloruro preparazione iniettabile (0571)
Tecnezio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) etifenina preparazione iniettabile (0585)
Tecnezio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) esametazima preparazione iniettabile (1925)
Tecnezio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) gluconato preparazione iniettabile (1047)
Tecnezio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) macrosalb preparazione iniettabile (0296)
Tecnezio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) medronato preparazione iniettabile (0641)
Tecnezio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) mertiatide preparazione iniettabile (1372)
Tecnezio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) microsfeere preparazione iniettabile (0570)
Tecnezio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) pentetato preparazione iniettabile (0642)
Tecnezio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) sestamibi preparazione iniettabile (1926)
Tecnezio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) succimero preparazione iniettabile (0643)
Xenon (^{133}Xe) preparazione iniettabile (0133)
Zolfo colloidale e Tecnezio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) preparazione iniettabile (0131)

2 - Le NBP per la Medicina Nucleare (NBP-MN). Commento generale alla nuova normativa nell'ambito del panorama legislativo che riguarda la Medicina Nucleare

Guido Galli, Massimo Salvatori
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Gli aspetti pratici ed operativi concernenti le nuove “Norme di buona preparazione dei radiofarmaci in Medicina Nucleare” (NBP-MN) saranno trattati in dettaglio dai vari oratori del Corso. In questa relazione iniziale cercheremo di inquadrarne alcuni aspetti generali nell'ambito dell'assetto normativo riguardante la Medicina Nucleare, prendendo in particolare considerazione quanto riguarda responsabilità e competenze per la preparazione dei radiofarmaci. Trattandosi di argomento complesso, in parte controverso, e reso anche poco chiaro da normative italiane in parte dissonanti, è bene precisare che quanto diremo riflette anche interpretazioni personali; esse ovviamente non coinvolgono in alcun modo il punto di vista dell'AIMN, peraltro da noi pienamente condiviso.

In questo testo scritto, più dettagliato della presentazione orale, sembra opportuno inserire alcune ampie considerazioni preliminari che mettano in luce l'origine di alcuni dei problemi oggi dibattuti.

Il radiofarmaco è un medicinale

Il D.Lgs 178 del 29/5/1991 (1), successivamente integrato dal D.Lgs 44 del 18/2/1997 (2), è stato emesso a “Recepimento delle direttive della Comunità economica europea in materia di specialità medicinali” reca, all'Art. 1, comma 1: “È da intendersi come medicinale ogni sostanza o composizione presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane od animali, nonché ogni sostanza o composizione da somministrare all'uomo allo scopo di stabilire una diagnosi medica o di ripristinare, correggere o modificare funzioni organiche”. Già in base a tale definizione ed alle caratteristiche che abbiamo sottolineate, il radiofarmaco è indubbiamente da considerarsi un medicinale. L'Art. 21, titolato “Disposizioni particolari per i radiofarmaci” afferma esplicitamente: “Sono sottoposti alla disciplina del presente decreto i radiofarmaci per uso umano, ad eccezione dei radionuclidi utilizzati in forma preconfezionata”. L'Art. 21 precisa inoltre che per radiofarmaco si intende “Qualsiasi medicinale che, quando è pronto per l'uso, include uno o più radionuclidi (isotopi radioattivi) incorporati a scopo sanitario” e definisce generatori, kit e precursori richiamando la necessità che essi, così come i radiofarmaci prodotti industrialmente, siano dotati di autorizzazione alla immissione in commercio (AIC).

Così la Legge. Va però detto, per un interesse non solo storico, ma concettuale, che non appartiene alla tradizione medico nucleare la consapevolezza di usare dei “medicinali”. Lo stesso termine “radiofarmaco”, che richiama immediatamente a “farmaco”, è di diffusione piuttosto tardiva. Nelle 813 pagine del trattato di Monasterio e Donato (3), *livre de chevet* di una generazione di medici nucleari, non compare mai la parola radiofarmaco: si parla di “composti radioattivi” o “prodotti radioattivi” distinti in “traccianti” ed “indicatori”. Quasi 35 anni dopo tale trattato, apparso nel 1960, B. J. Baker inizia il suo capitolo sulla Radiochemistry nel trattato di Murray ed Ell (4) con queste parole “The term radiopharmaceutical now has widespread acceptance in nuclear medicine although these preparations are perhaps better described as ‘radiodiagnostic agents’” ed elenca alcune delle ragioni per le quali è difficile considerare “farmaco” il radiofarmaco. Esso infatti si distingue da tutti gli altri medicinali perché:

- i medicinali agiscono per l'attività farmacologica della molecola. Questo non è vero per i radiofarmaci: in essi l'agente è il radionuclide veicolato, mentre l'attività farmacologica della molecola, quando presente (MIBG, ecc.) è indesiderata;
- la molecola è importante per la sua biodistribuzione, ma il vero “principio attivo”, diagnostico o terapeutico, è la radiazione emessa;

- i radiofarmaci sono somministrati in quantità ponderalmente minime e le reazioni avverse sono eccezionali ed in genere di modesta entità. Questa è una differenza importante, perché la legislazione sui medicinali è complessa e giustamente ultracauta proprio in ragione dell'importanza delle reazioni avverse (tutti ricordiamo la talidomide!);
- i radiofarmaci sono radioattivi e, in quanto tali, sottoposti alla legislazione sulla radioprotezione, oltre che a quella sui medicinali.

Queste ragioni inducono a pensare o che il radiofarmaco non sia un medicinale o che, se viene considerato tale, abbia una fisionomia così peculiare da richiedere una normativa a sé stante.

Tale sembra essere anche l'opinione dei legislatori europei. I quali, dopo aver emanato parecchie Direttive concernenti i medicinali (la 65/65/CEE; le 75/318 e 75/319/CEE; la 83/570/CEE; la 89/341/CEE; la 89/342/CEE) hanno ritenuto opportuno dedicarne una specifica ai radiofarmaci: la 89/343/CEE (5) del 3 maggio 1989. Riteniamo importante far notare che in questa Direttiva è esplicitamente affermato: "Tutte le norme relative ai radiofarmaci devono tener conto delle disposizioni della Direttiva 84/466/Euratom che stabilisce le misure fondamentali relative alla protezione radiologica delle persone sottoposte ad esami e a trattamenti clinici". La Direttiva 84/466 è stata nel 1997 sostituita dalla Direttiva 97/43/Euratom (21) e questa recepita nella nostra legislazione dal D.Lgs 187/00 (14). Quindi tutto ciò che in seguito diremo con riferimento a quest'ultimo è legittimato e voluto anche dalla stessa Direttiva europea specificamente dedicata ai radiofarmaci. Questa esplicita congiunzione fra la normativa sui medicinali e quella radioprotezionistica non è poi comparsa in modo così chiaro nella legislazione italiana. Se la direttiva 89/343/CEE fosse stata recepita singolarmente (il D.Lgs 178 del 1991 ha invece recepito in blocco varie direttive sui medicinali, di contenuto abbastanza disparato, introducendo elementi di confusione) sarebbe stata impostata fin d'allora una normativa particolare per i radiofarmaci e per essi appropriata.

La preparazione dei radiofarmaci

Per molti anni dopo il D.Lgs 178 la preparazione dei medicinali presso il centro di utilizzazione non si è posta come un problema normativo di particolare rilievo. Si usavano infatti tal quali prodotti, diagnostici o terapeutici, immessi in commercio da Ditte autorizzate oppure preparazioni allestite a partire da generatori, kit o precursori anch'essi commercializzati da Ditte autorizzate. Per tali radiofarmaci allestiti estemporaneamente l'autorizzazione non è necessaria se, come recita il comma 3 dell'Art. 21, D.Lgs 178, "preparati al momento dell'uso, conformemente alle istruzioni del fabbricante, da persone o stabilimenti autorizzati ad usare tali medicinali, in un centro di cura autorizzato". Quindi preparati o dai medici nucleari (uniche persone per Legge autorizzate ad usare i radiofarmaci in un centro di cura) o da persone delegate dal medico nucleare, essendo la facoltà di delega prevista anch'essa dalla legge, come vedremo.

Come i lettori sanno, il problema è giunto alla ribalta con il diffondersi della PET e la conseguente produzione del radiofarmaco in tutte le sue fasi presso il centro dotato di ciclotrone e sua eventuale esportazione a centro dotato di tomografo, ma non di ciclotrone.

Con il Decreto Min.San. 2 maggio 2002 (6) è stata approvata la pubblicazione della XI edizione della Farmacopea ufficiale della Repubblica Italiana. Nell'articolo 2 del Decreto è precisato che le "Norme di buona preparazione dei medicinali in farmacia" sarebbero entrate in vigore il 1 gennaio 2003; termine poi prorogato al 1 luglio 2003 dal decreto Min.San. 20 gennaio 2003 (7). Nel Decreto 18 novembre 2003 (8), intitolato "Procedure di allestimento dei preparati magistrali ed officinali" i radiofarmaci sono elencati, all'Art. 1, fra le preparazioni "che devono essere manipolate in apposite e dedicate cappe biologiche di sicurezza, per le quali si applicano le norme di buona preparazione (NBP) contenute nella XI edizione della Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana".

Quindi, se non vi fossero le nuove NBP-MN, la preparazione dei radiofarmaci andrebbe effettuata secondo le prescrizioni delle NBP, pubblicate in calce alla Farmacopea Ed. XI, le quali citano i radiofarmaci (al punto 11.1.2), ma appaiono per essi inadeguate, difformi dalla realtà dei fatti, e tali, se applicate, da stravolgere il buon funzionamento delle strutture medico-

nucleari. Ciò ha portato l'AIMN, d'accordo con le Autorità, che hanno riconosciuto il problema, alla loro revisione.

Ma perché inadeguate? L'argomento merita un approfondimento, perché è stato oggetto di dibattiti e controversie.

- 1) **Campo di applicazione.** Il campo di applicazione delle NBP è così definito: “Le norme di seguito descritte si applicano alle preparazioni magistrali od officinali eseguite in farmacia, sia essa aperta al pubblico che privata”.

Se consideriamo le definizioni date dalla Farmacopea e dal Decreto 18/11/2003 (8), è molto discutibile che i radiofarmaci possano essere considerati preparati officinali o magistrali. Il preparato officinale è “*Il medicinale preparato in farmacia in base alle indicazioni di una Farmacopea dell'U.E. e destinato ad essere fornito direttamente ai pazienti che si servono in tale farmacia*”. È vero che chiunque prepara i radiofarmaci lo fa in base a monografie (che esistono) della Farmacopea europea, ma nessun paziente si procura direttamente in farmacia il radiofarmaco che gli verrà somministrato (né troverebbe una farmacia che glielo prepari). Nel tentativo di forzare la realtà entro la legge (mentre dovrebbe essere la legge a modularsi sulla realtà) parecchi, quando scrivono sull'argomento, preferiscono assimilare il radiofarmaco non al preparato officinale, ma al preparato magistrale (galenico). Che è così definito: “*Il medicinale preparato in farmacia in base ad una prescrizione medica destinata ad un determinato paziente* (e a questo punto si fermava la definizione di “formula magistrale” data nella Direttiva 89/341/CEE); *sono tecnicamente assimilabili ai preparati magistrali anche tutte le miscele, diluizioni, ripartizioni, ecc. eseguite per il singolo paziente su prescrizione medica*”. *Prima facie*, l'assimilazione sembra plausibile. Ma esaminiamo la realtà. Per un medicinale, il prescrittore (il curante) indica nella prescrizione (la ricetta) cosa il farmacista deve preparare e come deve prepararlo in modo che sia utile al particolare paziente in rapporto alla sua peculiare patologia. Nel caso del radiofarmaco il curante (prescrivente) non richiede il farmaco, ma una prestazione e spetta al medico nucleare scegliere il radiofarmaco fra quelli più adatti per quella prestazione. Dal canto suo neppure il medico nucleare compila una prescrizione su come preparare il radiofarmaco: perché la preparazione, chiunque la faccia, sarà standardizzata secondo le indicazioni delle monografie. Né, a differenza del galenico, il preparato è strettamente indirizzato ad un particolare paziente: se Tizio non si presenta, può infatti essere somministrato a Caio, per il quale è stata richiesta la stessa prestazione. E, entro certi limiti, non è neppure legato alla patologia di cui il paziente soffre: lo stesso preparato di ^{99m}Tc -MDP può servire a Tizio affetto da osteodistrofia e a Caio portatore di metastasi ossee. Infine, la prescrizione di un magistrale è regolata dal Decreto Legge 17/2/98, n. 23 (9), con le modificazioni introdotte dalla Legge 8 aprile 1998, n. 94 (10): norme che né il curante né il medico nucleare consultano o seguono, quando viene richiesta ed effettuata una prestazione con radiofarmaci.

- 2) **Strutture.** Secondo le NBP le preparazioni devono essere effettuate nel laboratorio delle farmacie, del quale vengono specificate le caratteristiche (punto 4).

Nella realtà i radiofarmaci non vengono preparati nelle farmacie, ma nelle strutture di medicina nucleare. Ricordiamo a questo proposito che il Decreto del Presidente della Repubblica del 14 gennaio 1997 (11) pone la camera calda, locale a pressione negativa adibito a preparazione, manipolazione e stoccaggio dei radiofarmaci, fra i requisiti minimi strutturali della Medicina Nucleare e non di altre strutture. Il D.M. 19 novembre 2003 (12) autorizza la preparazione del ^{18}F -FDG presso “i centri di medicina nucleare delle strutture sanitarie pubbliche e private accreditate”. Non si vede perché quel che è valido per l'FDG non dovrebbe essere valido anche per gli altri radiofarmaci.

- 3) **Responsabilità.** Nelle NBP il Responsabile generale delle preparazioni è il farmacista titolare o direttore, che ha ampie attribuzioni per la gestione della qualità (punto 2). Responsabili delle singole preparazioni sono farmacisti (punto 3), che possono far eseguire “parte delle preparazioni più semplici e ripetitive” a personale tecnico e tirocinante. Nella realtà italiana i radiofarmaci sono solitamente preparati sotto la responsabilità del medico nucleare (e vedremo più avanti le buone ragioni, normative e professionali, che

legittimano questa responsabilità) e ad opera di personale che già una inchiesta di vari anni fa (13) segnalava come molto variegato quanto a qualifica (oltre ai tecnici, vi erano medici, biologi, farmacisti, chimici e radiochimici, perfino fisici). Personale del quale va tutelata l'acquisita professionalità, oltre che, ovviamente, il posto di lavoro. È anche da notare che, attualmente, i farmacisti non hanno, per formazione istituzionale, una preparazione adeguata al compito (in Italia. Non così in qualche altro paese).

- 4) **Assicurazione di qualità.** Vi sono nelle NBP numerose prescrizioni (punto 8), soprattutto minuziose per quanto riguarda i preparati obbligatoriamente sterili (punto 11). Come: manipolazione dei radiofarmaci in cappe biologiche di sicurezza, in zona di lavoro a flusso laminare unidirezionale, sita in ambiente dotato di zona filtro con controllo particellare e microbiologico dell'aria, ecc. È evidente che l'applicazione di tale normativa a tutti i radiofarmaci imporrebbe, soprattutto in centri piccoli e medi, costosi adeguamenti e ristrutturazioni, in un momento di grave crisi economica per la Sanità e per il Paese.
- 5) **Radioattività.** È la più grossa lacuna delle NBP: in tutto l'ampio testo, che pur include i radiofarmaci, non vi è nulla che riguardi la radioattività! Ciò non solo è dissonante, come già abbiamo ricordato, con la precisa indicazione della Direttiva europea che equipara i radiofarmaci ai medicinali, ma ovviamente incide in modo negativo su operatività ed assicurazione di qualità: infatti calcolo, determinazione e controllo della attività da somministrare sono parte essenziale dell'allestimento della preparazione. Ancor più negativi i riflessi sulla radioprotezione: un operatore vestito da marziano come richiesto al punto 11.1.3 (cappuccio che racchiuda completamente capelli, bocca, naso e barba; tuta comprensiva di pantaloni, gambali e guanti) potrebbe tranquillamente tenere per un tempo lungo a piacere nelle mani (guantate) una preparazione di 200 mCi per terapia: sarebbe, per le NBP, perfettamente in regola!

Non crediamo di dover aggiungere altro per mostrare quanto siano inadeguate le NBP: che, lo ripetiamo, sono quelle formalmente volute dalla Legge se non vi fosse la revisione ottenuta dall'AIMN.

Le nuove NBP-MN

Esse opportunamente sono caratterizzate, dal punto di vista normativo generale, dai seguenti punti fondamentali che le distinguono nettamente dalle NBP:

- 1) la responsabilità generale è attribuita al medico nucleare;
- 2) le preparazioni sono collocate nelle strutture medico-nucleari;
- 3) oltre che della (ben curata) assicurazione di qualità, si tiene ampiamente conto della radioattività. Il richiamo alla normativa protezionistica è forte ed esplicito "La protezione sanitaria contro i rischi derivanti dalle radiazioni ionizzanti è attualmente regolamentata da leggi specifiche nazionali. Tutte le operazioni che richiedono la manipolazione di radionuclidi allo scopo di preparare un radiofarmaco devono pertanto essere condotte in ottemperanza alle suddette leggi";
- 4) prendono in considerazione anche aspetti operativi ignorati dalle NBP: calcolo dell'attività specifica, controllo delle impurezze radionuclidiche, decontaminazione, smaltimento dei rifiuti radioattivi, ecc.

Come anticipato all'inizio, noi qui ci limiteremo a trattare aspetti riguardanti le responsabilità e competenze per le preparazioni. Cominciando dalla domanda che più da vicino riguarda il medico nucleare.

È legittimo che sia il medico nucleare il responsabile delle preparazioni?

È fuori da ogni dubbio che il medico nucleare sia responsabile per l'impiego medico di radionuclidi e radiofarmaci ed è inutile qui citare i numerosi passi ed articoli del D.Lgs 187/00 (14) che lo confermano (uno di essi, l'Art. 3, è fra l'altro richiamato dal decreto citato in ref. 12 proprio per definire il responsabile dell'impiego del ^{18}F -FDG). Per l'impiego diagnostico è anzi

l'unico specialista che può essere responsabile, mentre l'impiego terapeutico di sorgenti non sigillate è consentito anche allo specialista in radioterapia.

Ma questa responsabilità si estende anche alla preparazione dei radiofarmaci? Vi sono ottime ragioni per ritenere che la risposta sia affermativa. Esse derivano:

- a) da indicazioni di Legge;
- b) da competenza professionale;
- c) dalla responsabilità dell'impianto.

a) Indicazioni di Legge. Il D.Lgs 187/00 (14) prende in considerazione “la preparazione dei radiofarmaci” collocandola fra gli “aspetti pratici” delle prestazioni, elencati e definiti nell'Art. 2, comma 1, lettera a. Nello stesso comma è anche citata la somministrazione dei radiofarmaci.

Le esposizioni mediche individuali sono poste sotto la responsabilità clinica di uno specialista (Art. 2, comma 2, lettera f) che, nel caso dell'esercizio professionale specialistico della medicina nucleare, è soltanto il medico dotato dello specifico diploma di specializzazione, o titolo equipollente (Art. 7, comma 3). È nella responsabilità dello specialista la possibilità di delegare “gli aspetti pratici per l'esecuzione della procedura o di parte di essa”: ciò è esplicitamente affermato al comma 3 dell'Art. 5, intitolato “Responsabilità”.

La “delega degli aspetti pratici” è citata anche all'Art. 4, comma 1, nell'ambito dell'applicazione del principio di ottimizzazione. Anche sotto questo aspetto essa è ricondotta alla responsabilità dello specialista, essendo questi il responsabile della ottimizzazione, così come della giustificazione (Art. 2, comma 2, lettera c).

b) Competenza professionale. Le competenze professionali sono stabilite dall'ordinamento e dal contenuto del corso di studi che conferisce il titolo professionalizzante. Questo principio, che sta alla base della Legge 42 sulle professioni sanitarie (15), ha avuto una recente applicazione che ci riguarda: allorché qualcuno mise in dubbio la competenza del medico nucleare ad effettuare terapia radiometabolica, il Consiglio Superiore di Sanità consultò, oltre al D.Lgs 187, anche il D.M. 11/5/ 95 (16) concernente l'ordinamento didattico della scuole di specializzazione in Medicina Nucleare e, in base ad esso, confermò al medico nucleare la competenza posta in discussione (17).

Il D.M. 11/5/95 citato contiene, insieme ad altri, lo Statuto della Scuola di specializzazione in Medicina Nucleare. Tale Statuto evidenzia come lo specializzando debba apprendere, nell'Area didattica C, le “nozioni di radiochimica e di radiofarmacia” e le “procedure per il controllo di qualità dei radiofarmaci”, nonché “le procedure per la marcatura con radionuclidi di cellule, strutture subcellulari e molecole biologiche”. L'area F (area di radiobiologia e radio protezione) è tutta dedicata all'apprendimento della radiobiologia, radiopatologia e radioprotezione.

Il Medico Nucleare possiede quindi la competenza professionale che lo rende adatto ad essere il responsabile della preparazione dei radiofarmaci. Anzi, per quel che è a nostra conoscenza, nessun altro Corso di laurea o di Specializzazione post-laurea fornisce oggi, in Italia, sia la competenza sulla fattispecie specifica (preparazione e controllo di qualità del radiofarmaco) sia la competenza sulle problematiche radiobiologiche e radioprotezionistiche connesse con il loro allestimento ed impiego.

c) Responsabilità dell'impianto. Le strutture della medicina nucleare ove vengono preparati i radiofarmaci fanno parte dell'Impianto di medicina nucleare al quale è preposto, a norma del D.Lgs 187, un Medico dotato dello specifico diploma di specializzazione, individuato dall'Esercente (art. 2, comma 2, lettera b).

Il Responsabile di Impianto è anche il Responsabile Generale di quanto vi si opera; in tal senso riteniamo che il Responsabile generale medico nucleare citato nelle NBP-MN vada identificato con lo specialista Responsabile di Impianto. Non vi sarebbe dubbio in proposito se le NBP-MN avessero, per opportuna omogeneità normativa, riportato la dizione “Impianto di Medicina Nucleare” in luogo di “Reparto di Medicina Nucleare”.

Veniamo ora ad una seconda domanda di interesse notevole per quanto riguarda professionalità e competenze.

Chi ha titolo e competenza per la preparazione dei radiofarmaci?

Le NBP-MN affermano che “La preparazione e il controllo di qualità dei radiofarmaci devono essere effettuati da personale specializzato ed in possesso di tutte le conoscenze necessarie per poter operare in condizioni controllate con sorgenti radioattive non sigillate”. Non specificano però quale titolo o corso dia luogo a tali “conoscenze” e “specializzazione”.

Una indicazione di Legge la troviamo nell'Art. 5, comma 3 del D.Lgs 187: esso indica che gli aspetti pratici (comprendenti la preparazione dei radiofarmaci, come abbiamo già ricordato) “possono essere delegati dallo specialista al tecnico sanitario di radiologia medica (TSRM) o all'infermiere o all'infermiere pediatrico, ciascuno nell'ambito delle rispettive competenze professionali”.

A norma della Legge 42 (15), Art.1, le competenze di tali professionisti vengono definite dai Profili professionali pubblicati nei relativi Decreti Ministeriali, dall'Ordinamento degli studi conferenti il titolo professionalizzante e dal Codice deontologico.

Esaminando tali documenti si riscontra:

- che l'infermiere professionale non ha competenza per quanto riguarda la preparazione dei radiofarmaci; è invece abilitato alla loro somministrazione essendo essi equiparati ai “medicinali”;
- che il TSRM ha invece titolo per la preparazione dei radiofarmaci, ma non ne ha per la somministrazione (attualmente: perché è desiderio del Collegio dei TSRM ottenere in futuro anche tale abilitazione, per la quale ha promosso un'azione preso il Ministero).

Da cosa deriva la competenza del TSRM per la preparazione dei radiofarmaci?

- Per quanto riguarda il **Profilo professionale**, esso viene riportato nel D.M. 26/9/1994 (18). Il Profilo fa esplicito riferimento, nell'Art. 1, comma 2, alla Legge n. 25 del 31/1/1983 (19) che reca, all'Art. 8: “I TSRM... effettuano le operazioni necessarie all'allestimento delle dosi radioattive da somministrare ai pazienti ed ogni altra operazione di camera calda”. Nel linguaggio dell'epoca, quando, come già abbiamo ricordato, la parola radiofarmaco non era ancora diffusa, per “allestimento delle dosi radioattive da somministrare” si intende, evidentemente, la preparazione dei radiofarmaci.
- Per quanto riguarda l'**ordinamento didattico**, esso è disciplinato dal D.M. 24/7/1996, n. 168, Tabella XVIII ter (20). Nella Tabella A dell'ordinamento, che si riferisce agli obiettivi didattici, è previsto, nell'area B, lo “Apprendimento della marcatura di radiocomposti”, oltre che della “decontaminazione ambientale”. Per l'area F si afferma che lo studente deve acquisire le “competenze necessarie per la preparazione delle dosi”.

Ancor più significativa è però la Tabella B, dedicata all'addestramento professionalizzante. In essa è chiaramente esplicitato che lo studente deve attraverso la “partecipazione all'esecuzione tecnica” acquisire la capacità di “approntare le preparazioni semplici di radiofarmaci”.

Da tutto ciò sembra emergere chiaramente che il TSRM ha competenza e legittimazione ad effettuare le preparazioni dei radiofarmaci, o per lo meno le preparazioni **semplici**, quando venga a ciò delegato dallo specialista, a norma del D.Lgs 187.

Ma cosa si intende per preparazioni **semplici**? Noi riteniamo che possano essere comprese in questa dizione:

- tutte le preparazioni implicanti l'impiego di generatori e kit, di cui all'allegato A delle nuove NBP-MN;
- tutte le preparazioni derivanti da manipolazioni (miscelazioni, diluizioni, ripartizioni, ecc.) di radiofarmaci forniti “pronti all'uso” da Ditte autorizzate.

E le preparazioni non semplici (ad es. allestimento dei radiofarmaci per la PET; marcatura di strutture biologiche, ecc.)?

L'unica delega prevista dal D.Lgs 187 è quella, già citata, dell'Art. 5, comma 3, che sembra restringere al TSRM la possibilità di una collaborazione con il medico nucleare nella fattispecie. Ma qui crediamo che si debba andar oltre il D.Lgs 187 ed agganciarci alla normativa europea da cui il D.Lgs 187 proviene. Perché la Direttiva 97/43 (21), di cui il D.Lgs 187 è il recepimento, non è affatto, nel corrispondente Art. 5, comma 3, così restrittiva. Essa infatti recita: "Gli aspetti pratici per la procedura o parte di essa (*essi comprendono, anche nella Direttiva, la preparazione dei radiofarmaci*) possono essere delegati... ad uno o più soggetti abilitati ad operare nella fattispecie in un campo di specializzazione riconosciuto". Questa indicazione non nega l'indicazione dell'Art. 5 del D.Lgs 187: ma la amplia estendendola anche a soggetti che non sono TSRM. La Giurisprudenza ha già stabilito, con sentenza della Corte Costituzionale (22), che in caso di difformità fra una norma europea ed una norma nazionale, si deve seguire la norma europea, che prevale. Non è neppure necessario cambiare la legge: in caso di contestazione, basta la sentenza di un giudice ordinario.

In base a questo riferimento alla norma europea noi riteniamo che il Medico Nucleare, responsabile generale, secondo le NBP-MN possa affidare la preparazione dei radiofarmaci a chiunque (radiofarmacista, radiochimico, ecc.) abbia i titoli abilitanti o specialistici nominati dalla Direttiva.

Ma quali sono questi titoli? La Direttiva non lo precisa. Noi riteniamo, ed è ovviamente una personale interpretazione, che siano indubbiamente tali:

- le specializzazioni conseguite in paese dell'UE (in Spagna, per esempio, vi è una Specializzazione in Radiofarmacia che fa seguito alla Laurea in Farmacia e titoli analoghi sono rilasciati anche in altri paesi europei);
- le certificazioni rilasciate dai "Radiopharmaceutical Chemistry/Radiopharmacy postgraduate diploma course (PDC)" patrocinati dall'EANM e già tenutisi in alcune località europee (recentemente a Saclay).

La storia di questi corsi è interessante e mostra non solo che queste discipline si sono sviluppate in ambito medico nucleare, ma anche che è la medicina nucleare, e non altri, che si è preoccupata di congiungere la farmacia con la radiochimica. Infatti i corsi nascono dalla constatazione che "Pharmacists have not been taught sufficient radiochemistry or specific radiopharmacy during their undergraduate training, while radiochemists have no knowledge of pharmacy". Il primo passo per sanare questa situazione fu compiuto dall'EANM già nel 1989, con il "Report and Recommendations on the Requirements for Postgraduate training in Radiopharmacy and Radiopharmaceutical Chemistry". Nel 1995 l'Associazione di radiochimica - radiofarmacia nata in seno alla Società tedesca di medicina nucleare e la corrispondente associazione Svizzera discussero in profondità contenuto e programma per lo "additional training" e le modalità per un riconoscimento europeo. Nel 1997 l'EANM stilò il "compulsory curriculum" e definì i PDC nei dettagli pratici. I corsi ricevettero poi il riconoscimento dell'Unione Europea (dal General Directorate for the Internal Market, DG XV), come "standardised European postgraduate training".

E in Italia? La situazione non è chiara. Vi sono parecchie ottime e lodevoli iniziative, specie negli ultimi anni (corsi di perfezionamento, dottorati di ricerca, masters, ecc.), ma non ci consta che ancora vi siano vere e proprie Specializzazioni postlaurea, come esistono all'estero. I certificati e diplomi conseguiti partecipando alle suddette iniziative hanno certamente significato per testimoniare impegno ed incremento delle conoscenze specifiche, ma il valore professionalizzante ne è incerto e crediamo sia da valutare caso per caso.

In questa complessa situazione noi siamo convinti che in mancanza di riserve stabilite dalla Legge o di chiare indicazioni da parte delle Autorità sanitarie, spetti al Medico nucleare Responsabile generale valutare l'adequatezza, o meno, della professionalità e dei titoli che la comportavano. Ciò corrisponde alle indicazioni delle NBP-MN che affermano "Il responsabile generale ... deve assicurare che le operazioni di preparazione e controllo di qualità dei radiofarmaci vengano condotte da personale in possesso della necessaria preparazione sia teorica che pratica". Il che ovviamente implica una valutazione del curriculum e dei titoli presentati.

Con questo poniamo termine al nostro scritto sulla normativa per la preparazione dei radiofarmaci. Nel quale abbiamo cercato di ribadire responsabilità e competenze del medico nucleare (che non vorremmo fossero messe in dubbio da altri: abbiamo avuto qualche esempio di ciò, in passato, per la RMN, il RIA, la terapia medico nucleare), ma abbiamo anche cercato di far emergere la nostra convinzione che è attraverso la collaborazione di figure professionali di varia estrazione, e non attraverso irrigidimenti corporativi, che si può fornire al paziente ciò che è suo diritto, e cioè il prodotto migliore.

Bibliografia

- D.Lgs n. 178 del 29/5/1991. Recepimento delle direttive della Comunità economica europea in materia di specialità medicinali. G.U. n. 139 del 15/6/1991
- D.Lgs n. 44 del 18/2/1997. Attuazione direttiva 93/39 CEE che modifica le direttive 65/65 CEE, 75/318 CEE e 75/319 CEE relative ai medicinali. G.U. n. 54 del 6/3/1997, Suppl. Ord. n. 49
- Monasterio G, Donato L. I radioisotopi nell'indagine medica. Minerva Medica, 1960
- Murray IPC, Ell PJ. Nuclear Medicine in clinical diagnosis and treatment. Churchill Livingstone, 1994
- Direttiva 89/343/CEE del Consiglio del 3 maggio 1989 che estende il campo di applicazione delle direttive 65/65/CEE e 75/319/CEE e che prevede norme aggiuntive per i radiofarmaci. G.U. delle Comun. Eur. n. L. 142 del 25/5/1989
- D.M. 2 maggio 2002. Pubblicazione della XI Edizione della Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana. G.U. Suppl. Gen. n. 115 del 18/5/2002
- D.M. 20 gennaio 2003. Differimento del termine di cui al decreto ministeriale 2 maggio 2002 Suppl. Gen. alla G.U. del 4/2/2003
- D.M. 18 novembre 2003 Procedure di allestimento dei preparati magistrali e officinali G.U. n. 11 del 15/1/2004
- Decreto Legge 17/2/1998, n. 23. Disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico ed altre misure in materia sanitaria G.U. n. 39 del 17/2/1998
- Legge 8 aprile 1998, n. 94. Conversione in Legge, con modificazioni, del Decreto Legge 17/2/1998, n. 23. G.U. n. 86 del 14/4/1998
- DPR 14 gennaio 1997. Approvazione dell'atto di indirizzo e coordinamento alle regioni e alle provincie autonome in materia di requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi per l'esercizio delle attività sanitarie da parte delle strutture pubbliche e private. Suppl. Ord. n. 42 G.U. 20/2/1997
- D.M. 19 novembre 2003. Attività di preparazione del radiofarmaco. G.U. n. 15 del 20/1/2004
- Salvadori PA, Piffanelli A, Masi R. Le attività di Radiofarmacia in Italia. Notiziario di Medicina Nucleare anno IV, N. 1, 1992, pag. 24 e seg.
- D.Lgs n. 187 del 26 maggio 2000, n. 187. Attuazione della Direttiva 97/43 EURATOM, in materia di protezione sanitaria delle persone contro i pericoli delle radiazioni ionizzanti connesse ad esposizioni mediche. Suppl. Ord. alla G.U. n. 157 del 7/7/2000
- Legge 26 febbraio 1999, n. 42. Disposizioni in materia di professioni sanitarie. G.U. n.50 del 2/3/1999
- D.M. 11 maggio 1995. Modificazioni all'ordinamento didattico universitario relativamente alle scuole di specializzazione del settore medico. Suppl. Ord. alla G.U. n.167 del 19/7/1995, SG
- Delibera del Consiglio Superiore di Sanità, Sessione XLIV, Sezione II nella seduta del 31/1/2002, in rapporto a Relazione della Direzione Generale della Prevenzione avente per oggetto "Sperimentazione clinica ai sensi del DLvo n. 230/95 e s.m.i. e del DLvo n. 187/00"
- D.M. 26 settembre 1994, n. 746. Regolamento concernente l'individuazione della figura e del relativo profilo professionale del Tecnico sanitario di radiologia medica G.U. n. 56 del 9/1/1995
- Legge 31 gennaio 1983, n. 25. Modifiche ed integrazioni alla legge 5 agosto 1965, n. 1103 e al DPR 6 marzo 1968 n.680, sulla regolamentazione giuridica dell'esercizio della attività di Tecnico sanitario di radiologia medica

- D.M. 24 luglio 1996, n. 168, Tab XVIII ter. Diploma universitario di Tecnico sanitario di radiologia medica. G.U. n. 2 del 14/10/1996
- Direttiva 97/43 del Consiglio del 30 giugno 1997 riguardante la protezione sanitaria delle persone contro i pericoli delle radiazioni ionizzanti connesse ad esposizioni mediche e che abroga la direttiva 84/466/EURATOM G.U. delle Comun. Eur. N.L. 180/22 del 9/7/1997
- Sentenza della Corte Costituzionale n. 170 dell'8 giugno 1984.

3 - Responsabilità generale e specifica nella preparazione dei radiofarmaci

Emilio Bombardieri(*), Claudio Rossetti(°)

(*)Struttura Complessa di Medicina Nucleare,
Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Milano

(°)Struttura Complessa di Medicina Nucleare, Ospedale Niguarda Cà Granda, Milano

Introduzione

Negli ultimi anni si è sviluppato un intenso dibattito sul Radiofarmaco in quanto lo sviluppo delle applicazioni della Medicina Nucleare (in particolare della tecnologia PET), ha comportato una utilizzazione sempre maggiore di preparazioni estemporanee che hanno richiesto la realizzazione di numerosi Laboratori di Radiochimica/Radiofarmacia. In questi laboratori vengono preparati diversi radiocomposti per l'utilizzo nell'uomo. Il problema, fino a pochi anni fa, non era così cogente, in quanto in Medicina Nucleare venivano utilizzati soprattutto radiofarmaci registrati e già confezionati messi in commercio da diverse Industrie, oppure composti preparabili mediante kit commerciali per i quali l'attenzione degli addetti ai lavori non era così sollecitata. La problematica nel settore nasce dal fatto che i Radiofarmaci sono a tutti gli effetti dei medicinali (D.Lgs 178 del 29/1/91 e D.Lgs 44 del 18/2/97) e la materia è regolata da una normativa in molti punti dissonante, ragion per cui alcune disposizioni quali quelle contenute nelle Norme di Buona Preparazione dei medicinali in Farmacia, XI Edizione della Farmacopea, hanno richiamato l'interesse dei Farmacisti Ospedalieri, che in qualche caso si sono sentiti autorizzati ad avocare alle loro competenze l'intera materia rivendicando addirittura la responsabilità della gestione delle radiofarmacie.

La comunità della Medicina Nucleare (e di conseguenza l'AIMN), che nella sua storia considera la preparazione nonché l'utilizzo dei radiofarmaci come uno dei settori essenziali della sua attività, si è preoccupata di sottolineare presso gli Uffici competenti del Ministero e della Farmacopea come la normativa fosse alquanto nebulosa e rischiava di generare confusione e potenziali conflitti. Attraverso il lavoro e l'attività di gruppi di studio interdisciplinari e di esperti si è riusciti a mettere a fuoco un concetto importante: se è vero che *il radiofarmaco per Legge è un medicinale*, è altrettanto vero che *il radiofarmaco è un farmaco con caratteristiche diverse dagli altri*: infatti non ha generalmente attività farmacologica, il principio attivo è costituito più dal radioisotopo che non dal veicolo e, non da ultimo, emette radiazioni ionizzanti. Questi argomenti, ampiamente verificabili e dimostrabili, hanno convinto le Autorità Regolatorie che il problema della preparazione dei radiofarmaci non poteva essere soddisfatto dal D.M. del 18/11/2003 sulle "procedure di allestimento dei preparati magistrali ed officinali" che considerava i radiofarmaci tra i preparati ai quali andavano applicate le Norme di Buona Preparazione della XI Edizione della Farmacopea. Infatti se ci si fosse fermati a quel documento, il Radiofarmaco avrebbe dovuto essere preparato nelle Farmacie Ospedaliere, sotto la responsabilità del Farmacista titolare o direttore, sotto cappe biologiche di sicurezza adeguate alla preparazione di preparati tossici o pericolosi, con particolare attenzione alla sterilità ma assoluta ignoranza della Normativa sulla Radioprotezione. Fortunatamente le interazioni con la Farmacopea ed il Ministero hanno avuto un esito soddisfacente, c'è stata la opportunità di chiarire diversi aspetti e finalmente si è giunti alla pubblicazione da parte della Farmacopea delle Nuove Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci in Medicina Nucleare (G.U. n° 168 – 21 luglio 2005).

L'occasione è interessante per discutere alcuni punti che riguardano l'organizzazione delle Medicine Nucleari che nelle strutture ospedaliere preparano radiofarmaci, le responsabilità relative, le figure professionali coinvolte ed i modelli di produzione. Quando si parla di figure professionali interessate ci si riferisce al Medico Nucleare, al Radiochimico-Radiofarmacista, al Tecnico Sanitario di Radiologia Medica (TSRM) e al Farmacista Ospedaliero. È necessario sottolineare che il professionista che viene identificato come Radiochimico-Radiofarmacista è una figura ben diversa dal Responsabile della Farmacia Ospedaliera, così come viene identificato dalla Legge.

La Struttura di Medicina Nucleare, luogo di preparazione dei radiofarmaci

Il concetto contenuto nel presente paragrafo sembrerà sicuramente scontato per qualsiasi Medico Nucleare, perchè è sempre stato così nella storia della nostra Disciplina. Tuttavia nei tempi recenti da qualche parte sono state avanzate proposte di organizzare le Radiofarmacie sotto la responsabilità di Figure professionali diverse dal Medico Nucleare. È fondamentale ribadire che sia il DPR del 14/1/97 che la nuova normativa stabiliscono che i radiofarmaci possono essere preparati soltanto in un ambiente controllato e protetto che trova collocazione esclusivamente in una struttura di Medicina Nucleare. Indipendentemente dalla denominazione di "camera calda", "laboratorio di radiochimica", "laboratorio di radiofarmacia" nonché dalla sua definizione come "unità funzionale", "struttura semplice" o altro, è stato recepito che la collocazione di questo ambiente deve far parte della Medicina Nucleare. Lo stesso D.M. del 19/11/2003 in merito alla produzione di ^{18}F -FDG ribadisce questa conclusione. Ne deriva che il Medico Nucleare, quale responsabile dell'impianto, è il responsabile della struttura in cui si preparano i radiofarmaci, a norma del D.Lgs 187/2000 secondo il quale l'esercente assegna questa responsabilità al Medico con Diploma di Specializzazione in materia. Non v'è dubbio alcuno che il Medico Nucleare ha tutte le competenze professionali necessarie, che gli derivano dal suo corso di formazione (Statuto della Scuola di Specializzazione, D.M. del 11/5/95) sia in materia di radioprotezione che in materia di preparazione di radiofarmaci. Inoltre deve essere sottolineato che il D.Lgs 187/2000 stabilisce che la preparazione dei radiofarmaci rientra tra gli "aspetti pratici" delegabili dal Responsabile della struttura ad altre figure professionali.

Competenza per la preparazione dei radiofarmaci

Le nuove Norme di Buona Preparazione dei radiofarmaci non identificano le competenze, tuttavia riportano che sia la preparazione che il controllo di qualità possono essere effettuati da personale specializzato e in possesso delle conoscenze per lavorare con sorgenti radioattive.

Un forte riferimento legislativo in merito è contenuto nel D.Lgs 187/2000, in merito agli "aspetti pratici" che comprendono la preparazione dei radiofarmaci. Questi possono essere delegati, per la preparazione, al Tecnico Sanitario di Radiologia Medica (TSRM) e per la somministrazione, all'Infermiere Professionale. Non c'è dubbio che il TSRM è abilitato dal suo Profilo professionale (Legge 25 del 31/1/93) e dall'Ordinamento didattico (D.M. 24/7/96) Tabella A e Tabella B, ad effettuare le preparazioni dei radiofarmaci, e nello specifico ad eseguire le "preparazioni semplici". Nelle preparazioni semplici rientrano tutte le *preparazioni con Generatori e kit registrati* (Allegato A della nuova normativa) nonché le manipolazioni di prodotti autorizzati e pronti per l'impiego.

Tuttavia esistono altre preparazioni, non semplici, che richiedono professionalità particolari o comunque livelli di formazione ancora più specifici e dedicati. Ci si riferisce alla sintesi e marcatura dei radiofarmaci per la PET, alla marcatura di strutture biologiche, alla radiomarcatura di proteine e peptidi a scopo terapeutico, ecc. Tutte queste preparazioni rientrano nella denominazione di *preparazioni estemporanee*. In questo caso, la Direttiva Europea 97/43, che è più estensiva della D.Lgs 187/2000, dà spazio alla possibilità di delega (per la preparazione dei radiofarmaci) anche a "soggetti abilitati ad operare in campo di specializzazione riconosciuto". In questa categoria rientrano quelle figure professionali definite generalmente come Radiochimico-Radiofarmacisti nella quale attualmente sono compresi chimici, biologi, farmacisti, laureati in chimica e tecnica farmaceutica, che svolgono una attività importante nel settore e rivendicano da tempo un titolo professionalizzante. Infatti il problema è legato al "titolo abilitante" che è ben evidenziato come requisito dalla Direttiva Europea, in quanto in diversi Paesi della Comunità Europea esistono certificazioni o titoli adeguati, ma in Italia pur essendo in atto iniziative molto interessanti (quali Master post-laurea), mancano chiare indicazioni legislative e da parte delle Autorità Sanitarie. L'AIMN si sta fortemente interessando alla tematica, avendo portato la discussione e la richiesta di prese di posizione istituzionali nel settore, sia al Ministero che al C.U.N. (Comitato Universitario Nazionale), ed è possibile che si aprano alcune opportunità. Nell'attesa, è comunque il Responsabile dell'attività, ovvero il Medico Nucleare, come viene indicato dalle Nuove Norme, che deve assicurarsi che i professionisti che lavorano alla preparazione e al controllo abbiano una adeguata preparazione teorica e pratica.

La gestione della qualità: il Medico Nucleare e gli altri responsabili

La normativa, assegna la *responsabilità generale* della gestione della Qualità della Preparazione dei radiofarmaci, al Medico Nucleare, da cui dipendono:

- a) *un responsabile della assicurazione della qualità;*
- b) *un responsabile delle operazioni di preparazione;*
- c) *un responsabile dei controlli di qualità.*

Pertanto l'organigramma della gestione della qualità nelle preparazioni radiofarmaceutica può essere schematizzato come in figura 1, che ovviamente corrisponde anche all'organigramma gestionale della struttura in merito alle preparazioni dei radiofarmaci.

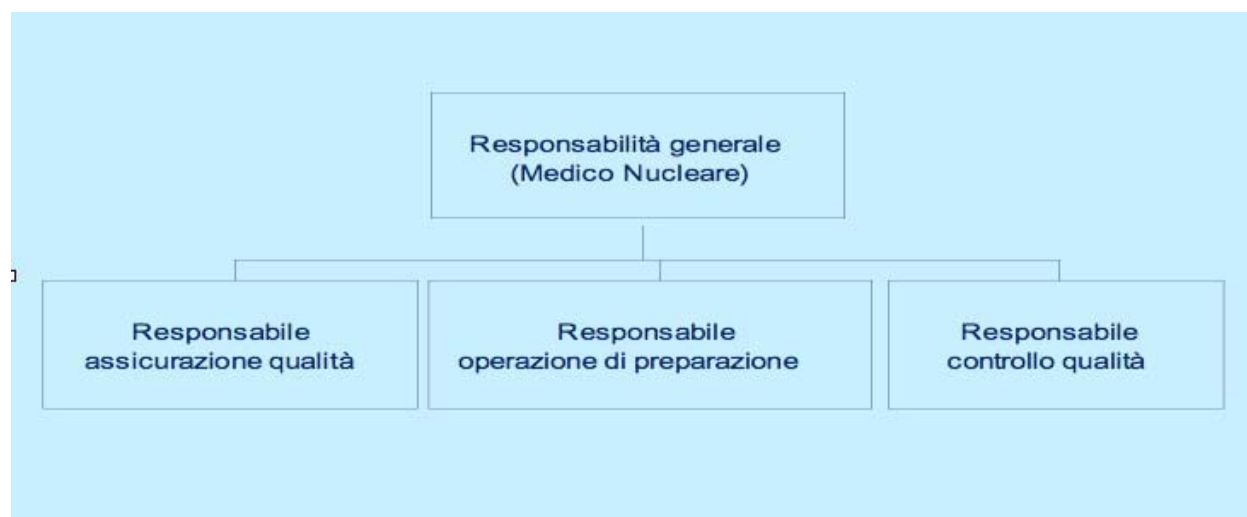


Fig. 1 – Organigramma della gestione nella preparazione dei Radiofarmaci

L'identificazione delle tre figure elencate è lasciata all'organizzazione interna dell'Ente. È evidente che il *Responsabile dell'assicurazione della qualità* può essere lo stesso Medico Nucleare, quale responsabile generale, tuttavia può anche essere il Responsabile della Farmacia Ospedaliera cui può essere assegnato il compito che la gestione della qualità avvenga correttamente: approvazione delle procedure, gestione della deviazione dei cambiamenti, procedure di ispezione, gestione dei reclami e dei preparati restituiti, procedure per rintracciare preparati difettosi. In particolare, se la struttura che produce radiofarmaci distribuisce anche all'esterno della struttura sanitaria, poiché la distribuzione avviene attraverso le Farmacie Ospedaliere, trattando il radiofarmaco come un galenico, è oltremodo opportuno e a mio avviso importante che il Farmacista Ospedaliero in qualche modo condivida la responsabilità della qualità del prodotto.

Il *Responsabile delle operazioni di preparazione* può essere identificato nel Radiochimico/Radiofarmacista per le preparazioni estemporanee o complesse, nel TSRM per le preparazioni semplici.

I controlli di qualità possono essere eseguiti dalle stesse figure professionali che intervengono nelle operazioni di preparazione. Quello che certo è che il *Responsabile dei controlli di qualità* deve essere una persona diversa al Responsabile delle operazioni di preparazione.

Si può facilmente intuire come ciascuna realtà possa trovare una soluzione ottimale al problema organizzativo, utilizzando risorse e competenze in funzione della disponibilità e della programmazione dell'Ente. È fuori dubbio che la organizzazione finale dipende anche dal tipo di attività e dal modello che il Laboratorio di Radiochimica vuole darsi. Infatti, osservando le varie realtà che si presentano nel nostro Paese, si possono identificare tre diverse situazioni:

- a) Laboratorio di Medicina Nucleare che *produce radiofarmaci per la propria struttura sanitaria*;
- b) Laboratorio di Medicina Nucleare che *distribuisce radiofarmaci anche ad altre strutture sanitarie*;
- c) Officina farmaceutica che *produce e che commercializza radiofarmaci*.

Mentre le prime due situazioni sono chiaramente identificabili e standardizzabili nella organizzazione di un qualsiasi impianto di Medicina Nucleare inserito in una struttura sanitaria, la terza (Officina Farmaceutica), che ha oltretutto come finalità quella di commercializzare farmaci, può trovarsi inserita all'interno di una struttura sanitaria, ma più facilmente può avere una sede esterna, al di fuori dell'Ospedale. Il tipo di organizzazione, le figure professionali coinvolte, le responsabilità e i riferimenti legislativi sono sensibilmente diversi e si riferiscono a quelli che riguardano le Officine Farmaceutiche e le loro attività: produzione, registrazione e commercializzazione dei radiofarmaci (D.Lgs 178 29/1/91 e D.Lgs 44 18/2/97). Non è scopo di questa trattazione prendere in esame la tematica, perchè esula dai modelli standard di attività di una struttura di Medicina Nucleare ed è invece propria dell'Industria del farmaco, che possono comunque operare nell'ambito di joint-venture all'interno di Istituzioni Ospedaliere.

Una rappresentazione schematica delle tre situazioni è di seguito rappresentate nelle figure 2, 3 e 4.



Fig. 2 - Laboratorio di Medicina Nucleare che produce radiofarmaci per la propria struttura sanitaria



Figura 3 - Laboratorio di Medicina Nucleare che distribuisce radiofarmaci anche ad altre strutture sanitarie

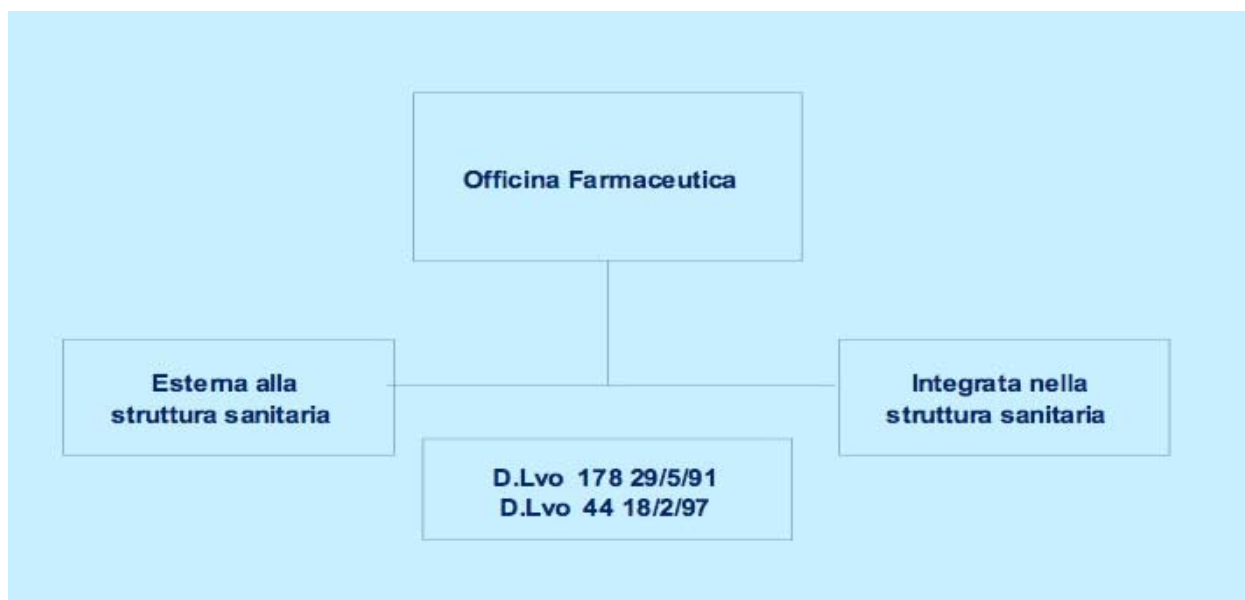


Fig. 4 - Officina farmaceutica che produce e commercializza radiofarmaci

Conclusioni

Per concludere, abbiamo l'impressione che negli ultimi tempi, anche grazie ai dibattiti e alle discussioni sorte sull'argomento, nonché a un palese spirito collaborativo e costruttivo manifestato da tutte le componenti (TSRM, Radiochimici, Farmacisti, ecc.) in ogni occasione degli incontri, la tematica sul radiofarmaco incominci a delinearsi con maggiore chiarezza. Senza dubbio sono presenti ancora molte aree di incertezza e tante problematiche aperte, tuttavia si è avviato un inarrestabile processo di analisi e di verifica dell'esistente ed è emersa una forte volontà di mettere ordine nel settore. L'evento più importante è che il Medico Nucleare abbia stimolato in prima persona la presa di coscienza e l'attenzione su questa attività che diventa sempre più importante anche sotto un punto di vista quantitativo e strategico. Il Medico Nucleare ha anche partecipato al progetto di stesura della nuova Normativa in armonia con la Farmacopea, convinto di poter in questo modo garantire e mantenere alta la qualità del suo prodotto (radiofarmaco) secondo standard operativi che devono ormai adeguarsi alle Direttive Europee. Questo apparentemente può rendere più complesso il lavoro, ma sicuramente è

l'unico modo per non perdere terreno rispetto ad altri e per affermare il primato della Medicina Nucleare in una area dalla quale era forte il rischio di rimanere emarginati. La Radiofarmacia è nata nell'ambito della Medicina Nucleare ed il suo sviluppo è vitale per tutto il futuro della disciplina; è più che mai fondamentale continuare ad occuparsene da vicino e farla crescere entro i nostri confini, raccogliendo intorno tutte le competenze e le figure professionali che hanno contribuito alla sua evoluzione.

Bibliografia

- Knapp F.F., Mirzadeh S. Radionuclide Production in: Principles of Nuclear Medicine 135-165 H.N. Wagner, Z. Szabo, J W. Buchanan Eds W.B. Saunders Company Philadelphia 1995
- Lanstrom B., Dannals R.F., Radiotracer Production in: Principles of Nuclear Medicine 166-234 H.N. Wagner, Z. Szabo, J W. Buchanan Eds W.B. Saunders Company Philadelphia 1995
- Direttiva 97/43 del Consiglio del 30 giugno 1997 riguardante la protezione sanitaria delle persone contro i pericoli delle radiazioni ionizzanti connesse ad esposizioni mediche e che abroga la direttiva 84/466/EURATOM G.U. delle Comun. Eur. N.L. 180/22 del 9/7/1997
- D.M. del 2 maggio 2002. Pubblicazione della XI Edizione della Farmacopea ufficiale della Repubblica Italiana. G.U. Suppl. Gen. n. 115 del 18/5/2002
- D.M. del 30 marzo 2005. Approvazione e pubblicazione del I Supplemento della XI Edizione della Farmacopea Italiana (in pubblicazione)
- I Supplemento della XI Edizione della Farmacopea Italiana pag. 1533-1541 Norme di Buona preparazione dei Radiofarmaci in Medicina Nucleare (in pubblicazione)
- D.Lgs n. 178 del 29/5/1991. Recepimento delle direttive della Comunità economica europea in materia di specialità medicinali. G.U. n. 139 del 15/6/1991
- D.Lgs n. 44 del 18/2/1997. Attuazione direttiva 93/39 CEE che modifica le direttive 65/65 CEE, 75/318 CEE e 75/319 CEE relative ai medicinali. G.U. n. 54 del 6/3/1997, Suppl. Ord. n. 49
- D.M. 18 novembre 2003 Procedure di allestimento dei preparati magistrali e officinali G.U. n. 11 del 15/1/2004
- Legge 8 aprile 1998, n. 94. Conversione in Legge, con modificazioni, del Decreto Legge 17/2/1998, n. 23. G.U. n. 86 del 14/4/1998
- DPR 14 gennaio 1997. Approvazione dell'atto di indirizzo e coordinamento alle regioni e alle province autonome in materia di requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi per l'esercizio delle attività sanitarie da parte delle strutture pubbliche e private. Suppl. Ord. n. 42 G.U. 20/2/1997
- D.M. 19 novembre 2003. Attività di preparazione del radiofarmaco. G.U. n. 15 del 20/1/2004
- Salvadori PA, Piffanelli A, Masi R. Le attività di Radiofarmacia in Italia. Notiziario di Medicina Nucleare anno IV, N. 1, 1992, pag. 24 e seg.
- D.Lgs n. 187 del 26 maggio 2000, n. 187. Attuazione della Direttiva 97/43 EURATOM, in materia di protezione sanitaria delle persone contro i pericoli delle radiazioni ionizzanti connesse ad esposizioni mediche. Suppl. Ord. alla G.U. n. 157 del 7/7/2000
- Legge 26 febbraio 1999, n. 42. Disposizioni in materia di professioni sanitarie. G.U. n. 50 del 2/3/1999
- D.M. 11 maggio 1995. Modificazioni all'ordinamento didattico universitario relativamente alle scuole di specializzazione del settore medico. Suppl. Ord. alla G.U. n.167 del 19/7/1995, SG
- D.M. 26 settembre 1994, n. 746. Regolamento concernente l'individuazione della figura e del relativo profilo professionale del Tecnico sanitario di radiologia medica G.U. n. 56 del 9/1/1995
- Legge 31 gennaio 1983, n. 25. Modifiche ed integrazioni alla legge 5 agosto 1965, n. 1103 e al DPR 6 marzo 1968 n. 680, sulla regolamentazione giuridica dell'esercizio della attività di Tecnico sanitario di radiologia medica
- D.M. 24 luglio 1996, n. 168, Tab XVIII ter. Diploma universitario di Tecnico sanitario di radiologia medica. G.U. n. 2 del 14/10/1996
- Direttiva 97/43 del Consiglio del 30 giugno 1997 riguardante la protezione sanitaria delle persone contro i pericoli delle radiazioni ionizzanti connesse ad esposizioni mediche e che abroga la direttiva 84/466/EURATOM G.U. delle Comun. Eur. N.L. 180/22 del 9/7/1997.

4 - Assicurazione di Qualità

Nicola Mazzuca(*), Diana Salvo(°)

(*)Azienda Sanitaria, Grosseto

(°)Azienda Ospedaliera Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia

Il termine "Assicurazione di Qualità" indica la "sorveglianza di un processo produttivo e la rispondenza di questo ad una prassi consuetudinaria o meglio a procedure scritte".

In ambito industriale lo sviluppo di un sistema qualità che assicurasse la bontà di un prodotto e la sua rispondenza a determinate specifiche inizia ai primi del '900. Anche in campo sanitario, i primi tentativi di controllo qualitativo delle prestazioni cominciano a prendere forma in quel periodo, ma è negli anni '50-'60 che il Sistema Qualità inizia a svilupparsi in maniera strutturata, coordinata e costruttiva con il fine di raggiungere prestazioni omogenee, controllabili, corrette dal punto di vista sanitario.

Mutuando la terminologia industriale, si passa nel giro di cinquant'anni dal

- *Quality Control* (QC), che corrisponde al controllo del prodotto finito, alla
- *Quality Assurance* (QA), che indica la sorveglianza di tutto il processo produttivo, controllato attraverso procedura scritta o prassi consuetudinaria, tipico degli anni 80, alla
- *Total Quality Control* (TQC), che oltre alla sorveglianza della produzione, introduce la rilevazione delle non conformità agli standard nel corso del processo produttivo, proponendo azioni di miglioramento per risolvere le problematiche riscontrate; tale monitoraggio delle attività produttive è tipico degli anni '90. Più recentemente è stato introdotto il termine
- *Total Quality Management* (TQM), che indica, oltre al controllo totale della qualità (partendo dai fornitori e passando all'analisi dei produttori e di tutto il processo produttivo) prende per la prima volta in considerazione la ricerca della soddisfazione del cliente.

Il TQM prevede per il suo raggiungimento la costruzione di un Sistema Qualità (SQ) capace di controllare tutte le attività che influenzano la qualità di un prodotto o di un servizio e tutte le fasi dell'attività, dalla identificazione delle esigenze e delle aspettative del cliente/paziente, fino al loro soddisfacimento.

Legislazione

Le iniziative legislative per regolamentare in campo sanitario la qualità delle prestazioni in Italia arrivano piuttosto in ritardo; solo nel 1992, per la prima volta il *D.Lgs 502/92* affronta la necessità di introdurre requisiti di qualità nelle strutture sanitarie e nei prodotti da esse forniti: in particolare si definisce la necessità di requisiti minimi per le strutture (art. 8 com. 4) e per la prima volta propone "l'accreditamento" quale mezzo di validazione dell'efficienza delle strutture sanitarie. Solo dopo cinque anni, con il *DPR 14/01/97*, vengono definiti i requisiti strutturali minimi: con tale atto vengono elencati per ogni tipo di attività svolta in ambiente sanitario (servizio diagnostico, laboratorio, degenza ecc.) gli elementi edilizi, tecnologici e impiantistici indispensabili per fornire qualsiasi prestazione.

Il "Decreto Bindi" (*D.Lgs 292/99*) sviluppa ulteriormente l'argomento, introducendo il concetto di **autorizzazione**, atto preliminare all'apertura dell'esercizio, dell'**accreditamento** come verifica di ottemperanza ai requisiti richiesti, che consente di operare in convenzione con il Sistema Sanitario Nazionale.

Lo stesso decreto stabilisce la possibilità di operare solo previo **accordi** regionali che tengano conto e verifichino la compatibilità economica, territoriale e operativa della struttura in esame; solo il possesso di questi tre requisiti (le cosiddette "3 A") consente la piena operatività della struttura; all'accreditamento vengono, inoltre, collegate differenti remunerazioni. Per la prima volta si parla, oltre che accreditamento delle strutture, anche di accreditamento dei professionisti: nel tempo, tuttavia, l'ipotesi è evoluta verso l'aggiornamento professionale (ECM

= Educazione Continua in Medicina), trascurando, però, la competenza dirigenziale e organizzativa che non sono elementi trascurabili in un SQ.

Un sistema accreditato è un sistema in cui si sta seguendo un percorso qualitativo, tenendo sotto controllo tutte le attività, soprattutto le più critiche, il personale, curandone gli aspetti professionali e di formazione e, soprattutto, l'utente, alla cui soddisfazione tutta l'attività è indirizzata.

In realtà oltre all'accREDITAMENTO, esiste un'altra possibilità per dichiarare la qualità di un servizio o di una struttura: la certificazione.

Nel caso dell'accREDITAMENTO è un organismo autorevole (ad esempio la regione) a concedere il riconoscimento formale che una struttura o una persona sono competenti ad eseguire specifici compiti; nel caso della certificazione invece è una terza parte indipendente (ente certificatore) che dichiara con ragionevole attendibilità che un determinato prodotto, processo o servizio è conforme ad una specifica norma; la certificazione è chiaramente mutuata dal mondo dell'industria e le norme specifiche sono le ISO (International Organization for Standardization), che rappresentano lo standard organizzativo e operativo del mondo del lavoro. Il modello certificativo può apparire troppo rigido per l'applicazione al mondo sanitario dove le variabili che possono intervenire in un processo sono numerose e spesso non tutte definibili a priori. L'accREDITAMENTO, in questo specifico settore, offre maggiore elasticità nell'applicazione, pur garantendo un effettivo livello di qualità.

Manuale della Qualità

Per intraprendere il percorso verso la qualità, seguendo un programma di miglioramento continuo (TQM) occorre costruire il manuale della qualità: in esso trovano posto e vengono definiti tutti gli elementi all'interno dei quali si opera, la mission e la vision, i bisogni di salute delle prestazioni, i principali processi che definiscono le nostre attività, i relativi indicatori e la costruzione dei piani di miglioramento. Il lavoro da impostare è sicuramente di grosso impatto e richiede una preventiva formazione di tutto il personale: non esiste alcuna possibilità di un TQM, se non con il pieno e completo coinvolgimento di tutti gli operatori. Il percorso è pertanto faticoso, soprattutto nella fase di impostazione, ma una volta compresa l'utilità di definire unanimemente come operare, la condivisione dei percorsi e delle scelte rende questo modo di procedere agevole ed estremamente utile per raggiungere una omogeneità di comportamenti e di prestazioni.

Una mancata condivisione del percorso fa sì che l'accREDITAMENTO divenga una sovrastruttura ingombrante, inutile e fastidiosa, che non aiuta nel lavoro quotidiano, ma anzi determina un sovraccarico insensato di procedure burocratiche.

L'AIMN ha emanato a tal fine le Linee Guida per la costruzione del Manuale di Qualità, pubblicate recentemente sul sito web dell'associazione con il titolo "***Linee Guida per il Miglioramento della Qualità nelle strutture di Medicina Nucleare***" ed ora disponibile anche a stampa: l'intento è quello di fornire a ciascun socio gli strumenti per individuare, nel proprio contesto e con le proprie peculiarità, il percorso da intraprendere e seguire per un miglioramento continuo.

1. Analisi di contesto

Analizzare il contesto in cui si opera significa tener conto di tutti gli elementi che influenzano o determinano le attività in una Unità Operativa; per far ciò bisogna valutare l'azienda in cui si opera, le dimensioni del bacino di utenza, il tipo di clienti che afferiscono, le dimensioni della struttura, le dotazioni tecnologiche presenti e quelle necessarie, e tutti gli altri fattori che possono influenzare la costituzione del servizio, le sue dimensioni, le sue attività.

2. Mission e Vision

La Mission è la dichiarazione di chi siamo, dove operiamo, cosa facciamo, entro quale regime legislativo, con quali attenzioni per il cliente e quali interessi per il personale. La Vision è invece l'affermazione di cosa progettiamo di diventare: semplicemente è la mission declinata al futuro.

3. Individuazione dei bisogni di salute e definizione delle prestazioni

I bisogni di salute sono, nel nostro specifico, le richieste, i quesiti clinici che ci vengono sottoposti, cui dobbiamo cercare di dare una risposta attraverso una prestazione; ad esempio in campo cardiologico ci può essere chiesto di valutare la perfusione miocardica, la riserva coronarica, l'efficacia di uno stent coronarico: in tutti e tre i casi (*bisogni*) potremo rispondere al clinico con l'esecuzione di una scintigrafia miocardica (*prestazione*). Allo stesso modo, se l'endocrinologo chiedesse di valutare la funzione tiroidea, risponderemo con prestazioni adeguate, una captazione ed una scintigrafia tiroidea.

I bisogni di salute possono essere correlati al tipo di azienda in cui l'U.O. opera; la Medicina Nucleare effettuerà ad esempio un numero elevatissimo di scintigrafie ossee se opera in un istituto oncologico o ortopedico, ma in quest'ultimo caso le scintigrafie ossee saranno prevalentemente trifasiche piuttosto che whole body. Nel caso di un istituto a prevalente impronta cardiologica si effettueranno moltissime scintigrafie miocardiche, mentre saranno quasi inesistenti le scintigrafie ossee: in tal caso sarà molto opportuno avere delle macchine dedicate alla cardiologia, piuttosto che gammacamere a due teste per i whole body.

4. Processi, fasi, fattori di qualità, eventi critici ed indicatori

4.1. Processi e fasi

Processo: è una sequenza strutturata di attività formalizzate, tra loro logicamente correlate, ciascuna delle quali, partendo da un determinato input, aggiunge valore e produce un certo output, prodotto o servizio, finalizzato a raggiungere obiettivi tesi a soddisfare il cliente.

Caratterizzano un processo:

- o le risorse umane, con il relativo grado di istruzione, formazione, informazione, professionalità, motivazione e coinvolgimento;
- o gli strumenti, le attrezzature ed i materiali;
- o i metodi, formalizzati in procedure o solo determinati da prassi abitudinarie, le modalità di misura, gli aspetti organizzativi e gestionali, i controlli.

Il processo è una serie di attività e non si identifica con la struttura organizzativa. Le attività che costituiscono il processo in genere sono esercitate da diverse linee di responsabilità e fanno quindi capo a più strutture organizzative (ad esempio medici e tecnici o amministrativi).

In Medicina Nucleare l'identificazione dei processi fondamentali è chiara:

- o Diagnostica in vivo
- o Diagnostica in vitro
- o Terapia

Ogni processo principale è scomposto da una serie di fasi, alcune molto complesse tanto da essere dei veri sottoprocessi degni di un'analisi a sé: tra questi è la Radiofarmacia, processo che interviene trasversalmente sia nella diagnostica in vivo che nella terapia.

Definire un processo significa individuarne le fasi, le criticità e gli indicatori; successivamente dovranno essere definite le procedure necessarie che consentano, per i passaggi più critici del processo, di avere comportamenti omogenei e soluzioni standardizzate.

Si porta, ad esempio, l'analisi delle fasi che compongono il processo:

“Diagnostica in vivo”

Fasi principali:

1. Prenotazione esame
2. Accettazione amministrativa
3. Valutazione di appropriatezza della richiesta
4. Informazione del paziente e raccolta del consenso informato
5. Preparazione del radiofarmaco
6. Somministrazione del radiofarmaco
7. Effettuazione dell'esame
8. Elaborazione e preparazione reperto iconografico
9. Refertazione
10. Archiviazione referto
11. Chiusura della pratica amministrativa

4.2. Fattori di qualità, eventi critici ed indicatori

Tra le fasi principali di un processo esistono e vanno individuati i momenti più critici, sui quali va prestata la massima attenzione sia nell'organizzare che nel gestire i passaggi, definendo i fattori che qualificano la prestazione e l'evento o gli eventi critici che possono verificarsi durante lo svolgimento e che possono determinare il fallimento parziale o totale del nostro intervento.

Fattore di qualità: è la realizzazione in modo positivo di una fase complessa del processo. È noto che, in tutte le attività, alcuni passaggi possono presentare criticità, sia per l'intervento di professionalità multiple, sia per i tempi a volte ridotti di azione, sia per il sovrapporsi di altre azioni; instaurare procedure e protocolli che permettano di risolvere questi momenti sempre nella maniera più corretta, rappresenta un "modus operandi" di qualità.

Evento critico: è ciò che deriva dall'evoluzione negativa di un'azione che può portare alla compromissione totale o parziale del processo. Indispensabile è l'intervento dell'operatore che prenda atto dell'evento e programmi azioni correttive immediate per risolvere la criticità, e per promuovere, a più lungo termine, azioni di miglioramento che garantiscano maggiore sicurezza ed affidabilità della fase.

Indicatore: è una variabile quantitativa o un parametro qualitativo che permette di registrare la frequenza di un certo fenomeno, ritenuto rappresentativo di un evento critico; la variabile quantitativa è di solito rappresentata da una media, da una percentuale, da una proporzione o da un tasso. L'indicatore di qualità può invece essere di vario tipo:

- indicatore di processo, che deriva da valutazioni effettuate nel corso di svolgimento dell'attività "in continuo": è il tipico indicatore di efficienza;
- indicatore di struttura, che è generato da rilevazioni periodiche sullo stato delle strutture fisiche e delle procedure;
- indicatore di esito, che può valutare la mancanza di eventi negativi in una prestazione e che, nel caso di verifica della qualità del servizio, può assumere la forma di indicatore di soddisfazione dell'utente, mediante raccolta con appositi strumenti del suo parere diretto; è un classico indicatore di efficacia.

Si riportano, per le fasi più critiche del processo "**Diagnostica in vivo**", i fattori di qualità individuati, i possibili eventi critici, gli indicatori.

	Fase Critica del Processo	Fattore di Qualità	Evento critico Indicatore
5	Preparazione radiofarmaco	Rispetto della dose (LDR), corretta marcatura, rispetto della sterilità, prevenzione del rischio di scambio farmaci (flacone)	Ripetizione prestazione % prestazioni ripetute per
6	Somministrazione radiofarmaco	Prevenzione del rischio di scambio di siringhe o di stravasamento	Ripetizione prestazione % prestazioni ripetute per

5 - La Preparazione in Sterilità

Definizione, Procedure e Modalità di controllo

Simonetta Barucca

U.O. Medicina Nucleare – ASUR Marche Z.T.9, Macerata

Per sterilità s'intende l'assenza di microrganismi vivi.

La sterilità di un prodotto non può essere garantita solo dai saggi, ma deve essere assicurata dall'applicazione di un processo di produzione opportunamente convalidato.

Le preparazioni radiofarmaceutiche destinate alla somministrazione parenterale, devono essere preparate in condizioni tali da escludere ogni contaminazione microbica per garantirne la sterilità.

L'assicurazione della sterilità è garantita dai seguenti parametri: dalla stretta osservanza delle norme di buona preparazione, da ambienti dedicati e controllati in modo adeguato, da appropriate attrezzature, da personale qualificato dalle procedure di pulizia e disinfezione, dal ciclo di sterilizzazione utilizzato, dalle tecniche asettiche impiegate e dai monitoraggi microbiologici ambientali.

Le preparazioni con più alto rischio microbiologico, come ripartizioni asettiche, manipolazioni di prodotti sterili e preparazioni che non possono essere sottoposte a sterilizzazione terminale, devono essere effettuate con procedure asettiche all'interno di un'apposita cappa a flusso laminare di grado A con un intorno di grado B, o di un isolatore che garantisca il grado A in un ambiente di grado D.

Le preparazioni a minor rischio microbiologico, cioè tutte le preparazioni che possono essere sottoposte a sterilizzazione terminale, devono essere effettuate in cappe a flusso laminare di classe A in un locale di grado D.

Le caratteristiche dei gradienti di pressione devono essere tali da proteggere la preparazione dalla contaminazione e allo stesso tempo essere conformi ai requisiti di radioprotezione. La classificazione dei locali proposta dall'AIMN per la preparazione di radiofarmaci è riassunta nel quadro riassuntivo e dipende dalla complessità della preparazione e dalle esperienze di lavoro delle varie Medicine Nucleari.

Le apparecchiature come cappe, isolatori e strumenti di misura devono essere qualificati e controllati come descritto nelle Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per la Medicina Nucleare.

Il personale deve essere qualificato, addestrato e sottoposto a periodici controlli sanitari per assicurare l'attuazione delle NBP-MN.

Gli ambienti devono essere puliti e disinfettati con regolarità giornaliera, le cappe e gli isolatori devono essere puliti e disinfettati sia all'inizio che alla fine della preparazione, i disinfettanti utilizzati devono essere a largo spettro d'azione e devono essere effettuate verifiche microbiologiche.

Data la criticità delle operazioni in asepsi, è necessario convalidarle mediante apposite procedure che utilizzano idonei terreni di coltura in sostituzione del prodotto, con frequenza almeno semestrale o maggiore, in rapporto all'attività del laboratorio. La convalida deve essere effettuata da parte degli stessi operatori addetti alla preparazione asettica, nello stesso modo e condizioni e nelle stesse postazioni di lavoro. Il numero delle unità ripartite con terreno di coltura deve essere della stessa dimensione della preparazione. Tutte le unità devono essere sottoposte al saggio di sterilità.

La convalida deve dimostrare l'assenza di unità contaminate nel campione esaminato.

Il processo di sterilizzazione deve essere adeguato al tipo di prodotto che deve essere sterilizzato.

Le preparazioni termostabili devono essere sterilizzate nei loro contenitori, mediante un'autoclave dedicata e convalidata, alla temperatura di 121°C per 15 minuti. La convalida deve

essere periodicamente verificata mediante indicatori biologici che sono preparazioni standardizzate di microrganismi selezionati usati per valutare l'efficacia della procedura di sterilizzazione. La variazione delle condizioni comporta la ripetizione della convalida.

Le preparazioni termolabili devono essere sterilizzate mediante filtrazione con membrane sterili monouso, aventi pori di diametro nominale 0,22 µm o inferiore che trattengono i batteri. Il sistema di filtrazione adottato deve essere idoneo per la preparazione, nei termini di portata, tempi di filtrazione, temperatura, pH ed escludendo interferenze dei costituenti del prodotto con il sistema filtrante.

Il saggio di sterilità ha lo scopo di fornire i mezzi per verificare che un particolare prodotto, risponde ai requisiti della Farmacopea. Il saggio di sterilità è rappresentato dalla determinazione delle endotossine batteriche e dalla determinazione dei pirogeni; deve essere eseguito come descritto nel metodo generale ed usando le precauzioni necessarie per limitare i rischi d'irradiazione per il personale che effettua il saggio.

Le preparazioni radiofarmaceutiche, a causa del breve tempo di dimezzamento, della ridotta dimensione del lotto e della dimensione ridotta del prodotto finale, non possono essere sottoposte al saggio di sterilità prima della somministrazione per questo si ricorre al rilascio parametrico (si vedano relazioni specifiche). Per rilascio parametrico si intende il rilascio di un lotto di prodotti sterilizzati basato su dati di processo piuttosto che sulla base di un saggio di sterilità su campione, purché il procedimento sia completamente convalidato.

Bibliografia

- Farmacopea Ufficiale Italiana XI ed.
- Farmacopea Europea IV ed.
- Allegato n.1 Manufacture of sterile medicinal products– EC Good Manufacturing Practice (GMP)

6 - Strutture per la sterilità, ambienti di lavoro e strumentazione Adeguamenti alla normativa

Mario Marinelli

Ospedale Maggiore, Bologna

Introduzione

Le Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci in Medicina Nucleare rispondono all'esigenza di regolamentare la produzione dei radiofarmaci presso le stesse strutture sanitarie, dove essi vengono regolarmente impiegati.

Infatti la maggior parte dei prodotti attualmente utilizzati in Medicina Nucleare contiene radionuclidi a vita breve ($T_{1/2}$ di poche ore), o brevissima ($T_{1/2}$ di alcuni minuti), che deve essere preparata immediatamente prima dell'uso clinico.

Questo fa sì che oggi, l'attività nei laboratori (Camere Calde) all'interno delle Medicine Nucleari, non consista solamente nello stoccare i radiofarmaci e preparare le singole dosi, come avveniva in passato, ma anche nel preparare, tramite processi di varia complessità, i radiofarmaci impiegati, partendo in molti casi dalla produzione dello stesso radionuclide.

È compito quindi del Responsabile Generale, e cioè dal Direttore della struttura di Medicina Nucleare, fare sì che questi processi di produzione avvengano in condizioni strettamente controllate: sia per garantire la massima efficacia diagnostica o terapeutica del radiofarmaco, sia come previsto dalla legislazione vigente, per minimizzare i rischi derivanti al paziente agli operatori sanitari connessi all'esposizione alle radiazioni ionizzanti e garantire, in analogia con gli altri medicinali, la qualità farmaceutica del preparato.

Infatti, oltre che dalla ben nota normativa radioprotezionistica, i radiofarmaci, classificati come "medicinali contenenti uno o più atomi radioattivi", sono regolati dalle norme del D.L. 178/91 sulle specialità medicinali, ed è previsto dalla Farmacopea Ufficiale Italiana XI ed., e riportato anche nel capitolo 11 NBP-MN, che "Le preparazioni radiofarmaceutiche destinate alla somministrazione parenterale debbano essere preparate in condizioni tali da escludere ogni contaminazioni batterica e da garantirne la sterilità".

Questo punto risulta particolarmente importante, in quanto la maggior parte dei radiofarmaci non può essere sterilizzata alla fine del processo di preparazione. La garanzia della sterilità del prodotto, quindi, è affidata soprattutto alla stretta osservanza delle norme di buona preparazione, ossia all'uso di attrezzature appropriate, collocate in ambienti dedicati controllati, e gestite da personale qualificato ed esperto nelle operazioni di preparazione, controllo di qualità, pulizia e disinfezione.

A tal fine le Norme stesse prevedono che, all'interno delle strutture di Medicina Nucleare, debba essere istituito e mantenuto un "Sistema di Assicurazione della Qualità" che garantisca un rigoroso controllo su tutte le fasi del processo di allestimento dei radiofarmaci.

Oggetto della relazione

La presente relazione fornisce indicazioni sulle caratteristiche tecniche e sulla gestione degli ambienti di lavoro e delle apparecchiature dedicate alla produzione di radiofarmaci in Medicina Nucleare, in conformità a quanto indicato nei capitoli 5 e 11 delle NBP-MN, che a loro volta fanno riferimento alle Norme di Buona Preparazione in Farmacia capitolo 11 (F.U.I. XI ed.).

Tali indicazioni, stilate al fine di limitare il pericolo della contaminazione microbiologica del preparato, riguardano le zone e le attrezzature destinate alle attività di preparazione estemporanea di radiofarmaci.

Per quanto riguarda invece le preparazioni radiofarmaceutiche, ottenute tramite l'uso di Kit e descritte nell'allegato A delle stesse NBP-MN, queste indicazioni non hanno effetto vincolante, sempre che i procedimenti di preparazione vengano eseguiti seguendo strettamente le istruzioni riportate nella scheda tecnica del prodotto.

Benché questa indicazione possa indurre qualche perplessità nell'operatore esperto, in quanto, in tutte le schede tecniche delle preparazioni radiofarmaceutiche commerciali, siano esse già pronte per l'uso o sotto forma di kit, la prima raccomandazione riportata è l'esecuzione in maniera sterile delle operazioni richieste, è stato ritenuto che, per la natura di questi prodotti e soprattutto, per la semplicità delle procedure di preparazione richieste, non sussista di fatto un reale pericolo di alterarne, sempre che le operazioni vengono eseguite conformemente a quanto indicato nella scheda tecnica, le caratteristiche di qualità garantite dal produttore.

Locali adeguati: Ambienti/locali di produzione, cappe

Secondo quanto indicato nelle GMP "La fabbricazione di prodotti sterili deve svolgersi in ambienti controllati ai quali il personale, il materiale e le attrezzature accedono attraverso compartimenti a tenuta d'aria.

Questi ambienti o aree di lavoro, che devono essere progettati per garantire un grado specifico di purezza dell'aria "a riposo" e in "operatività", sono classificati in quattro classi, contraddistinte dalle lettere A, B, C, D, e caratterizzate da diverse specifiche sia di costruzione, sia di gestione / manutenzione.

Classificazione dell'aria in termini di quantità di particelle presenti (EU GMP. Vol. 4 all. 1)

Quantità massima ammissibile di particelle/m³ pari o superiore a:				
	Riposo		Operatività	
Classe	0.5mm	5mm	0.5mm	5mm
A	3.500	1	3.500	1
B	3.500	1	350.000	2.000
C	350.000	2.000	3.500.000	20.000
D	350.000	20.000	Non definita	Non definita

Non ci soffermiamo ulteriormente sulla classificazione delle aree e sugli standard di misura della purezza dell'aria, già trattati in altra relazione; ci limiteremo soltanto a ricordare che, i requisiti di purezza dell'aria, richiesti nelle aree adibite alla produzione, sono regolati dalle seguenti norme/guide:

- ISO 14644-1
- EEC-GMP
- Federal Standard 209E

e sono ottenibili tramite la tecnologia del flusso laminare associata all'utilizzo di filtri HEPA.

Filtri HEPA (High Efficiency Particulate Air). Costituiti da un sottile foglio di fibre di vetro piegheettato sono in grado di trattenere il 99,999% di particelle con diametro uguale o superiore a 0.3 µm presenti nell'aria che li attraversa.

Questa caratteristica consente di rimuovere oltre la maggior parte dei microrganismi patogeni, anche polveri e ceneri presenti nell'aria, a loro volta veicolo di molti microrganismi.

Tecnologia del flusso laminare. È caratterizzata dall'utilizzo di un flusso unidirezionale costituito da sottili "filetti" di aria che, muovendosi con la stessa velocità in direzioni parallele, generano una corrente d'aria priva di turbolenze. Questa corrente d'aria che, attraversando il filtro HEPA diventa sterile, produce all'interno di una cabina una barriera in grado di proteggere sia il prodotto sia l'operatore.

I filtri HEPA, e la tecnologia del flusso laminare hanno reso possibile la realizzazione di "camere e cappe sterili" e di laboratori e di cappe di sicurezza microbiologica.

Le NBP-MN al cap. 11 individuano, in base al rischio microbiologico, alla via di somministrazione ed alla possibilità di sterilizzazione terminale, le classi dei locali e delle cappe a flusso laminare ove devono essere effettuate le operazioni di allestimento del radiofarmaco. Inoltre nel quadro riassuntivo al termine di questa serie di documenti vengono evidenziati in specifico gli ambienti necessari per le varie classi di preparati radiofarmaceutici.

Pertanto abbiamo:

- ✓ Cappa a flusso laminare di classe A, posta in locale di classe B, per preparazioni estemporanee a più alto rischio microbiologico, per ripartizioni asettiche o per preparazioni che non possono essere sottoposte a sterilizzazione terminale. In alternativa "isolatore" che garantisca un ambiente sterile, in locale di classe D.
- ✓ Cappa a flusso laminare classe A, posta in locale di classe D, per le preparazioni estemporanee a minor rischio, ovvero quelle che possono essere sottoposte a sterilizzazione terminale.
- ✓ Ambiente non classificato per le preparazioni di radiofarmaci da kit o di radiofarmaci già pronti all'uso.

Di ciascuna categoria di preparazioni previste, il responsabile per le operazioni di preparazione, in accordo col responsabile dell'impianto, è tenuto a stabilire, in base al tipo di preparazione, alla via di somministrazione e alla possibilità di sterilizzazione terminale del preparato, il grado di rischio microbiologico.

Caratteristiche generali dei locali per preparazioni estemporanee

- ✓ Il laboratorio per la preparazione dei radiofarmaci deve essere progettato in modo adeguato ad assicurare che le operazioni di preparazione avvengano secondo un flusso logico che minimizzi la possibilità di contaminazione crociata.
- ✓ Le condizioni ambientali del Laboratorio di produzione debbono essere controllate e tali da non provocare effetti negativi sulla preparazione dei radiofarmaci e sul corretto funzionamento delle apparecchiature.
- ✓ Il laboratorio deve essere delimitato da precamera (stanza filtro) e dotato di un sistema indipendente di condizionamento, ventilazione e filtrazione dell'aria che deve essere espulsa all'esterno dell'edificio previa filtrazione su filtro chimico e filtri HEPA.
- ✓ Il numero di ricambi/ora deve essere rapportato alle dimensioni del locale ed all'attività svolta, pertanto una adeguata valutazione del rischio chimico deve essere richiesta in fase di progettazione del laboratorio, oltre che all'inizio di ogni nuova attività.
- ✓ Il locale deve disporre di gruppi di continuità elettrica per assicurare anche in condizioni di emergenza il continuo funzionamento delle apparecchiature.
- ✓ Trattandosi di locale adibito alla manipolazione di sostanze radioattive, il laboratorio deve avere una pressione negativa rispetto alla stanza filtro, che a sua volta deve avere pressione positiva rispetto alle aree circostanti.
- ✓ Tutte le superfici esposte devono essere lisce, impermeabili ed ininterrotte per ridurre al minimo dispersione o accumulo di particelle e permettere l'utilizzo ripetuto (almeno giornaliero) di detergenti e disinfettanti.
- ✓ È proibita la presenza di lavandini e scarichi nelle zone di classe A/B, nelle altre classi devono essere previsti sistemi per impedire reflussi.
- ✓ Le finiture del pavimento pareti soffitti degli altri locali devono essere adeguate al rispetto delle norme di radioprotezione.

Gestione dei locali per preparazioni estemporanee

- ✓ L'accesso deve essere riservato solo a personale autorizzato, l'apertura della porta deve essere ridotta al minimo, il personale all'interno dell'area ed i prodotti stoccati devono essere ridotti allo stretto necessario.
- ✓ Deve essere effettuato il monitoraggio in condizioni di operatività allo scopo di controllare l'efficienza dei filtri e la purezza dell'aria (frequenza semestrale).
- ✓ L'ambiente deve essere costantemente pulito e disinfettato e le operazioni di pulizia devono essere condotte (almeno giornalmente) da personale adeguatamente istruito e secondo procedure appropriate e verificabili.
- ✓ Per minimizzare il rischio di contaminazione del prodotto o dei materiali utilizzati, per ogni operazione di fabbricazione deve essere previsto in fase operativa un appropriato protocollo

di pulizia dell'ambiente. I materiali utilizzati debbono avere caratteristiche idonee ed essere riservati alle pulizie di questo tipo di locale.

- ✓ Tutti i dispositivi ed i farmaci utilizzati, nel processo produttivo, possono essere introdotti nell'ambiente solo dopo essere stati adeguatamente puliti e disinfettati (alcool 70%) e privati di ogni imballo esterno.
- ✓ Le attività devono essere ridotte al minimo ed i movimenti del personale devono essere controllati e metodici per evitare eccessiva dispersione di particelle.

Cappe/Cabine a flusso laminare

Una delle applicazioni più diffuse del flusso laminare e dei filtri HEPA sono le cappe a flusso orizzontale e verticale.

- ✓ Flusso orizzontale: l'aria sterile fuoriesce da filtro assoluto posto sul fondo della cappa in direzione parallela al piano di lavoro, dirigendosi verso l'operatore.
- ✓ Flusso Verticale: nel secondo caso, l'aria che fuoriesce dal filtro assoluto posto nella parte superiore interna della cappa si muove perpendicolarmente al piano di lavoro.

Cabine a flusso laminare orizzontale

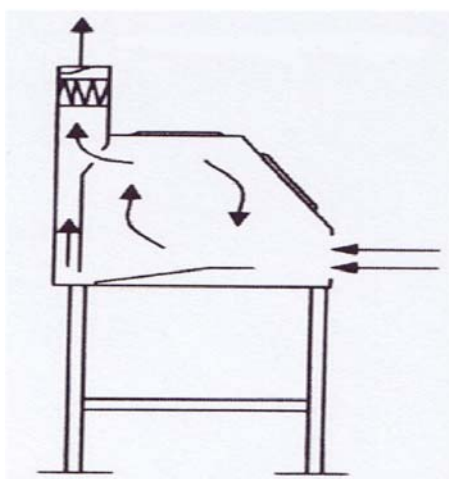
- ✓ Applicazioni: allestimenti in sterilità di farmaci non citotossici, materiale biologico non patogeno e/o che non comporti rischi per l'operatore.
- ✓ Vantaggi: prevenire la possibile contaminazione causata dalle mani dell'operatore, utili per la protezione del prodotto da contaminazioni esterne e crociate, consentono una agevole manualità e la possibilità di inserire oggetti voluminosi.

MA NON UTILIZZABILI PER LA MANIPOLAZIONE di RADIOFARMACI

Cabine a Flusso Laminare Verticale

- ✓ Applicazioni: allestimenti in sterilità di farmaci citotossici, radioattivi, manipolazione di materiale biologico potenzialmente patogeno e/o che comporti rischi per l'operatore. Il tipo a "sicurezza microbiologica" "BIOHAZARD" garantisce la protezione dell'operatore e viene suddiviso in tre classi:

Cabina Biohazard Classe I



È una modifica delle cappe chimiche tradizionali, offre un buon grado di protezione per l'operatore e per l'ambiente, ma nessuna per il prodotto. L'aria aspirata attraverso l'apertura frontale investe il prodotto, e quindi viene filtrata da un filtro HEPA prima di essere nuovamente espulsa all'esterno.

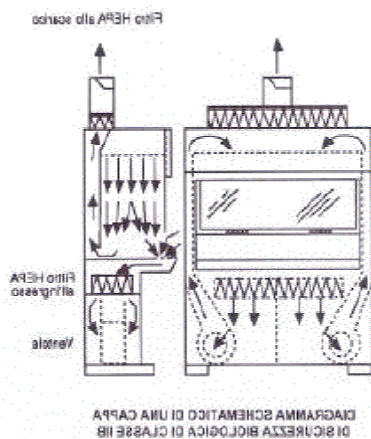


Figura 10 (da Manuale di biosicurezza in laboratorio, Vol. 31, 1995, Istituto Superiore di S...

L'aria decontaminata dal filtro assoluto scende verticalmente in flusso laminare sull'area di lavoro, ne attraversa il piano forellinato e quindi si miscela con l'aria esterna, che entra nella cabina attraverso l'apertura frontale nella parte anteriore del piano. Il flusso d'aria sia in entrata che in uscita è filtrato da filtri HEPA.

Ne esistono di diverso tipo A, B1, B2, B3.

La loro differenza consiste principalmente nella diversa quantità di aria che ricircola. Poiché l'aria di ricircolo nei tipi B1 e B3 è la massima parte non è consigliata per attività caratterizzate dall'emissione di vapori pericolosi A.

Cabina Classe III o Isolatore

Cabina ermeticamente chiusa di tipo "glove box", dove l'operatore è fisicamente separato dal prodotto e lavora tramite guanti manicotto.

L'aria entra attraverso un filtro HEPA e viene espulsa attraverso due filtri HEPA in serie.

Funziona in pressione negativa ed assicura una protezione totale del prodotto-operatore-ambiente.

Offre il vantaggio di fornire una barriera fisica totale: l'operatore, fonte di contaminazione principale dell'ambiente di lavoro, è isolato dallo stesso e di conseguenza è anche la garanzia di protetto.

Per le caratteristiche di costruzione non viene influenzato dai movimenti d'aria che avvengono nel locale in cui è posizionato, non deve essere collocato in camere bianche, e pertanto anche il processo di vestizione dell'operatore è più semplice, veloce ed economico.

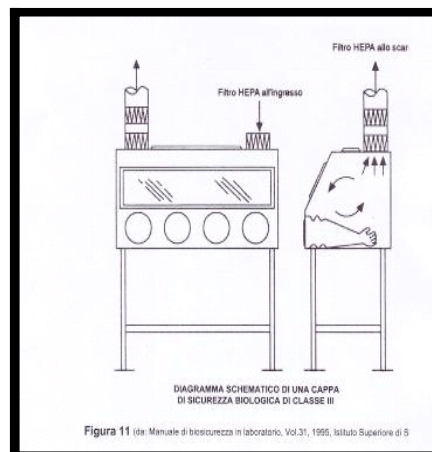


Figura 11 (da Manuale di biosicurezza in laboratorio, Vol. 31, 1995, Istituto Superiore di S...

GESTIONE DELLE CAPPE / CABINE

La cappa deve essere appropriata al processo che deve essere scritto, approvato dal responsabile della struttura, diffuso in maniera efficace a tutti gli operatori, e verificato da saggi periodici codificati. L'utilizzo della cappa non deve indurre nell'operatore una caduta dei livelli di attenzione, l'efficacia della cappa è correlata al suo corretto utilizzo.

È fondamentale per un uso adeguato conoscere il funzionamento della cappa, è necessario quindi la lettura del manuale in dotazione all'apparecchiatura e attenersi strettamente alle istruzioni del fabbricante.

È necessario che la cappa sia posizionata lontana da fonti di aria o di calore e di strutture che possano perturbarne il corretto funzionamento.

Di seguito si forniscono alcune delle principali indicazioni per l'uso di una generica cappa a flusso verticale di classe II.

- ✓ Verificare che la lampada UV sia spenta.
- ✓ Procedere alle operazioni di disinfezione in accordo alle specifiche Istruzioni operative utilizzando di preferenza alcool etilico 70% o altro disinfettante alcolico compatibile evitare l'uso di cloro e di ossidanti energici che potrebbero danneggiarne le parti in acciaio.

- ✓ Iniziare l'attività almeno 10- 20 minuti dopo la messa in funzione della cappa dopo avere controllato le eventuali segnalazioni di malfunzionamento.
- ✓ Verificare di non ostruire la griglia frontale a fessure alla base del piano per non compromettere l'efficienza della barriera di protezione.
- ✓ Introdurre il minimo materiale necessario, evitando una continua introduzione di materiale all'interno della cappa per impedire turbolenze nella barriera frontale e nel flusso laminare.
- ✓ Operare al centro della cappa, spostando il materiale con movimenti paralleli al piano di lavoro.
- ✓ Al termine dell'attività rimuovere tutto il materiale contenuto ed effettuare la pulizia e disinfezione della cappa, secondo specifici protocolli.
- ✓ Eventuali versamenti devono essere subito rimossi procedendo secondo specifica I.O. di decontaminazione/disinfezione e comunque al termine di ogni produzione va effettuata la pulizia del piano di lavoro.
- ✓ Almeno settimanalmente deve essere attuata una pulizia /disinfezione anche del piano sottostante, secondo specifica I.O.
- ✓ L'utilizzo di lampada UV è generalmente considerata superflua, e comunque sono sufficienti 30 minuti al termine dell'attività lavorativa, ferma restando la necessità di seguire una corretta procedura di pulizia.
- ✓ Ogni 6 mesi va effettuato il monitoraggio dell'efficienza della cappa. Deve pertanto essere previsto un programma semestrale di manutenzione periodica.

Ricordiamo che la durata dei filtri HEPA, in condizioni di corretto utilizzo, è superiore a 5000 ore di lavoro e che la sostituzione e il controllo dei filtri è bene sia effettuata da personale qualificato ed attrezzato per condurre le necessarie verifiche.

Cappe per preparazioni radiofarmaceutiche

Benchè l'utilizzo di materiale radioattivo richieda per le celle schermature totali in Piombo, o in vetro, Piombo equivalente, e la necessità di attrezzature all'interno, tutti fattori che alterano la struttura tradizionale delle cappe a flusso laminare e ne limitano la efficienza, esistono in commercio celle per la preparazione dei radiofarmaci con prestazioni che consentono di raggiungere elevati standard di purezza dell'aria, e pertanto di operare con sicurezza.

Di seguito ne sono riportate alcune che permettono l'effettuazione di operazioni manuali.





Certamente i risultati migliori, sia i termini di sicurezza sia di praticabilità, sono ottenibili là dove le operazioni di preparazione possono essere gestite in maniera totalmente automatica all'interno di celle di massima sicurezza.



È pertanto comprensibile come la moderna tecnologia in particolare, quella rivolta alla radiochimica per indagini PET, tenda sempre più ad offrire sistemi completamente automatici sia per la sintesi, sia per il confezionamento, sia per la preparazione delle dosi del radiofarmaco.

Al di là dell'impegno economico certamente non indifferente, questi sistemi automatici ed in particolare quelli di sintesi, per la loro scarsa elasticità, non vengono in genere particolarmente amati dai radiochimici più esperti, sempre tesi a migliorare le prestazioni del sistema adottato, ma si stanno rilevando indubbiamente attrezzature indispensabili dei moderni laboratori di radiochimica.

Conclusioni

Le NBP-MN per le preparazioni di radiofarmaci presso le strutture di Medicina Nucleare richiedono, in generale, l'utilizzo di locali e cappe dedicate che permettano di operare in condizioni di sterilità. Nel quadro riassuntivo finale vengono descritti in particolare i banchi di manipolazione e le classificazioni necessarie per le preparazioni di radiofarmaci a vario grado di complessità. In particolare per le preparazioni estemporanee si rende necessario operare in locali classificati di cui i requisiti richiesti sono:

- ✓ di classe e dimensioni adeguate alle operazioni da svolgere;
- ✓ pareti e pavimenti facilmente lavabili e disinfettabili;
- ✓ pressione atmosferica negativa;

- ✓ dotazione di un sistema indipendente di condizionamento, ventilazione e filtrazione HEPA dell'aria, rapportato alle dimensioni del locale ed all'attività;
- ✓ espulsione all'esterno dell'edificio dell' aria estratta dopo filtrazione su filtri chimici.
- ✓ delimitazione da precamera (stanza filtro);
- ✓ esistenza di un gruppo di continuità elettrico.

Per quanto riguarda le celle i principali requisiti sono:

- ✓ isolatori o cappe a Flusso Laminare Verticale di Classe II di Tipo B1o B2;
- ✓ velocità flusso: 0.45m/sec.;
- ✓ filtri HEPA in entrata e ricircolo Classe 100;
- ✓ filtro a carboni e attivi e HEPA in uscita;
- ✓ allarmi per malfunzionamento filtri;
- ✓ schermature che assicurino per i radionuclidi utilizzati un rateo di dose < 2.5 µSv/h;
- ✓ dimensioni e dotazioni strumentali che consentano una buona operatività;
- ✓ facilità di accesso con possibilità di svolgere comodamente operazioni di totale pulizia e disinfezione.

È assolutamente necessario comunque tenere presente che qualsiasi locale o attrezzatura non è in grado di garantire la qualità del prodotto erogato in termini di sterilità, se contemporaneamente al loro impiego non sono predisposte ed osservate rigorose procedure di gestione in merito principalmente a:

- ✓ accesso controllato;
- ✓ uso dedicato;
- ✓ pulizia, disinfezione;
- ✓ manutenzione periodica;
- ✓ verifiche di funzionalità strumentazione.

Pertanto ciò che viene richiesto dalle NBP-MN ai responsabili delle attività di Medicina Nucleare consiste, oltre che nell'impegno all'adeguamento delle strutture alla attività svolta, nel promuovere la formazione di personale qualificato, ossia di radiochimici e di tecnici esperti, a cui affidare, secondo un sistema di garanzia di qualità, le operazioni e la gestione del laboratorio per la preparazione dei radiofarmaci.

Bibliografia

- Farmacopea Ufficiale Italiana XI ediz.
- EU GMP vol.4 all.1,
- Norma U.S.Federal Standard 209/E
- NBP- MN: Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci in Medicina Nucleare
- Il flusso laminare. M-Medical

7 - Le registrazioni necessarie e la modulistica di base Requisiti minimi per il lavoro di routine

Sergio Todde, Mario Matarrese

C.N.R. – I.B.F.M., Università di Milano-Bicocca, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano

Introduzione

La situazione della produzione di radiofarmaci non registrati, è destinata ad assumere una fisionomia sensibilmente diversa con l'introduzione, delle Norme di Buona Preparazione delle specialità medicinali (di seguito abbreviate con NBP).

L'obiettivo principale delle NBP è garantire la preparazione di radiofarmaci secondo gli standard qualitativi caratteristici delle preparazioni farmaceutiche iniettabili in genere. Tale obiettivo passa in primo luogo attraverso la tracciabilità del processo di produzione e controllo di qualità del radiofarmaco. Devono essere cioè registrate, valutate ed archiviate tutte quelle informazioni che permettono di verificare a posteriori la correttezza delle operazioni svolte e la conformità dei risultati ottenuti per ogni singolo lotto di radiofarmaco prodotto. Le NBP forniscono anche indicazioni sugli standard tecnici minimi (attrezzature, laboratori, personale) cui attenersi nella progettazione e realizzazione dei laboratori, e definiscono i criteri per la gestione della documentazione.

Le Procedure Operative Standard (POS)

Le Procedure Operative Standard (di seguito POS) possono essere viste come i “mattoni” con i quali costruire l'edificio di qualunque Sistema Qualità; esse costituiscono infatti l'ossatura dei sistemi qualità certificati tipo ISO-9002 o similari, così come delle Officine Farmaceutiche per la produzione commerciale di farmaci in genere (inclusi i radiofarmaci) che operino in conformità alle Linee Guida Europee di Good Manufacturing Practice (GMP).

Le POS contengono le istruzioni operative che definiscono lo svolgimento di tutte le fasi del processo di preparazione e controllo di qualità, oltre a fissare una serie di principi generali che regolano la gestione della documentazione stessa, la formazione del personale, il comportamento dello stesso all'interno delle zone di lavoro, ed altro ancora.

È possibile individuare un nucleo minimo di procedure e moduli che consenta di ottenere una quantità di informazioni sufficientemente completa, ma che al contempo tenga conto delle limitate disponibilità logistiche e di personale tipiche di molte realtà ospedaliere presenti sul territorio nazionale? Le NBP sono infatti relativamente generiche su alcuni aspetti del processo di preparazione, mentre sono piuttosto stringenti e dettagliate su altri, ed impongono la creazione e la gestione di un sistema qualità potenzialmente complesso.

Le POS si possono grossolanamente classificare in 3 diverse categorie, sulla base del tipo di informazioni in esse contenute e dunque in base alla funzione/operazione in esse indicata:

1. POS di Assicurazione Qualità (QA). Sono POS di carattere generale e in quanto tali non necessariamente specifiche per un dato tipo di preparazione. Esse stabiliscono piuttosto criteri generali per la gestione della documentazione cartacea e dei dati informatici, del personale, dei rapporti con i fornitori di materie prime e/o di servizi, ecc.
2. POS di Produzione. Contengono le istruzioni relative a tutte le operazioni coinvolte nel processo di produzione del radiofarmaco, quindi includono informazioni sull'utilizzo, la manutenzione e la calibrazione delle apparecchiature impiegate nella produzione e confezionamento del prodotto finale, unitamente alle istruzioni per la pulizia degli ambienti/strumenti e alla gestione delle materie prime (reagenti, kit, solventi, ecc.) per quel che riguarda la loro accettazione e conservazione.
3. POS di Controllo Qualità (CQ). Contengono le istruzioni relative a tutte le operazioni coinvolte nell'esecuzione dei controlli di qualità chimici, radiochimici, radionuclidici e biologici

che debbono eventualmente essere effettuati, secondo quanto prescritto di volta in volta per ciascun radiofarmaco.

Indipendentemente dal contenuto, tipicamente una POS può essere strutturata come segue:

- Titolo
- Destinatari
- Scopo
- Campo di applicazione
- Definizioni
- Istruzioni Operative
- Responsabilità
- Registrazione e Archiviazione
- Documenti di riferimento (ivi inclusi i moduli).

Naturalmente il numero, la tipologia e la qualità delle POS cambiano in conseguenza del tipo di processo per il quale è necessaria la loro applicazione. Una produzione complessa, che implica il coinvolgimento di numerose unità di personale, strumenti diversificati e complessi, e processi di preparazione complessi e/o su larga scala, come è ad esempio il caso delle produzioni tipiche dell'industria farmaceutica, sarà conseguentemente accompagnata da una documentazione fortemente strutturata, e viceversa nel caso di produzioni con caratteristiche opposte. Tale differenza si concretizza nelle preparazioni radiofarmaceutiche, dove vi sono da un lato i radiofarmaci preparati mediante l'impiego di kit commerciali (è il caso della maggior parte dei radiofarmaci marcati con Tc-99m correntemente in uso in Medicina Nucleare), mentre dall'altro si trovano le preparazioni più complesse tipiche dei radiofarmaci impiegati in PET o in terapia medico nucleare o in genere dei radiofarmaci aventi carattere sperimentale e per i quali non siano disponibili materiali/precursori e procedure di preparazione sufficientemente standardizzate.

Le POS essenziali per la camera calda

La gestione della camera calda presenta delle peculiarità, riconosciute in sede di definizione delle NBP, dovute alla disponibilità in commercio sia delle sorgenti dei radioisotopi necessari alle procedure di marcatura (generatori di ^{99m}Tc o radioisotopi a emivita sufficientemente lunga da poter essere resi disponibili commercialmente da produttori autorizzati), che di una serie di appositi kit contenenti tutti i componenti nelle quantità e composizione necessarie all'ottenimento del radiofarmaco desiderato. La preparazione di tali radiofarmaci viene per lo più effettuata dal TSRM di camera calda, e richiede manipolazioni rapide e semplici, per le quali è sufficiente disporre di idonea superficie di lavoro schermata.

Quello che segue è un elenco di POS (e relativi moduli), a titolo esemplificativo, che si potrebbe considerare necessario e sufficiente per la gestione della camera calda:

- Ricevimento/accettazione Generatori
- Ricevimento/accettazione kit
- Utilizzo/controllo del generatore $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ (o altro generatore)
- Preparazione del radiofarmaco
- Preparazione dosi iniettabili
- Controllo qualità del radiofarmaco
- Gestione del magazzino (consumi kit/generatori)
- Formazione del personale

Le POS essenziali per le preparazioni estemporanee (radiofarmaci non registrati)

Diverse sono le problematiche presentate dalla gestione della documentazione nel caso di radiofarmaci non registrati (o preparazioni estemporanee), quali sono la maggior parte dei radiofarmaci utilizzati per la PET o per la terapia medico nucleare, e in genere tutti i

radiofarmaci (incluse le preparazioni da Kit nel caso si introducano cambiamenti significativi rispetto alle indicazioni del produttore) per i quali non vi siano produttori commerciali in grado di fornire il prodotto stesso o gli ingredienti necessari e, soprattutto, di garantire l'identità, le caratteristiche e la qualità del prodotto finale radiofarmaceutico.

In questi casi le NBP prevedono la copertura, da un punto di vista procedurale, di tutti gli aspetti legati al processo di produzione e controllo qualità. Come già detto in precedenza, le preparazioni estemporanee sono in genere processi di maggiore complessità rispetto alle preparazioni tipiche della camera calda, sia dal punto di vista del numero e tipologia delle operazioni coinvolte, sia del tipo di strumentazione impiegata.

Sulla falsariga dello schema di ripartizione delle POS per tipologia descritto al paragrafo 2, è possibile indicare un elenco di procedure essenziali:

4.1. POS di Assicurazione Qualità

	Titolo POS	Note esplicative sull'applicazione
POS DI ASSICURAZIONE QUALITÀ	Controllo dei cambiamenti	Deve essere applicata ogni qualvolta si introduce un cambiamento significativo a qualunque livello del processo (es. modifica di step critici nella fase di radiosintesi, modifica di metodi analitici, sostituzione di un componente critico di uno strumento di produzione o di CQ)
	Formazione del personale	Deve essere applicata in ogni caso al personale di nuova assunzione e al personale già strutturato in caso di cambiamenti significativi a una o più fasi del processo di produzione
	Gestione dei logbook	Permette il monitoraggio delle principali operazioni effettuate sugli strumenti di produzione e controllo qualità (es. operazioni di manutenzione, calibrazione, sostituzione componenti, ecc.)
	Contratti esterni	Definisce le modalità di gestione dei contratti mediante i quali viene eventualmente affidata a soggetti esterni la responsabilità nell'esecuzione di compiti inerenti il processo di preparazione dei radiofarmaci (es. affidamento di alcuni controlli qualità o della verifica della contaminazione particellare, ecc.)
	Gestione della documentazione	Definisce modalità responsabilità della compilazione e archiviazione, nonché luogo e tempo di conservazione della stessa
	Organigramma	Identifica le figure e le funzioni responsabili del processo di preparazione e controllo qualità di un radiofarmaco

4.3. POS di controllo qualità

	Titolo POS	Note esplicative sull'applicazione
POS DI CONTROLLO QUALITÀ	Utilizzo degli strumenti di CQ	Per ciascuno strumento impiegato nel controllo qualità (es. radio-HPLC, radio-TLC, GC, ecc.) dei radiofarmaci viene predisposta una procedura contenente le istruzioni operative per l'utilizzo degli strumenti stessi
	Manutenzione/calibrazione degli strumenti CQ	Per ciascuno strumento impiegato nel controllo qualità (es. radio-HPLC, radio-TLC, GC, ecc.) vengono stabilite frequenze e modalità per le operazioni di manutenzione ordinaria e straordinaria, nonché frequenza e tipologia delle calibrazioni periodiche
	Certificato di analisi	Questa POS include un elenco dei test che devono essere effettuati su ciascun lotto di radiofarmaco (per il quale esista o meno una specifica monografia in Farmacopea) e stabilisce, per ciascun test analitico, la frequenza (es. su ogni lotto) e i criteri di accettazione
	Gestione dei risultati fuori specifica	Viene indicato un albero decisionale che orienti le scelte dell'operatore e del responsabile CQ in caso di risultati analitici fuori specifica (es. in caso di purezza radiochimica < 90%). In genere si tratta di rianalizzare (retesting) il campione e/o ricampionare (resampling) e quindi analizzare un nuovo campione dello stesso lotto
	Gestione dei dati analitici del CQ	Definisce le modalità di ottenimento, backup e archiviazione dei dati ottenuti dalla strumentazione impiegata per i controlli di qualità
	CQ delle materie prime	Stabilisce modalità, frequenza e tipologia, dei controlli (quando necessari) sulle materie prime di potenziale maggiore impatto sulla qualità del prodotto finale
	Verifica della contaminazione ambientale	Stabilisce modalità (ad es. se effettuata utilizzando risorse interne o affidandosi a terzi), frequenza e tipologia dei controlli periodici di contaminazione negli ambienti classificati (es: laboratorio di produzione in classe "D")
	Test del punto di bolla su filtri sterilizzanti	Definisce modalità di esecuzione e criteri di accettazione del test detto del "punto di bolla", da effettuarsi sui filtri sterilizzanti

La modulistica

Come detto in precedenza, le POS possono (anche se non necessariamente) fare riferimento a uno o più moduli. In generale, anche i moduli dovrebbero contenere le informazioni necessarie in forma concisa e univoca, mentre non vi sono particolari requisiti circa la forma grafica che essi possono assumere.

Circa il contenuto informativo, valgono alcune considerazioni di carattere generale:

- i moduli sono codificati e numerati in ordine progressivo (es. MOD # 12, documento di riferimento della POS con codice CQU-003);
- i moduli sono in genere suddivisi in una serie di campi, utilizzati per la registrazione di dati numerici, codici, firme, ecc.;
- i moduli devono essere firmati dall'operatore che provvede alla loro compilazione;
- i moduli devono essere firmati, archiviati e conservati a cura di una delle figure responsabili (es. Resp. CQ);
- il tempo di conservazione della documentazione è definito dalle NBF.

Le POS indicate come essenziali nel quarto paragrafo del presente documento potrebbero generare la seguente modulistica, organizzata in tabella sulla base della suddivisione funzionale operata in precedenza in sede di presentazione delle POS medesime:

Moduli da POS di Assicurazione Qualità	Moduli da POS di Produzione	Moduli da POS di Controllo Qualità
Autorizzazione / verifica dei cambiamenti	Modulo di rilascio del lotto	Manutenzione degli strumenti di CQ
Scheda formazione del personale	Scheda di produzione del radioisotopo	Calibrazione degli strumenti di CQ
Esempio di pagina di logbook	Manutenzione / calibrazione degli strumenti di produzione	Certificato di analisi
Archiviazione della documentazione	Pulizia degli strumenti / laboratori	Albero decisionale in caso di risultati fuori specifica
	Accettazione / conservazione delle materie prime	Backup dei dati analitici
	Foglio di lavorazione	Verifica delle condizioni di conservazione delle materie prime
	Manutenzione filtri	CQ materie prime

Conclusioni

La gestione della documentazione in un sistema qualità quale quello implicito nell'applicazione delle Norme di Buona Preparazione costituirà certamente una sfida per la comunità Medico Nucleare Italiana, con particolare riferimento alla sua componente dedicata all'attività di preparazione dei radiofarmaci. Sarà infatti necessario prevedere risorse aggiuntive (economiche e di personale) e apportare cambiamenti di tipo organizzativo. Per fare un esempio, riesce difficile immaginare, nel caso di strutture di piccole dimensioni, come si possa conciliare la necessità (definita dalle NBP) di assegnare personale dedicato alle operazioni (e alle funzioni di responsabilità) di produzione differente da quello dedicato alle operazioni (e alle relative funzioni di responsabilità) di controllo qualità. Analogamente, una interpretazione rigida delle normative a proposito di controlli e verifiche sulla contaminazione di tipo particellare e/o microbiologico negli ambienti, o ancora sui controlli di qualità biologici (sterilità e apirogenicità) sui prodotti finiti, comporterebbe un incremento dei costi difficilmente sostenibile. Si potrebbero fare numerosi altri esempi.

Tenendo conto anche delle considerazioni fatte all'inizio del presente documento sul relativamente basso grado di rischio intrinseco al processo di preparazione dei radiofarmaci, si ritiene si possano raggiungere gli obiettivi di qualità, efficacia e tracciabilità con l'adozione di un nucleo essenziale di procedure/controlli che riguardino i passaggi e le fasi maggiormente critiche, tipici del processo di preparazione di un radiofarmaco.

**Allegato: esempi di modulistica per la gestione dei radiofarmaci non registrati
(preparazioni estemporanee)**

ESEMPIO DI RAPPORTO DI MANUTENZIONE DI UNO STRUMENTO ANALITICO

Tipo di attrezzatura/ strumentazione	GAS CROMATOGRAFO MOD.		
Codice dello strumento		Data intervento	
Manutenzione ordinaria ☐			
Descrizione dell'intervento			
Parti ricambio utilizzate		Codice	

Operatore: _____

Data: _____

Resp. C.Q.: _____

Data: _____

ESEMPIO DI RAPPORTO DI CALIBRAZIONE
DI UNO STRUMENTO ANALITICO

RAPPORTO DI CALIBRAZIONE DEL GAS-CROMATOGRAFO MOD.			
Tipo di attrezzatura/ strumentazione	GAS CROMATOGRAFO MOD.		
	Rapporto n.		
Codice dello strumento		Data dell'intervento	
CALIBRAZIONE SEMESTRALE			
Metodo:	Analita:	Conc.:	
Area analisi campione 1:			
Area analisi campione 2:			
Area analisi campione 3:			
Area analisi campione 4:			
Area analisi campione 5:			
Equazione retta ($y = ax + b$)	a =	b =	
R ² =		Limite: > 0,99	CONFORME ☐ SI ☐ NO

ESEMPIO: ESTRATTO DEL FOGLIO DI LAVORAZIONE

Data:	N. Lotto [^{18}F]FDG:
-------	----------------------------------

FASE 1: sintesi di [^{18}F]FDG	
Modulo di sintesi:	Modulo FDG n
N° lotto Kit di sintesi:	
Attività [^{18}F] EOB:	Ora:
Ora inizio sintesi:	Ora fine sintesi:
Attività [^{18}F]FDG:	Resa %:
Note:	
Operatore di produzione	

ESEMPIO DI CERTIFICATO DI ANALISI: [¹⁸F]FDG

codice certificato		data di produzione	
prodotto		numero di lotto	

analisi effettuata	risultato	limiti di accettabilità	conforme
pH		4,5 – 8,5	☐ SI ☐ NO
Purezza Radionuclidica*		511/1022 KeV	☐ SI ☐ NO
Purezza Radiochimica: HPLC		¹⁸ FDG + ¹⁸ FDM ≥ 95% ¹⁸ FDM ≤ 10%	☐ SI ☐ NO
Pur. Radioch: radio-TLC*		¹⁸ FDG ≥ 95%	☐ SI ☐ NO
Pur. chimica: acetonitrile*		≤ 4.1 mg/ vol. max. iniettato	☐ SI ☐ NO
Pur. chimica: etanolo*		≤ 50 mg/ vol. max. iniettato	☐ SI ☐ NO
Pur. chimica: test Kriptofix*		≤ 2,2 mg/vol max. iniettato	☐ SI ☐ NO

*Frequenza e incidenza sul rilascio dei test contrassegnati dovrebbero essere stabilite sulla base dei risultati ottenuti in fase di convalida

ESEMPIO DI MODULO DI RILASCIO DEL LOTTO

Nome del prodotto: ____ [^{18}F]FDG _____ Lotto n°:

Data di produzione: _____

**DOCUMENTAZIONE PRESENTE NEL BATCH
RECORD:**

- ☐ Foglio di lavorazione
- ☐ Stampati (strumenti CQ, mod. FDG)
- ☐ Copia del Certificato di Analisi

Altro: _____

Firma del Responsabile _____ Data: _____

Il LOTTO n° _____ del Prodotto ____ [^{18}F]FDG ____
È _____ (Approvato/Respinto)

Firma del Responsabile: _____ Data: _____

8 - Proposta di Protocolli Essenziali a Valenza Nazionale per i Controlli di Qualità dei Radiofarmaci in kit (quali indispensabili, quando e perché?)

Licia Uccelli(*), Mattia Asti(°)

(*)Università degli Studi di Ferrara e A.O.U. Ferrara

(°)A.O. Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia

Le metodiche diagnostiche medico nucleari “convenzionali” si basano sull'uso di Radiofarmaci gamma emittenti, ottenuti nella maggior parte dei casi da kits, ovvero da formulazioni liofilizzate per le quali sia stata rilasciata l'autorizzazione all'immissione in commercio (A.I.C.) o sono in procinto di ottenerla e che, prima dell'uso, devono essere ricostituiti con una soluzione contenente il radionuclide d'interesse. I Radiofarmaci sono considerati medicinali e quindi per essi devono essere adeguatamente garantiti i requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia. Tale qualità garantisce la corretta esecuzione dell'indagine diagnostica e conseguentemente il massimo vantaggio per il paziente. A questo scopo, le Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci in Medicina Nucleare individuano, nell'adozione di un Sistema di Assicurazione della Qualità, un valido strumento utile a mantenere costantemente sotto controllo la conformità di questi prodotti radiofarmaceutici alle relative specifiche di qualità. Gli aspetti regolamentati dal Sistema di Assicurazione di Qualità sono molteplici, tra essi particolare importanza viene riservata ai Controlli di Qualità.

La Diagnostica convenzionale, come accennato precedentemente, utilizza solo in minima parte radiofarmaci “pronti per l'uso”. Si tratta di preparati industriali forniti in soluzione iniettabile, sterile, isotonica e apirogena. Per essi non sono richieste ulteriori procedure sintetiche prima della somministrazione al paziente ed i requisiti di qualità e di sicurezza vengono integralmente garantite dal produttore. All'utilizzatore la responsabilità di verificare, prima della somministrazione, la conformità alle specifiche fornite e garantire le condizioni di sterilità e apirogenicità durante la dispensazione.

Nella maggior parte dei casi, i radiofarmaci utilizzati vengono prodotti, al momento dell'uso. In questo caso, la responsabilità relativa alla qualità e quindi alla sicurezza e all'efficacia del radiofarmaco è ripartita tra il produttore e l'utilizzatore.

Questa relazione ha lo scopo appunto di proporre protocolli di minima individuando quei parametri che, posti sotto controllo dall'utilizzatore, consentano di garantire elevati standards qualitativi.

Le modalità esecutive con cui i Radiofarmaci devono essere preparati e controllati sono fornite dalla Ditta produttrice del lotto. La corretta esecuzione di tali procedure, unitamente all'applicazione delle norme di buona preparazione, è indispensabile al fine di garantire la qualità del prodotto radiomarcato finale.

Prima della pubblicazione delle NBP-MN ogni struttura decideva il programma dei controlli di qualità in base alla propria organizzazione, al tipo di prodotto, al tipo di strumentazione necessaria, eseguendoli in modo:

- ✓ statistico: su un certo numero di campioni provenienti da uno stesso lotto
- ✓ saltuario: su un campione qualsiasi ad un intervallo regolare di tempo
- ✓ su richiesta: per motivi particolari, come una biodistribuzione anomala
- ✓ di routine: su ogni prodotto somministrato

L'introduzione delle Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci in Medicina Nucleare ha l'obiettivo di regolamentare, tra gli altri, anche, questo importante aspetto così diversamente rappresentato sul territorio nazionale. In esse si tiene conto, per tutti i Radiofarmaci ottenuti a mezzo kit, che:

- ✓ tutti i produttori eseguono controlli di qualità approfonditi ed attendibili su ogni lotto di produzione;

- ✓il rispetto delle istruzioni relative alla preparazione ed il controllo di qualità dei radiofarmaci fornite dal fabbricante del kit, e descritte nell'apposita scheda tecnica allegata, è sufficiente a garantire che la qualità della preparazione del prodotto radiomarcato finale venga mantenuta come indicato dal produttore.

Sulla base di queste ultime considerazioni, le disposizioni generali riguardanti l'allestimento di un adeguato programma di controlli di qualità possono essere così riassunte:

1. Predisposizione di un adeguato sistema di documentazione, che deve comprendere, tra le altre, la redazione di POS (Procedure Operative Standard) relative alle modalità di esecuzione dei controlli di qualità e alla registrazione dei dati ottenuti dai controlli effettuati, etc.
2. Esecuzione dei controlli di qualità sul prodotto finale del lotto, facendo riferimento alle modalità ed ai limiti di accettazione riportati nell'apposite procedure redatte dal Responsabile del Controllo di Qualità, sulla base della scheda tecnica allegata al kit. I risultati di tali controlli devono essere raccolti in certificati di analisi, datati e firmati dal Responsabile, ciò ai fini del rilascio di ciascun lotto per l'utilizzo clinico.
3. Impiego di operatori, che abbiano ricevuto un'adeguata preparazione.
4. Esecuzione dei controlli di qualità in un luogo diverso da quello in cui viene effettuata la preparazione. Pertanto, deve essere predisposto un apposito spazio all'interno del Laboratorio di Preparazione dei Radiofarmaci dove alloggiare gli strumenti e i materiali necessari alle operazioni di controllo.
6. Predisposizione di procedure per la gestione dei preparati risultati non conformi.

Si sottolinea che ogni deviazione dalle procedure o dai controlli di qualità descritti dal produttore fanno scivolare le preparazioni in oggetto nel campo delle preparazioni estemporanee, che richiedono controlli più severi e documentazioni più complesse.

La proposta di un protocollo operativo essenziale relativo ai controlli di qualità per i Radiofarmaci da kit si pone l'obiettivo di definire quali sono da considerarsi indispensabili, ne prevede la frequenza, ne descrive la modalità di esecuzione.

Premesso che la qualità di un prodotto radiofarmaceutico viene accertata e garantita attraverso l'applicazione di una serie di tests appositamente predisposti per valutare parametri chimico-fisici (pH, dimensione/numero delle particelle di una sospensione, osmolarità, Purezza Chimica, Purezza Radionuclidica, Purezza Radiochimica) e biologici (sterilità, pirogenicità), quali devono essere eseguiti dall'utilizzatore sul prodotto finale del lotto perché quel parametro non è garantito dal produttore?

I Controlli da eseguire si limitano ai seguenti

- *Esame visivo*
- *Controllo della Purezza Radiochimica (PRC)*

Questo è subordinato al fatto che periodicamente vengono eseguiti, sull'eluato del generatore $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, sia il Controllo della Purezza Chimica (la presenza di elevate quantità di allumina può conferire tossicità alla soluzione da somministrare e interferire nella produzione del radiofarmaco) sia il Controllo della Purezza Radionuclidica (le impurezze radionuclidiche presenti in un radiofarmaco determinano un aumento della dose di radiazioni senza contribuire all'informazione diagnostica e possono in qualche caso interferire con la marcatura).

Esame visivo: quando, perché, come?

Anche se non previsto dal foglietto illustrativo, l'esame visivo è un controllo che è consigliabile eseguire su ogni kit in due diversi momenti:

1. prima di procedere alla marcatura, dove un controllo esterno del flacone (etichetta, tappo, ghiera) consente di verificare sia la corrispondenza del prodotto a quello richiesto che l'integrità della confezione, fondamentale per il buon esito della marcatura;
2. al termine della marcatura (prima della somministrazione), dove un controllo visivo del contenuto del flacone (osservazione della soluzione nella siringa), permette di verificare parametri quali limpidezza, colore, presenza di materiale solido estraneo o disomogeneità grossolana delle dimensioni delle particelle in sospensione nelle formulazioni colloidali.

Purezza Radiochimica: Quando, perché, come?

Il personale incaricato deve eseguire un controllo della Purezza Radiochimica di almeno un flacone (il primo!) appartenente ad ogni lotto arrivato nel Laboratorio di Produzione dei Radiofarmaci. L'esecuzione di tale tipo di controllo, sul prodotto finale del lotto, è indispensabile ai fini del rilascio dello stesso per l'utilizzo clinico. Il parametro valutato in questo test è fondamentale per il buon esito della procedura diagnostica, la presenza di un'elevata quantità di impurezze, può infatti determinare una biodistribuzione anomala con conseguente compromissione del risultato diagnostico e grave danno per il paziente.

Secondo le Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci i controlli di qualità da effettuare in una preparazione da kit sono quelli descritti nell'apposita scheda tecnica, nella quale si fa specifico riferimento al solo Controllo della Purezza Radiochimica del prodotto finale. In tale scheda sono riportati i dati necessari all'identificazione dei prodotti marcati e delle possibili impurezze ed i limiti di accettabilità relativi alla somministrazione. Le Norme richiedono che tutte le fasi di preparazione e di controllo di qualità siano descritte in SOP.

La valutazione della purezza radiochimica deve essere documentata utilizzando l'apposito certificato di analisi che deve essere predisposto per l'archiviazione.

La purezza radiochimica di un materiale radioattivo è la percentuale di attività rispetto al totale dovuta al radionuclide considerato nella forma chimica specificata (Radiofarmaco). Si farà di seguito, per ovvi motivi, specifico riferimento ai radiofarmaci del ^{99m}Tc . La sintesi di questi ultimi inizia con l'introduzione del pertecnetato (in soluzione fisiologica) nel flacone contenente il liofilizzato. Il protocollo di marcatura, indicato nella scheda allegata al kit, consente, se correttamente eseguito, di ottenere il radiofarmaco con il valore di purezza radiochimica più elevato.

Semplificando, in una preparazione radiofarmaceutica, al termine della sintesi, possono essere presenti le seguenti specie:

- $^{99m}\text{Tc}(\text{L})\text{n}$: che è il composto desiderato (Radiofarmaco), ottenuto dalla coordinazione di un opportuno legante (L) al "core" metallico di ^{99m}Tc ridotto;
- $\text{Na}^{99m}\text{Tc O}_4$: prodotto di partenza non ridotto dallo SnCl_2 ;
- $^{99m}\text{TcO}_2$: ^{99m}Tc -ridotto/idrolizzato, che non è in grado di reagire ulteriormente con il legante.

La Purezza Radiochimica, espressa in %, è riferita al composto $^{99m}\text{Tc}(\text{L})\text{n}$ (Radiofarmaco) ed il suo valore deve rientrare nelle specifiche indicate dal produttore per poter essere somministrato.

Il valore della Purezza Radiochimica di un Radiofarmaco può essere ottenuto attraverso l'applicazione di due successive fasi:

I. Separazione dei vari componenti della miscela (soluzione contenente il complesso marcato e le eventuali impurezze)

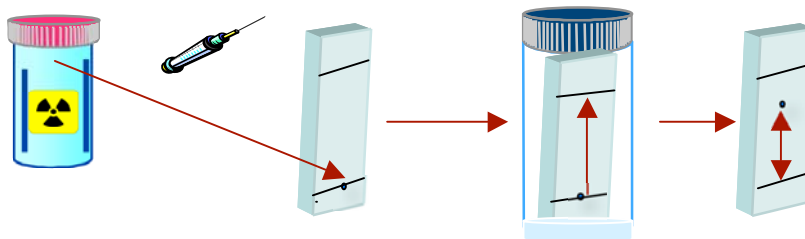


Figura 1. Piccola aliquota di Radiofarmaco

I controlli sono eseguiti di norma su piccoli volumi, che vengono prelevati in modo asettico utilizzando siringhe sterili monouso (fig.1).

La metodologia analitica utilizzata è la cromatografia ascendente (direzione del flusso verso l'alto): rapida, poco costosa e facilmente realizzabile in qualunque Medicina Nucleare. Questo sistema analitico si basa sulla migrazione differenziale (sviluppo cromatografico) di sostanze dovuta alla combinazione di due sistemi di forze:

- ritenzione su una fase stazionaria (carta, ITLC o TLC)
- trascinalamento di una fase mobile (solventi puri o miscele di solventi)

II. Rilevamento, identificazione dei componenti separati e calcolo della PRC (%) riferita al Radiofarmaco

La radiazione gamma emessa dai Radiofarmaci e dalle impurezze eventualmente presenti è la caratteristica che consente di identificarne la posizione sulla lastra dopo la separazione dei singoli prodotti radiomarcanti. La rivelazione di tale radiazione può avvenire con diverse modalità:

1. analizzando la lastrina (integra) con un radio-cromatografo;
2. tagliando opportunamente la lastrina e sottoponendo i frammenti ottenuti al conteggio utilizzando un calibratore di dose.

Comunque si imposti il programma dei controlli di qualità è importante che le apparecchiature siano controllate ed utilizzate da personale adeguatamente istruito e seguendo procedure scritte.

Il metodo consigliato è basato sull'uso del Radiocromatografo. Sottoponendo la lastrina sviluppata all'analisi con questo strumento è possibile ottenere il profilo corrispondente alla distribuzione dell'attività sulla lastrina (fig.2) e, da esso, l'esatta quantificazione dei prodotti presenti nella soluzione.

L'identificazione dei composti separati avviene mediante valutazione del Relative front (R_f), i cui valori di riferimento sono indicati nel foglietto illustrativo allegato al kit. Tale indice, il cui valore è compreso tra 0 e 1, si riferisce alla posizione raggiunta dal composto marcato al termine dello sviluppo cromatografico in relazione al fronte del solvente. Un valore di $R_f=1$ corrisponde ad una posizione del prodotto marcato solidale con il fronte del solvente, mentre un valore di $R_f=0$ corrisponde con una posizione del prodotto solidale con il punto in cui è stato depositato sulla fase stazionaria prima dello sviluppo. Fissato il sistema cromatografico, tale indice è caratteristico per ogni prodotto radiofarmaceutico e per le eventuali impurezze.

Tutta la documentazione, di norma cartacea, deve essere conservata in un apposito archivio accessibile solo al personale autorizzato per almeno 1 anno.

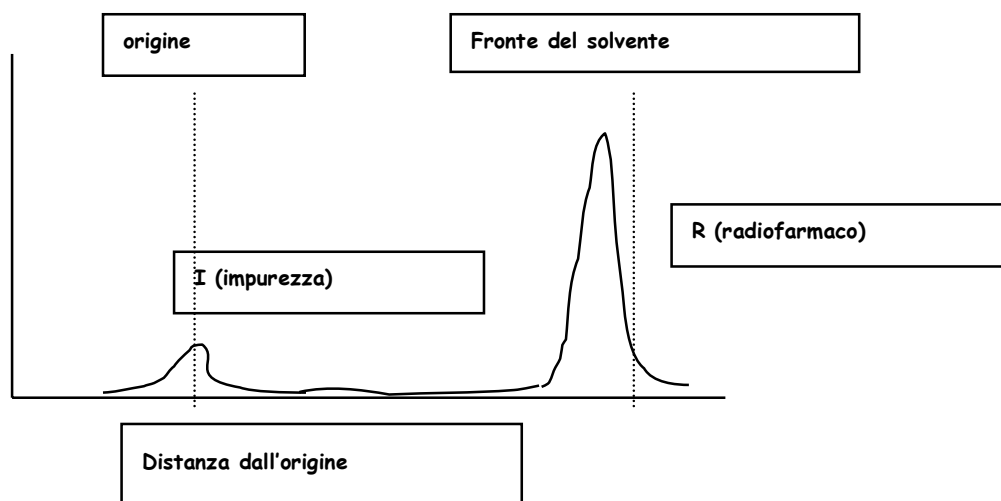


Figura 2

L'istituzione di un adeguato programma di controlli di qualità impone la messa in opera di procedure per la gestione dei preparati che eventualmente dovessero risultare difettosi. Per quanto riguarda i kits il riferimento legislativo è il Decreto Ministeriale del 27/02/2001 pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 55 del 27/03/2001 e relativo alle disposizioni da applicare in caso di rinvenimento di medicinali con difetti o contenenti corpi estranei. Ovviamente la procedura va concordata con la propria Farmacia Ospedaliera.

È obbligatorio, in caso venga rilevata una non conformità del preparato radiofarmaceutico ai requisiti di qualità, che questa debba essere segnalata. Il radiofarmaco non va somministrato, e vanno stabiliti gli opportuni contatti interni per concordare il da farsi. Si suggerisce il seguente comportamento:

Non Conformità rilevate mediante il Controllo Visivo: difetti di confezionamento, presenza di corpi estranei, non conformità in colore o limpidezza.

Cosa fare?

- Il radiofarmaco non va somministrato, e vanno stabiliti gli opportuni contatti interni per segnalare l'accaduto.
- Conservare il prodotto in condizioni ordinarie; qualora il confezionamento del prodotto non sia più integro operare una chiusura provvisoria che garantisca la conservazione.
- Verificare se il difetto riscontrato caratterizza altri preparati appartenenti allo stesso lotto, ed in caso affermativo accantonare le eventuali altre confezioni.
- Compilare il modello predisposto dal Ministero (Modello A, reperibile in Farmacia Ospedaliera o nel sito dell' AIMN) in tutte le sue parti.
- Contattare la propria Farmacia Ospedaliera concordando con essa il da farsi prima di procedere agli adempimenti di legge.
- Compilare il "Report of Radiopharmaceutical Defect" (disponibile sul sito AIMN) da spedire via fax alla Segreteria dell'AIMN, la quale provvederà successivamente ad inviarla all'EANM.

Non conformità rilevate mediante il Controllo della Purezza Radiochimica: PRC % < rispetto a quanto indicato dal produttore.

Cosa fare?

Ricontrollare il parametro accertandosi di eseguire correttamente la procedura:

In caso la non conformità non sia confermata: procedere alla somministrazione.

Accertato il ripetersi della non conformità:

il radiofarmaco non va somministrato;

vanno stabiliti gli opportuni contatti interni per segnalare l'accaduto;

eseguire, su un altro kit appartenente allo stesso lotto, il controllo della purezza radiochimica. In caso anche per esso si rilevi una non conformità va sospeso l'utilizzo del lotto.

Si procede come nel caso precedente: conservare, il prodotto in condizioni ordinarie; compilare il modello predisposto dal Ministero (Modello A, reperibile in Farmacia Ospedaliera) in tutte le sue parti; contattare la propria Farmacia Ospedaliera concordando con essa il da farsi prima di procedere agli adempimenti di legge; Compilare il "Report of Radiopharmaceutical Defect" (disponibile sul sito AIMN) da spedire via fax alla Segreteria dell'AIMN, la quale provvederà successivamente ad inviarla all'EANM.

Il controllo della sterilità non è richiesto per i kit commerciali. E', tuttavia, consigliabile eseguire periodicamente un controllo di processo. Si consiglia di adottare il Media fill test, ovvero una prova di validazione che consiste nel riempimento di un flacone, appositamente predisposto, contenente un terreno nutriente sterile in sostituzione del prodotto; la mancata moltiplicazione di microrganismi nel recipiente, al termine di un periodo di incubazione, conferma il riempimento asettico.

In conclusione i requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia dei Radiofarmaci utilizzati nelle metodiche diagnostiche medico-nucleari convenzionali devono essere adeguatamente garantiti al fine di ottenere il massimo vantaggio per il paziente. Le Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci, a tale scopo, regolamentano anche i controlli di qualità. Tali controlli, non solo non influenzano in modo sensibile la normale attività dei Reparti di Medicina Nucleare, ma contribuiscono in modo determinante al processo generale di assicurazione della qualità.

9 - Proposta di un protocollo essenziale a valenza nazionale per la marcatura dei leucociti

Alberto Signore(*), Marco Chianelli(°)

(*) Ospedale S. Andrea, 2^a Facoltà di Medicina, Università "La Sapienza", Roma.

(°) Dipartimento di Diagnostica, Ospedale Regina Apostolorum, Albano, Roma.

Considerazioni generali

La scintigrafia con leucociti autologhi radiomarcati è la tecnica di riferimento per lo studio dei processi infiammatori acuti. Nonostante non sia particolarmente complessa, richiede tuttavia capacità dell'operatore e strumenti non sempre disponibili nei centri di Medicina Nucleare, abituati solitamente alla preparazione di kit.

La nuova normativa si propone di definire quali siano gli standard minimi necessari per poter eseguire la marcatura definendo delle semplici regole che possano essere utilizzate come riferimento da parte di tutti i centri, soprattutto quelli che intendano avviare l'esecuzione di questa metodica. La nuova normativa perfeziona e completa l'opera iniziata dal gruppo di studio AIMN sulle infiammazioni (coordinato dal Dr. A. Signore) che ha avuto modo di redigere le linee guida cliniche per lo studio dei processi infiammatori, consultabili nel sito web AIMN, e che sta preparando le linee guida procedurali.

La preparazione dei leucociti autologhi radiomarcati rientra nella preparazione estemporanee e ad essa si applicano tutte le relative norme descritte nella nuova normativa in corso di approvazione (*vedi quadro riassuntivo*).

Particolare enfasi verrà posta nel testo agli aspetti peculiari della preparazione dei leucociti marcati.

Problematiche connesse alla marcatura dei granulociti/leucociti

Numerosi sono gli aspetti relativi alla marcatura dei leucociti che restano ancora da chiarire e quindi necessitano di una standardizzazione. In parte sono stati affrontati dalle nuove norme, in parte saranno oggetto di prossimi interventi legislativi.

1- Personale preposto: responsabilità e chi esegue la marcatura?

Il grado di complessità di questa marcatura la fa rientrare nelle preparazioni estemporanee quindi sia la responsabilità che i compiti pratici possono essere delegati dal responsabile generale ad un laureato quinquennale in possesso di titolo di specializzazione (medico, biologo, chimico, farmacista).

È tuttavia fondamentale che il personale addetto alla preparazione dei radiofarmaci riceva una formazione specifica con aggiornamento continuo negli aspetti generali della radiofarmacia e, in particolare, sulla preparazione dei leucociti autologhi radiomarcati con enfasi sulla manipolazione di materiale biologico in condizioni di asepsi.

2- Documentazione: cosa va registrato?

È necessario disporre di un adeguato sistema di documentazione di tutte le preparazioni radiofarmaceutiche effettuate.

Tutte le fasi di preparazione e controllo di qualità dei radiofarmaci devono essere registrate e descritte accuratamente (standard of practice, SOP) in modo che possano essere consultate in qualsiasi momento da tutti gli operatori impegnati nelle procedure. Le SOP dovranno essere periodicamente aggiornate.

Per ogni preparazione deve essere allestito un relativo fascicolo ("batch record") analogo a quello previsto per gli altri radiofarmaci contenente l'approvazione (o il rifiuto) da parte del responsabile.

3- Locali: quale laboratorio per la preparazione dei leucociti marcati?

Il locale deve essere idoneo alla manipolazione di materiale radioattivo, pulito, con un livello di contaminazione microbica e articolata di grado almeno D (vedi tabelle 1 e 2) dove collocare la strumentazione necessaria ed eseguire le procedure e i controlli previsti.

Il locale non necessita di aspirazione HEPA. Se necessario può essere previsto un filtro dell'aria in entrata per garantire il livello minimo di contaminazione microbica e/o particolata previsto.

Tabella 1- Contaminazione microbica

Grade	Recommended limits for microbial contamination (a)			
	air sample cfu/m ³	settle plates (diam. 90 mm), cfu/4 hours (b)	contact plates (diam. 55 mm), cfu/plate	glove print 5 fingers cfu/glove
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

The airborne particulate classification for these grades is given in the following table.

		at rest (b)		in operation (b)	
Grade	maximum permitted number of particles/m ³ equal to or above (a)				
	0.5 µm (d)	5 µm	0.5 µm (d)	5 µm	
A	3 500	1 (e)	3 500	1 (e)	
B (c)	3 500	1 (e)	350 000	2 000	
C (c)	350 000	2 000	3 500 000	20 000	
D (c)	3 500 000	20 000	not defined (f)	not defined (f)	

Tabella 2 - Contaminazione particolata

Da: EC guide to good manufacturing practice. Revision to annex 1

4- Strumentazione: cosa è indispensabile avere nel laboratorio?

I seguenti strumenti sono indispensabili per poter effettuare la marcatura dei leucociti autologhi ed i relativi controlli di qualità:

- cappa a flusso laminare: di Classe II A con filtro HEPA per la protezione dell'operatore e del paziente;
- centrifuga refrigerata: utilizzata solo per la purificazione dei leucociti, con cestelli oscillanti e richiudibili per prevenire eventuali dispersioni di materiale biologico;
- microscopio ottico: con oculari da 25x e 40x
- bagno termostato: meglio se con agitatore
- pipette, vetreria, materiali vari sterili
- kit per i controlli di qualità.

5- Problemi tecnici connessi alla marcatura

Scelta del radiofarmaco

La marcatura dei leucociti autologhi può essere effettuata mediante diversi radiofarmaci.

In Italia il ^{99m}Tc -HMPAO è il radiofarmaco più comunemente impiegato a causa della miglior qualità delle immagini rispetto al ^{111}In e della semplicità di impiego. Marca prevalentemente gli eosinofili ma anche i neutrofili (Bertrand-Caix's, Cucchiara).

Lo ^{111}In -ossina viene scarsamente utilizzato per la scarsa qualità delle immagini ottenute a causa della bassa attività somministrabile dovuta alla elevata radiosensibilità dei granulociti. Marca tutte le sottopopolazioni leucocitarie. Ha il vantaggio, a causa della emivita dell'indio-111 di poter acquisire immagini tardive, di essere stabile nel tempo e di non avere escrezione renale.

Lo stagno colloidale ^{99m}Tc -SnF₂ in Italia non viene impiegato. Marca prevalentemente neutrofili e monociti (Puncher et al). È meno costoso del ^{99m}Tc -HMPAO ed ha i vantaggi legati all'uso del ^{99m}Tc . E', tuttavia, meno stabile.

Scelta del preparato

Anche la scelta del preparato non trova unanime consenso. La maggioranza dei centri usa i leucociti misti. Infatti la preparazione dei granulociti puri richiede un passaggio di purificazione in più per la eliminazione dei linfociti che, oltre a maggior tempo necessario, comporta il rischio di danneggiare i granulociti. Ricordiamo che i linfociti, durante il processo di marcatura, vengono irrimediabilmente danneggiati e per la gran parte, uccisi. La eliminazione dei linfociti riduce l'attività di fondo, soprattutto nella milza, dovuta alla presenza dei linfociti circolanti e riduce il rischio, più teorico che reale, associato alla presenza di eventuali linfociti irradiati e potenzialmente pericolosi.

Scelta del metodo di marcatura

Alcuni punti tecnici rimangono ancora da definire e sono oggetto di standardizzazione ad opera del gruppo di studio AIMN "infezioni-infiammazioni":

- 1) Quale anticoagulante usare?
- 2) Quale agente sedimentante ed in che proporzione?
- 3) Come usare il plasma (CFP) per il lavaggio delle cellule?
- 4) Che velocità di centrifugazione e che temperatura?
- 5) Come marcare le cellule con ^{99m}Tc -HMPAO, in che volume e con quanta dose?
- 6) Come lavare le cellule dopo la marcatura, si possono usare soluzioni tamponate?

6- Problemi tecnici connessi alla acquisizione delle immagini

Metodo d'acquisizione ed elaborazione delle immagini

L'elaborazione e l'acquisizione delle immagini è fondamentale per giungere a una corretta diagnosi: vanno eseguite immagini precoci, a 30 minuti, e tardive a 3 e 24 ore (ove necessario). La presenza di un'area di accumulo di attività che aumenta nel tempo o che si modifica di estensione nella sede di sospetta infezione depone per la presenza di infezione acuta granulocitica. Per una corretta interpretazione le immagini devono essere acquisite in modo da essere confrontabili tra loro. È consigliabile impiegare tempi di acquisizione corretti per il decadimento dell'isotopo (come in tabella 3) in modo che le immagini, stampate sulla stessa pellicola con la stessa scala di intensità siano direttamente confrontabili.

Tabella 3 - Calcolo dei tempi d'acquisizione corretti per il decadimento dell'isotopo

Isotopo	Min post 1a acq.	Ore post 1a acq.	1a acq. (sec)	Acq. Corretta (sec)	1a acq. (sec)	Acq. Corretta (sec)
99mTc	30	0,5	100	106	200	212
	60	1,0		112		224
T1/2 (min) 360	90	1,5		119		238
	120	2,0		126		252
	180	3,0		141		283
	240	4,0		159		317
	300	5,0		178		356
	360	6,0		200		400
	420	7,0		224		449
	480	8,0		252		504
	1200	20,0		1007		2015
	1440	24,0		1599		3198

7- Controlli di qualità: quali, come e quando?

Occorre precisare che esistono controlli di qualità da effettuarsi in vitro prima della somministrazione del preparato al paziente e controlli di qualità da effettuarsi in vivo dopo la somministrazione endovenosa del preparato. Distinguiamo poi tra controlli di qualità di routine, da effettuarsi ad ogni preparazione, e controlli di qualità periodici, da effettuarsi settimanalmente o mensilmente a seconda della frequenza di esami eseguiti.

Controlli di qualità di routine in vitro

I seguenti controlli di qualità garantiscono l'attendibilità dell'esame e vanno eseguiti ad ogni preparazione prima della iniezione del paziente:

- 1) Sperlatura: controllo visivo per escludere la presenza di macroaggregati cellulari.
- 2) Resa di marcatura: valutazione della percentuale della radioattività legata alle cellule.
- 3) Osservazione al Microscopio Ottico: per escludere la presenza di microaggregati e l'attivazione cellulare (pseudopodi).
- 4) Test di vitalità con Trypan Blue: per valutare la vitalità delle cellule marcate.

Controlli di qualità di routine in vivo: studio della biodistribuzione dei WBC

La verifica di una fisiologica biodistribuzione in vivo dei leucociti marcati è prerequisito fondamentale per l'interpretazione dei risultati.

Questo dato deve essere valutato in ogni studio e riportato nel referto, come da schema incluso (allegato 2); si può valutare con i seguenti metodi:

- 1) Valutazione della cinetica di captazione polmonare;
- 2) Valutazione del rapporto fegato/milza;
- 3) Attività del pool ematico nella acquisizioni tardive (24 ore);
- 4) Percentuale della dose somministrata circolante nel sangue.

I controlli di qualità 1 e 2 sono indispensabili per l'attendibilità dell'esame. Il punto 3 non è indispensabile ma può fornire informazioni utili all'interpretazione dell'esame. Il punto 4 può essere omesso.

1) Valutazione della cinetica di captazione polmonare

La presenza di radioattività nei polmoni può essere dovuta a fisiologica marginazione a livello dei capillari o ad attivazione cellulare indotta dalla procedura di separazione e marcatura.

Sono descritti quattro patterns di cinetica polmonare (Saverymuttu):

- A) Transito rapido attraverso il circolo polmonare con scomparsa della radioattività dopo 5'.
- B) Transito polmonare ritardato con completa clearance entro 30'.

- C) Ritenzione completa di radioattività nei polmoni con graduale scomparsa in 1-2h.
D) Transit polmonare ritardato (come B) e successiva elevata captazione epatica (simile alla milza).

I pattern A e B sono indice di integrità cellulare. I pattern C e D indicano danno cellulare. Significativo. Se necessario l'esame può essere eseguito fino a 24 ore ma può risultare falsamente negativo a causa della alterata capacità migratoria dei leucociti.

2) Valutazione del rapporto fegato/milza

La captazione splenica è di norma più intensa e più lenta di quella epatica (tranne pattern polmonare D). L'alterazione del rapporto fegato/milza è indice di un maggiore sequestro epatico dei leucociti, ad indicare un danno cellulare.

3) Attività del pool ematico nella acquisizioni tardive (24 ore)

L'attività del pool ematico tende a ridursi nel corso delle acquisizioni ed è minima o assente a 24 ore. Se risulta significativa, è indice di contaminazione della preparazione con eritrociti e/o piastrine.

4) Percentuale della dose somministrata circolante nel sangue

La percentuale di "recovery" è definita come:

$$\frac{\text{Att. nel campione} \times \text{Volume ematico totale}}{\text{Attività iniettata}}$$

Per questo test è necessario effettuare dei prelievi ematici a vari tempi dopo la reiniezione della sospensione leucocitaria (es. 30, 60, 120, 180').

Normalmente la radioattività circolante è pari al 30-40% della dose iniettata con picco a 30-60'.

I leucociti danneggiati durante la marcatura vengono rimossi dal circolo e poi rientrano in circolo dopo una specie di "riparazione".

Controlli di qualità periodici in vitro: il controllo della apirogenicità

Questi test non vanno necessariamente eseguiti ad ogni preparazione e, soprattutto, non è necessario eseguirli prima dell'iniezione del tracciante nel paziente. Infatti il loro lungo tempo di esecuzione ne rende incompatibile la valutazione prima dell'uso. Vanno, comunque, eseguiti ogni volta che si utilizza un batch nuovo di uno qualsiasi dei reagenti impiegati nella preparazione.

Ove possibile, è consigliabile eseguire tali controlli ad ogni preparazione, a garanzia della qualità e consistenza del laboratorio responsabile.

Il Limulus Test

Si basa sulla capacità degli amebociti di Limulus di coagulare in presenza di livelli anche bassi di endotossine batteriche (0.25ng/ml). Nel caso di una preparazione cellulare contaminata da endotossine batteriche si forma un gel solido che rimane adeso al fondo della provetta. Il metodo è semplicissimo:

- 1) ricostituire il lisato del kit commerciale con 0.25 ml della soluzione da testare ed agitare delicatamente;
- 2) immediatamente dopo la ricostituzione ogni provetta deve essere incubata a 37°C per 1 ora;
- 3) al termine dell'incubazione si ruotano le provette di 180°.

Il test viene considerato positivo quando si forma un gel solido che rimane aderente al fondo della provetta. In assenza di pirogeni la soluzione di Limulus non forma un gel. Si può, tuttavia, osservare un aumento della viscosità e/o della torbidità.

Controlli di qualità periodici in vitro: il controllo della sterilità

Questo test in alcuni centri di Medicina Nucleare viene eseguito routinariamente. Tuttavia esso fornisce risultati retrospettivi poiché necessitano almeno 24h per i risultati. Riteniamo quindi importante raccomandarlo su base periodica per il controllo della sterilità dei reagenti e del metodo di lavoro. Il campione da studiare viene posto in terreno di coltura che permette la crescita di un largo spettro di microorganismi. Dopo l'incubazione, si osserva se nel terreno si sono sviluppate colonie di microorganismi. Viene effettuato per:

- 1) Controllo dei reagenti (ACD, HES, ecc).
- 2) Controllo della superficie di lavoro.
- 3) Controllo del concentrato leucocitario.

Nell'esecuzione ricordarsi di seminare almeno il 10% del materiale da analizzare su tiglicollato (batteri aerobi e non) e su terreni liquidi Saboreaud (muffe e lieviti). Incubare per una settimana, a T ambiente per i funghi e per 1-2 giorni a 37°C per la ricerca di batteri.

Conclusioni

La scintigrafia con leucociti marcati è il "gold standard" per lo studio di molte patologie infiammatorie acute - granulocito mediate ed i requisiti organizzativi e pratici non devono costituire ostacolo all'effettuazione dell'esame.

Si sta giungendo alla definizione di un protocollo a valenza nazionale per standardizzare e definire:

- Requisiti minimi per gli operatori
- Requisiti tecnici minimi per i laboratori
- Metodi e reagenti per la marcatura
- Metodo di acquisizione ed elaborazione delle immagini
- Controlli di qualità di routine e periodici in vitro e vivo

Bibliografia

- Roca M et al.: A consensus protocol for white blood cells labelling with technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime. *Eur J Nucl Med* 25:797-799;1998
- Bertrand-Caix's et al. *J. Nucl. Med.* 37:863;1996;
- Cucchiara et al. *J. Pediatr.* 135:727;1999
- Danpure HJ, Osman S: A review of methods of separating and radiolabelling human leucocytes. *Nucl Med Commun* 9:681-5;1988
- Karesh SM, Henkin RE: Preparation of ¹¹¹In leukocytes after hemolytic removal of erythrocytes. *Int J Rad Appl Instrum B* 14:79-80;1987
- Puncher et al. *Eur. J. Nucl. Med.* 22:101;1995
- Solanki KK et al.: A rapid method for the preparation of ⁹⁹Tcm hexametzime-labelled leucocytes. *Nucl Med Commun* 9:753-61;1988
- Sampson CB: Complications and difficulties in radiolabelling blood cells: a review. *Nucl Med Commun* 17:648-58;1996
- Saverymuttu et al: *Scand J Haematol* 30:151-160; 1983.
- Ad Hoc GMP Inspections Services Group. Manufacture of Sterile Medicinal Products . Ec guide to good manufacturing practice: revision to annex 1. 30 May 2003
- Pubblicazione delle Linee Guida del gruppo AIMN "infiammazioni-infezioni" sui prossimi numeri del *Nuc Med Commun*

Allegato 1

Referto tipo

Scintigrafia con Leucociti (Granulociti) autologhi marcati (^{99m}Tc -HMPAO, 10 mCi)

L'esame è stato eseguito mediante somministrazione e.v. di leucociti autologhi misti (granulociti puri) marcati con ^{99m}Tc -HMPAO (^{111}In -ossina) ed acquisizioni seriate nel tempo.

Il controllo di qualità dei leucociti ha mostrato un'efficienza di marcatura pari al % e una vitalità cellulare superiore al 95% in assenza di micro e macroaggregati.

Lo studio della cinetica leucocitaria ha mostrato clearance polmonare nei tempi fisiologici con normale rapporto epato-splenico.

Il confronto tra le immagini precoci e tardive della regione

ha evidenziato

Le immagini acquisite dopo somministrazione di nanocolloidi hanno evidenziato

In conclusione, l'esame scintigrafico depone per

Il Medico Nucleare

10 - Proposta di protocolli essenziali a valenza nazionale per i controlli di qualità dei radiofarmaci PET

Stefano Boschi(*), Monica Santimaria(°)

(*)Radiofarmacia PET - U.O Medicina Nucleare –
Azienda Ospedaliera S. Orsola-Malpighi – Bologna

(°)Medipass c/o Radiofarmacia PET – Policlinico A. Gemelli –
Università Cattolica del Sacro Cuore - Roma

La tomografia ad emissione di positroni (PET) è una tecnica di diagnostica per immagini che sta vivendo una grande fase di espansione in virtù delle caratteristiche di imaging metabolico che permette di visualizzare alterazioni a livello cellulare mediante iniezione di un radiofarmaco marcato con un radionuclide emettitore di positroni. I radiofarmaci PET costituiscono quindi lo strumento fondamentale per attuare l'“imaging molecolare” in grado di consentire lo studio di alterazioni metaboliche e per evidenziare e misurare processi biochimici.

A causa della breve emivita dei radionuclidi PET, i radiofarmaci devono venire prodotti all'interno della struttura della Medicina Nucleare o, per quanto riguarda i radiofarmaci marcati con ^{18}F , distribuiti da centri produttori situati a distanza opportuna dal centro utilizzatore.

La produzione dei radiofarmaci PET è comunque un processo di produzione estemporaneo che prevede sia la produzione del radionuclide sia la sintesi del radiofarmaco stesso da materie prime non registrate in Farmacopea, come avviene invece per i radiofarmaci SPET; ne consegue quindi che il controllo di qualità dei radiofarmaci PET assuma un ruolo chiave nel processo produttivo così come sia un punto essenziale nell'intero processo di assicurazione di qualità.

Per alcuni radiofarmaci è presente nella Farmacopea Europea una monografia che ne disciplina la produzione e stabilisce i controlli di qualità da eseguire, le metodiche specifiche da usare nei test e i criteri di accettazione per il rilascio del lotto. Di seguito sono indicati i radiofarmaci PET per i quali è presente una monografia nella Farmacopea Europea (1).

- ^{13}N -Ammonia
- ^{15}O -CO
- ^{18}F -FDG
- ^{11}C -Flumazenil

^{11}C -Metionina

- ^{15}O -O₂
- ^{11}C -Raclopride
- ^{11}C -Sodio acetato
- ^{18}F -Sodio fluoruro

^{15}O -H₂O

Si possono ulteriormente classificare i radiofarmaci PET secondo l'emivita del radionuclide:

- Radiofarmaci a “lunga emivita” (marcati con ^{18}F)
- Radiofarmaci a “breve emivita” (marcati con ^{11}C e soprattutto con ^{13}N e ^{15}O)

I parametri fondamentali che vengono misurati nei controlli di qualità dei radiofarmaci PET sono riassumibili in quattro categorie fondamentali:

- **Purezza radiochimica**
- **Purezza chimica**
- **Purezza radionuclidica**
- **Test di qualità farmaceutica**

Purezza radiochimica: si definisce il rapporto percentuale tra la radioattività del radionuclide considerato, che è presente nella preparazione radiofarmaceutica sotto la forma chimica dichiarata, e la radioattività totale del medesimo radionuclide presente nella preparazione radiofarmaceutica.

In linea di massima la purezza radiochimica viene misurata mediante tecniche cromatografiche quali il TLC (thin layer chromatography o cromatografia su strato sottile) o l'HPLC (high performance liquid chromatography o cromatografia liquida ad alte prestazioni) dotato di rivelatori opportuni.

Purezza chimica: si intende la determinazione della natura e della quantità di composti chimici non radioattivi presenti nel prodotto finale. Anche questo parametro può venire misurato tramite HPLC dotata di opportuni rivelatori e, per quanto concerne la determinazione dei solventi residui quali etanolo, acetone, acetonitrile, mediante gas-cromatografia.

Purezza radionuclidica: si intende il rapporto percentuale tra la radioattività del radionuclide considerato e la radioattività totale della preparazione radiofarmaceutica. Essa mette in evidenza la presenza eventuale di altri radionuclidi prodotti in target da reazioni collaterali su altre componenti e viene misurata mediante definizione del tempo di dimezzamento determinato mediante conta in calibratore di attività per un tempo adeguato del campione da determinare e in seguito spettrometria gamma.

Test di qualità farmaceutica: nella produzione di radiofarmaci deve esserci garanzia di sterilità e apirogenicità, e le soluzioni iniettabili devono possedere un pH all'interno di un range di accettabilità.

Fermo restando che, per le produzioni destinate alla vendita, è necessario ottemperare alle richieste normative imposte dalle monografie della Farmacopea Europea, nel tentativo di semplificare e unificare le modalità di controllo di qualità per i radiofarmaci PET destinati ad essere utilizzati all'interno della struttura produttrice, tenuto conto anche delle differenti situazioni strutturali e tecnologiche delle diverse Unità di Medicina Nucleare, si è cercato di proporre un protocollo essenziale basato sull'assicurazione di qualità. Ciò per consentire alle diverse realtà operanti in questo ambito di poter fruire di un documento di riferimento che, anche se di minima, garantisca la sicurezza nella somministrazione.

Nel triennio 2000-2003, sono stati eseguiti circa 100.000 esami PET: il numero di segnalazioni di effetti avversi non è noto con precisione, ma è certamente molto basso. Per questa ragione, il processo di produzione di radiofarmaci PET potrebbe essere classificato come processo "a basso rischio".

A differenza di altri radiofarmaci della Medicina Nucleare convenzionale, i radiofarmaci PET sono sostanze che prevedono un processo di sintesi complesso, ma automatizzato, e che pertanto si presta a validazione. Per questa ragione, si può prendere in considerazione la possibilità di una parametrizzazione dei controlli di qualità al fine di renderli meglio gestibili nelle realtà in cui non si debba aderire alle norme GMP (es. uso interno).

Si possono così ipotizzare tre fasi:

- convalida (ed eventuale riconvalida) del processo di produzione, da effettuarsi su almeno 3 processi di sintesi;
- fase di produzione routinaria e parametrizzazione dei Controlli di Qualità, da effettuarsi su 15-20 sintesi;
- fase di produzione routinaria vera e propria.

Durante la fase di convalida è fondamentale l'esecuzione di tutti i test da Monografia su ogni lotto. In assenza di monografia vanno verificati i seguenti parametri, sulla base dei dati di letteratura:

- pH
- purezza radionuclidica
- purezza radiochimica
- purezza chimica
- sterilità
- apirogenicità.

A questa segue una seconda fase, realizzata su un numero di sintesi sufficiente per condurre un'elaborazione statistica dei dati sui Controlli di Qualità (15-20 sintesi). Saranno raccolti i dati relativi ai seguenti parametri:

- pH
- purezza radionuclidica
- purezza radiochimica
- purezza chimica

Sterilità e apirogenicità dovranno comunque essere verificati mensilmente.

Dall'elaborazione statistica dei dati verranno definiti i test da eseguire e la loro frequenza; dopodiché si passa alla vera e propria fase routinaria con i controlli di qualità parametrizzati.

¹⁸F-FDG

Il (¹⁸F)Fluoro-Desossi-D-Glucosio è il radiofarmaco PET più utilizzato: copre più del 90% delle indagini PET. Per questo motivo sono presenti monografie sulle principali Farmacopee quali la Farmacopea Europea (2), la United States Pharmacopoeia USP(3) e nel draft dell'FDA su Chemistry, Manufacturing and Controls (CMC) (4).

Soprattutto in questo caso, si avverte la necessità di proporre un protocollo uniforme, che nel rispetto della normativa, consenta la fattibilità in tutte le realtà operative dove questo radiofarmaco viene prodotto e utilizzato.

Purezza radiochimica

Per quanto riguarda la purezza radiochimica, più del 95% della radioattività deve essere presente sotto forma di (¹⁸F)Fluoro-Desossi-D-Glucosio. È prevista la presenza di sottoprodotti, come il (¹⁸F)Fluoro-Desossi-D-Mannosio, di derivati parzialmente idrolizzati e di (¹⁸F)Fluoruro libero.

La determinazione della purezza radiochimica, deve essere condotta prima del rilascio del test, anche perché da essa dipende la qualità dell'immagine e quindi, in ultima analisi, la bontà dell'indagine diagnostica.

Esistono sostanzialmente due metodi per determinare la purezza radiochimica:

HPLC, che consente di determinare tutti i componenti citati sopra, ad eccezione dei derivati parzialmente idrolizzati;

TLC, che consente di determinare il contenuto in derivati parzialmente idrolizzati, (¹⁸F)Fluoro-Desossi-D-Glucosio, (¹⁸F)Fluoruro libero, ma non di (¹⁸F)Fluoro-Desossi-D-Mannosio.

Entrambi i metodi presentano vantaggi e svantaggi, che si possono così riassumere:

L'HPLC richiede strumentazione costosa e personale addestrato, ma consente di verificare simultaneamente, mediante l'utilizzo di opportuni rivelatori, sia la purezza radiochimica che quella chimica;

la TLC, è un metodo di semplice attuazione, richiede attrezzature meno costose e soprattutto fa spesso già parte del corredo di strumentazioni presenti in Medicina Nucleare. È peraltro il metodo suggerito da USP e CMC per la determinazione della purezza radiochimica. Qualora la TLC venisse usata solo per la determinazione dei derivati parzialmente idrolizzati si propone la validazione iniziale del metodo seguita da parametrizzazione della frequenza; va eseguito comunque al cambiamento dei lotti dei reattivi interessati.

Purezza Chimica

Del capitolo "purezza chimica" fanno parte varie determinazioni.

1. Zuccheri derivati dal processo di sintesi quali il glucosio, 2-Fluoro-2desossi-D-Glucosio, 2-Cloro-2-desossi-D-Glucosio. Considerato che questa determinazione fa uso di HPLC (lo stesso di quello eventualmente impiegato per la purezza radiochimica) e di rivelatori complessi (amperometria pulsata) e la presenza di questi composti non interferisce con la accuratezza diagnostica, si suggerisce l'esecuzione del test solamente in fase di convalida e riconvalida del processo
2. Amminopolietteri (Kryptofix 2.2.2.) e Sali di Tetrabutylammonio (TBA): trattandosi di sostanze potenzialmente tossiche, è importante determinarne il contenuto. Visto che da esperienze comuni e condivise, la loro presenza è generalmente molto al di sotto dei limiti ammessi dalla monografia, si suggerisce di eseguire il test secondo modalità parametrizzate.
3. Acetonitrile e solventi residui: poiché il contenuto di acetonitrile o di eventuali altri solventi può dipendere dal tipo di tecnologia usata, si consiglia di eseguire il test secondo modalità parametrizzate. Il rilascio può essere effettuato prima del completamento del test salvo casi particolari riferiti all'uso delle tecnologie di cui sopra. Considerato che con la stessa procedura analitica si determinano anche i solventi meno tossici usati nei lavaggi (etanolo, acetone), questi potrebbero essere determinati simultaneamente all'acetonitrile, con la stessa frequenza.

Purezza Radionuclidica

La purezza radionuclidica può essere misurata mediante spettroscopia gamma o mediante misurazione del tempo di dimezzamento mediante calibratore di attività.

Si consiglia l'uso della spettrometria gamma come validazione iniziale del processo e nelle riconvalide. Il test può successivamente essere eseguito con modalità parametrizzate mediante calcolo del tempo di dimezzamento.

Test di qualità farmaceutica

pH: la misurazione del pH può essere condotta mediante cartine indicatrici oppure mediante pHmetro dotato di elettrodo per piccoli volumi, opportunamente calibrato. Il test deve essere eseguito prima del rilascio. Dato l'ampio intervallo in cui la preparazione può essere considerata iniettabile e i piccoli volumi prelevati per il controllo di qualità si consiglia comunque l'uso della cartina indicatrice.

Sterilità

Le preparazioni farmaceutiche destinate alla somministrazione parenterale, devono essere preparate in modo tale da escludere ogni possibile contaminazione batterica e garantirne la sterilità. Inoltre, il prodotto viene sterilizzato mediante filtrazione su filtri 0.22 µm, o mediante autoclave, in vial sotto vuoto, sterili e apirogeni. Trattandosi di un processo a sterilizzazione terminale di un preparato che deve essere somministrato in piccoli volumi e nell'arco di poche ore, si suggerisce di eseguire i test di sterilità in fase di validazione seguiti da controlli mensili.

Apirogenicità

L'apirogenicità o, per meglio dire, il contenuto di endotossine batteriche viene determinato mediante il cosiddetto LAL test che consiste in un test di coagulazione di un lisato di amebociti. Come già detto a riguardo della sterilità, trattandosi di un preparato che deve essere somministrato in piccoli volumi e nell'arco di poche ore, si suggerisce di eseguire i test di apirogenicità in fase di validazione seguiti da controlli mensili.

Radiofarmaci a breve emivita

Radiofarmaci marcati con ^{11}C

Per quanto concerne i radiofarmaci marcati con isotopi a breve emivita, si può affermare che la possibilità di eseguire i controlli di qualità sopra descritti è fortemente limitata dalla emivita stessa.

Come detto in precedenza durante le fasi di convalida e riconvalida vanno eseguiti i controlli suggeriti dalla monografia, ove esistente.

Per ciò che riguarda il ^{11}C , la sua emivita di 20 minuti consente che alcuni test possano essere realizzati prima del rilascio del lotto, come il pH e la purezza radiochimica.

Si può prevedere per la purezza chimica e radionuclidica un rilascio parametrico e controlli mensili per le prove di sterilità e apirogenicità. Vanno fatti salvi i casi in cui la purezza chimica serve ad evidenziare componenti di alta tossicità o pesantemente interferenti con la molecola in esame.

Radiofarmaci marcati con ^{13}N e ^{15}O

Trattandosi di radionuclidi con emivita rispettivamente di 2 e 10 minuti circa, è ragionevole predisporre un processo di rilascio parametrico a seguito della fase di convalida e riconvalida per la quale vale il criterio seguito in precedenza. Rimangono valide le cadenze mensili per sterilità ed apirogenicità.

Bibliografia

- European Pharmacopoeia 5.0, Radiopharmaceutical preparations pag 817-869
- European Pharmacopoeia 5.0, Fludeoxyglucose (^{18}F) injection 01/2005:1325 pag.822-825
- Fludeoxyglucose (^{18}F) injection. United States Pharmacopoeia 25th Ed. and The National Formulary, 20th Ed. Rockville, MD: United States Pharmacopoeial Convention, Inc .; 2002:752-753
- Fludeoxyglucose (^{18}F) injection CMC section. In: Sample Formats:Application to Manufacture Ammonia N13 Injection, Fludeoxyglucose (^{18}F) injection (FDG F18), and Sodium Fluoride F18 Injection – Chemistry, Manufacturing and control Section. Rockville, MD: Food and Drug Administration; 2000: 24-26

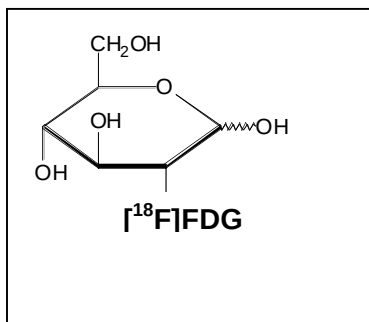
11 - Esempio pratico di preparazione di un radiofarmaco: l'FDG dalla produzione del ^{18}F alla iniezione.

Cause di non adeguatezza del prodotto finale

Anna Bogni(*), Fabio Riccardo Colombo(°)

(*)S.C. di Medicina Nucleare, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Milano

(°)Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena, Milano



È opinione abbastanza diffusa fra i “non addetti ai lavori” che attualmente la produzione di ^{18}F FDG sia un processo molto semplice dove l'operatore, dopo aver eseguito poche operazioni manuali, quali accensione della strumentazione e caricamento dei reagenti, mette in atto una procedura completamente automatizzata che porta ad ottenere ^{18}F FDG in quantità sufficienti per la routine e di qualità iniettabile. Chi produce quotidianamente ^{18}F FDG sa che la realtà è ben diversa.

Perché il processo vada a buon fine, sia in termini di quantità prodotta che di qualità della preparazione, è necessario tenere sotto controllo numerosi parametri e intervenire molto frequentemente con piccoli lavori di manutenzione.

Analizziamo ora “step by step” le fasi della produzione di ^{18}F FDG ponendo l'attenzione sui passaggi più critici ai fini della riproducibilità del processo e della qualità del prodotto finale.

La preparazione di ^{18}F FDG parte dalla **produzione di Fluoro-18** mediante bombardamento protonico di acqua arricchita con ossigeno-18 ($^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$). La qualità del fluoruro prodotto influenza notevolmente la successiva sintesi radiochimica: una produzione abbondante di fluoruro non implica necessariamente una buona resa di sintesi. Se il fascio di protoni colpisce le pareti del target, a causa per esempio della presenza di bolle dovute alla contaminazione del materiale bombardato con organici o ad un surriscaldamento del target, le pareti possono rilasciare degli ioni che si legano al fluoruro limitandone la sua reattività nella successiva reazione con conseguente diminuzione della resa radiochimica e aumento di fluoruro libero. Le pareti del target colpite dal fascio possono rilasciare del particolato che si deposita lungo le linee e nelle valvole che conducono il fluoruro dal target al laboratorio aumentandone i tempi di trasporto. A lungo andare il particolato depositato può ostruire completamente il passaggio dell'attività. Per evitare questi problemi è necessario mantenere pulite le linee e il target facendo frequenti lavaggi e manutenzioni. Un accorgimento importante è poi quello di filtrare l'acqua arricchita prima di caricarla attraverso dei filtri da 0,2 μm .

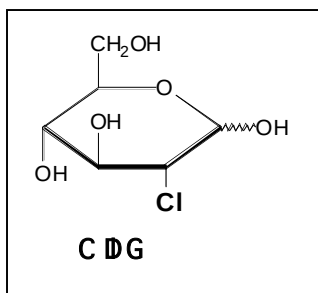
Terminato il bombardamento il ^{18}F fluoruro in acqua viene spinto in cella e inizia la sintesi radiochimica vera e propria che prevede varie fasi, come riportato di seguito.

Intrappolamento ed eluizione del fluoruro:

il materiale proveniente dal target viene fatto passare attraverso una colonna a scambio anionico che trattiene il $^{18}\text{F}^-$ e permette il passaggio dell'acqua che viene così recuperata. Il ^{18}F fluoruro viene poi eluito dalla colonna nel reattore mediante passaggio di una soluzione di $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ contenente TBAHCO_3 o Kriptofix 2.2.2/ K_2CO_3 .

Il **TBA** (DL_{50} nel topo: 10mg/Kg) e il **Kriptofix** (DL_{50} nel ratto: 32mg/kg) hanno un limite di iniettabilità rispettivamente pari a 2,75 mg/V e 2,2 mg/V. Entrambi vengono trattenuti dalle resine di purificazione finale.

Se nell'acqua arricchita o sulla resina della colonna sono presenti ioni Cl^- , questi si comporteranno esattamente come il fluoruro e verranno eluiti nel reattore.



Gli ioni Cl^- competono con il $^{18}\text{F}^-$ per la successiva reazione di sostituzione nucleofila sul precursore portando alla formazione, dopo idrolisi, di cloro-deossi-glucosio (**ClDG**) che essendo analogo di FDG non viene trattenuto dalla colonna di purificazione finale e passa nel prodotto finale.

La tossicità di ClDG non è nota e non sono state segnalate reazioni avverse: si sa che viene metabolizzato più lentamente di FDG e come FDG è eliminato con le urine. La Monografia di FDG prevede un limite di iniettabilità di ClDG di 0,5mg/V dove V è il massimo volume iniettato. L'unico accorgimento per diminuire la formazione di

ClDG è utilizzare acqua arricchita e colonne a scambio anionico con quantità minime di ioni Cl^- dichiarate dal fornitore.

Anidrifcazione del fluoruro:

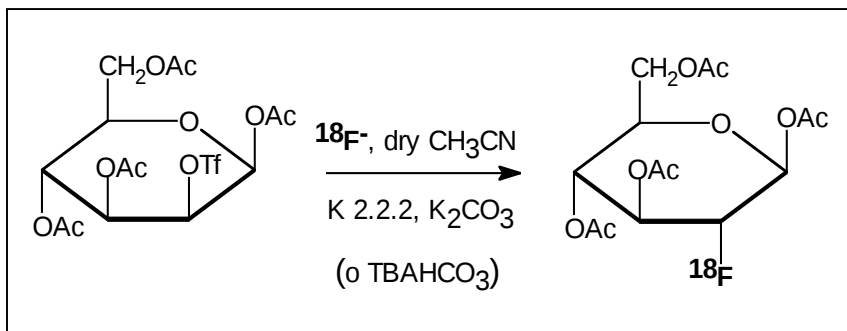
perché il fluoruro sia un buon nucleofilo è necessario rimuovere l'acqua: l'evaporazione di acqua avviene sotto flusso di un gas inerte in quanto è stato osservato che la presenza di ossigeno in questa fase riduce la resa radiochimica di $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$.

Se le evaporazioni non avvengono completamente può rimanere dell'acqua che interferisce con la reattività del fluoruro, mentre se le evaporazioni sono troppo spinte il rischio è che il fluoruro, nel caso si usino reattori in vetro, aderisca alle pareti del recipiente e non partecipi alla successiva reazione determinando così una diminuzione della resa di prodotto finale.

Perché le fasi di evaporazione avvengano in maniera corretta e riproducibile è necessario tenere giornalmente sotto controllo i flussi, la pressione e la temperatura del sistema.

Reazione di sostituzione nucleofila:

la reazione di sostituzione può essere inficiata da diversi fattori quali la qualità e il grado di anidrifcazione del fluoruro, di cui si è già parlato, e la qualità del precursore. La qualità del precursore (1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-O-trifluorometansulfonil-D-mannopiranosio) è garantita dal



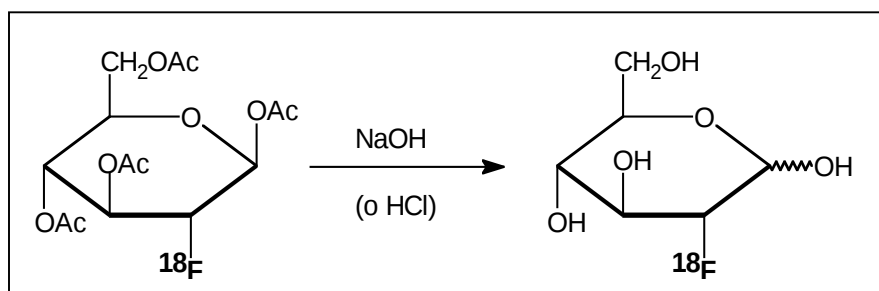
certificato di analisi rilasciato dal produttore ma può essere alterata dalla conservazione non corretta. È buona norma togliere il precursore dal freezer e discioglierlo in acetonitrile poco prima dell'uso per evitarne una possibile parziale decomposizione. Nel caso si ottengano rese di

sintesi inspiegabilmente basse, è utile fare in laboratorio un controllo del grado di purezza del precursore (misurazione del punto di fusione).

In moduli di sintesi dove i kit non sono monouso, per fare in modo che questo step di reazione avvenga con rese elevate è molto importante il grado di pulizia del reattore e delle linee: la presenza di tracce di solventi (etanolo o acetone) lasciati dal precedente lavaggio o la presenza di HCl non rimosso completamente dalla sintesi precedente possono interferire con la reazione.

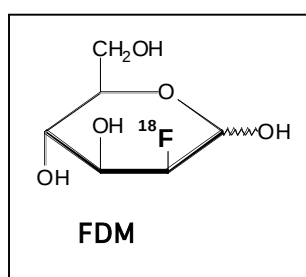
Reazione di idrolisi dei gruppi protettivi:

i gruppi protettivi possono essere rimossi o mediante idrolisi



acida (HCl 1M per 5min a 125°C) o mediante idrolisi basica (NaOH 2 N per 1min a T_{amb}). Quest'ultima procedura è più vantaggiosa in quanto si opera a temperatura ambiente e il tempo necessario per completare la reazione è di 1min. È stato però osservato che

in condizioni basiche e riscaldamento superiore ad 80°C si ha una sensibile epimerizzazione di ^{18}F FDG con formazione di ^{18}F fluoro-deossi-mannosio ^{18}F FDM.



D'altra parte, operando con NaOH 2N e a temperatura ambiente l'idrolisi è completa e la formazione di ^{18}F FDM è tenuta sotto controllo (0,5% dell'attività prodotta)⁽¹⁾.

Il ^{18}F FDM eventualmente presente nella miscela di reazione, essendo un analogo di ^{18}F FDG, passa attraverso la colonna di purificazione finale e finisce nel prodotto finale. Il limite riportato in Monografia di ^{18}F FDM nella soluzione finale è il 10% dell'attività totale. Come per CIDG anche per FDM non è nota la tossicità.

Wienhard⁽²⁾ nel 1991 ha compiuto uno studio comparativo in 13 pazienti con tumore cerebrale iniettando una soluzione di ^{18}F FDM puro e, a distanza di un giorno, una soluzione di ^{18}F FDG puro e ha osservato che FDM segue lo stesso percorso metabolico di FDG: non ha osservato differenze nella captazione ma solo una più lenta fosforilazione all'interno delle cellule rispetto a FDG.

È da notare che dal 1980 al 1985 sono stati eseguiti alcune centinaia di studi PET utilizzando ^{18}F FDG prodotto con il metodo elettrofilico che comportava la presenza nel prodotto finale di un 30% di ^{18}F FDM e non sono state osservate reazioni avverse.

Purificazione finale:

la miscela di reazione viene fatta passare su delle resine di purificazione (a scambio anionico, a scambio cationico, allumina, C18) che trattengono il ^{18}F fluoruro, i prodotti parzialmente acetilati, il kriptofix o il TBA, mentre il ^{18}F FDG viene eluito mediante successivo passaggio di H_2O .

La velocità di flusso attraverso la colonna deve essere settata con molta attenzione: se il passaggio della miscela di reazione avviene troppo velocemente una parte del prodotto può essere perso nel waste; se il passaggio dell'acqua di eluizione è anch'esso troppo veloce non tutto il ^{18}F FDG verrà eluito dalla colonna. Anche i volumi di eluizione devono essere accuratamente settati per evitare, se troppo alti, di coeluire le impurezze trattenute dalle resine o, se troppo bassi, di lasciare del ^{18}F FDG residuo sulla colonna.

Sterilizzazione del prodotto:

se il pH viene mantenuto al di sotto delle 6 unità l'FDG può essere considerato termostabile ed è possibile effettuare la sterilizzazione terminale mediante trattamento in autoclave (121°C x 15min, $\text{pH} < 6$). È molto importante che il pH della soluzione sia uguale o inferiore a 6 perché a pH superiori e a temperature elevate si osserva il fenomeno dell'epimerizzazione da FDG a FDM e anche la liberazione di fluoruro⁽³⁾. In questo caso la sterilizzazione mediante autoclave non è consigliata.

La maggior parte dei Centri PET sterilizza il prodotto mediante passaggio attraverso un filtro sterile da 0,2µm: in questo caso l'allestimento del vial di raccolta finale con gli aghi e i filtri deve essere effettuato sotto flusso laminare.

Un punto critico nel processo di produzione è rappresentato dalla preparazione del modulo: vi sono alcuni moduli in cui tutte le componenti (tubi, valvole, reattore) che entrano in contatto con l'attività vengono sostituite ad ogni sintesi con un nuovo set sterile e apirogeno e i reagenti utilizzati sono tutti di grado farmaceutico in contenitori monouso da inserire direttamente sul modulo. Molti moduli prevedono invece il caricamento dei reagenti mediante siringa e al termine della sintesi una procedura di lavaggio con solventi seguita da fasi di asciugatura per ripristinare le condizioni di sterilità e apirogenicità del modulo. Questo ultimo tipo di moduli richiede una notevole attenzione da parte dell'operatore sia nel misurare precisamente i volumi o le quantità dei reagenti, sia nell'evitare la contaminazione microbica.

Qualsiasi sia il modulo utilizzato, prima di procedere con la sintesi, data la criticità dei parametri di flusso, vuoto, temperatura e della tenuta del sistema, è importante che ogni laboratorio faccia una serie di controlli per verificare che tali parametri rientrino negli intervalli prestabiliti.

Valutare attentamente i risultati della sintesi ed effettuare i controlli di qualità sul [¹⁸F]FDG prodotto è il modo migliore per tenere tutto il processo sotto controllo. Qualsiasi diminuzione nella resa di sintesi, nella purezza chimica o radiochimica o variazioni di pH, anche se ancora rientranti nei limiti di iniettabilità, devono essere indagati in modo da trovarne le cause e porvi rimedio prima di arrivare al punto di dover rigettare la preparazione perché "non conforme".

La maggior parte dei moduli di sintesi registrano durante il corso della sintesi la pressione e la temperatura del reattore e le variazioni della radioattività in esso presente: l'analisi di questi tracciati è di grande aiuto per il radiochimico nell'individuazione delle cause dei vari problemi riscontrati durante la produzione.

Bibliografia

- 1) Meyer G.J. et al. *Appl Radiat Isot*, 51, 37-41, 1999.
- 2) Wienhard K. et al. *J Cereb Blood Flow Metab*, 11(3), 485-491, 1991
- 3) Karwath P. et al. *Appl Radiat Isot*, 62, 577-586, 2005

12 - La preparazione dei radiofarmaci sperimentali per la terapia alla luce della nuova normativa

Marco Chinol, Stefano Papi

Istituto Europeo di Oncologia, Milano

L'evoluzione e lo sviluppo di un nuovo farmaco (e non solo radiofarmaco) passa attraverso diverse fasi temporali, per cui, partendo da migliaia di composti potenzialmente utili, si arriva all'elezione di pochi e quindi di un solo candidato. Il grande sbarramento ora è rappresentato dalle nuove normative GMP che impongono criteri di qualità altamente qualificanti e restrittivi nel passaggio dalla fase preclinica a quella clinica (Fase I, II, III).

Ogni studio clinico, di qualunque fase, deve essere sponsorizzato. Lo sponsor si occupa, fra l'altro, di finanziare lo studio, preparare la documentazione e controllare il corretto svolgimento dello studio. Lo stesso può essere un'industria, un'università o un istituto di ricerca.

È importante sottolineare come un radiofarmaco sia costituito da una molecola vettrice a cui è legato un radioisotopo, responsabile dell'attività diagnostica/terapeutica. Nel processo di produzione, radiomarcatura e controllo di qualità, al fine di garantire e validare la sicurezza e l'efficacia del radiofarmaco da testare, è importante considerare il radiofarmaco come un tutt'uno, e quindi non solo garantire la qualità dei singoli componenti.

Possiamo citare 3 esempi di come alcuni radiofarmaci per terapia sono stati sviluppati:

⁹⁰Y-Zevalin: radiofarmaco sponsorizzato e sviluppato interamente (molecola, marcatura, controlli di qualità, AIC) dall'industria (di cui non tratteremo);

⁹⁰Y-DOTATOC: radiofarmaco il cui trial clinico è sponsorizzato da un istituto di ricerca (IEO) e per il quale è possibile reperire commercialmente i precursori (DOTATOC, ⁹⁰Y);

⁹⁰Y-BiotinaDOTA (ST2210): radiofarmaco il cui trial clinico è sponsorizzato da un'industria farmaceutica, ma la molecola vettrice è il frutto di studi condotti in un istituto di ricerca (IEO). Per l'ulteriore sviluppo e per approdare alle fasi cliniche è necessario comunque il supporto di un'industria.

Il DPR n.439, 21.09.2001, Decreto ISS 26.04.2002 "Accertamento della composizione e innocuità dei farmaci di nuova istituzione prima della sperimentazione clinica sull'uomo" regola nel dettaglio l'iter burocratico da seguire per l'approvazione di un trial clinico con (radio)farmaci di nuova istituzione. Fra l'altro occorre specificare tutti i criteri di sicurezza e di qualità della produzione, i relativi controlli di qualità, i dati e il protocollo clinico, la valutazione rischio-beneficio secondo ICRP 62.

Uno dei fattori determinanti per la sicurezza dei radiofarmaci terapeutici a base di ⁹⁰Y è l'assenza di Sr-90, che avendo una lunga emivita fisica, se presente anche in piccolissime quantità, può causare seri danni al midollo osseo.

All'atto pratico, il radionuclide di partenza viene sempre certificato e garantito dal produttore in tutte le sue caratteristiche chimico-fisiche.

La produzione di ⁹⁰Y avviene industrialmente in una facility GMP certificata che fornisce un radionuclide di grado sufficiente a scopo di ricerca. Un prodotto sterile (cioè di grado farmaceutico) è per ora necessario solo nel caso si desideri ottenere un'autorizzazione al commercio (vedi Zevalin).

Per il DOTATOC, la molecola vettrice fredda viene prodotta, certificata e garantita sterile e apirogena GMP dal produttore, che emette relativo certificato.

Poiché i Radiofarmaci non registrati devono soddisfare ai requisiti di iniettabilità, il loro allestimento (sintesi, radiomarcatura, manipolazione e preparazione dosi) va effettuato in ambienti dedicati e controllati, garantendo la sterilità e la apirogenia del prodotto finito come descritto nel quadro riassuntivo.

Il ruolo del radiochimico/radiofarmacista è fondamentale nel mettere a punto il processo e garantire la qualità del prodotto finito, partendo da materiale prodotto e certificato dall'industria.

Per quanto riguarda l'utilizzo in trials clinici della BiotinaDOTA, viene richiesto che tutti gli step e le procedure, così come gli ambienti, intermedi di reazione e caratteristiche chimico-fisiche siano validati e certificati in grado GMP. Questo lavoro è possibile solo con il supporto di strutture industriali, quindi con la sponsorizzazione di un'industria che si prende carico del lavoro burocratico e di ripercorrere quanto è stato messo a punto su scala di laboratorio per poi arrivare ad un prodotto di grado farmaceutico pronto per essere testato in un trial clinico autorizzato.

Possiamo quindi riassumere i due casi:

- 1) Nel caso di precursori commercialmente disponibili e certificati, l'iter autorizzativo per garantire la composizione e l'innocuità del radiofarmaco di nuova istituzione, prima degli studi clinici, risulta semplificato. Occorre validare e garantire il processo di radiomarcatura, compito che può essere benissimo svolto dal radiochimico/radiofarmacista.
- 2) Nel caso di precursori sviluppati in fase di ricerca di base, oltre a quanto detto sopra occorre garantire anche tutto il processo di produzione e validazione degli stessi precursori, con l'utilizzo di tecnologie e strutture normalmente non disponibili in un Centro di Medicina Nucleare. Pertanto si rende indispensabile il supporto tecnico/scientifico di un'industria.

Si conclude che in futuro, alla luce di una sempre miglior garanzia della qualità anche nell'ambito della produzione di radiofarmaci, una strada percorribile sarà quello di grandi radiofarmacie centralizzate, in cui diverse competenze si integrano e dove si potrà disporre di tutto il necessario know-how (e strumentazione) per la produzione e l'ottimizzazione di radiofarmaci di nuova istituzione.

13 - Indicazioni pratiche delle NBP-MN sulla preparazione dei radiofarmaci non registrati

Raccomandazioni

Claudio Pascali, Anna Bogni

S.C. di Medicina Nucleare, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Milano

La preparazione dei radiofarmaci non registrati, per i quali non esistono dei kit di preparazione commerciali e delle procedure di esecuzione registrate, è stata fino ad oggi garantita dalla professionalità degli operatori del settore spesso costretti a lavorare in ambienti e con strumentazioni non sempre idonee. Molti dei laboratori di radiochimica attualmente presenti nelle strutture ospedaliere, sono stati ricavati da piccole stanze sottratte alla diagnostica e sono stati progettati tenendo conto esclusivamente delle norme di radioprotezione.

Con l'aumentare del numero di preparazioni non registrate e di laboratori dedicati a tali produzioni e nell'attuale ottica dell'assicurazione di qualità, è stato assolutamente necessario stilare delle indicazioni su come e dove operare per garantire la qualità, la sicurezza e l'efficacia dei prodotti preparati. Le NBP-MN (Norme di Buona Preparazione per la Medicina Nucleare) hanno proprio questo obiettivo.

Dalla prossima pubblicazione delle NBP-MN alla loro attuazione vi è un lasso di tempo di 3 anni in cui i laboratori di produzione dovranno riorganizzarsi per adeguarsi ai nuovi parametri.

In alcuni punti le NBP-MN si prestano a varie interpretazioni; inoltre l'applicazione "alla lettera" di alcune di queste norme è praticamente impossibile a meno di cambiamenti strutturali dei locali e di un aumento notevole del personale dedicato alle produzioni giornaliere.

Mediante questo documento ci si propone di fornire una chiave comune di lettura delle NBP-MN che permetta, per quanto possibile, di uniformare le procedure seguite fornendo nel contempo delle chiare indicazioni pratiche sulle modalità di esecuzione in termini di come-dove-quando. Le raccomandazioni che verranno fornite nel corso di questa presentazione e che verranno in parte riprese in maniera più estesa in altre relazioni sono il frutto di una consultazione tra rappresentanti del settore della radiochimica PET chiamati a fornire, sulla base delle richieste avanzate dall'AIMN, la propria opinione. Questa si basa sulla peculiarità dei processi di produzione impiegati, ben differenti da quelli tipici dell'industria farmaceutica tradizionale, sulle limitazioni imposte dall'impiego di materiale radioattivo a breve tempo di emivita e soprattutto sull'esperienza acquisita a livello mondiale dai vari centri PET nel corso degli ultimi 20 anni.

Le indicazioni emerse sono per alcuni aspetti in linea con quanto riportato nelle NBP, limitandosi a tradurre in maniera pratica ciò che queste talvolta esprimono in maniera un po' vaga. In altri casi invece sono in netto contrasto con quanto riportato nelle NBP-MN. In ogni caso, lo sforzo compiuto è stato sempre quello di mantenere la filosofia alla base delle NBP-MN, cioè la salvaguardia della sicurezza del paziente. I possibili disaccordi si limitano unicamente al "come" raggiungere questo risultato.

Per meglio comprendere e avvalorare quanto di seguito verrà esposto si tenga sempre presente che tutta la discussione è basata essenzialmente sul fatto che il processo di produzione deve essere validato mediante un certo numero consecutivo di sintesi e di relativi controlli di qualità che attestino l'effettiva efficacia del sistema nel fornire il prodotto desiderato in condizioni tali da permetterne l'impiego nell'uomo e che, inoltre, eventuali variazioni che potrebbero inficiare la ripetibilità del processo o la qualità del prodotto siano tenute costantemente sotto controllo.

Detto questo, i punti che meritano di essere maggiormente commentati possono così essere evidenziati:

1) Materie prime

Qualora sia disponibile è necessario impiegare materiale di grado farmaceutico. Nel caso non esistano materie prime di grado farmaceutico è possibile usare altro materiale ma deve essere sempre accompagnato da un certificato che ne attesti la purezza e la qualità. In entrambi i casi non occorre provvedere a una verifica dei valori riportati dal produttore a meno che i risultati sperimentali ottenuti dalla preparazione del radiotracciante possano far pensare a una qualche anomalia nella/e materia/e prima/e. È opportuno invece predisporre un controllo sulla modalità di stoccaggio, in particolare per quanto concerne i prodotti da conservare in frigorifero.

2) Personale

Le figure professionali richieste, oltre a quella del Medico Nucleare responsabile generale, sono:

- ✓ un responsabile per la preparazione;
- ✓ un responsabile per i controlli di qualità (QCS);
- ✓ un responsabile per l'assicurazione di qualità (QA).

Secondo le NBP-MN queste figure devono essere tra loro distinte ed indipendenti e il rilascio di ogni singolo lotto di radiotracciante deve essere subordinato alla loro approvazione scritta come specificato per le relative competenze nella relazione n. 1 "Responsabilità generale e specifica nella preparazione dei radiofarmaci".

Questo aspetto è destinato ad avere un notevole impatto sugli attuali organigrammi di molte Medicine Nucleari, in quanto occorre anche considerare i relativi sostituti per queste figure in caso di loro assenza dal Reparto. Molti hanno avanzato la proposta di investire dell'assicurazione della qualità una persona esterna al reparto. Viene però naturale chiedersi quanto ciò abbia senso, considerando che una persona non direttamente coinvolta nella preparazione o nel QC ben difficilmente è in grado di comprendere la validità delle procedure scritte o dei risultati ottenuti.

In tal senso è opportuno menzionare che le cGMP americane permettono ai centri PET con piccole produzioni per uso interno di far svolgere produzione e QC alla stessa persona, purché questa sia dotata di alta e comprovata professionalità. Anche alcuni ispettori europei si sono mostrati di simile opinione nel caso dei centri PET, suggerendo magari di unificare le figure di responsabile QC e QA.

3) Training del personale

Gli operatori devono essere istruiti non solo sulle tecniche di produzione, uso della strumentazione, QC e radioprotezione, ma anche sul corretto modo di operare per garantire l'assenza di contaminazione microbica del preparato. Quest'ultimo punto, in particolare, dovrà essere verificato periodicamente (per es. 1 volta all'anno) mediante "media fill" test.

4) Sterilizzazione del prodotto

Le NBP tradizionali consigliano la sterilizzazione via autoclave per i prodotti termicamente stabili e la filtrazione finale per quelli termicamente labili. Anche considerando il [^{18}F]FDG termicamente stabile (cosa non vera a certi valori di pH) il metodo in autoclave mal si adatta ai tempi di emivita degli isotopi PET e infatti è prassi comune a livello mondiale eseguire questa operazione impiegando una filtrazione attraverso filtri sterili monouso da 0.2 μm , indipendentemente dalla stabilità termica del preparato.

Il controllo dell'integrità di tali filtri prima e dopo l'uso mediante test del punto di bolla, imposto dalle anche dalle NBP-MN per autorizzare il rilascio del radiotracciante, presenta 3 grossi punti negativi:

- a) il controllo prima dell'uso rischia di compromettere la sterilità del filtro;
- b) il controllo dopo l'uso comporta una non indifferente esposizione dosimetrica all'operatore;

c) vengono ulteriormente allungati i tempi di rilascio del radiotracciante.

Poiché questi filtri monouso sono garantiti dal produttore, ha più senso a nostro avviso effettuare una verifica “a freddo” su un filtro ogni qualvolta si impieghi un nuovo lotto di filtri.

5) Ambienti

La qualità dell'ambiente di lavoro è un aspetto legato essenzialmente alla garanzia della sterilità e apirogenicità del preparato.

Parlare di laboratori o celle “classificate” è estremamente semplice: ben diverso è invece realizzarli (soprattutto per chi si trova a dover adeguare locali pre-esistenti) e soprattutto mantenerli. Entrambi gli aspetti comportano un notevole onere in termini di costo e di tempo, nonché grosse difficoltà pratiche per chi è poi chiamato a lavorarci.

Considerando che:

- i moduli di sintesi possono essere visti come dei sistemi “chiusi”;
- che il vial sterile e apirogeno destinato alla raccolta del prodotto finale può essere assemblato con gli aghi e filtri sterili di mandata e sfiato in una cappa a flusso laminare e da questa poi successivamente trasferito al modulo per essere connesso alla linea di uscita del prodotto (questo metodo, suggerito dal Prof. G.J. Meyer della Klinik für Nuklearmedizin Medizinische Hochschule di Hannover, ha superato l'esame degli organi ispettivi tedeschi ed è comunemente impiegato nel laboratorio da lui diretto);
- che il processo deve avere superato una fase di validazione (almeno 15 radiosintesi e relativi QC) e che periodicamente (indicativamente 1 volta al mese) verranno ripetuti i tests di apirogenicità e sterilità su un lotto di radiotracciante;
- che l'esperienza comune e pluriennale ha dimostrato che pur operando in condizioni ambientali declassate, per non dire decisamente sporche, si è comunque sempre fornito un prodotto sterile e apirogeno.

Una soluzione logica, valida e relativamente fattibile (dal punto di vista economico e dell'adeguamento delle strutture esistenti), è quella di avere il laboratorio di radiochimica classificato come ambiente di classe D. La classe D infatti non è estremamente difficile da mantenere in quanto la conta particellare e microbica viene eseguita in condizioni “di riposo”, cioè in assenza degli operatori. Per la cella calda installata nel laboratorio e destinata ad ospitare il modulo invece non viene posto nessun vincolo particolare, se non di essere munita di un sistema di ventilazione dotato di filtri HEPA.

Per quanto concerne il locale per il QC di radiofarmaci non registrati, la richiesta esplicita delle NBP-MN è che esso sia separato da quello in cui avviene la produzione.

6) Controlli di qualità e validazione dei processi

Questo è probabilmente uno degli aspetti che ha destato maggiore discussione e preoccupazione all'interno della comunità in quanto in grado di ripercuotersi molto pesantemente sull'attività giornaliera del laboratorio. Come esposto all'inizio, si è cercato di ideare una soluzione pratica e univoca alle indicazioni generali espresse dalle NBP-MN.

In breve, rimandando alla specifica presentazione sui QC per maggiori dettagli, si suggerisce:

- Affinché un nuovo processo di produzione* possa essere impiegato per studi sull'uomo occorre che venga validato mediante almeno 3 sintesi consecutive (e relativi eventuali lavaggi a fine sintesi). Con “validazione” s'intende in questo caso effettuare le sintesi nelle medesime condizioni, ottenere il tracciante nelle quantità attese, e verificare che tutti i QC previsti forniscano risultati nei limiti di accettabilità.

* Con “nuovo processo di produzione” s'intende sia l'impiego di un nuovo modulo di sintesi, sia l'impiego di una nuova procedura di sintesi.

- Una volta validato il sistema, si può iniziare a produrre per la routine clinica. Sulle prime 15-20 sintesi devono essere eseguiti tutti i QCs previsti. Dall'analisi dei risultati su questo gruppo di sintesi (essenzialmente quanto i valori ottenuti sono inferiori ai limiti di accettabilità, quanto risultano riproducibili, quanto tendono a oscillare) ogni singolo centro valuterà come comportarsi nelle successive preparazioni, cioè quali QC andranno fatti prima del rilascio e quali dopo e con quale frequenza. Fanno però eccezione:
 - sterilità e apirogenicità, che devono essere controllate almeno 1 volta al mese;
 - pH e purezza radiochimica, che per traccianti con $T_{1/2} > 20$ min andranno comunque eseguiti sempre e prima del rilascio.
- Se nel corso di una preparazione si verificano o si sospettano delle anomalie (es.: resa radiochimica molto inferiore al normale, malfunzionamento di una componente del modulo, temporanea interruzione del flusso di gas inerte, etc.) occorrerà eseguire tutti i QC.
- Se nel corso dei controlli casuali uno o più risultati dovessero risultare inspiegabilmente al di fuori dei limiti di accettabilità, allora non ci si potrà esimere dall'eseguire quelle specifiche analisi nel corso della successiva sintesi ed il loro risultato sarà vincolante al rilascio del tracciante. Se poi l'anomalia si dovesse ripresentare con una certa frequenza allora occorrerà individuarne le cause, apportare le opportune modifiche e provvedere alla rivalidazione del metodo di sintesi.
- La rivalidazione dell'apparato è anche richiesta ogni qualvolta vengano eseguite grossi cambiamenti all'hardware o al software.

7) Documentazione

Uno degli aspetti chiave di tutti i sistemi di qualità (Farmacopea, cGMP, ISO-9001, etc.) è la creazione di un sistema che garantisca la "tracciabilità" delle operazioni eseguite. Anche se spesso sottovalutato, questo punto genera un notevole carico di lavoro per il laboratorio in quanto comporta tutta una serie di documenti che vanno dalla stesura delle SOPs (Standard Operating Procedures) alla creazione di una modulistica dedicata alle svariate operazioni, dai registri delle manutenzioni e degli interventi al sistema di archiviazione dei dati cartacei, etc.

Il rischio purtroppo reale è di generare una mole impressionante di "carta" difficile da gestire (si pensi solo alla conservazione dei documenti relativi ad ogni singola preparazione, che deve essere di 1 anno per le preparazioni consolidate e 2 anni per quelle cliniche sperimentali). È auspicabile pertanto uno snellimento della parte burocratica-amministrativa, in particolare di quella meno strettamente legata alla preparazione vera e propria del radiotracciante.

8) Conservazione campioni di radiotracciante

Anche questo aspetto delle NBP tradizionali è reputato poco fattibile da un punto di vista pratico in quanto il prelievo di una aliquota di anche solo 1cc della soluzione finale di radiotracciante comporta un notevole carico dosimetrico per l'operatore (non solo per l'operazione del prelievo in sé ma anche per il trasferimento del vial sotto una cappa a flusso laminare, la chiusura e apertura di contenitori schermati, etc.). C'è poi da considerare la sottrazione all'impiego clinico di un quantitativo consistente di attività e il decadimento del batch nel corso dell'intera operazione di prelievo. Per questi motivi questi aspetti non sono stati ripresi nelle NBP-MN.

9) Ripartizione

Il laboratorio di radiochimica ha il compito di produrre il lotto di radiotracciante e di verificarne la qualità. La successiva suddivisione del lotto nelle singole dosi esula dalle competenze del Laboratorio.

14 – Suggerimenti AIMN sull'applicazione delle Norme di Buona Preparazione in Medicina Nucleare

1. RADIOFARMACO PRONTO PER L'USO

È un radiofarmaco che perviene all'utilizzatore in forma di preparazione liquida pronta all'uso, contenuta in un flacone sterile (di frequente multidose). Non necessita di operazioni o manipolazioni successive ad eccezione del frazionamento in siringa da effettuarsi con le dovute cautele necessarie a mantenere sterile il prodotto. La responsabilità del prodotto è totalmente a carico del produttore purché il radiofarmaco sia conservato nel modo previsto ed alla temperatura consigliata, ed utilizzato secondo le specifiche fornite.

Banco di manipolazione:

Poiché questi radiofarmaci sono già pronti per l'uso, non è richiesta alcuna attrezzatura specifica. Ogni manipolazione va effettuata in camera calda seguendo le norme di radioprotezione.

Controlli:

Verifica dell'integrità della confezione e del contenuto (assenza di colorazioni, di particelle in sospensione, e di corpi estranei).

Il prelievo della dose dal flacone deve essere effettuato applicando le precauzioni necessarie a mantenere sterile il contenuto, in particolare, se si utilizza un preparato multidose. Per ciascun prelievo deve essere utilizzata una nuova siringa sterile monouso.

Non è necessario effettuare alcun controllo dei parametri specifici del preparato radiofarmaceutico perché certificati dalla dichiarazione fornita dal produttore. In caso di biodistribuzione anomala, è necessario provvedere ad un controllo cromatografico della purezza radiochimica seguendo le istruzioni del produttore a cui deve, in ogni caso, pervenire la denuncia dell'evento anomalo.

Responsabilità e Operatori:

Poiché non è necessaria alcuna ulteriore operazione di preparazione sul prodotto, la sua gestione può essere delegata dal Responsabile Generale (Medico Nucleare) al Tecnico Sanitario di Radiologia Medica (TSRM).

2. RADIOFARMACO OTTENUTO PER MEZZO DI UN KIT DI PREPARAZIONE

È un radiofarmaco che si ottiene aggiungendo il radionuclide di interesse (ad esempio, il ^{99m}Tc eluito dal generatore di $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$) ad un flacone sterile, che contiene i reagenti chimici (ad esempio, legante, agente riducente, eccipienti), in forma liofilizzata, necessari a far avvenire la reazione chimica che conduce alla formazione della specie radiomarcata finale. Quando il radionuclide utilizzato è il ^{99m}Tc , queste preparazioni rappresentano la principale attività di allestimento di radiofarmaci nella maggior parte delle Medicine Nucleari.

a) Generatore di $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$

Banco di manipolazione:

Non è richiesta alcuna attrezzatura specifica per le operazioni di eluizione che, tuttavia, devono avvenire sempre in camera calda seguendo le norme radioprotezionistiche.

Eluizione:

Deve essere eseguita secondo le istruzioni fornite dal produttore, che garantisce le specifiche dichiarate nell'ambito di un uso corretto del generatore $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$.

Controlli:

- 1 - Verifica del contenuto di ^{99}Mo e di Al nel primo eluato di un nuovo generatore (metodi e limiti descritti nelle istruzioni).
- 2 - Controllo della resa di eluizione (secondo le istruzioni fornite da produttore).

Registrazioni:

I controlli descritti devono essere eseguiti periodicamente e registrati su un apposito registro cartaceo.

b) Kit di preparazione

Banco di manipolazione:

Non è richiesta alcuna attrezzatura specifica per le operazioni di preparazione che, tuttavia, devono avvenire sempre in camera calda, seguendo le norme radioprotezionistiche.

Preparazione:

Deve essere eseguita secondo le istruzioni riportate nel foglietto illustrativo e fornite dal produttore, il quale ne garantisce le caratteristiche specifiche dichiarate qualora non sia apportata alcuna modifica alle procedure descritte.

Dopo la ricostituzione, il flacone (o la siringa) contenente il radiofarmaco va conservato all'interno di una cappa schermata a flusso laminare di classe A, oppure ad una temperatura compresa fra 4 e 8°C. Il radiofarmaco deve essere iniettato entro sei ore dalla sua preparazione. Ogni ulteriore manipolazione eseguita sul flacone finale, che potrebbe compromettere la sterilità del preparato, deve essere condotta all'interno di una cappa schermata a flusso laminare di classe A.

Controlli:

Prima della preparazione:

- Esame visivo da eseguire su ogni flacone per verificare l'integrità del flacone, la presenza del liofilizzato e l'assenza di corpi estranei.

A preparazione avvenuta:

- Esame visivo per verificare l'assenza di colorazioni anomale della soluzione e di particelle in sospensione.
- Determinazione della purezza radiochimica, eseguita seguendo le istruzioni del produttore, condotta sul primo flacone di ogni lotto. Qualora questo primo controllo fornisca un valore inferiore al limite minimo previsto, il controllo va ripetuto una seconda volta. In caso di esito nuovamente negativo, il radiofarmaco non va utilizzato e si procede ad un'altra preparazione utilizzando un altro flacone dello stesso lotto su cui si dovranno effettuare gli stessi controlli. In caso di riconferma di valori di purezza radiochimica anomali, il lotto va scartato e reso al produttore con la dichiarazione della non conformità riscontrata.
- Controllo del valore di attività contenuta in ciascuna siringa prima della somministrazione.

Registrazioni:

I controlli della purezza radiochimica vanno riportati su un apposito registro cartaceo.
I valori di ogni singola dose vanno riportati nella cartella del paziente a cui è stata somministrata

Responsabilità e Operatori:

Poiché sia (a) che (b), sono classificabili come preparazioni semplici, Il Responsabile Generale può delegare le operazioni pratiche al TSRM.

3. RADIOFARMACO ESTEMPORANEO

Viene così definito un radiofarmaco ottenuto attraverso una preparazione complessa di cui è riportata una specifica monografia all'interno della Farmacopea che descrive precisamente le procedure operative ed i controlli da effettuare. Di questo gruppo fanno parte i radiofarmaci contenenti radionuclidi a breve emivita emettitori di positroni, utilizzati nella PET, per i quali è riportata una monografia (vedi Allegato 1), ed i radiofarmaci che si ottengono attraverso la marcatura di materiale autologo proveniente dal paziente (ad esempio, marcature cellulari).

Banco di manipolazione:

1 - Radiofarmaco che può essere sottoposto ad una procedura di sterilizzazione finale (autoclave o filtrazione sterile con filtro da 0,22 micrometri) e, quindi, posto in un flacone sterile:

a - la preparazione e l'allestimento del flacone finale, che comprende eventualmente anche la procedura di sterilizzazione per filtrazione, deve essere eseguito all'interno di una cappa schermata, a flusso laminare di classe A. L'ambiente circostante non richiede una classificazione particolare.

b - se il radiofarmaco viene preparato utilizzando un modulo di sintesi automatico (metodo comunemente usato per la preparazione di radiofarmaci per la PET), che costituisce un sistema chiuso e sterile, la preparazione può essere effettuata collocando il modulo all'interno di una cella per radiochimica schermata. Tuttavia, l'allestimento del flacone finale (compresa l'eventuale filtrazione sterile) ed eventuali manipolazioni finali, che possono alterare la sterilità del preparato (ad esempio, la foratura del tappo del flacone per il prelievo destinato al controllo di qualità), devono essere eseguiti all'interno di una cappa schermata, a flusso laminare di classe A. La pulizia e la sterilizzazione del modulo devono essere effettuate alla fine di ogni ciclo di sintesi. Anche in questo caso l'ambiente circostante non richiede una classificazione particolare.

Il radiofarmaco va iniettato entro sei ore dopo la preparazione.

2 - Radiofarmaco che non può essere sottoposto a sterilizzazione finale:

la preparazione deve essere eseguita in una cella schermata a flusso laminare di classe A ed overlock in classe B utilizzando materie prime e materiali sterili. L'ambiente circostante non richiede una classificazione particolare.

Tutte le preparazioni descritte devono essere eseguite nel rispetto delle norme radioprotezionistiche.

Preparazione:

Deve essere eseguita seguendo le procedure descritte nella relativa monografia. Prima della sua introduzione nella pratica clinica, la procedura di preparazione deve essere convalidata mediante l'esecuzione di tre (3) sintesi di prova identiche e

consecutive al fine di verificare la riproducibilità dei parametri coinvolti nel processo.

Controlli:

Dopo la convalida del processo, nelle prime venti (20) sintesi condotte in modo routinario, devono essere effettuati tutti i controlli previsti dalla monografia (vedi "Preparazioni Farmaceutiche 0125 - Sezione Saggi").

Per le preparazioni successive (che devono essere eseguite mantenendo strettamente inalterate le condizioni di lavoro) occorre effettuare almeno i seguenti controlli prima del rilascio del radiofarmaco (la raccomandazione si applica solo per quei radiofarmaci che contengono radionuclidi con un tempo di emivita > 20 minuti):

- purezza radiochimica
- pH (se previsto nella monografia)

È, tuttavia, necessario effettuare i seguenti controlli con cadenza periodica dopo il rilascio del radiofarmaco su alcuni campioni di preparato:

- purezza chimica
- controllo dei solventi residui
- sterilità
- apirogenicità

La procedura di preparazione del radiofarmaco deve essere verificata ogniqualvolta si apportino delle modifiche sia operative che alle apparecchiature utilizzate nella preparazione.

Registrazioni:

Si devono conservare, per ogni singola produzione, la registrazione di tutti i controlli effettuati e la registrazione dei controlli a cadenza periodica.

Responsabilità e operatori:

Poiché queste preparazioni richiedono l'esecuzione di procedure complesse, esse possono essere affidate dal responsabile generale solo a personale qualificato, in possesso di una laurea quinquennale congruente, di un diploma di specializzazione o di una preparazione specifica. Alcune semplici operazioni pratiche possono essere eseguite, sotto la responsabilità della persona delegata alla produzione, anche da personale tecnico.

4. PREPARAZIONE CELLULARE RADIOMARCATA

Sono preparazioni in cui una componente corpuscolata del sangue (leucociti, granulociti, piastrine o globuli rossi), attraverso una procedura definita e specifica, viene isolata e marcata con un farmaco radioattivo pronto all'uso o ottenuto da un Kit di preparazione. Per l'impiego o la preparazione della componente radioattiva si rimanda ai punti 1 e 2 di questo capitolo. Per l'allestimento della componente cellulare si fa riferimento alle indicazioni della Farmacopea sulle preparazioni sterili.

Le caratteristiche di queste preparazioni le rendono confrontabili a preparazioni estemporanee.

Banco di manipolazione:

Poiché la preparazione cellulare non può essere sottoposta a sterilizzazione finale, deve essere eseguita in una cella schermata a flusso laminare di classe A ed overlock in classe B utilizzando materiali sterili monouso. L'ambiente circostante non richiede una classificazione particolare.

Tutte le preparazioni devono essere eseguite nel rispetto delle norme radioprotezionistiche.

Preparazione:

Per alcune di queste preparazioni le procedure sono descritte dal produttore del radiofarmaco, registrato allo scopo, e pertanto a queste bisogna fare riferimento. Qualora la procedura adottata fosse modificata, è necessario descrivere la nuova procedura e validarla con almeno tre (3) preparazioni di prova.

Controlli:

I controlli effettuabili sulla preparazione variano in rapporto alla componente cellulare marcata, per cui è problematico descrivere genericamente dei test; si rimanda a lavori specifici per le diverse marcature.

A posteriori e con cadenza periodica vanno effettuati la ricerca di pirogeni e, qualora possibile, il controllo di sterilità.

Registrazioni:

I controlli devono essere registrati. Inoltre tutte le materie prime impiegate devono essere certificate dal fornitore. In assenza di tale certificazione, le materie prime devono essere analizzate e corredate dal certificato di analisi fornito dall'utilizzatore o da un eventuale laboratorio esterno.

Responsabilità e operatori:

Poiché queste preparazioni richiedono l'esecuzione di procedure complesse e non comuni, esse possono essere affidate dal responsabile generale solo a personale altamente qualificato, in possesso di una laurea quinquennale congruente, di un diploma di specializzazione o di una preparazione specifica. Alcune semplici operazioni pratiche possono essere eseguite, sotto la responsabilità della persona delegata alla produzione, anche da personale tecnico.

5. RADIOFARMACO SPERIMENTALE

Viene così definito un radiofarmaco ottenuto attraverso una procedura di cui non è riportata in Farmacopea alcuna monografia che ne definisca precisamente le modalità di preparazione ed i controlli da effettuare. In questa categoria, sono compresi molti radiofarmaci utilizzati nella PET ed i nuovi radiofarmaci impiegati nella diagnostica o nella terapia che sono in fase di valutazione clinica e per i quali, generalmente, esistono solamente dati riportati nella letteratura scientifica. Ad essa appartengono anche i radiofarmaci registrati, ma che sono impiegati al di fuori delle norme e delle procedure specifiche fornite dal produttore.

Banco di manipolazione:

1 - Radiofarmaco che può essere sottoposto ad una procedura di sterilizzazione finale (autoclave o filtrazione sterile con filtro da 0,22 micrometri) e, quindi, posto in un flacone sterile:

a - la preparazione e l'allestimento del flacone finale, che comprende eventualmente anche la procedura di sterilizzazione per filtrazione, devono essere eseguiti all'interno di una cappa schermata a flusso laminare di

classe A. L'ambiente circostante non richiede una classificazione particolare.

b - se il radiofarmaco viene preparato utilizzando un modulo di sintesi automatico (metodo comunemente usato per la preparazione di radiofarmaci per la PET), che costituisce un sistema chiuso e sterile, la preparazione può essere effettuata collocando il modulo all'interno di una cella per radiochimica schermata. Tuttavia, l'allestimento del flacone finale (compresa l'eventuale filtrazione sterile) ed eventuali manipolazioni finali, che possono alterare la sterilità del preparato (ad esempio, la foratura del tappo del flacone per il prelievo destinato al controllo di qualità), devono essere eseguiti all'interno di una cappa schermata, a flusso laminare di classe A. La pulizia e la sterilizzazione del modulo devono essere effettuate alla fine di ogni ciclo di sintesi. Anche in questo caso l'ambiente circostante non richiede una classificazione particolare.

Il radiofarmaco va iniettato entro sei ore dopo la preparazione.

2 – Radiofarmaco che non può essere sottoposto a sterilizzazione finale: la preparazione deve essere eseguita in una cella schermata a flusso laminare di classe A ed overlock in classe B utilizzando materie prime e materiali sterili. L'ambiente circostante non richiede una classificazione particolare.

Tutte le preparazioni devono essere eseguite nel rispetto delle norme radioprotezionistiche.

Preparazione:

La procedura di preparazione deve essere accuratamente descritta e convalidata mediante l'esecuzione di venti (20) operazioni di sintesi consecutive di prova al fine di verificare la riproducibilità dei parametri coinvolti nel processo. Occorre effettuare tutti i controlli previsti per preparazioni analoghe o assimilabili e dotate di apposita monografia, e quelli ricavabili dai dati riguardanti lo specifico radiofarmaco riportati nella letteratura scientifica esistente. Vanno eseguiti i controlli descritti prima della somministrazione al paziente e dopo il decadimento del radionuclide.

Controlli:

Una volta validato il processo occorre comunque effettuare per ogni preparazione tutti i controlli previsti per preparazioni analoghe od assimilabili e dotate di apposita monografia, e quelli ricavabili dai dati riportati nella letteratura scientifica esistente riguardanti lo specifico radiofarmaco allo studio. Occorre sempre eseguire un controllo sulla qualità e la purezza delle materie prime impiegate nella preparazione oppure richiedere una certificazione della loro qualità se fornite da un produttore.

Registrazioni:

Le operazioni e tutti i controlli devono essere accuratamente descritti e registrati per ogni preparazione. Inoltre tutte le materie prime impiegate devono essere certificate dal fornitore. In assenza di tale certificazione, le materie prime devono essere analizzate e corredate dal certificato di analisi fornito dall' utilizzatore o da un eventuale laboratorio esterno.

Responsabilità e operatori:

Poiché queste preparazioni richiedono l'esecuzione di procedure complesse e non comuni, esse possono essere affidate dal responsabile generale solo a personale altamente qualificato, in possesso di una laurea quinquennale congruente, di un diploma di specializzazione o di una preparazione specifica. Alcune semplici operazioni pratiche possono essere eseguite, sotto la responsabilità della persona delegata alla produzione, anche da personale tecnico.

Allegato 1- Monografie su Radiofarmaci prodotti da Ciclotrone

Acqua (^{15}O) preparazione iniettabile (1582)
Ammoniaca (^{13}N) preparazione iniettabile (1492)
Carbonio monossido (^{15}O) (1607)
Fludeossiglucosio (^{18}F) preparazione iniettabile (1325)
Flumazenil (N - ^{11}C)metile) preparazione iniettabile (1927)
L-Metionina (^{11}C)metile) preparazione iniettabile (1617)
Ossigeno (^{15}O) (1620)
Raclopride (^{11}C)metossi) preparazione iniettabile (1924)
Sodio acetato (^{11}C) preparazione iniettabile (1920)
Sodio fluoruro (^{18}F) preparazione iniettabile (2100)

AVVERTENZA

Il presente Volume è stato redatto e messo a punto a cura di AIMN, che ha raccolto i testi scritti dei Relatori del Corso Nazionale sulle Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci in Medicina Nucleare, svoltosi a Parma dal 3 al 6 giugno 2005.

Il volume raccoglie i contributi di noti esperti che operano da anni in Medicina Nucleare e/o nel Settore dei Radiofarmaci e rappresenta sicuramente un importante testo di riferimento per gli addetti ai lavori. Le raccomandazioni contenute non hanno la pretesa di sostituirsi alle disposizioni della Legge, ovviamente sovrana, ma vogliono essere soltanto dei ragionevoli suggerimenti a fronte di una Normativa che entrerà in vigore nel breve periodo. L'AIMN non può assumersi alcuna responsabilità diretta di quanto riportato, poiché le proposte sono pur sempre delle interpretazioni di un dispositivo legislativo.

AIMN ha la convinzione tuttavia di aver fatto cosa utile nell'aver affrontato un serio problema e nell'aver tentato di trasferire alla pratica giornaliera nel modo più semplice possibile le Norme, tenendo conto delle eterogenee realtà operative del Paese. Quanto meno il testo può servire da base di discussione e di confronto per adeguarsi alla nuova realtà.

LA PUBBLICAZIONE DI QUESTO TESTO È STATA REALIZZATA
CON IL CONTRIBUTO DI GENEROSI SOSTENITORI
A CUI L'AIMN RIVOLGE UN RINGRAZIAMENTO

I LOGHI E LE INDICAZIONI DEGLI SPONSORS
VERRANNO RIPRODOTTI SULLA EDIZIONE CARTACEA
CHE È IN CORSO DI STAMPA

