- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.60 Tue, 15 Jul 2025, 22:01:02

Radiofarmacia e terapia genica

SINTESI E CONTROLLI DI QUALITÀ DEL 11C-FLUMAZENIL: STUDI CLINICO-DIAGNOSTICI DI SISTEMI DI NEUROTRASMISSIONE MEDIANTE PET

C. Minore (1), A. Bartolotta (2)
1. Master di Secondo Livello «Sintesi e Controlli di Qualità dei Radiofarmaci» a.a.2008-2009; 2. Dipartimento Farmacochimico, Tossicologico e Biologico – Università degli Studi - Palermo

Premessa ed obiettivi. Lo studio dei sistemi di neurotrasmissione tramite ligandi marcati con radionuclidi positroni emittenti, come 11C, rappresenta un'area di ricerca in continua espansione. Il 11C-flumazenil è un radiotracciante PET per patologie, quali epilessia, corea di Huntington, distonia, insonnia, che coinvolgono la sfera neurologica alterando il numero di recettori GABA-ergici.

Materiali e Metodi. Nell'ambito dello stage, svolto durante il Master Sintesi e Controlli di Qualità dei Radiofarmaci, presso il Centro di Tomografia ad Emissione di Positroni dell'Istituto Scientifico San Raffaele di Milano è stata effettuata in laboratorio la sintesi ed i relativi controlli di qualità del 11C-flumazenil, uno dei pochi radiofarmaci per i quali esiste la monografia nella Farmacopea Europea, in cui sono indicate le procedure di sintesi ed i controlli di qualità da eseguire prima della somministrazione.

Risultati. Il 11C viene prodotto nel ciclotrone per bombardamento di un target gassoso di 14N2 con protoni; un precursore marcato con 11C è poi adoperato per sintetizzare 11CH3I con il metodo wet–phase o con quello dry–phase. Il 11CH3I viene quindi trasferito nel secondo reattore dove vengono aggiunti il precursore freddo (desmetilflumazenil cloridrato) e la base per liberare il cloridrato (tetrabutilammonioidrossido soluzione acquosa), disciolti in DMF anidra. Dopo due separazioni tramite HPLC il radiofarmaco, disciolto in soluzione fisiologica ed etanolo (in percentuale non tossica e consentita dalla FU), viene fatto passare attraverso un filtro sterilizzante e raccolto in un flacone sterile e apirogeno. I processi di sintesi avvengono in appositi moduli, inseriti in celle schermate, in maniera automatica per ridurre al minimo l'esposizione alle radiazioni del personale e per assicurare la maggiore rapidità e riproducibilità dei risultati. I controlli di qualità consistono nell'identificazione del prodotto finale e nella verifica della presenza di eventuali impurezze mediante HPLC analitica. Sono stati ottenuti valori di attività specifica del tracciante nell'intervallo 1-2.5 Ci/µmol, la purezza radiochimica è sempre risultata maggiore del 97%. Sui campioni decaduti sono stati effettuati inoltre test di sterilità, apirogenicità ed analisi dei solventi residui, che hanno evidenziato la conformità dei preparati ai criteri stabiliti dalle specifiche monografie della Farmacopea Europea.

Conclusioni. La ricerca nel campo della sintesi di nuovi radiofarmaci da utilizzare nella clinica diagnostica delle malattie neurologiche è in continua espansione. Grazie allo sviluppo di molecole marcate, dotate di maggiore specificità, la PET sarà utile per una diagnosi precoce ed appropriata e per l'individuazione di terapie mirate

RUOLO DEL RADIOFARMACISTA NELLE PREPARAZIONI E NEI CONTROLLI DI QUALITÀ DEI TRACCIANTI TECNEZIATI UTILIZZATI IN DIAGNOSTICA

C. Minore
Master di Secondo Livello «Sintesi e Controlli di Qualità dei Radiofarmaci» a.a.2008-2009, Università degli Studi - Palermo

Premessa ed obiettivi. Nella G. U.168 del 21/07/2005 è stato pubblicato il I supplemento alla XI edizione della Farmacopea Ufficiale (FU) relativo alle Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci in Medicina Nucleare (MN), norme che impongono alle strutture di MN figure professionali responsabili dei controlli di qualità (CQ).

Materiali e Metodi. Le preparazioni radiofarmaceutiche devono essere eseguite in un locale idoneo, dotato delle strumentazioni necessarie per effettuare sia le preparazioni che il loro controllo di qualità, seguendo le metodiche riportate nella FU e quelle indicate dal produttore nelle schede tecniche dei kit.

Risultati. Nell'ambito del Master Sintesi e Controlli di Qualità dei Radiofarmaci ho effettuato il tirocinio pratico-formativo, presso il Servizio di MN dell'Azienda Ospedaliera Villa Sofia, per apprendere le procedure di preparazione ed i controlli di qualità relativi ad alcuni radiofarmaci tecneziati comunemente impiegati a scopo diagnostico. I controlli sono stati effettuati seguendo le procedure riportate nelle Linee Guida dell'Associazione Italiana di Medicina Nucleare. In particolare, è stata valutata la Purezza Radiochimica (PRC) dei seguenti traccianti del flusso ematico cardiaco: 99mTc–Tetrofosmina (Myoview®),99mTc–Sestamibi (Cardiolite®). I controlli identificano le specie radiomarcate contenute nella preparazione e ne determinano la quantità. I vari componenti della preparazione sono stati separati tramite TLC (scegliendo opportune fasi stazionarie e mobili), quindi si è tagliata la lastrina in strisce, si è misurata l'attività di ognuna di esse con il calibratore di dose e si è calcolata la PRC (percentuale di radioattività totale dovuta al radionuclide presente nella forma chimica desiderata). Sono accettati solo i preparati la cui PRC

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.60 Tue, 15 Jul 2025, 22:01:02

risulti superiore al 95%, in modo che le impurezze radiochimiche iniettate non possano degradare la qualità dell'immagine né causare reazioni tossiche nel paziente. In tutte le preparazioni analizzate la PRC risultava maggiore del 95% e si manteneva tale fino a quattro ore dalla ricostituzione del kit, indicando così che il radiofarmaco era stabile in quell'intervallo temporale.

Conclusioni. Da quanto esposto si evince che che la figura del Radiofarmacista riveste un importante ruolo nei Servizi di MN: grazie alle conoscenze apprese nel corso di Laurea e alla preparazione pratica-formativa specifica acquisita durante il Master, è in grado di fornire valori aggiunti essenziali. Infatti ha la competenza di apportare modifiche, sia nelle procedure applicative che nell'organizzazione comportamentale del personale, garantendo così i requisiti di qualità e di sicurezza indispensabili nelle preparazioni dei radiofarmaci.

ANALISI MICROBIOLOGICHE DURANTE LA SINTESI AUTOMATICA ED IL FRAZIONAMENTO DI PREPARAZIONI RADIOFARMACEUTICHE ESTEMPORANEE

V. Sirna (1), L. Garaboldi (2), L. Martano (2), S. Papi (2), E. Omodeo Salè (1)

1. Servizio di Farmacia; 2. Divisione di Medicina Nucleare – Istituto Europeo di Oncologia - Milano

Premessa ed obiettivi. Da diverso tempo esistono in commercio sistemi automatici per la sintesi e frazionamento dei radiofarmaci usati in Medicina Nucleare. Le Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci, recentemente introdotte, prevedono la convalida e il monitoraggio periodico dell'allestimento in asepsi che, per la fase di frazionamento del radiofarmaco si può facilmente effettuare mediante Media fill test. Al contrario, per la sintesi con moduli automatizzati non è pensabile eseguire il Media Fill poichè le varie componenti fisse usate per la sintesi entrerebbero in contatto con il terreno di coltura e sarebbero difficilmente decontaminabili. In tali casi si può ricorrere al Bioburden test: esso si basa sulla misura della carica microbica residua al termine della produzione senza l'impiego di filtri sterilizzanti. L'obiettivo del lavoro è monitorare l'asepsi dei radiofarmaci PET [18F]-FDG e [68Ga]-DOTATOC durante la sintesi e il frazionamento, applicando rispettivamente il Bioburden test ed il Media Fill test.

Materiali e Metodi. Le operazioni di convalida sono state eseguite suddividendo il processo in due fasi:

- Simulazione della sintesi del radiofarmaco tramite Bioburden test: per la sintesi di [18F]-FDG e [68Ga]-DOTATOC si utilizzano i moduli automatizzati GE Tracerlab FX-FDG ed Eckert&Ziegler Modular-Lab rispettivamente, entrambi posti in celle schermate in ambiente non classificato. Sono state eseguite 3 sintesi «fredde» utilizzando gli stessi reagenti delle sintesi «calde», con e senza uso del filtro 0.22m terminale su moduli preventivamente lavati.
- Simulazione del frazionamento del radiofarmaco tramite Media fill test: Si usano due flaconi: uno simula la vial madre del radiofarmaco, l'altro la soluzione fisiologica, entrambi contenenti terreno di coltura (TSB). Si preleva 1mL di TSB da ogni flacone e si mimano tutte le fasi (riempimento siringa, conteggio in calibratore, schermatura, trasporto alla sala iniezione).

Infine si simula la dispensazione del radiofarmaco al paziente iniettando il contenuto della siringa in un flacone sterile. Tali operazioni vanno ripetute per tre volte, ottenendo cinque campioni da sottoporre al controllo di sterilità secondo FUI.

Risultati. Tutti i campioni ottenuti, sia dal Bioburden che dal Media fill test sono risultati sterili.

Conclusioni. I moduli testati possono essere considerati «sistemi chiusi» poichè le sintesi fredde senza uso del filtro hanno dato esito negativo. Riteniamo tuttavia indispensabile l'uso del filtro sterilizzante a garanzia del prodotto rilasciato. La sintesi e il successivo lavaggio si sono dimostrati microbiologicamente sicuri, così come tutte le fasi del processo di frazionamento.

STUDIO PRELIMINARE SULLA REALIZZAZIONE DI UNA RADIOFARMACIA PRESSO L'AZIENDA A.O. S. G. MOSCATI

G. Valentino (1), N. Mazzeo (1), G. Bruni (2), L. Giannelli (1)

1. U.O.C. Farmacia, A.O. S. G. Moscati - Avellino; 2. Farmacia Interna, Casa di Cura Gruppo Malzoni - Avellino

Premessa ed obiettivi. Con il crescente incremento delle tecniche di diagnostica per immagini è aumentata sempre più l'importanza di una corretta gestione dei radio farmaci, dapprima relegata esclusivamente al reparto di Medicina Nucleare, ed oggi invece sempre più incentrata nel reparto di Farmacia ospedaliera. È divenuto un obbiettivo fondamentale da parte del nostro reparto utilizzare le vigenti normative europee ed italiane a nostra disposizione per creare una radio farmacia con personale che abbia competenze specialistiche in radiochimica adatte alla produzione e al controllo e sicurezza nel lavoro in ambienti ad alta concentrazione di radiazioni ionizzanti.

Materiali e Metodi. Il decreto legislativo 219 del 24/04/05 sulla scorta della direttiva europea 2001/83/CE, disciplina tutti gli aspetti normativi relativi alle GCP, all'utilizzo e alla gestione dei radio farmaci imponendo un attento controllo al fine di garantire qualità, sicurezza ed efficacia per ottenere un processo efficiente, riproducibile e privo di interferenze. La messa appunto di questa normativa ci ha permesso di affiancare al personale tecnico specializzato, già operante nel reparto di medicina nucleare, un radio farmacista in possesso di tutte le conoscenze necessarie per poter operare in condizioni controllate con sorgenti radioattive non sigillate, responsabile dall'assicurazione e del controllo di qualità e capace di dirigere in collaborazione con il responsabile medico del reparto tutte le fasi di preparazione e utilizzazione.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.60 Tue, 15 Jul 2025, 22:01:02

Risultati. l'assicurazione di qualità promossa da questa gestione sperimentale, ha certificato una maggiore qualità finale del radio farmaco prima dall'impiego clinico. Il risultato è stato ottenuto attraverso una verifica accurata nelle procedure di manipolazione, una rispondenza dei controlli di qualità e sicurezza, una maggiore attenzione sui protocolli operativi, sulla strumentazione in uso ed un migliore monitoraggio del risultato. Ma soprattutto la presenza del radio farmacista in loco ha permesso di ottenere una raccolta consistente di sospette segnalazioni avverse da radio farmaci, mai registrate in precedenza, ed individuare nuove ed eventuali informazioni relative al radio farmaco.

Conclusioni. Dalla presenza di questa figura professionale durante le fasi di preparazione si è ottenuto un miglioramento nella capacita di gestione del radio farmaco, una migliore applicazione delle GCP con una riduzione dei rischi legati alla manipolazione del materiale radioattivo e una ottimizzazione nella programmazione degli acquisti e conseguente riduzione dei costi di gestione del reparto. Questi risultati hanno portato all'inizio di un progetto che vede la futura realizzazione di una radio farmacia.

IL FARMACISTA DI REPARTO IN MEDICINA NUCLEARE: IL SUO RUOLO NELL'APPLICAZIONE DELLE NORME DI BUONA PREPARAZIONE DEI RADIOFARMACI

L. Sereni, C. Ghersi, M. Sità
Medicina Nucleare, Az. Ospedaliera Universitaria S. Martino - Genova

Premessa ed obiettivi. Il 30 giugno 2010 sono entrate in vigore le Norme di Buona Preparazione in Medicina Nucleare, che forniscono le indicazioni di preparazione dei radiofarmaci in modo che ne siano garantite la qualità, la sicurezza e l'efficacia. Scopo del nostro lavoro è quello di descrivere l'esperienza del nostro centro che ha iniziato da alcuni mesi il processo di adeguamento della medicina nucleare tradizionale dove avviene la sintesi dei radiofarmaci Spect.

Materiali e Metodi. Il lavoro dei radiofarmacisti è iniziato con la raccolta e il confronto di tutta la documentazione necessaria (foglietti illustrativi, schede tecniche, monografie di Farmacopea, comunicazioni delle ditte) alla stesura di procedure interne per la preparazione e il controllo dei radiofarmaci allestiti in reparto. Finita la fase preparatoria, più teorica, si è formato un gruppo di lavoro per coinvolgere tutte le figure del reparto:

- il medico nucleare, responsabile finale del rilascio dei radiofarmaci;
- i radiofarmacisti responsabili dell'allestimento e dei controlli di qualità;
- il biologo, responsabile dell'assicurazione qualità;
- la fisica sanitaria, responsabile della radioprotezionistica;
- un amministrativo, dedicato allo sviluppo di un software per la registrazione dei dati e la gestione della documentazione;
- il coordinatore tecnico, per gli aspetti più pratici e organizzativi.

È seguita poi una fase pratica per la verifica sul campo delle procedure e la formazione del personale tecnico.

Risultati. Ci sono procedure condivise per l'allestimento e i controlli di tutti i farmaci allestiti e per l'impiego e la manutenzione delle apparecchiature impiegate. Il nuovo software in access permette di tracciare il farmaco dal suo arrivo in reparto alla cartella clinica (con lotto, scadenza, operatori coinvolti, risultati dei controlli eseguiti...) attraverso cinque aree distinte:

- prenotazione dell'esame;
- registrazione dei farmaci nel magazzino;
- eluizione del generatore o allestimento del farmaco;
- controlli di qualità su generatori e farmaci;
- rilascio del farmaco e associazione al paziente.

Conclusioni. La nuova normativa ha causato nel nostro reparto una rivoluzione metodologica, l'approccio alle preparazioni è mutato profondamente: si è passati dal concetto di tracciante a quello di farmaco. I tempi necessari per il normale svolgimento delle attività sono notevolmente cambiati, ma le nuove norme hanno favorito il lavoro di equipe e il coordinamento di tutte le figure professionali che operano nel reparto. Sono state individuate nuove responsabilità e tutto il personale è stato sensibilizzato a lavorare in qualità, documentando il proprio operato e vedendolo sistematicamente controllato.

PREPARAZIONE DEI RADIOFARMACI 11C-METIONINA E 11C-COLINA MEDIANTE MODULO AUTOMATIZZATO PER LA SINTESI RADIOCHIMICA CON CASSETTA MONOUSO

M. Riondato (1), C. Ghersi (1), C. Augeri (1), C. Bagnara (2), M. Mattiello (3), G. Sambuceti (4)
1. U.O. Radiofarmacia, A.O. U. San Martino - Genova; 2. U.O. Fisica Sanitaria, A.O. U. San Martino - Genova; 3. Service, Eckert Ziegler - Berlin; 4. Medicina Nucleare, A.O. U. San Martino - Genova

Premessa ed obiettivi. La PET (Tomografia ad Emissione di Positroni) è una tecnica diagnostica per immagini che permette di evidenziare modificazioni metaboliche a carico del corpo umano, derivanti da diverse situazioni patologiche (come ad esempio tumori). Le immagini ottenute riflettono la distribuzione dei radiofarmaci nei vari tessuti dell'organismo e permettono al Medico Nucleare di accertare la presenza, valutare l'estensione e studiarne l'evoluzione della patologia. I radiofarmaci-PET sono preparati estemporanei e devono ottemperare le Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci in Medicina Nucleare. Il 18F-FDG è il tracciante di elezione in PET, presente in Farmacopea e impiegato nella diagnosi dei tumori solidi, ma inappropriato in specifiche situazioni patologiche per le quali composti marcati con il carbonio-11 garantiscono informazioni diagnostiche più accurate. La metionina marcata con 11C è un radiofarmaco positrone emittente, riportato in Farmacopea, che consente di studiare il metabolismo proteico. È impiegato nel sospetto di recidiva di tumori del SNC in alternativa a 18F-FDG. La colina marcata con 11C è un radiofarmaco attualmente impiegato in

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.60 Tue, 15 Jul 2025, 22:01:02

sperimentazione clinica, ma in fase avanzata nel processo di inserimento in Farmacopea. La colina è un precursore metabolico dei fosfolipidi di membrana ed il suo corrispettivo marcato è ampiamente utilizzato per lo studio della neoplasia prostatica a lenta crescita.

Materiali e Metodi. Recentemente presso la radiofarmacia dell'A.O.U. San Martino è stato installato un nuovo sistema modulare automatizzato e versatile (Modular-Lab PharmTracer, Eckert & Ziegler Eurotope, Berlin). La produzione di traccianti contenenti 11C è basato sulla chimica in fase liquida, a partire da 11CO2 come materiale radioattivo di partenza ottenuta mediante ciclotrone 11 MeV (Eclipse, Siemens).

Risultati. Dopo la fase di start-up i traccianti 11C-metionina e 11C-colina sono stati ripetutamente prodotti. La sintesi e purificazione è avvenuta in circa 18 min, con rese riproducibili di circa il 25% (11C-metionina) e del 32% (11C-colina) non corretta per il decadimento. I radiofarmaci sono stati ottenuti con elevata resa radiochimica (>98%) e nel rispetto dei controlli di qualità previsti dalla Farmacopea per i composti iniettabili.

Conclusioni. Il metodo di produzione in tempi brevi e con alta riproducibilità è si è rivelato adatto per sintesi ripetute di radiofarmaci del carbonio-11 (caratterizzati da breve tempo di emivita di 20 min). L'utilizzo di cassette monouso per la sintesi è inoltre di facile applicazione da parte dell'operatore, riducendo i tempi di allestimento della sintesi e garantendo la minima contaminazione chimica o biologica del processo produttivo. A breve le indagini diagnostiche PET nell'ospedale potranno essere implementate con nuovi radiofarmaci non-18F-FDG.

Regole e strumenti di sistema e di indirizzo

BINOMIO CLINICO-FARMACISTA: MIGLIORAMENTO DELL'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA E GESTIONE OTTIMIZZATA DEL FARMACO NELL'UNITÀ OPERATIVA DI CARDIOLOGIA-UTIC DEL P.O. DI CROTONE

M. G. Dattolo (1,5) , A. Pirozzi (2) , A. Squillacioti (1) , A. Meo (1) , M. Guido (1) , M. Elia (2) , D. Paolino (3,6) , M. Fresta (4,6), C. Celia (1,4)

1. U.O. Farmacia Interna. Presidio Ospedaliero «S. Giovanni di Dio» - Crotone (KR); 2. U.O. Cardiologia-UTIC. Presidio Ospedaliero «S. Giovanni di Dio» - Crotone; 3. Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica. Università «Magna Græcia» di Catanzaro - Germaneto – Catanzaro; 4. Dipartimento di Scienze Farmacobiologiche. Università «Magna Græcia» di Catanzaro - Germaneto – Catanzaro; 5. Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Facoltà di Farmacia, Università Federico II – Napoli; 6. Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Facoltà di Farmacia, Università «Magna Græcia» di Catanzaro - Roccelletta di Borgia (CZ)

Premessa ed obiettivi. In un periodo di notevoli ristrettezze finanziarie, in cui la Regione Calabria ha previsto piani di intervento per il contenimento della spesa farmaceutica ospedaliera, di fronte alla crescente richiesta di una sanità di qualità da parte dei cittadini, l'approccio multidisciplinare al paziente ed al farmaco può garantire un impiego ottimale delle risorse disponibili. In seguito ad un accordo tra l'Unità operativa di cardiologia-UTIC e la Farmacia Interna dell'Ospedale S. Giovanni di Dio di Crotone, è stato intrapreso un progetto di cooperazione tra medico e farmacista volto ad assicurare appropriatezza prescrittiva e corretto governo clinico del farmaco.

Materiali e Metodi. La realizzazione del nostro progetto ha avuto luogo attraverso le seguenti fasi:

- interazione del farmacista (stagista) con il team medico-infermieristico del reparto di cardiologia-UTIC (analisi della scheda unica di terapia ed approfondimento sui farmaci prescritti);
- redazione di un Prontuario Terapeutico di Reparto (PTR) corredato di indicazioni, controindicazioni ed interazioni di rilevanza clinica;
- allestimento di un Armadio Farmaceutico di Reparto organizzato in funzione dei consumi farmaceutici mensili per ridurre le scorte di reparto;
- realizzazione di un corso di aggiornamento su interazioni tra farmaci, rivolto ai medici, e di un seminario su conservazione, preparazione, somministrazione e smaltimento dei farmaci, diretto al personale infermieristico.

Risultati. Attraverso gli interventi effettuati, abbiamo cercato di mettere a disposizione del medico uno strumento economico e di facile consultazione (PTR) per una pratica prescrittiva più razionale e sicura. Ci siamo posti, inoltre, l'obiettivo di fornire al clinico elementi fondamentali per prevenire, riconoscere e segnalare le interazioni avverse da farmaci, contribuendo, così, al conseguimento della certificazione di qualità ISO 9001, ottenuta dall'unità Operativa di Cardiologia-UTIC del Presidio Ospedaliero crotonese nel 2010, a garanzia di efficienza, efficacia e centralità del paziente all'interno del processo di assistenza e cura. Infine, nell'ottica di un più adeguato utilizzo delle risorse relative alla spesa farmaceutica, abbiamo offerto al personale sanitario i mezzi per una migliore gestione del farmaco, ottimizzando, in tal modo, la rotazione delle scorte sia in reparto che a livello di magazzino farmaceutico.

Conclusioni. Questa esperienza «pilota» di integrazione multidisciplinare ha permesso di rafforzare il rapporto di collaborazione professionale tra le diverse figure sanitarie, favorendo pratiche terapeutiche esenti da rischi. Pertanto, si auspica che tale iniziativa possa essere estesa a tutte le Unità Operative del nostro Ospedale allo scopo di portare verso standard elevati le prestazioni clinico-assistenziali, senza ulteriori aggravi di spesa per l'Azienda Ospedaliera.