

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO di MEDICINA - DIMED

**CORSO DI LAUREA TRIENNALE IN "TECNICHE DI RADIOLOGIA MEDICA,
PER IMMAGINI E RADIOTERAPIA"**

Sede di Padova

Presidente: Prof. Roberto Stramare

Tesi di Laurea:

**APPLICAZIONE DEL QUALITY BY DESIGN (QBD) RIGUARDO IL
NUOVO RADIOFARMACO MAG3 ROTOP**

Relatore: Dott. Paolo Turco

Correlatore e Guida Tecnica: Dott.ssa Silvia Zampieri

Laureando: Alessia Giannuzzi

Anno Accademico 2021-2022

INDICE

1. INTRODUZIONE	pag. 1
1.1 La qualità in ambito radiofarmaceutico	pag. 1
1.2 Le Procedure Operative Standard (POS)	pag. 2
1.3 Responsabilità	pag. 3
1.4 Controlli di qualità dei radiofarmaci in “kit”	pag. 4
2. SCOPO	pag. 6
3. MATERIALI E METODI	pag. 7
3.1 Il TSRM nel laboratorio di radiofarmacia	pag. 7
3.1.1 Vestizione	pag. 7
3.1.2 Controllo di apparecchiature e materiali	pag. 8
3.1.3. MAG3 Rotop	pag. 9
3.1.4 Istruzioni per la radiomarcatura	pag. 10
3.2 Il TSRM nel laboratorio dei controlli di qualità	pag. 12
3.2.1 Vestizione	pag. 12
3.2.2 Cromatografia TLC	pag. 12
3.2.3 Verifica della Purezza Radiochimica	pag. 13
3.2.4 Materiali	pag. 13
3.2.5 Verifica pH	pag. 16
3.2.6 Metodi cromatografici	pag. 17
3.3 Registri	pag. 22
4. PROCEDURE OPERATIVE	pag. 23
5. DISCUSSIONE DATI	pag. 35
6. CONCLUSIONI	pag. 40
7. BIBLIOGRAFIA	pag. 41

1.INTRODUZIONE

1.1 LA QUALITA' IN AMBITO RADIOFARMACEUTICO

Al giorno d'oggi la qualità in ambito radiofarmaceutico è un argomento molto dibattuto in un moderno laboratorio di Medicina Nucleare, che non può prescindere dal confrontarsi con questo tema.

Chi eroga prestazioni con radiofarmaci deve sottostare a diversi stimoli normativi i quali prevedono l'obbligo di dotarsi di un Quality by Design (QbD) per il controllo di qualità [1] [2] [3].

Il concetto di Quality by Design (QbD) è definito dalla International Conference on Harmonisation (ICH Q8) come “un approccio sistematico allo sviluppo, che inizia con obiettivi predefiniti ed enfatizza la conoscenza del prodotto e del processo, nonché del suo controllo, fondato su basi scientifiche e sulla gestione del rischio finalizzata alla qualità del prodotto”. Questo vuol dire che l'obiettivo principale della qualità radiofarmaceutica è quello di garantire sia la sicurezza della marcatura al fine di una corretta effettuazione dell'indagine diagnostica, sia della realizzazione della diagnosi clinica, inseguendo allo stesso tempo il massimo vantaggio per il paziente [1] [4] [5].

Spesso la mancanza di comprensione e analisi di tutto il processo medico nucleare, che dirige le figure professionali coinvolte all'interno del laboratorio di Medicina Nucleare per il completamento dell'indagine radiologica, a partire dalla preparazione del composto radiofarmaceutico, è la causa e anche il principale ostacolo per l'implementazione del QbD [2].

Molte volte il personale coinvolto ha in effetti maggior premura del prodotto finale senza badare maggiormente alla comprensione scientifica dell'intero processo.

Si ritengono dunque necessarie guide più tangibili per l'implementazione di un percorso di qualità, procedure operative che riguardino e analizzino in maniera critica i singoli passaggi e le singole fasi del processo di preparazione di un radiofarmaco [4].

1.2 LE PROCEDURE OPERATIVE STANDARD (POS)

Le Procedure Operative Standard (POS) sono la base del lavoro di qualsiasi sistema di qualità. Le POS raccolgono una serie di istruzioni operative che guidano le figure tecniche nel processo di preparazione del radiofarmaco e a seguire del controllo di qualità, ponendo attenzione anche alla gestione della documentazione, alla formazione e informazione del personale [1] [3] [6].

Viene a questo proposito individuato un nucleo minimo di procedure e moduli che permette di ottenere una mole di informazioni sufficientemente completa ma prendendo in considerazione le limitate disponibilità logistiche e di figure professionali caratteristiche di molte realtà ospedaliere [4] [6] [7].

Le POS possono essere classificate in 3 grandi categorie, a seconda della loro funzione operativa:

➤ *POS di Assicurazione Qualità (QA):*

Non si riferiscono specificatamente ad una preparazione radiofarmaceutica ma assicurano da un punto di vista generico la qualità di una serie di operazioni che accompagnano le fasi della preparazione e dei controlli di qualità, oltre a stabilire norme per la gestione della documentazione cartacea e informatica, del personale, dei rapporti con i fornitori di materie prime e/o di servizi, ecc.

➤ *POS di Produzione:*

Contengono le informazioni operative elencate qui di seguito:

- ✓ Preparazione di uno specifico radiofarmaco
- ✓ Costituzione del prodotto finale all'utilizzo
- ✓ Manutenzione e calibrazione delle apparecchiature impiegate
- ✓ Pulizia dell'ambiente di lavoro e dei materiali occorrenti
- ✓ Accettazione e conservazione delle materie prime (reagenti, kit, solventi, ecc.).

➤ *POS di Controllo Qualità (CQ):*

Descrivono i punti operativi coinvolti nel processo di controllo di qualità di una specifica preparazione radiofarmaceutica, nei suoi diversi aspetti.

Le Procedure Operative, data la loro finalità, devono avere una struttura chiara, immediata e ben precisa:

- Titolo

- Destinatari
- Scopo
- Campo di applicazione
- Definizioni
- Responsabilità
- Istruzioni Operative
- Registrazione e Archiviazione
- Documenti di riferimento.

Le POS essenziali per un laboratorio di radiofarmacia

È fondamentale guidare le figure tecniche ad effettuare la preparazione dei radiofarmaci all'interno del laboratorio di radiofarmacia, dove sono richieste manipolazioni rapide e semplici per le quali è sufficiente disporre di idonea superficie di lavoro schermata.

Le istruzioni operative sufficienti e necessarie per la gestione e lavoro in un laboratorio di radiofarmacia sono le seguenti:

- Accettazione Generatori e compilazione registro
- Accettazione kit e compilazione registro
- Utilizzo/controllo del generatore di ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$
- Controllo qualità dell'eluato
- Preparazione del radiofarmaco
- Preparazione dosi iniettabili
- Controllo qualità del radiofarmaco [6]

1.3 RESPONSABILITA'

Le norme di buona preparazione dei radiofarmaci adottate per la medicina nucleare (1 Luglio 2011) hanno lo scopo di definire le responsabilità, i requisiti strutturali, le competenze, la documentazione, le operazioni di preparazione ed i controlli di qualità necessari a garantire qualità e sicurezza dei radiofarmaci preparati nella struttura ospedaliera [7].

La struttura di Medicina Nucleare deve avvalersi per lo svolgimento della propria funzione, dell'integrazione delle diverse figure professionali in essa operanti e del

personale necessario allo svolgimento delle funzioni, avendo la salute dell'utente come obiettivo comune. [1] [8]

La validità della procedura viene verificata inizialmente e periodicamente dal Responsabile Generale della U.O.C della Medicina Nucleare di Padova al fianco del Responsabile dell'Assicurazione della Qualità. Queste figure sono poi accompagnate dal tecnico di radiologia medica responsabile delle operazioni di preparazione e dei controlli di qualità del radiofarmaco e dal Responsabile del controllo di qualità [3] [8] [9] [10].

1.4 CONTROLLI DI QUALITÀ DEI RADIOFARMACI IN “KIT”

Come previsto dalla farmacopea, vi sono una serie di controlli da eseguire prima dell'utilizzo diagnostico di un radiofarmaco, per dimostrarne qualità, sicurezza, purezza radiochimica e radionuclidica ed efficacia. Questi possono essere suddivisi in due categorie principali: controlli chimico-fisici e controlli biologici.

I controlli chimico-fisici prevedono:

1. Verifica dell'assenza di particolato.
2. Verifica colore, torbidità, forma ecc...
3. Calcolo della radioattività.
4. Calcolo purezza radiochimica.
5. Calcolo purezza radionuclidica.
6. Assenza di alluminio nell'eluato da generatori di ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$.
7. Assenza di residui dei solventi di reazione.
8. Verifica del range dimensionale.
9. Determinazione del valore di pH.

Nei controlli biologici rientrano invece:

1. Assenza di contaminazione biologica (sterilità).
2. Assenza di pirogeni.
3. Vitalità cellulare.

Spesso è necessario condurre tutti questi controlli per valutare al meglio l'impiego di una preparazione radiofarmaceutica, ma in alcuni casi è possibile effettuarne solo alcuni, bisogna infatti seguire sempre le indicazioni delle schede tecniche di ogni radiofarmaco.

La farmacopea stabilisce che tutte le preparazioni iniettabili debbano essere sterili, per garantire questo requisito bisogna lavorare quanto più possibile in condizioni di asepticità e asepsi. Nei casi più semplici, quando il radiofarmaco arriva già pronto all'uso, la sterilità è assicurata dal produttore stesso e dal corretto metodo di somministrazione. Se il radiofarmaco viene preparato immediatamente prima dell'uso (radiofarmaci ottenuti mediante kit), la tecnica e le condizioni operative devono garantirne la stabilità [9].

Tutte le operazioni necessarie per la preparazione di un radiofarmaco devono essere eseguite in una cella di manipolazione per radiofarmaci in classe A con cappa a flusso laminare e filtri Hepa [11].

I controlli biologici per la verifica della tecnica in asepsi vengono condotti a posteriori, dato il bisogno di impiegare quanto prima possibile i radiofarmaci per scopo diagnostico, mentre i controlli chimico-fisici per la valutazione della sterilità del preparato, poco prima dell'uso e i più frequenti sono: verifica dell'assenza del particolato, verifica della purezza chimica (rapporto percentuale tra la massa della molecola nella forma dichiarata e la massa totale, fatta eccezione per solventi ed eccipienti), della purezza radionuclidica (rapporto tra la radioattività del radionuclide considerato e la radioattività totale, espresso come percentuale) e di purezza radiochimica (rapporto percentuale tra la radioattività del nuclide nella forma chimica dichiarata e la radioattività totale del medesimo radionuclide presente nel radiofarmaco) [9].

2 SCOPO

Lo scopo di questa tesi è quello di scrivere le procedure operative fruibili da tutto il personale responsabile nella UO (Unità Operativa) sulle operazioni di marcatura e di controllo di qualità del nuovo radiofarmaco da kit MAG3 Rotop (Tecnezio ^{99m}Tc) impiegato per l'esecuzione di studi scintigrafici renali dinamici.

Una volta fornite tutte le informazioni chiare e lineari il personale tecnico potrà proseguire alla valutazione accurata della qualità e della sicurezza dello stesso al fine di effettuare esami diagnostici appropriati senza dimenticare allo stesso tempo di porre il paziente in una situazione di minima irradiazione.

3.MATERIALI E METODI

Per poter redigere le procedure operative sulla marcatura e controllo di qualità del radiofarmaco MAG3 ROTOP sono state seguite tutte le fasi lavorative.

3.1 IL TSRM NEL LABORATORIO DI RADIOFARMACIA

Il Tecnico Sanitario di Radiologia Medica che lavora all'interno dell'unità di Medicina Nucleare, svolge l'attività a lui competente all'interno del laboratorio di radiofarmacia:

- ♣ Gestisce in collaborazione con il Medico Nucleare, la ricezione e l'accettazione delle sorgenti radioattive, kit radiofarmaceutici e soluzioni già pronte all'uso;
- ♣ Verifica la corretta manutenzione dei locali, il corretto funzionamento delle apparecchiature che consentono manipolazione, misurazione e controllo delle sorgenti radioattive;
- ♣ Provvede alla preparazione dei radiofarmaci. Il TSRM da profilo professionale (Legge 25 del 31/1/93) e Ordinamento didattico (D.M. 24/7/96) Tabella A e Tabella B è abilitato alla costituzione dei radiofarmaci, nello specifico di "preparazioni semplici". Le preparazioni semplici sono tutte le preparazioni ottenute mediante generatori e kit registrati oltre che soluzioni già pronte per l'uso;
- ♣ Annota le singole operazioni negli appositi moduli/registri;
- ♣ Mantiene una buona gestione dell'ambiente di radiofarmacia;
- ♣ Gestisce in collaborazione con lo specialista in fisica medica le attività necessarie alla valutazione dosimetrica;
- ♣ Provvede ai controlli di qualità dei radiofarmaci all'interno del laboratorio controlli di qualità e dei macchinari impiegati a tale scopo [4] [8] [12].

3.1.1 VESTIZIONE

Il TSRM prima di accedere nel laboratorio di radiofarmacia, deve prendere particolari accortezze per evitare una qualsiasi contaminazione microbiologica e particellare,

considerando che l'intera procedura di preparazione del radiofarmaco deve essere condotta in asepsi [10].

Il TSRM:

- Deve indossare abbigliamento idoneo e sterile;
- Deve lavare accuratamente le mani;
- Deve indossare una cuffia monouso sterile raccogliendo tutta la capigliatura all'interno;
- Deve indossare un camice monouso;
- Deve indossare un paio di guanti monouso in nitrile al di sopra dei polsini del camice in modo da essere quanto più coperto possibile;
- Deve utilizzare dei calzari al di sopra di calzature idonee;
- Deve utilizzare una mascherina monouso per prevenire la contaminazione da ingestione o inalazione [10].

3.1.2 CONTROLLO DI APPARECCHIATURE E MATERIALI

Il tecnico in turno la mattina nel laboratorio di radiofarmacia deve provvedere alla eluizione del generatore di ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e valutare il buon funzionamento della cappa.

Prima di procedere con la preparazione del radiofarmaco, il TSRM deve cercare di avere solo il materiale indispensabile sul piano di lavoro, disinfettato con alcool al 70%, e di pulire con acqua sterile e disinfettare la superficie di lavoro interna alla cappa, quindi accertarsi che sia tutto idoneo all'uso (Figura 1) [12].



Figura 1: Cappa per preparazioni radiofarmaceutiche.

3.1.3 MAG3 ROTOP

Il radiofarmaco Technescan MAG3 Rotop è largamente utilizzato in campo diagnostico per esaminare alterazioni nefrologiche e urologiche. Viene iniettato per via e.v. ed è eliminato dal sangue per il 90% tramite secrezione tubulare (soprattutto nel tubulo contorto prossimale), mentre il restante 10% viene filtrato dal glomerulo [13] [14].

Una scintigrafia renale dinamica con Technescan MAG3 Rotop consente di calcolare il valore della clearance, che esprime la velocità di estrazione tubulare e il flusso plasmatico renale per ogni singolo rene.

Il principio attivo è mercaptoacetiltriglicina (mertiatide, 0,2mg) contenuto in un flaconcino.

È importante conservare il kit del radiofarmaco MAG3 Rotop ad una temperatura compresa tra 2°C e 8°C, come indicato sull'apposita etichetta, e nella confezione originale al fine di proteggerlo dalla luce [13].

3.1.4 ISTRUZIONI PER LA RADIOMARCATURA

Il kit MAG3 ROTOP consiste di 2 flaconcini diversi, 5 di ogni tipo in una scatola:

- Il flaconcino (1) contiene 0,2 mg di principio attivo mertiatide in polvere. Questo flaconcino presenta il tappo in gomma sterile rosso;
- Il flaconcino (2) contiene 2,5 mL di soluzione tampone fosfato. Questo flaconcino presenta il tappo in gomma sterile bianco.

Si deve effettuare la marcatura con una concentrazione radioattiva di eluato compresa tra 320 e 4000 MBq, in modo da rendere la massima efficacia del radiofarmaco, mentre si preleva un volume massimo corrispondente a 8 mL per effettuare la marcatura (Figura 2-3) [13] [15].



Figura 2: Flaoncini impiegati per la marcatura del MAG3 Rotop.

In basso il flaconcino (1) contenente principio attivo mercaptoacetiltri... con tappo in gomma rosso.

In alto il flaconcino (2) contenente soluzione di tampone fosfato con tappo in gomma bianco.

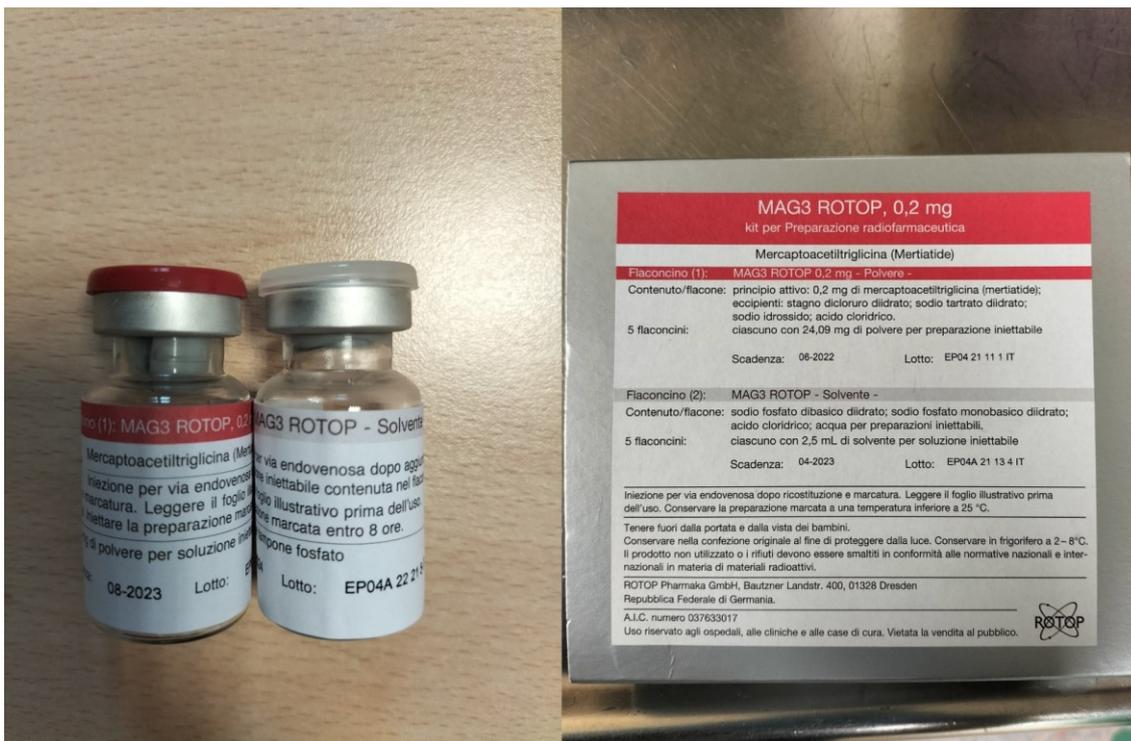


Figura 3: Kit di preparazione Mag3 Rotop.

Per la preparazione:

- Si posiziona il flaconcino (1) dentro un contenitore schermato di piombo.
- Si utilizza un disinfettante apposito per pulire il setto di gomma e lasciarlo asciugare.
- Si preleva un volume di 8 mL di soluzione di sodio pertechnetato (^{99m}Tc) e lo si inietta nel flaconcino (1), mediante una siringa sterile da 10cc.
- Si aspira un pari quantitativo di aria dal flaconcino, per compensare la pressione.
- Si agita delicatamente il flaconcino per assicurare la completa dissoluzione della polvere.
- Dopo un tempo di reazione di 15 minuti, si iniettano 2 ml di soluzione tampone dal flaconcino (2) nel flaconcino (1), utilizzando un'altra siringa, quindi sterile.
- Si estrae quindi, con la stessa siringa, un pari volume di aria dal flaconcino, per compensare la pressione.
- Si agita delicatamente per dissolvere in maniera omogenea la soluzione tampone all'interno del contenuto del flaconcino (1).

È importante registrare l'ora di marcatura nell'apposito registro delle preparazioni radiofarmaceutiche presente nel laboratorio di radiofarmacia perché bisogna considerare che il radiofarmaco ottenuto una volta marcato rimane stabile fino ad 8 ore a temperatura ambiente [13] [14].

3.2 IL TSRM NEL LABORATORIO DEI CONTROLLI DI QUALITÀ

3.2.1 VESTIZIONE

Così come per il tecnico del laboratorio di radiofarmacia, anche il tecnico incaricato dei controlli di qualità deve indossare i dispositivi di protezione individuale messi a disposizione dalla struttura di Medicina Nucleare di Padova, ovvero guanti in nitrile, camice, mascherina monouso, calzari e cuffia. È importante inoltre prima di iniziare la procedura e di indossare i guanti, lavarsi bene le mani. Il TSRM deve stare attento a lavorare quanto più possibile sotto il sistema della cella di manipolazione.

3.2.2 CROMATOGRAFIA TLC

La tecnica alla base dei controlli di qualità radiofarmaceutica per farmaci da kit è la cromatografia su strato sottile (TLC Thin Layer Chromatography).

La TLC si basa sul principio della cromatografia classica, in cui i componenti di una miscela vengono separati in base alle diverse affinità per una fase stazionaria fissa e una fase mobile liquida. Prevede infatti l'utilizzo di una fase stazionaria (materiale adsorbente) e di una fase mobile (solvente o miscela di solventi) che permette di separare i componenti della soluzione da studiare.

La fase stazionaria è un solido in polvere immobilizzato sotto forma di strato sottile, su una superficie, generalmente piana, lungo la quale viene fatta scorrere la fase mobile (per capillarità o modalità ascendente, per gravità o modalità discendente, per diffusione laterale o modalità orizzontale). Il complesso fase stazionaria-supporto viene comunemente definito "lastrina cromatografica". Nel materiale granulare della fase stazionaria si trovano siti attivi che possono stabilire legami deboli con le molecole della soluzione da analizzare.

Si procede posizionando prima una goccia della soluzione da separare e analizzare sull'estremità inferiore del lato più corto della fase stazionaria. Si immerge lo strato cromatografico in uno strato di fase mobile, scelto in modo opportuno, alto circa 1 cm posto sul fondo di un contenitore. La camera di migrazione viene poi chiusa in modo da mantenere l'ambiente saturo di vapori di solvente.

Il solvente migra lungo lo strato cromatografico, trascinando con sé, con velocità differenti, i singoli componenti della miscela e separandoli.

In genere la corsa del solvente dura circa una decina di minuti, ma questo dipende fortemente dal campione da analizzare [16] [17] [18].

3.2.3 VERIFICA DELLA PUREZZA RADIOCHIMICA

I controlli di qualità relativi al radiofarmaco MAG3 Rotop sono stati condotti utilizzando il metodo cromatografico su strato sottile.

Per valutare la purezza radiochimica vengono eseguite due procedure cromatografiche che utilizzano due diverse fasi mobili per l'estrazione delle impurità e strisce ITLC-SA come fase stazionaria.

Dopo aver valutato la fase mobile 1 e la fase mobile 2 si calcolano le percentuali delle impurezze, rispettivamente di pertecnetato libero (percentuale di ^{99m}Tc libero, non legato al principio attivo del radiofarmaco), e tecnezio colloidale (presenza di interferenze nella soluzione) [9].

Le impurezze vengono evidenziate mediante uso del contatore a pozzetto, largamente utilizzato ai fini dei controlli di qualità dei radiofarmaci nei reparti di Medicina Nucleare.

3.2.4 MATERIALI

CELLE DI MANIPOLAZIONE= ampio sistema che consente l'immagazzinamento e la manipolazione di fonti e farmaci radioattivi. Questa fornisce protezione all'operatore e un ambiente pulito/sterile per la manipolazione, grazie all'utilizzo di tecniche a flusso laminare (Figura 4) [9].



Figura 4: Cella di manipolazione.

CAMERE DI MIGRAZIONE= sistema cilindrico chiuso che favorisce l'ambiente saturo di vapori del solvente (in un ambiente non saturo, l'eluente non salirebbe infatti attraverso la lastre oltre una certa altezza perché si stabilirebbe un equilibrio tra liquido che sale per capillarità ed eluente che evapora), e centimetrato in modo da permettere di valutare la risalita del solvente stesso. Sono in vetro, di dimensioni e formati diversi (11, 15cm,...), munite di coperchi a tenuta. Nella parte superiore è costituita da un gancio funzionale al posizionamento della striscia all'interno della camera di migrazione stessa [19].

SUPPORTO PER PENNETTA PORTA CAPILLARI= tale dispositivo costituisce un supporto per la pennetta porta capillari (nella parte superiore) e la striscia ITLC-SA (alla base). La pennetta è caratterizzata da un piccolo foro all'interno della quale vengono posizionati i capillari. I capillari sono conservati all'interno di un contenitore sterile in numero di 13, con calibro 5 μ l (Figura5).

ELUENTI= all'interno di un kit si trovano 6 flaconi di polipropilene con dentro flaconcini di vetro contenenti la miscela acetato di etile/MEK. Il secondo eluente si tratta di 10ml di acqua per soluzione iniettabile contenuta in una boccetta sterile. Sull'etichetta interposta viene ribadito l'uso intramuscolare e/o endovenoso.

STRISCE= strisce 1x15cm e spessore 1mm di materiale adsorbente, di solito gel di silice (SiO_2)_n. Il composto viene prodotto acidificando una soluzione di silicato di sodio. La sospensione colloidale così ottenuta, lavata ed essiccata, fornisce un solido bianco, granuloso, poroso e amorfo, con granulometria variabile da pochi millimetri a pochi micron, chiamato anche con il nome inglese "silica gel" (Figura 5) [20].



Figura 5: Pennetta porta capillari e strisce.

CALIBRATORE DI DOSE CAPINTEC CRC-35R= dispositivo che contiene piccole camere a ionizzazione all'interno delle quali vi è l'Argon (gas inerte) [9].

Queste consentono di determinare i livelli di attività in siringhe o provette che contengono materiale da somministrare ai pazienti. È maggiormente adatto alla misura di elevati livelli di attività (dunque nel range dei MBq) di emettitori gamma [21].

Le camere a ionizzazione presentano una schermatura a Piombo in ogni direzione, esclusa l'apertura del calibratore, questo stratagemma consente di eliminare o per lo meno ridurre il più possibile gli effetti causati dalla variazione della pressione

atmosferica. In appoggio sul tavolo vi è l'unità display utilizzabile, dove può essere selezionata la misurazione dell'attività in base ai diversi radionuclidi impiegati (Figura 6) [9] [21].



Figura 6: Calibratore di dose e relativo monitor.

3.2.5 VERIFICA PH

Successivamente alla radiomarcatura si dispone di cartine indicatrici di pH per la verifica del pH del prodotto ottenuto. Per procedere bisogna prelevare una piccola quantità di soluzione radiomarcata e depositarla sulla cartina indicatrice.

Il valore di pH deve essere compreso tra 7,1 e 7,5 (Figura 7) [13].

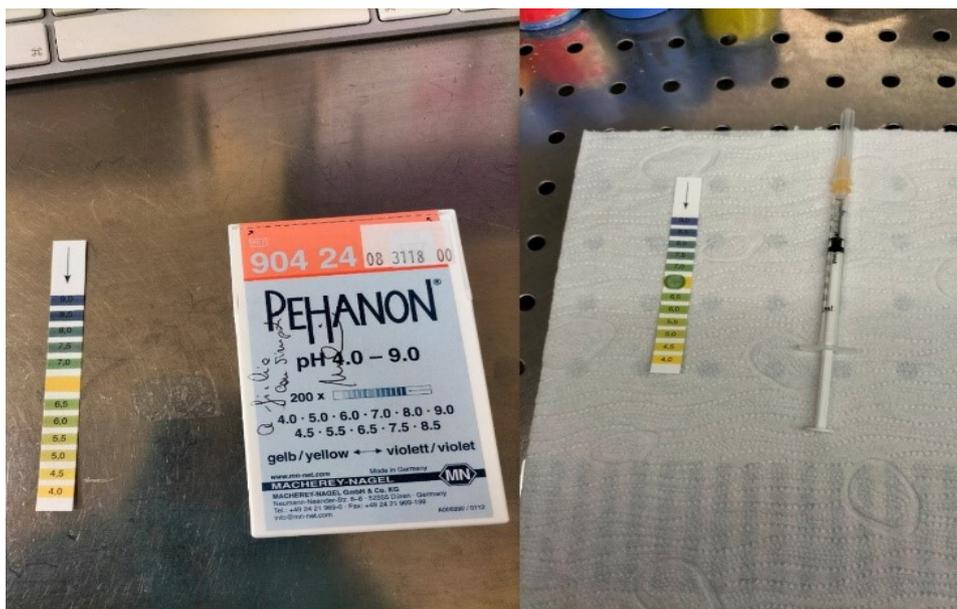


Figura 7: Cartina indicatrice di pH.

3.2.6 METODI CROMATOGRAFICI

CROMATOGRAFIA I

- Preparare metiletilchetone (FASE MOBILE 1) e posizionarlo con boccetta all'interno di una camera di migrazione dalle dimensioni adeguate;
- Estrarre la striscia dal suo involucro e posizionarla dal lato corretto (valutare la presenza di granulosità) sul supporto dove vi è la penna porta capillari;
- Posizionare un capillare all'interno della penna, facendo in modo che tocchi la superficie della striscia sottostante (Figura 8);



Figura 8: Posizionamento capillare in supporto.

- Prelevare mediante pipetta circa 0,05ml di radiofarmaco e rilasciarlo sulla cartuccia;
- Prelevare con cura la striscia dal supporto mediante gancio e posizionarla all'interno della camera di migrazione avendo la certezza che tocchi la soluzione di metiletilchetone;
- Distanza corsa da raggiungere: 6-8cm (Figura 9);

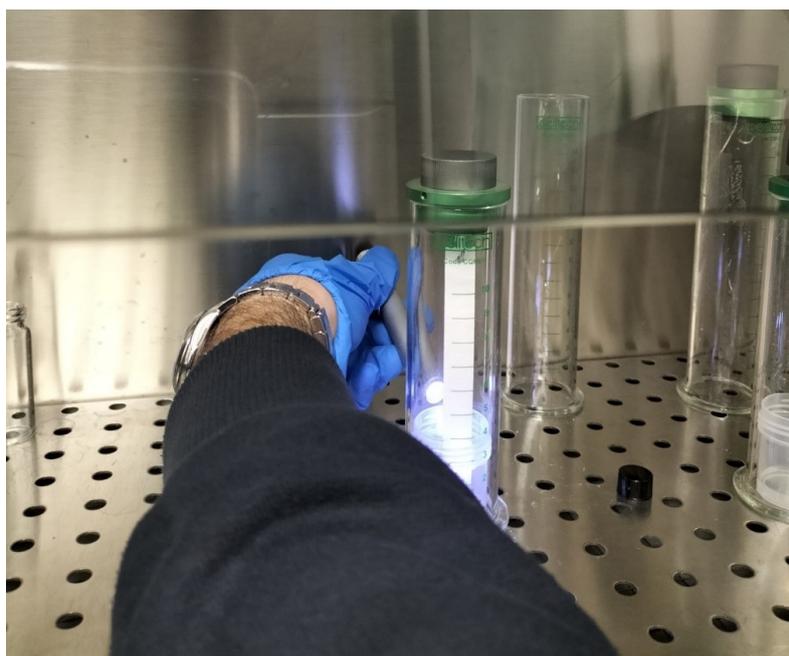


Figura 9: Valutazione della corsa del radiofarmaco.

-Lasciare asciugare qualche minuto prima di iniziare a valutare la percentuale di Purezza Radiochimica;

-VALUTAZIONE= il Tecnezio pertechnetato migra con il fronte del solvente.

-Dopo aver prelevato la striscia, la si pone all'interno del supporto del pozzetto in modo da rilevarne l'attività in MBq;

-Una volta annotato il dato rilevato, prelevare la striscia dal pozzetto e posizionarla su una superficie accuratamente sterile;

-Tagliare la striscia a 5cm di distanza dalla base;

-Prelevare la parte superiore mediante una pinza ed posizionarla nel supporto del pozzetto;

-Annotare la radioattività in MBq;

-Mettere in relazione l'attività della parte superiore con l'attività totale e moltiplicare per 100.

Specifica per il Tecnezio pertechnetato (% impurità A): $\leq 5,0\%$ (Figura 10).

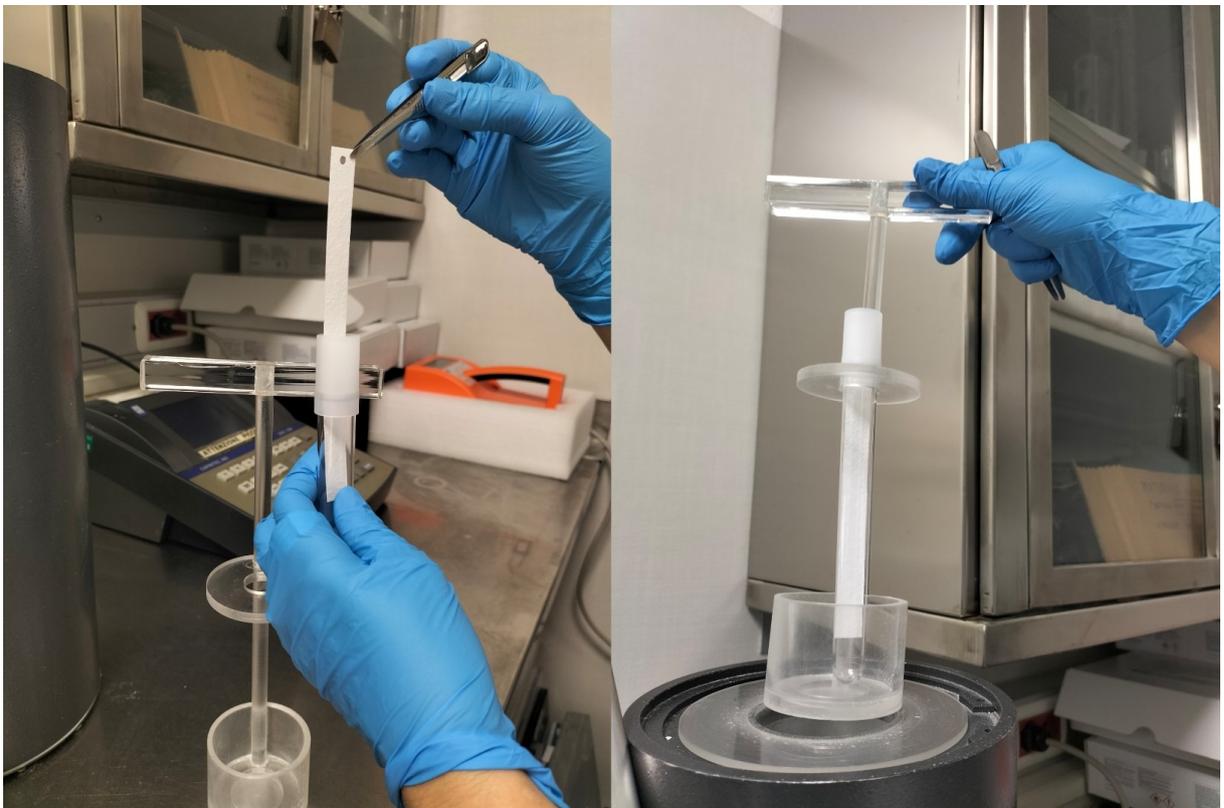


Figura 10: Valutazione radioattività della striscia mediante pozzetto.

CROMATOGRAFIA 2

-Preparare acqua per soluzioni iniettabili (10ml) (FASE MOBILE 2) all'interno di un contenitore sterile adeguato (Figura 11);



Figura 11: Acqua per soluzioni iniettabili.

- Estrarre la striscia dal suo involucro e posizionarla dal lato corretto (valutare la presenza di granulosità) sul supporto dove vi è la pennetta porta capillari;
- Posizionare un capillare all'interno della pennetta, facendo in modo che tocchi la superficie della striscia sottostante;
- Prelevare mediante pennetta circa 0,05ml di radiofarmaco e posizionarlo sulla cartuccia;
- Prelevare con cura la striscia dal supporto mediante gancio e posizionarla all'interno della soluzione di acqua (Figura 12);

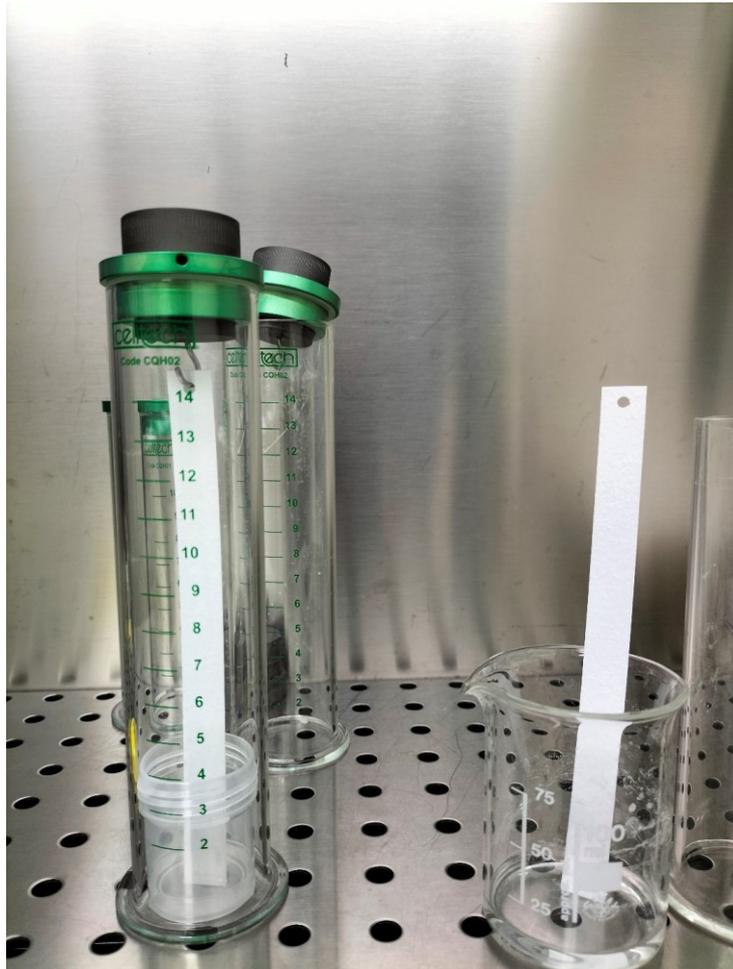


Figura 12: Posizionamento strisce all'interno di camera di migrazione (cromatografia 1) e apposito contenitore centimetrato (cromatografia 2).

-Distanza di corsa da raggiungere: 6-8cm;

-Lasciare asciugare qualche minuto prima di iniziare a valutare la percentuale di Purezza Radiochimica;

VALUTAZIONE= il Tecnezio colloidale rimane al punto di partenza.

-Dopo aver prelevato la striscia, la si pone all'interno del supporto del pozzetto in modo da rilevarne l'attività in MBq;

-Una volta annotato il dato rilevato, prelevare la striscia dal pozzetto e posizionarla su una superficie accuratamente sterile;

-Tagliare la striscia a 1,5cm di distanza dalla base;

-Prelevare la parte inferiore mediante una pinza ed posizionarla nel supporto del pozzetto;

-Annotare la radioattività in MBq;

-Mettere in relazione l'attività della parte inferiore con l'attività totale e moltiplicare per 100.

Specifica per il Tecnezio colloidale (% impurità B): $\leq 2,0\%$ [13] [15].

3.3 REGISTRI

All'interno del laboratorio di radiofarmacia ci sono diversi registri per tracciare tutte le operazioni svolte, da quello dell'eluizione del generatore per l'estrazione della radioattività necessaria per la marcatura a quello dei controlli di qualità effettuati sul radiofarmaco marcato. E' importante durante ogni procedura riportare i dati all'interno degli appositi registri in modo da monitorare tutta la procedura operativa all'interno della Medicina Nucleare e garantire un esame diagnostico accurato e privo di eventuali rischi [1].

Ogni giorno il tecnico in turno deve apportare la propria firma all'interno del registro del laboratorio di radiofarmacia in modo da verificare e accertare l'ingresso e l'uscita.

Dopo la marcatura e i controlli di qualità sul radiofarmaco bisogna invece compilare il registro delle preparazioni radiofarmaceutiche, diviso sostanzialmente in cinque parti:

1. Identificazione del prodotto farmaceutico: inserire il nome commerciale, il principio attivo, il lotto e la scadenza;
2. Ricostituzione: inserire il codice del radiofarmaco (composto dal lotto del generatore, data e ora dell'eluizione, lotto del farmaco e ora della sintesi), l'attività in MBq, il corrispondente volume in ml, il tipo di conservazione (a temperatura ambiente o mantenuto tra 2 e 8°C) e l'ora della scadenza, il tutto accompagnato dalla firma leggibile del preparatore;
3. Controllo di qualità: inserire il codice del controllo di qualità, il valore di riferimento e il risultato riportato dai QC in percentuale;
4. Autorizzazione all'utilizzo: compilabile dal medico nucleare che verifica che il preparato sia idoneo, non idoneo o idoneo con prescrizione;
5. Ripartizione: apporre le etichette con i dati relativi alla dose del radiofarmaco e i dati del paziente accompagnata dalla firma leggibile dell'operatore [22].

4. PROCEDURE OPERATIVE

Dopo aver attentamente studiato la preparazione e il controllo di qualità del radiofarmaco MAG3 Rotop nell'Azienda Ospedaliera di Padova, ho stilato le Procedure Standard Operative (POS) qui di seguito riportate che sono state messe a disposizione di tutto il personale tecnico coinvolto. Tali Procedure Operative hanno lo scopo di identificare per il TSRM un flusso lavorativo chiaro e immediato e di conseguenza efficiente, riportando i vari passaggi da seguire a partire dalla marcatura fino al controllo di qualità del radiofarmaco, a seguito dei quali si potrà poi proseguire con la sua somministrazione.

Unità Operativa di Medicina Nucleare 	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD	
	PREPARAZIONE DEL KIT RADIOFARMACEUTICO MAG3 ROTOP Tecnezio (^{99m}Tc) mercaptoacetiltriglicina (mertiatide)	
	Revisione <i>00</i>	<i>Pagina 1 di 5</i>
Revisione:	00	
Data di entrata in vigore:		

AUTORE

Responsabile Assicurazione Qualità Firma data

VERIFICATO

Responsabile Controllo Qualità Firma data

APPROVATO

Responsabile Generale Firma data

POS/CQ 00	Preparazione del kit radiofarmaceutico MAG3 Rotop	01
-----------	--	----

SOMMARIO

1.SCOPO	3
2.CAMPO DI APPLICAZIONE	3
3.RESPONSABILITA'	3
4.COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA	3
5.CONTROLLO DI QUALITA' KIT	3
6. ESECUZIONE DEI TEST: MODALITA' OPERATIVE	3
7.VALIDITA' DEL PRODOTTO MARCATO	5

POS/CQ 00	Preparazione del kit radiofarmaceutico MAG3 Rotop	02
-----------	--	----

1.SCOPO

La procedura operativa riportata qui di seguito ha lo scopo di descrivere le diverse fasi che richiede la preparazione del radiofarmaco MAG3 Rotop.

2.CAMPO DI APPLICAZIONE

Preparazioni che impiegano il Kit MAG3 ROTOP all'interno del laboratorio di radiofarmacia e del laboratorio dei controlli di qualità della U.O.C. dell'Azienda Ospedaliera di Padova.

3.RESPONSABILITA'

La procedura è accertata inizialmente dal Responsabile Generale della U.O.C. della Medicina Nucleare insieme al Responsabile dell'Assicurazione della Qualità (RAQ). Deve essere verificata periodicamente dalle stesse per monitorare e far sì da rendere più efficiente il processo stesso. L'applicazione della procedura è invece responsabilità degli operatori addetti alla preparazione e controllo di qualità e viene controllata dal Responsabile del Controllo di Qualità (RQC).

4.COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Il kit comprende due flaconcini diversi:

- flaconcino 1 (tappo rosso) contenente 0,2mg di polvere di mercaptoacetiltriglicina (mertiatide);
- flaconcino 2 (tappo bianco) contenente 2,5ml di soluzione tampone fosfato.

5.CONTROLLO DI QUALITA' KIT

Valutare integrità kit e flaconcini mediante ispezione visiva. Se questi non risultano essere integri o le soluzioni presentino disomogeneità non devono essere utilizzati.

6.ESECUZIONE DEI TEST: MODALITA' OPERATIVE

Il contenuto del flaconcino 1 viene marcato con soluzione di Sodio Pertecnetato (^{99m}Tc) a temperatura ambiente.

Dopo 15 min alla reazione di marcatura si aggiunge 2ml di soluzione tampone contenuta nel flaconcino 2.

POS/CQ 00	Preparazione del kit radiofarmaceutico MAG3 Rotop	03
-----------	--	----

Il volume massimo con cui effettuare la marcatura corrisponde a 8 mL e l'eluato deve avere una concentrazione radioattiva compresa tra 320 e 4000 MBq.

Si devono usare solo eluati ottenuti da un generatore che è stato eluito almeno una volta nelle 24 ore precedenti.

Quando la preparazione viene effettuata il lunedì, ricordarsi di effettuare una seconda eluzione del generatore a maggiore attività dopo 1 h dalla prima eluzione: la radioattività estratta corrisponde in genere a circa 2 GBq in 5 mL. Aggiungere al kit la quantità di sodio pertecnetato (^{99m}Tc) attenendosi a quanto riportato al punto precedente.

Ricordarsi che la marcatura del radiofarmaco deve essere eseguita in condizioni di asetticità e asepsi.

Il radiofarmaco viene preparato immediatamente prima dell'uso, secondo le istruzioni riportate di seguito:

1. Posizionare il flaconcino 1 in un idoneo contenitore schermato di piombo;
2. Pulire il setto di gomma con un disinfettante appropriato e lasciare asciugare;
3. Aggiungere la soluzione di sodio pertecnetato (^{99m}Tc) nel flaconcino 1 utilizzando una siringa sterile;
4. Aspirare un pari volume di aria dal flaconcino 1, per ristabilire la pressione;
5. Agitare con cura facendo in modo di ottenere una miscela uniforme. Tutto il contenuto del flaconcino deve essere completamente disciolto;

POS/CQ 00	Preparazione del kit radiofarmaceutico MAG3 Rotop	04
-----------	--	----

6. Dopo 15 minuti, prelevare con un'altra siringa, un volume di 2 mL di soluzione tampone dal flaconcino 2 e iniettarli nel flaconcino 1;
7. Aspirare un pari volume di aria dal flaconcino 1, per ristabilire la pressione;
8. Agitare con cura facendo in modo di ottenere una miscela uniforme;
9. Determinare la radioattività totale e calcolare il volume da iniettare.

7.VALIDITA' DEL PRODOTTO MARCATO

Dopo la radiomarcatura, 8 ore se conservato a una temperatura inferiore a 25°C.

POS/CQ 00	Preparazione del kit radiofarmaceutico MAG3 Rotop	05
-----------	--	----

Unità Operativa di Medicina Nucleare 	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD	
	CONTROLLO DI QUALITA' DEL RADIOFARMACO MAG3 ROTOP Tecnezio (^{99m}Tc) mercaptoacetiltriglicina (mertiatide)	
	Revisione 00	<i>Pagina 1 di 6</i>
Revisione:	00	
Data di entrata in vigore:		

AUTORE

Responsabile Assicurazione Qualità

Firma

data

VERIFICATO

Responsabile Controllo Qualità

Firma

data

APPROVATO

Responsabile Generale

Firma

data

POS/CQ 00	Controllo di qualità MAG3 Rotop	01
-----------	---------------------------------	----

SOMMARIO

1.SCOPO	3
2.CAMPO DI APPLICAZIONE	3
3.RESPONSABILITA'	3
4.CONTROLLO VISIVO E DETERMINAZIONE PH	3
5.MATERIALI E REAGENTI	3
6.CONTROLLO DI QUALITA'	4
7.CALCOLO E RISULTATI DELLA PUREZZA RADIOCHIMICA	5

POS/CQ 00	Controllo di qualità MAG3 Rotop	02
-----------	---------------------------------	----

1.SCOPO

Lo scopo della presente procedura è presentare in modo chiaro le fasi del controllo di qualità e valutazione dei risultati del radiofarmaco MAG3 ROTOP.

2.CAMPO DI APPLICAZIONE

Preparazioni che impiegano il Kit MAG3 ROTOP all'interno della stanza di camera calda e del laboratorio dei controlli di qualità della U.O.C. dell'Azienda Ospedaliera di Padova.

3.RESPONSABILITA'

La procedura è accertata inizialmente dal Responsabile Generale della U.O.C. della Medicina Nucleare insieme al Responsabile dell'Assicurazione della Qualità (RAQ). Deve essere verificata periodicamente dalle stesse per monitorare e far sì da rendere più efficiente il processo stesso. L'applicazione della procedura è invece responsabilità degli operatori addetti alla preparazione e controllo di qualità e viene controllata dal Responsabile del Controllo di Qualità (RQC).

4.CONTROLLO VISIVO E DETERMINAZIONE pH

Prima dell'uso verificare aspetto e colore della soluzione mediante ispezione visiva. In condizioni normali si presenta limpida o leggermente opalescente e incolore.

Passare alla determinazione del pH, quindi prelevare una piccola quantità di radiofarmaco e depositarla sulla striscia indicatrice di pH: **verificare che il valore sia nel range compreso tra 7,1 e 7,5.**

Registrare il valore riscontrato nel "REGISTRO VERIFICA pH" in corrispondenza della dicitura "MAG3 ROTOP".

5.MATERIALI E REAGENTI

1. Strisce ITLC-SA in n° di 2;

POS/CQ 00	Controlli di qualità MAG3 Rotop	03
-----------	---------------------------------	----

2. Eluenti: Solvente A: metiletilchetone (MEK); Solvente B: acqua per soluzioni iniettabili;
3. Camera di migrazione per cromatografia con tappo di chiusura a tenuta per la fase mobile 1, contenitore centimetrato di adeguate dimensioni per la fase mobile 2;
4. Supporto pennetta porta capillari e striscia cromatografica;
5. Calibratore di dose;
6. Varie: pinze, forbici, riga.

6.CONTROLLO DI QUALITA'

Procedere nel modo seguente con entrambe le strisce, distinguendo fase mobile 1 (MEK) e fase mobile 2 (acqua per soluzioni iniettabili):

- Preparare eluenti e posizzionarli con boccetta all'interno di specifici contenitori dalle dimensioni adeguate;
- Posizionare strisce sul supporto con pennetta porta-capillari;
- Prelevare mediante pennetta circa 0,05ml di soluzione e depositare la goccia sulle strisce;
- Posizionare le strisce all'interno di camere di migrazione e supporti adatti;
- Valutare distanza corsa da raggiungere: 6-8cm, togliere le strisce e lasciare asciugare;
- Prelevare strisce e valutare la percentuale di Purezza Radiochimica mediante calibratore di dose.

- FASE MOBILE 1: determinazione del Tecnezio (^{99m}Tc) pertecnetato (IMPUREZZA A)

Tagliare la striscia a 5cm dalla base e calcolare impurezza A (Figura 13):

$$A = \left[\frac{\text{attività parte superiore}}{\text{attività totale}} \right] \times 100$$

POS/CQ 00	Controlli di qualità MAG3 Rotop	04
-----------	---------------------------------	----

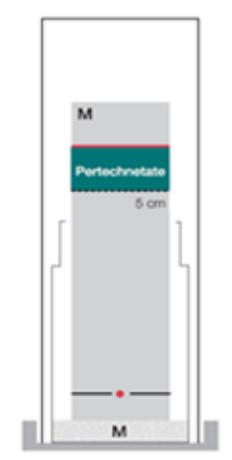


Figura 13: Per la fase mobile 1 la striscia cromatografica deve essere tagliata a 5cm dalla base.

- **FASE MOBILE 2: determinazione del Tecnezio (^{99m}Tc) colloidale (IMPUREZZA B)**

Tagliare la striscia a 1,5cm dalla base e calcolare impurezza B (Figura 14):

$$B = \left[\frac{\text{attività parte inferiore}}{\text{attività totale}} \right] \times 100$$

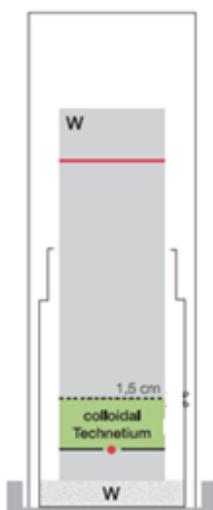


Figura 14: Per la fase mobile 2 la striscia cromatografica deve essere tagliata a 1,5cm dalla base.

7.CALCOLI E RISULTATI DELLA PUREZZA RADIOCHIMICA

IMPUREZZA A= il Tecnezio libero migra con il fronte del solvente ($R_f=0,8-1,0$).

Deve risultare $\leq 5,0\%$.

POS/CQ 00	Controlli di qualità MAG3 Rotop	05
-----------	---------------------------------	----

IMPUREZZA B= il Tecnezio colloidale rimane al punto di partenza ($R_f=0,0-0,1$).

Deve risultare $\leq 2,0\%$.

PUREZZA RADIOCHIMICA= $100\% - (\text{impurezza A} + \text{impurezza B})$

Il risultato finale deve essere $\geq 94\%$.

POS/CQ 00	Controlli di qualità MAG3 Rotop	06
-----------	---------------------------------	----

5. DISCUSSIONE DATI

Dopo aver descritto in maniera chiara e comprensibile ogni singola tappa dei processi di marcatura e controlli di qualità del nuovo radiofarmaco MAG3 Rotop all'interno delle Procedure Operative Standard (POS), queste sono state consegnate al personale tecnico della Medicina Nucleare di Padova per la messa in opera.

Per verificarne la validità sono stati seguiti e raccolti i dati relativi ai controlli di qualità del radiofarmaco MAG3 Rotop marcato di 41 campionamenti.

Sono stati annotati: ora di marcatura e ora di frazionamento (per dimostrare che i controlli sono stati eseguiti, come da RCP, nelle 8 ore dalla marcatura); ora di immersione della striscia nell'eluente Metiletilchetone MEK (FASE MOBILE 1); ora di immersione della striscia nell'acqua per soluzioni iniettabili (FASE MOBILE 2); tempo di corsa/risalita della fase mobile 1; tempo di corsa/risalita della fase mobile 2; volume di eluzione; conteggio della radioattività totale della fase mobile 1 e conteggio della radioattività TOP (parte superiore) per ottenere la percentuale di Tecnezio libero; conteggio della radioattività totale della fase mobile 2 e conteggio della radioattività BOTTOM (parte inferiore) per ottenere la percentuale di Tecnezio colloidale; percentuale della Purezza Radiochimica (Figura 15).

La Purezza Radiochimica, come da RCP, deve risultare $\geq 94\%$. 38 dei 41 dati mostrano un risultato finale $\geq 97\%$. 14 dei totali superano il 98% e ben 19 il 99% e ciò dimostra come una spiegazione nitida e definita delle diverse fasi implicate aiuta notevolmente a svolgere bene il lavoro stesso e a conseguire risultati ideali nella pratica clinica. Il valore della Purezza Radiochimica è stato stabile nell'arco di tempo in cui sono stati raccolti i dati (febbraio-luglio), registrando un miglioramento durante giugno e luglio con una grande maggioranza di valori $\geq 99\%$ e un'ottima qualità del preparato. Questo evidenzia che nel tempo le POS sono state fatte proprie aiutando le figure tecniche a conseguire un risultato quanto più ottimale possibile (Figura 16).

La percentuale di Purezza Radiochimica è ottenuta conoscendo il valore della percentuale di Tecnezio libero e il valore della percentuale di Tecnezio colloidale, di cui il primo deve essere $\leq 5,0\%$, mentre il secondo $\leq 2,0\%$. Questo vuol dire che bisogna sì rispettare il limite del valore di Purezza Radiochimica ($\geq 94\%$), ma bisogna anche valutare questi altri due fattori affinché il radiofarmaco somministrato abbia il più basso valore di impurezze e che non sia quanto più possibile smarcato.

Le impurità sono pericolose perché fanno sì che il Tecnezio venga captato da altri organi, ovvero dalla tiroide, dalle ghiandole salivari, dalle mucose gastrica e nasale e dal plesso corioideo, senza contare che alcuni di questi potrebbero dare interferenze o sovrapposizione durante lo studio scintigrafico renale stesso, mascherando l'anatomia di interesse [23].

Ciò vorrebbe dire irradiare inutilmente organi che non sono oggetto di studio diagnostico e che potrebbero addirittura andare a compromettere la qualità dell'immagine, con il rischio di dover ripetere l'esame e arrecare maggior fastidio al paziente. Si comprende sempre di più allora come la buona qualità clinica e diagnostica vada di pari passo con la radioprotezione del paziente. 2 dei 41 dati hanno registrato valori maggiori di impurità rispetto a quelli permessi e nonostante il risultato comunque superiore al 94% (dunque ancora nella norma) è stato fondamentale, per quanto spiegato precedentemente, prendere in considerazione la qualità del radiofarmaco marcato confrontandosi con il Medico Nucleare, prima di somministrarlo al paziente. Sono anche questi due dati, insieme a tutti gli altri, che ci permettono di dimostrare che i controlli di qualità sono efficaci nel verificare la qualità del radiofarmaco e che le POS servono a far sì che ogni passaggio venga condotto correttamente per avere risultati ottimali.

La marcatura avviene con una concentrazione di eluato a partire circa da 2000 a massimo 4000 MBq, prendendo in considerazione il numero di esami renali scintigrafici con MAG3 Rotop che devono essere condotti la mattina stessa. Per valori di concentrazione media (~3000-3350 MBq) si riscontrano risultati della percentuale di Purezza Radiochimica migliori (media di 99,04%); per valori di concentrazione alta (~3700-4000 MBq) si registra una media di 97,83%; per valori di concentrazione bassa (~2400-2900 MBq) si registra una media di 98,4%. Alla luce di questo, per avere un valore di percentuale di Purezza Radiochimica ottimale, si consiglia di procedere alla marcatura con un volume di eluizione medio nel range di valori permessi. Per valori più alti di 4000 MBq vi è la probabilità di avere maggiori impurezze, come dimostra il dato raccolto il 17/05, perciò si deve sempre lavorare correttamente e seguire alla lettera i passaggi indicati nelle POS.

Non si sono invece registrate variazioni in base all'orario di inizio del controllo di qualità a confronto con l'ora in cui è avvenuta la marcatura e questo permette di dire che

il radiofarmaco è abbastanza stabile nel tempo (all'interno sempre delle 8 ore), consentendo di conseguire sempre perciò il risultato migliore.

Giorno	Ora mancatura	Ora frazionamento	Ora Immissione FASE 1	Ora Immissione FASE 2	Tempo di fisalia FASE 1	Tempo di fisalia FASE 2	Conteggio TOT FASE 1 (MBq)	Conteggio TOT FASE 2 (MBq)	CONTEGGIO TOP FASE 1 (MBq)	CONTEGGIO BOTTOM FASE 2 (MBq)	Concentrazione elluito (MBq)	% TECNEZIO LIBERO	% TECNEZIO COLLOIDALE	%PUREZZA RADIOCHIMICA
21/02/2022 08:09	08:10	08:50	08:51	08:00	08:58	08:58	0,99	0,65	0,01	0,019	3700	1,01010101	2,923078923	96,06882207
22/02/2022 08:16	08:24	08:45	08:47	08:56	08:54	08:54	0,99	0,89	0,01	0,017	3800	1,01010101	1,91011236	97,07978663
23/02/2022 11:06	11:12										3200	1	1	98
07/03/2022 08:34	08:58										2743	1,1	0,8	99,7
08/03/2022 08:00	08:04	08:37	08:38	08:47	08:44	08:44	1,095	1,7	0,001	0,001	3706	0,091324201	0,058823529	99,84985227
10/03/2022 08:58	09:24										2889	0,1	0,3	99,6
11/04/2022 07:49	10:00										3820	0,8	1	98,2
12/04/2022 08:30	08:32	08:46	08:52	08:58	08:56	08:56	0,5	0,34	0,001	0,001	3357	0,2	0,294117647	99,50588235
14/04/2022 08:22	09:08	09:42	09:44	09:47	09:49	09:49	0,94	0,798	0,001	0,013	2853	0,00106383	1,629072682	98,36986349
22/04/2022 08:50	09:46	09:50	09:51	09:58	09:56	09:56	0,8	0,79	0,001	0,001	3794	0,75	0,632911392	98,61708861
26/04/2022 07:58	08:44	08:57	08:58	09:03	09:03	09:03	0,8	0,79	0,006	0,005	2600	0,75	0,632911392	98,61708861
29/04/2022 07:56	09:22	11:12	11:18	11:13	11:16	11:16	0,734	0,89	0,003	0,001	3089	0,408719346	0,112359551	99,4789211
02/05/2022 07:18	08:18	13:21	13:24	13:27	13:27	13:27	0,988	0,624	0,001	0,001	3882	1,012145749	0,16025641	98,82759784
03/05/2022 07:48	11:58	12:29	12:31	12:35	12:36	12:36	0,49	0,394	0,003	0,002	2743	0,612244898	0,507614213	98,88014089
06/05/2022 08:19	08:22	09:05	09:05								2773			99,7
09/05/2022 08:09	08:36	13:14	13:16	13:19	13:19	13:19	0,467	0,47	0,004	0,003	3115	0,856531049	0,638297872	98,50517108
11/05/2022 08:49	12:51	12:56	12:58	13:02	13:02	13:02	0,586	0,464	0,005	0,001	2714	0,853242321	0,215517241	98,93124044
13/05/2022 07:39	09:50										2562	0,7	0,6	98,7
16/05/2022 08:32	08:50										3503	0,7	0,3	99
17/05/2022 08:13	08:29	13:36	13:15	13:44	13:19	13:19	0,627	0,751	0,035	0,003	4057	5,5827137161	0,399467377	94,01839546
19/05/2022 11:47	12:15	12:53	12:55	13:02	12:57	12:57	0,818	0,944	0,012	0,001	2481	1,466992865	0,105932203	98,42707513
23/05/2022 07:37	09:07	12:49	12:51	12:55	12:55	12:55	0,574	0,508	0,009	0,005	3035	1,567944251	0,984251969	97,44780378
24/05/2022 07:35	09:16	12:49	12:51	12:55	12:55	12:55	0,344	0,356	0,005	0,003	2101	1,453488372	0,842698629	97,703815
26/05/2022 11:35	12:50	12:54	12:57	13:00	13:00	13:00	0,528	0,459	0,006	0,004	1830	1,136363636	0,871459695	97,99217667
27/05/2022 07:50	12:22	12:26	12:28	12:31	12:31	12:31	0,37	0,49	0,005	0,002	2847	1,351351351	0,408163265	98,24048538
30/05/2022 07:50	13:03	13:11	13:13	13:16	13:15	13:15	0,39	0,47	0,006	0,004	2043	1,538461538	0,85106383	97,61047463
01/06/2022 07:44	11:14	11:28	11:29	11:33	11:33	11:33	0,382	0,351	0,003	0,003	1984	0,786340314	0,854700855	98,35995883
14/06/2022 08:00	11:28	11:37	11:40	11:46	11:42	11:42	0,531	0,486	0,002	0,001	3000	0,376647834	0,205761317	99,41759085
16/06/2022 07:55	11:22	11:35	11:36	11:47	11:41	11:41	0,486	0,582	0,003	0,002	3100	0,617283951	0,343642612	99,03907344
17/06/2022 07:51	07:52	07:55	07:55	08:06	08:00	08:00	0,506	0,301	0,005	0,003	4087	0,988142292	0,996677441	98,01517997
20/06/2022 07:53	12:11	12:13	12:14	12:22	12:18	12:18	0,82	0,67	0,001	0,001	3100	0,12195122	0,149253731	99,72879505
21/06/2022 08:59	10:24	10:25	10:26	10:36	10:30	10:30	0,81	0,921	0,003	0,004	3400	0,37037037	0,434310532	99,1953191
23/06/2022 07:44	11:10	11:14	11:15	11:23	11:19	11:19	0,586	0,64	0,002	0,001	3085	0,341296828	0,15625	99,50245307
27/06/2022 07:59	11:33	11:40	11:41	11:50	11:45	11:45	0,81	0,71	0,001	0,003	3353	0,12345679	0,422535211	99,454008
28/06/2022 07:37	11:33	11:49	11:45	11:56	11:50	11:50	0,49	0,23	0,001	0,001	2743	0,204081633	0,434782609	99,36113576
01/07/2022 07:59	11:40	11:48	11:49	12:00	11:54	11:54	0,8	0,58	0,02	0,003	2720	2,5	0,517241379	96,98275862
07/07/2022 07:59	11:43	12:05	12:06	12:14	12:10	12:10	0,631	0,647	0,003	0,001	3651	0,475435816	0,154559505	99,37000468
08/07/2022 08:00	11:29	11:34	11:35	11:43	11:39	11:39	0,69	0,753	0,004	0,001	3673	0,579710145	0,132802125	99,28748773
11/07/2022 08:30	12:28	12:32	12:35	12:40	12:38	12:38	0,788	0,832	0,004	0,001	3300	0,507614213	0,120192308	99,37219348
14/07/2022 07:59	12:00	12:06	12:08	12:17	12:13	12:13	0,55	0,584	0,004	0,001	3327	0,727272727	0,171232877	99,1014944
15/07/2022 08:16	11:42	12:00	12:08	12:09	12:13	12:13	0,531	0,56	0,004	0,001	2267	0,753295689	0,178571429	99,0681329

Figura 15: Tabella con dati raccolti nei 41 controlli relativi al radiofarmaco MAG3 Rotop.

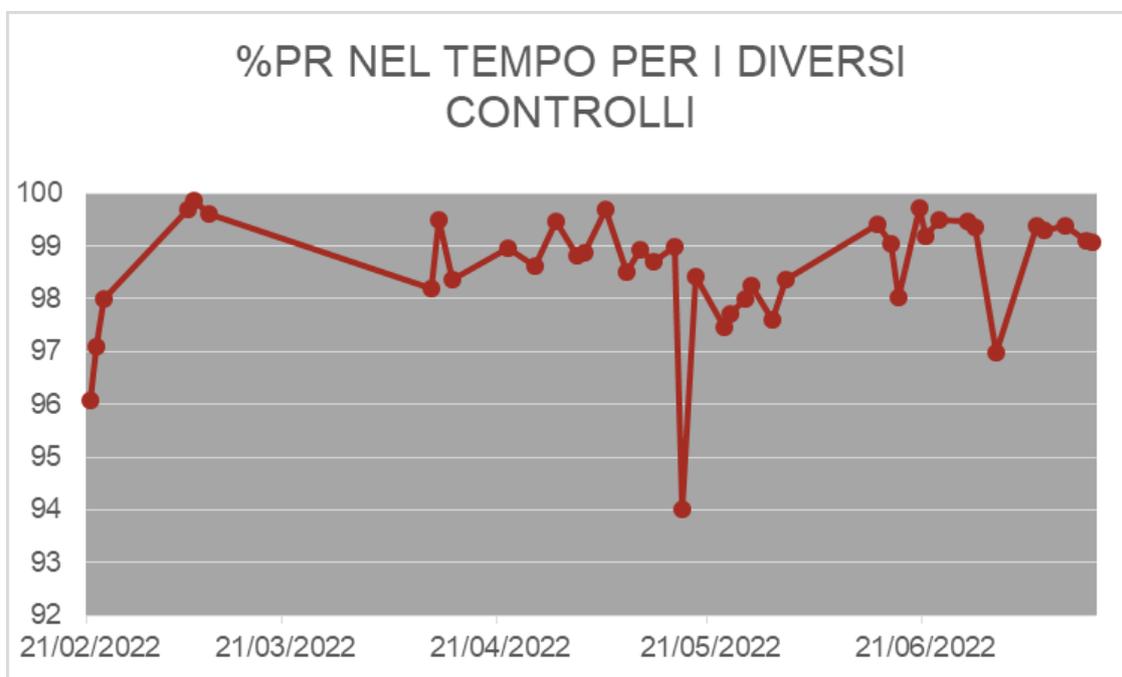


Figura 16: Grafico che mostra l'andamento della percentuale della Purezza Radiochimica in relazione ai diversi controlli eseguiti nei diversi giorni per la qualità del radiofarmaco MAG3 Rotop. Si evince come nei mesi di giugno e luglio ci sia stato un miglioramento con un andamento più stabile rispetto ai primi controlli e maggiori risultati compresi tra 99 e 100%.

6.CONCLUSIONI

I risultati dei controlli di qualità condotti all'interno della Medicina Nucleare di Padova evidenziano come le Procedure Operative Standard (POS) aiutino notevolmente il personale tecnico a lavorare in maniera corretta e semplice. Le POS infatti elencano in maniera chiara le diverse fasi da seguire e identificano un flusso di lavoro semplice e lineare per la marcatura e controlli di qualità del nuovo radiofarmaco MAG3 Rotop. In questo modo si raggiunge un miglioramento dell'analisi, e la piena comprensione e conoscenza del flusso di lavoro consente di gestire e valutare meglio dal punto di vista scientifico i rischi connessi. Il tecnico tramite le POS è in grado di identificare i parametri minimi di qualità e valutare il loro effetto sul prodotto finale. Tutto ciò ha sortito un beneficio poiché il tecnico si trova a lavorare in condizioni di sicurezza, tranquillità e serenità e questo lo spinge ancora di più a lavorare bene. È sempre importante infatti comprendere fino in fondo ciò che si fa e perché lo si fa, partire dalla base e seguirne tutti i passaggi per poter arrivare a garantire la buona pratica clinica e diagnostica, perciò non bisogna pensare alle POS come semplice guida fine a stessa, ma anche come motivo di istruzione per il personale tecnico che amplia così la sua conoscenza in ambito qualitativo radiofarmaceutico. Il TSRM deve essere consapevole del proprio ruolo e del contributo quotidiano.

Di contro però è importante sostenere una continua preparazione e il personale tecnico deve essere coinvolto in corsi di aggiornamento delle modalità operative e di specializzazione, dal momento che questo ambito della medicina diagnostica ha subito e subisce tuttora una evoluzione rapida ed inaspettata. Bisogna perciò valorizzare l'impegno professionale del TSRM, attraverso la diffusione delle attività formative e di aggiornamento, valorizzando gli aspetti tecnici, le esperienze scientifiche e di ricerca.

7.BIBLIOGRAFIA

1. D.M. 30 marzo 2005, Norme di buona preparazione dei radiofarmaci per Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana: 1533-1543.
2. Prof. Andrea Cazzaniga, Quality by Design (QbD) in ambito farmaceutico. WWW.USERS.UNIMI.IT, 11-06-2022.
3. DECRETO LEGISLATIVO 24 aprile 2006, n. 219 Attuazione della direttiva 2001/83/CE Medicina Nucleare. G.U. Nr 168. 2005:I Supplemento alla XI Edizione della FE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE. (GU n.142 del 21/6/2006 Suppl. Ordinario n. 153).
4. AIMN, Le norme di buona preparazione in Medicina Nucleare. Notiziario di Medicina Nucleare ed Imaging Molecolare, 2006: supplemento speciale 3-57.
5. Decreto Legislativo 26 maggio 2000, n. 187 (Articoli 4 e 7). Attuazione della direttiva 97/43/ EURATOM in materia di protezione sanitaria delle persone contro i pericoli delle radiazioni ionizzanti connesse ad esposizioni mediche. Modificato dall'art. 39, Legge 1 marzo 2002, n. 39.
<https://www.tsrn.org/wp-content/uploads/2013/01/decreto-legislativo-26-maggio-2000-n-187.pdf>
6. Laureando Calogero Restivo, tesi di laurea Magistrale in scienze della professioni sanitarie tecniche diagnostiche: NORME DI BUONA PREPARAZIONE DEI RADIOFARMACI: ASPETTI ORGANIZZATIVI, Università degli studi di Pisa, AA. 2010/2011, relatore Dott.ssa Erba Paola. (14-17) (26-29) 3/09/2022 ore 10:18.
<https://core.ac.uk/download/14703393.pdf>
7. Autori vari, Radiofarmaci: innovazione, sicurezza e responsabilità professionale, 2014. (10-11) 21/05/2022 ore 13:59.
<https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato8236653.pdf>
8. Autori vari, Management della erogazione delle prestazioni di Medicina Nucleare, 2015. (4-8) 25/05/2022 ore 17:17.
<https://www.tsrn.org/wp-content/uploads/2015/10/documento-managment-TSRN-FISICI-MEDICI-NUCLEARI.pdf>

9. Dr.ssa Rosanna Balzano, Radiofarmaci e Radiofarmacia, Corso Superiore SIFO in farmacia clinica, Ed. 2015-2016. 16/04/2022 ore 16:24.
https://www.sifoweb.it/images/pdf/eventi-ed-ecm/corsi-nazionali/2016/La_Radiofarmacia_ed_i_Radiofarmaci_-_pt.2.pdf
10. TSRM Paola Rita Lanzoni, “Linee guida per l’applicazione delle norme di buona preparazione dei farmaci in medicina nucleare” (NBP-MN), 2018. 03/09/2022 ore 10:50.
https://elearning.unimib.it/pluginfile.php/674154/mod_resource/content/1/lezione%201%20controlli%20biologici.pdf
11. Manuale d’uso della cella di manipolazione, FASTER a D GROUP company, ultima revisione 03/2008.
12. LEGGE 31 gennaio 1983, n. 25 (Gazz. Uff. n. 38 - 9 febbraio 1983). Modifiche ed integrazioni alla legge 4 agosto 1965, n. 1103 e al decreto del presidente della Repubblica 6 marzo 1968, n. 680, sulla regolamentazione giuridica dell’esercizio dell’attività di tecnico sanitario di radiologia medica.
<https://www.tsrn.org/wp-content/uploads/2013/01/legge-31-gennaio-1983-n-251.pdf>
13. AIFA, Foglio illustrativo: informazioni per l’utente MAG3 ROTOP, 29/04/2021.
14. Prof. Franco Bui e Diego Cecchin, Pagine didattiche di Medicina Nucleare-NUCMED@UNIPD, 2019.
<https://www.unipd.it/nucmed/TF/TF.index.txt.ita.html>
15. AIFA, Istruzioni per l’uso/la manipolazione, Istruzione per la marcatura, **Riassunto delle caratteristiche del prodotto MAG3 Rotop**, 29/04/2021.
16. Cromatografia su strato sottile- Wikipedia. 03/09/2022 ore 10:52.
https://it.wikipedia.org/wiki/Cromatografia_su_strato_sottile
17. Autori vari, Cromatografia, 2018. 03/09/2022 ore 10:54.
<http://www.unife.it/medicina/dietistica/insegnamenti/chimica-e-biochimica/modulo-di-laboratori-professionali-i/a-a-2017-18/lezione-4-cromatografia>
18. Cromatografia su strato sottile - Sigma-Aldrich. 03/09/2022 ore 10:55.

- <https://www.sigmaaldrich.com/IT/it/applications/analytical-chemistry/thin-layer-chromatography>
19. Moresco Rosa Maria, Controlli di qualità radiofarmaci, 2019. 24/08/2022 ore 17:29.
https://elearning.unimib.it/pluginfile.php/674152/mod_resource/content/1/Controlli%20di%20qualit%C3%A0%20radiofarmaci%202019.pdf
20. Gel di Silice- Wikipedia. 03/09/2022 ore 10:59.
https://it.wikipedia.org/wiki/Gel_di_silice
21. Duccio Volterrani, Paola Anna Erba, Giuliano Mariani, **Fondamenti di Medicina Nucleare**. Tecniche e applicazioni a cura di Luigi Donato, Springer Verlag, 2010; (3: 25-39), (6: 124-132), (8: 211).
22. Prof. Paolo Turco, Corso Tecniche di Medicina Nucleare, 2022.
23. AIFA, **Riassunto delle caratteristiche del prodotto ^{99m}Tc**, 11/04/2021.
https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_002712_041430_RCP.pdf&sys=m0b113