

Stesura di un manuale per il controllo di qualità dei radiofarmaci tecneziati

Ielizza Desideri, Stefania Ciuti

UO Farmaceutica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

I radiofarmaci, in quanto medicinali, devono rispondere a requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia. Poiché devono essere preparati immediatamente prima dell'uso clinico occorre, come per ogni preparazione, che la qualità, presupposto di sicurezza ed efficacia, sia garantita dall'attuazione di controlli che assicurino un prodotto finale conforme a specifiche predeterminate.

Il controllo di qualità deve quindi essere eseguito secondo le istruzioni del produttore (presenti nel foglietto illustrativo per tutte le specialità con AIC), o della Farmacopea Ufficiale o di idonee procedure convalidate e approvate dal responsabile del controllo di qualità.

Il controllo e la misura della radioattività della dose prima della somministrazione, che sono obbligatori, non assicurano da soli la protezione del paziente da ogni tipo di esposizione indebita al rischio radiologico.

La normativa italiana, a differenza di alcuni Paesi europei ed extra-europei, non prevede ancora l'obbligo del radiofarmacista (come specialista), ma esistono già alcune realtà in Italia in cui è avviata una collaborazione attiva tra il servizio di medicina nucleare e la farmacia ospedaliera per la gestione di questi farmaci. Le modalità di collaborazione sono varie e possono riguardare la consulenza o la messa a punto di procedure, come l'attività diretta di preparazione da parte del farmacista in quelle strutture in cui sono presenti apparecchiature per la produzione *in situ* di precursori per la produzione di radiofarmaci.

Il "Controllo di Qualità dei Radiofarmaci Tecneziati" (disponibile in formato pdf sul sito: www.eupharma.org/at_scien/radioindex.htm) rappresenta un esempio di collaborazione tra diverse unità operative (Medicina Nucleare, Fisica Sanitaria, Farmacia) nella gestione dei radiofarmaci.

Lo scopo con cui è stato redatto il manuale è quello di avere a disposizione uno strumento di lavoro di facile consultazione e di riferimento nell'attuazione del controllo di qualità dei radiofarmaci tecneziati in medicina nucleare.

Come già detto le informazioni relative al controllo di qualità sono reperibili sul foglietto illustrativo (o nella Farmacopea Ufficiale), ma non sempre i foglietti sono di agevole consultazione. La densità delle informazioni riportate è notevole e spesso i caratteri sono molto piccoli a causa degli spazi ridotti.

Per rispondere alle esigenze degli operatori della medicina nucleare ci si è posti le domande:

- che cosa è necessario sapere (nella pratica quotidiana)?
- come veicolare l'informazione?

Per rispondere a tali quesiti, si è pensato di elaborare una "scheda-farmaco" (Figura 1) che riportasse tutte le informazioni ritenute indispensabili, organizzate in campi definiti. Una "scheda-farmaco" in cui la grafica sia finalizzata alla facile consultazione, caratterizzando i campi e le sezioni.

2 TITOLO / RADIOISOTOPO		99mTc TETROFOSMINA	
Specialità medicinale: MYOVUE®		Produttore: Amersham-Sorin	
Forma farmaceutica: Kit radiofarmaceutico			
Anagrafica prodotto: Codice Interno D1302NR101028 Codice Produttore N. 16615VIL		Farmacopea Europea IV Ed: No	
Indicazioni: Studio della perfusione miocardica nei casi di infarto o ischemia.			
Conservazione/Stoccaggio: Conservare a 2 – 8 °C al riparo dalla luce.			
Preparazione: Utilizzando una siringa da 10 ml aggiungere ad un flacone una soluzione di pertecnato contenente da 4 a 8 ml e fino ad un massimo di 30 mCi/ml di attività, diluendo se necessario con soluzione fisiologica. Agitare in maniera tale da avere una completa dissoluzione. Lasciare a riposo a temperatura ambiente per 15 minuti.			
Modalità di conservazione del prodotto ricostituito: Conservare a 2 – 8 °C.			
Validità: Somministrare entro 12 ore dalla marcatura			
Controlli di Qualità:			
1) Assenza di particolato: Verificare l'assenza di particelle estranee nel flacone prima della somministrazione.			
2) Purezza Radiochimica:			
ITLC (Produttore)		Grafico atteso:	
Fase stazionaria	ITLC-SG		
Fase mobile	acetone e diclorometano (35:65 v/v)		
Rf ^{99m} TcO ₂	0		
Rf ^{99m} Tc tetrofosmina	0,5		
Rf ^{99m} TcO ₄ ⁻	1	Criterio di accettazione minimo per il rilascio: PUREZZA RADIOCHIMICA = 90%	
Frequenza CQ:			
1) Assenza di particolato: Su ogni preparazione.			
2) Purezza Radiochimica: Ad ogni variazione di lotto ed almeno una volta al mese.			
Riferimenti/Alternative CQ:			
Note:			

Figura 1. Sezioni della scheda farmaco.

Poiché esistevano (in medicina nucleare) disponibilità di ambienti e apparecchiature, è stato ritenuto utile dedicare tempo, prima della stesura, a un lavoro di verifica dei metodi analitici reperiti, così da adottare, per quanto possibile, il metodo o le condizioni analitiche più semplici o più favorevoli alla realtà operativa. In questo modo si è realizzata l'ottimizzazione (e la standardizzazione) del metodo scelto per effettuare il controllo.

Entrando nel dettaglio della "scheda-farmaco", sono graficamente individuabili tre sezioni. La prima sezione è principalmente dedicata alla *identificazione* del radiofarmaco. Sono presenti il nome della specialità, il nome del radiofarmaco che si forma dopo la reazione di marcatura, la codifica del produttore, la codifica aziendale per la richiesta alla farmacia, la presenza o meno della monografia nella farmacopea europea (Ph. Eu. V ed.), le indicazioni d'uso, le modalità di conservazione della specialità. Vi è poi un campo dedicato alle istruzioni per la preparazione del radiofarmaco. Le istruzioni sono state redatte con attenzione alla chiarezza, semplificando quando possibile (e comunque sempre in conformità alle istruzioni del produttore), per agevolare il lavoro degli operatori.

La seconda sezione è dedicata al *metodo analitico*. Il primo campo però riporta la modalità di conservazione del farmaco dopo la reazione di marcatura e la validità nel tempo della preparazione. L'evidenza grafica data a questo campo sottolinea l'importanza della conservazione e del limite temporale di utilizzo per la sicurezza del paziente. Ecco perché si è ritenuto utile unire, nella seconda sezione, le informazioni sul metodo analitico e le modalità di conservazione della preparazione.

Il campo relativo al metodo analitico riporta i controlli di qualità da eseguire (la sterilità e l'apirogenia devono essere assicurate dalla tecnica asettica con cui vengono preparati i farmaci iniettabili, oltre che dalla verifica della correttezza di tale tecnica). Per il controllo della purezza radiochimica è impiegata la cromatografia su strato sottile. Le tecniche di misura della radioattività dipendono dalla disponibilità delle apparecchiature; comunque sono stati riportati i *Relative front* (la distanza

tra il punto di deposito e di arrivo del composto normalizzati a 1) del radiofarmaco e delle eventuali impurezze radiochimiche. È stata riportata anche una rappresentazione grafica della purezza radiochimica ottenuta da un'analisi spettrofotometrica, perché nel caso in cui si impieghi un radiocromatografo-scanner, si può così confrontare il grafico ottenuto con il grafico atteso. Quando non è disponibile un radiocromatografo-scanner, la radioattività delle diverse parti della lastrina cromatografica sarà misurata e sarà verificato che la percentuale di radioattività dovuta al farmaco sia uguale o superiore al limite di accettazione.

Il metodo cromatografico è oggetto del capitolo n. 2 del manuale. Ogni metodo descritto riporta la fonte, che può essere: il produttore, la Ph. Eu. V ed., la FU XI ed.

Nella terza sezione sono presenti i campi per la frequenza e le condizioni per l'esecuzione dei controlli di qualità, per le alternative analitiche, per le note. Quest'ultimo campo è stato previsto perché la "scheda-farmaco" vuole essere uno strumento dinamico di un processo di assicurazione della qualità, che si basa sull'osservazione e sulla pratica quotidiana. La frequenza con cui si eseguono i saggi di purezza radiochimica è dipendente dalle condizioni operative, dall'attività della medicina nucleare. Il farmacista responsabile del rilascio quando scrive la procedura dovrà tener conto di tutte le variabili presenti, e sotto la sua responsabilità impostare un piano per la gestione della qualità farmaceutica. Il produttore richiede sempre l'esecuzione dei saggi perché ovviamente non può assumersi la responsabilità di terzi, essendo ineludibile la protezione del paziente da ogni esposizione indebita.

A completamento del manuale, è stato ritenuto utile aggiungere una panoramica della legislazione in vigore (capitolo n. 1) e una breve sintesi di alcune linee-guida di Paesi europei ed extra-europei (capitolo n. 4) per avere la possibilità di confrontare esperienze e soluzioni diverse a comuni problematiche. Nell'ultimo capitolo sono riportate alcune tabelle: sulle caratteristiche fisiche di alcuni radionuclidi, sui decadimenti, sulla conversione delle unità di misura.