



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO di MEDICINA - DIMED

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

Sede di ROVIGO

Presidente: Prof. Roberto Stramare

Tesi di Laurea:

**CONFRONTO TRA MISURE DI PUREZZA RADIOCHIMICA DI
RADIOFARMACI TECNEZIATI CON METODICA STANDARD
DEL RADIOCROMATOGRAMMA E PROCEDURA ALTERNATIVA
DI EMERGENZA**

Relatore: Dr. Alex Bassan

Correlatore: Dr.ssa Arianna Massaro

Laureando: Matteo Babolin

Anno Accademico 2021/2022

INDICE

INTRODUZIONE	1
CAPITOLO 1. SCOPO DELLA TESI.....	7
CAPITOLO 2. LA PUREZZA RADIOCHIMICA.....	9
2.1 DEFINIZIONI	9
2.1.1 TEST FISICO-CHIMICO/PUREZZA RADIOCHIMICA	9
2.1.2 METODI ANALITICI/ LA CROMATOGRAFIA.....	13
2.2 METODICHE DI DETERMINAZIONE	22
2.2.1 ANALISI CON METODICA DEL TAGLIO.....	22
2.2.2 METODO DI LETTURA CON GAMMA CAMERA	25
2.2.3 METODO LETTURA CON RADIOCROMATOGRAFO MULTICANALE.....	27
CAPITOLO 3. STRUMENTAZIONE	29
3.1 CALBRATORE DI DOSE.....	29
3.2 RADIOCROMATOGRAFO	32
3.2.1 RADIOCROMATOGRAFO VCS.....	32
3.2.2 RADIOCROMATOGRAFO MINIGITA	36
3.3 METODICA ALTERNATIVA MEDIANTE USO DI UN CONTAMINAMETRO	44
CAPITOLO 4. MATERIALI E METODI.....	49
4.1 NUOVA METODICA ALTERNATIVA (CONTATORE A SCINTILLAZIONE).....	51
CAPITOLO 5. RISULTATI	57
5.1 PUREZZA RADIOCHIMICA SU $^{99m}\text{TcHDP}$ E ^{99m}Tc MEDIRENOSCINT CON RADIOCROMATOGRAFO VCS E NUOVA METODICA	57
5.2 PUREZZA RADIOCHIMICA SU $^{99m}\text{Tc-HDP}$ E ^{99m}Tc - MEDIRENOSCINT CON RADIOCROMATOGRAFO MINIGITA E NUOVA METODICA	65
CAPITOLO 6. CONCLUSIONI E DISCUSSIONE DEI DATI OTTENUTI	71
BIBLIOGRAFIA/SITOGRAFIA	73

INTRODUZIONE

La Medicina Nucleare è la branca specialistica della medicina che si avvale dell'uso dei radionuclidi, impiegandoli in forma non sigillata a scopo diagnostico, terapeutico e di ricerca.

Le diverse metodiche, caratteristiche della medicina nucleare, si basano sull'uso di medicinali contenenti atomi radioattivi che vengono definiti radionuclidi, i quali successivamente vengono coniugati in opportune molecole o vettori, per l'introduzione nell'organismo. Se definiamo il processo di coniugazione attraverso l'impiego di molecole, esse rappresenteranno la componente farmacologica del farmaco; attraverso un processo di marcatura, si è in grado di definire il momento in cui avviene la creazione del radiofarmaco attraverso l'unione del radionuclide con un carrier. Il radiofarmaco è la principale sorgente di radiazioni in medicina nucleare. I radiofarmaci sono inseriti nella categoria dei "prodotti medicinali" e devono avere definita composizione e rispondere a requisiti di qualità disposti dal Ministero della Sanità. Si intendono medicinali ogni sostanza o composizione avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane o animali, somministrate allo scopo di stabilire una diagnosi medica o di ripristinare, correggere o modificare funzioni organiche dell'uomo o dell'animale. Quando si parla di radiofarmaco si intende un qualsiasi medicinale che, quando è pronto per l'uso, include uno o più radionuclidi incorporati a scopo medico.

Per poter identificare un radiofarmaco si osservano diverse caratteristiche come il radionuclide a cui è legato, la forma chimica, la radioattività che può essere espressa in MBq o mCi, l'attività specifica definita come radioattività rapportata alla quantità del radiofarmaco presente nella preparazione e concentrazione della radioattività (MBq/ml).

Nella maggior parte dei casi, i radiofarmaci devono essere preparati prima dell'uso clinico. Essi devono rispondere a requisiti in ambito di sicurezza, qualità ed efficacia.

La qualità è un requisito imprescindibile per la sicurezza ed è garantito da un Sistema di Assicurazione della Qualità definito da Norme di Buona Preparazione di Radiofarmaci, poiché uno dei problemi che sviluppano questo tipo di farmaci è nella radioprotezione.

Per norme di buona preparazione si intendono quel complesso di norme che indicano come tenere sotto controllo le condizioni di preparazione dei radiofarmaci in modo che ne siano garantite la qualità, la sicurezza e l'efficacia. La norma è suddivisa in tutti quelli che sono gli ambiti nella quale ha un ruolo di gestione, nello specifico: responsabilità, personale coinvolto, sistema documentale, operazioni di preparazione controlli di qualità, laboratorio ed attrezzature.

Le norme di buona preparazione dei radiofarmaci per la Medicina Nucleare (NBF-RF) della Farmacopea Ufficiale Italiana XII Edizione, approvate con Decreto del Ministero della Salute il 30 Maggio del 2005 e pubblicate sulla G.U n°168 il 21 Luglio 2005, sono entrate ufficialmente in vigore dal 30 Giugno 2011. ^[1]

Le linee guida procedurali delle norme di buona preparazione per il trattamento di radiofarmaci, già redatte dal gruppo di lavoro costituito da rappresentanti dell'Associazione Italiana di Medicina Nucleare (AIMN), del Ministero della Salute, dell'Istituto Superiore della Sanità, dell'AIFA, della SIFO e della Conferenza Stato-Regioni, prescrivono, nell'ambito di programma di Assicurazione della Qualità, la garanzia sia della sterilità delle preparazioni che della purezza Radiochimica ed Efficienza di marcatura del radiofarmaco(RF). ^[1]

L'obiettivo primario del sistema di qualità è quello di assicurare una massima efficacia diagnostica e terapeutica con protezione del paziente da ogni tipo di esposizione indebita. Si pone una particolare attenzione riguardo al calcolo dell'attività specifica, alla prevenzione dalla contaminazione con altri radionuclidi, al controllo delle impurezze e lo smaltimento dei rifiuti. ^[1]

Le Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare si applicano a tutte le preparazioni che vengono effettuate con scopo diagnostico o terapeutico, preparazioni che possono appartenere a due grandi macroaree classificate in: preparazione da kit per uso in vivo e preparazioni estemporanee, rientrano in tali preparazioni anche quelle che richiedono materiale autologo del paziente. Le preparazioni estemporanee contengono: formule magistrali ossia preparati in farmacia su prescrizione medica e specifica per il paziente, o attraverso l'impiego di formule officinali preparati in farmacia in base alle indicazioni della Farmacopea Europea.^[2]

Affinché un radionuclide sia utilizzato per la preparazione di un radiofarmaco da kit devono essere rispettate alcune caratteristiche, come: emissione monoenergetica, trasformazione in un radionuclide stabile, un'alta purezza radionuclidica, breve tempo di dimezzamento e proprietà chimiche da permettere legame con molecole di interesse biologico. ^[2]

Quando definiamo un controllo di qualità indichiamo l'insieme delle verifiche attuate per valutare: l'ottimizzazione del processo di marcatura in termini di efficacia ed efficienza. L'obiettivo dei controlli di qualità è quindi poter verificare, in ottemperanza di quelle che sono le norme di legge, che il radiofarmaco sia adeguato, ovvero: standard per l'utilizzo clinico e la sua somministrazione in vivo, incrementare l'affidabilità e ripetibilità, ridurre le dosi per il paziente e l'operatore. ^[2]

Le strutture di medicina nucleare dove si preparano radiofarmaci devono dotarsi di un organigramma funzionale e di uno normativo nella quale siano definite chiaramente le figure responsabili dell'attuazione delle NBP-MN. Il minimo organigramma comprende un responsabile generale al quale riferiscono un responsabile per l'assicurazione della qualità, un responsabile per le operazioni di preparazione e un responsabile per i controlli di qualità, tra loro indipendenti. In base alla normativa vigente il responsabile generale è il Medico Nucleare. ^[2]

Le norme approvate richiamano la necessità che la preparazione risponda a requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia. Sottolineando che, in rapporto al rischio

radiologico connesso alla manipolazione e preparazione di ogni radiofarmaco, devono essere seguite specifiche leggi sulla radioprotezione.

Il responsabile generale assicura che la struttura abbia le risorse necessarie a rispettare quelle che sono le norme di preparazione con l'impiego di: risorse umane, finanziarie e strumentali adatte. ^[2]

Le procedure in funzione nelle strutture di medicina nucleare devono chiaramente identificare chi ha la responsabilità delle seguenti azioni:

- Approvazione delle operazioni di preparazione
- Approvazione dei risultati dei controlli di qualità sulla preparazione
- Approvazioni quindi rilascio della preparazione per l'uso clinico che ne deriva

Il responsabile che autorizza il rilascio verifica che soddisfi le specifiche per quella determinata preparazione e che la procedura sia stata eseguita in accordo con le Norme di Buona Preparazione. ^[2]

Le operazioni di costruzione di un radiofarmaco sono diverse a seconda del tipo di procedura di sviluppo che si considera, se da kit o estemporanee. È importante che ciascuna preparazione sia identificata da un codice numerico specifico e rintracciabile. Il responsabile delle operazioni di preparazione deve essere opportunamente qualificato e formato, inoltre deve garantire che queste attività siano eseguite in maniera conforme a quelle che sono le norme, tenendo conto eventuali punti critici nei quali verranno eseguiti opportuni controlli. Non si possono eseguire contemporaneamente preparazioni diverse in una stessa area di lavoro, tutte le fasi di lavorazione e di sterilizzazione devono essere condotte in maniera tale da minimizzare il rischio di contaminazione. ^[2]

Ai fini del rilascio di ciascuna preparazione per un utilizzo clinico devono essere eseguiti controlli di qualità sul prodotto finale, ogni parametro che deve essere controllato risponde a limiti di accettazione, il programma di controllo e le relative specifiche devono essere descritte all'interno di un documento approvato dal responsabile, i controlli devono essere eseguiti dal personale in aree diverse da dove

viene prodotto e da personale differente che ha eseguito la produzione di quel specifico radiofarmaco. [2]

I risultati ottenuti dal controllo devono inoltre essere raccolti in un certificato di analisi firmato e datato dal responsabile prima che il radiofarmaco sia effettivamente approvato al rilascio. In caso in cui si dovesse considerare lo studio di controlli di qualità in preparazione di farmaci da kit, i tipi di controlli eseguiti saranno descritti dal produttore, mentre nel caso di preparazioni estemporanee il programma di controlli saranno conformi alla farmacopea o conforme a quanto descritto nelle preparazioni radiofarmaceutiche.

I prodotti da kit si intendono qualsiasi preparazione non radioattiva autorizzata al commercio da combinare in modo semplice con radionuclidi per la preparazione di un radiofarmaco finale, i kit sono garantiti dal produttore per quanto riguarda la purezza chimica, la sterilità e nell'apposita scheda tecnica allegata vi sarà descritta dettagliatamente quelle che sono le azioni da eseguire nell'ambito dei controlli e di preparazione. [2]

Per ogni preparazione da kit è necessario seguire delle regole, quali: ispezione visiva del liofilo, verifica dell'etichetta del vial, verifica dell'integrità del contenitore, attività totale volume di eluato (compatibilità utilizzo e marcatura), età dell'eluato, eventuale necessità di diluizione con soluzione fisiologica, seguire dettagliatamente quelle che sono le indicazioni definite dalla procedura, tracciabilità.

I tecneziati sono i radiofarmaci più utilizzati in medicina nucleare, il radionuclide di riferimento è il ^{99m}Tc , radionuclide che dispone delle caratteristiche più adatte per l'uso in medicina nucleare, il tecnezio origina dalla colonna $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ prelevando un eluato, vanno associate tutta una serie di istruzioni approvate certificate per eseguire la procedura e il controllo di qualità, controllo che va eseguito nella prima eluizione della nuova colonna, controllando: resa di eluizione, percentuale di ioni di alluminio (Allumina $< 5 \mu\text{g/ml}$) e percentuale di molibdeno libero ($^{99}\text{Mo} < 0,1 \%$).

Il primo eluato non sarà mai utilizzato come elemento per la fabbricazione di radiofarmaci tecneziati.

Ogni preparazione farmacologica prima di poter essere approvata secondo le specifiche tecniche e iniettata nel paziente necessita di controlli di qualità, tali controlli non riguarderanno solamente il tecnezio prodotto dalla colonna nella prima eluizione, procedura eseguita nel primo eluato della nuova colonna, ma interesseranno tutta una serie di controlli che sono caratteristici secondo diverse metodiche.

Qualsiasi operazione svolta, metodologie, protocolli, registrazioni e tutte quelle attività di controllo affinché una preparazione sia idonea vengono inserite in un sistema documentale realizzato attraverso la strutturazione di procedure operative standard definite come POS. ^[3]

Le Procedure Operative Standard possono essere viste come i “mattoni” con i quali costruire l’edificio di qualunque Sistema Qualità. 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.

Il fascicolo del lotto/preparazione (“batch record”) e la documentazione dei controlli di qualità devono essere conservati per almeno un anno dopo la data limite di somministrazione al paziente nel caso di preparazioni consolidate, mentre per almeno due anni dopo la fine della sperimentazione clinica, nel caso di preparazioni in sviluppo. ^[2]

Il POS è l’insieme di regole da seguire per un determinato fine, come caratteristiche principali deve: avere forma scritta, qualificata da un fine specifico e imperativa, i documenti possono essere cartacei o su di un supporto informatico, redatti in modo chiaro e approvati da un responsabile. Tutte le fasi di preparazione e di controllo di qualità di radiofarmaci da kit o da preparazioni estemporanee devono essere descritte in SOP e registrate. ^[2]

CAPITOLO 1. SCOPO DELLA TESI

Lo scopo di questa tesi è quello di identificare una valida metodica alternativa, rispetto a quelle presenti in normativa, che permette di determinare la purezza radiochimica dei radiofarmaci tecneziati. Il gold standard per la lettura delle strisce cromatografiche è quello mediante scansione all'ITLC con radiocromatografo; tuttavia, in caso di guasto di tale strumento è necessario garantire l'esecuzione dei controlli di qualità per la determinazione della purezza radiochimica, per ciascuna preparazione effettuata. Secondo quanto previsto dalle norme di buona preparazione prima di poter somministrare un radiofarmaco al paziente, i radiofarmaci devono superare alcuni controlli di qualità: il controllo di qualità che deve essere eseguito quotidianamente su ciascuna preparazione radiofarmaceutica da kit è la purezza radiochimica. Dal punto di vista clinico per poter determinare la purezza radiochimica si possono utilizzare diverse metodiche (cromatografia, gascromatografia, elettroforesi, HPLC e filtrazione) le cui finalità, in particolare per quanto concerne la cromatografia su strato sottile, metodica di assoluta rilevanza e di largo impiego per i controlli, sono quelli di andare a separare le singole componenti facenti parte del radiofarmaco determinando così un prodotto di frazione sulla totalità delle componenti presenti nel radiofarmaco stesso posto sotto analisi.

[1]

La scelta della metodica di determinazione degli elementi utili al fine di validare la produzione di un radiofarmaco non è una scelta casuale, ma è definita dalla scheda tecnica o riassunto delle caratteristiche del prodotto ad esso associata nella quale, oltre i controlli di qualità da eseguire vi è anche la descrizione del campo di applicazione e la descrizione del prodotto stesso.

In letteratura sono previsti tre metodi diversi per lettura delle strisce cromatografiche: lettura con radiocromatografo, lettura con calibratore di dose a seguito di taglio e lettura su gamma-camera della striscia. [1]

Tuttavia, quella preponderante come metodologia prevede lo studio della purezza radiochimica, con l'impiego di una tecnica cromatografica su strato sottile, con lettura mediante un radiocromatografo.

I controlli di qualità attraverso lo studio con cromatografia su strato sottile devono essere compiuti quotidianamente per assicurare la qualità del prodotto in relazione ai principi radioprotezionistici, proteggendo i pazienti da eventuali radiazioni indebite, e alle normative vigenti seguendo quelle che sono le norme di buona preparazione dei radiofarmaci, il controllo di qualità assicura l'idoneità del radiofarmaco per poter essere utilizzato. Il controllo non è fine a se stesso, ovvero, non va a valutare solamente l'effettivo radiofarmaco campionato per lo studio, ma rappresenta anche la qualità del lavoro svolto dall'operatore in camera calda, luogo nel quale avviene fisicamente la costituzione del radiofarmaco con il processo della marcatura, processo a cui è alla base il radiofarmaco.

CAPITOLO 2. LA PUREZZA RADIOCHIMICA

2.1 DEFINIZIONI

2.1.1 TEST FISICO-CHIMICO/PUREZZA RADIOCHIMICA

Le componenti dei test fisico-chimici da eseguire su radiofarmaci, sono diversi ed ognuno va a considerare quella che è una peculiarità necessaria affinché un radiofarmaco sia idoneo, i test possono essere riassunti in:

- Caratteristiche fisiche
- pH
- Purezza radiochimica
- Purezza radionuclidica

Quando definiamo caratteristiche fisiche si intendono la dimensione assunta dalle particelle, elemento che viene garantito dal produttore; si esegue un controllo visivo osservando colore e lo stato della soluzione; successivamente sarà necessario la valutazione del pH, valutazione eseguita mediante l'ausilio di cartine tornasole o di un pHmetro come strumentazione, con questi sistemi si è in grado di valutare che il valore della soluzione sia all'interno del range tollerato e che quindi tale valore sia intorno al 7,4.

La valutazione della purezza radiochimica (PRC) è definita come la percentuale di attività totale di radioattività di un radionuclide posto sotto indagine presente nella forma chimica specificata; Il concetto può essere visto, riassumendolo all'interno di una formula:

$$PRC\% = \frac{RF(\text{forma radioattività chimica desiderata})}{RF + \text{impurezze (radioattività totale)}} \cdot 100\%$$

Il ^{99m}Tc ottenuto dalla eluizione della colonna del generatore $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ si presenta nella forma di pertecnetato di sodio ($^{99m}\text{TcO}_4\text{-Na}^+$) in cui il radioisotopo (^{99m}Tc) possiede stato di ossidazione +7, il massimo valore che il tecnezio può raggiungere dal punto di vista chimico. Il primo passaggio per costituire quello che poi sarà il radiofarmaco finale è riuscire ad incorporare il tecnezio in una molecola, formando quindi un complesso coordinato/chelato, mediante la riduzione del radioisotopo in uno stato di ossidazione inferiore a +7. L'obiettivo di riduzione può essere raggiunto sfruttando la capacità riducente data dal cloruro stannoso che agisce da agente riducente, esso è il più utilizzato nei kit liofili tecneziati. Il processo di riduzione che vede il tecnezio esserne il vero protagonista e che comporta una riduzione del medesimo a stati di ossidazione inferiori a +7, comporta la formazione di una specie chimica molto instabile reagente con l'ossigeno disciolto in soluzione, la presenza di questa specie senza l'aggiunta di altri componenti che stabilizzino la reazione, rende la reazione particolarmente instabile ed incline alla dismutazione per ritornare alla forma di pertecnetato. ^[1]

La aggiunta quindi di un agente complessante, stabilizza fortemente la forma ridotta del tecnezio, la presenza di un agente chelante o coordinante conferisce proprietà biologiche al composto finale, impedendone la ricombinazione in soluzione acquosa con atomi di ossigeno, evitando così il riformarsi dell'anione pertecnetato o una specie ossigenata secondaria. ^[1]

La stabilità di un complesso radiomarcato con ^{99m}Tc dipende quindi essenzialmente dalla forza complessante della molecola utilizzata come ligando. La composizione finale del kit liofilo crea le condizioni per cui, in genere, il complesso tecneziato marcato risulta sufficientemente stabile e presenta basse quantità di impurezze radiochimiche, essenzialmente rappresentate da ^{99m}Tc idrolizzato ridotto e ^{99m}Tc pertecnetato. ^[1]

A seguito del susseguirsi di reazioni che se non controllate possono portare a prodotti non auspicabili, il processo di formazione di un radiofarmaco necessita di un sistema di controllo di qualità necessario, al fine del raggiungimento della

formazione stabile, il parametro da considerare nel processo dei controlli di qualità è definito anche dalla normativa NBF-RF attualmente in vigore. ^[1]

Il parametro chimico-fisico maggiormente studiato, poiché quello più importante, da controllare prima della somministrazione di un radiofarmaco è la purezza radiochimica, descritta in precedenza. Le impurezze radiochimiche definite dannose possono generarsi nelle fasi di produzione od a seguito di processi di radiolisi che può originarsi dopo il processo di marcatura. ^[1]

Il controllo delle impurezze è fondamentale in quanto esse non contribuiscono all'informazione diagnostica o al beneficio terapeutico di un radiofarmaco, ma aumentano in maniera indiscriminata la radioattività somministrata allo stesso paziente alterando le informazioni ottenute nelle immagini, nello specifico alterandone la qualità. Le tre specie radionuclidiche presenti in un radiofarmaco marcato con tecnezio sono: ^{99m}Tc complesso, ^{99m}Tc pertecnetato e ^{99m}Tc idrolizzato ridotto. ^[1]

Di queste tre specie ovviamente quello di maggiore interesse è il ^{99m}Tc complesso, il vero radiofarmaco che risponde alle specifiche proprietà del complesso tecneziato coordinato/chelante, in grado di interagire in maniera elettiva con l'organo-cellula-target molecolare di interesse.

Gli altri due prodotti citati precedentemente sono elementi indesiderati ma che possono essere tollerati, se al di sotto di determinate concentrazioni; queste impurezze possiedono una determinata farmacocinetica nella quale si va a creare un accumulo in diverse sedi anatomiche, nello specifico il tecnezio idrolizzato tende a formare particelle microcolloidali in grado di essere captate da organi quali il fegato, mentre il tecnezio pertecnetato libero non ridotto dall'agente riducente, tende accumularsi fisiologicamente in tiroide, ghiandole salivari. ^[1]

Quando definiamo la stabilità di un radiofarmaco ci si riferisce alla capacità del radionuclide di rimanere legato al marcatore, ma a causa delle modifiche della temperatura o per cambiamenti chimici esso può variare, è importante quindi valutare tutte quelle che possono essere impurezze che possono giocare un ruolo importante sulla stabilità dell'intero radiofarmaco. ^[1]

Le impurezze a cui sono soggetti i farmaci marcati con ^{99m}Tc non sono solamente legate al processo chimico di formazione del radiofarmaco, ma le impurezze possono essere anche provocate direttamente dall'operatore addetto al processo di formazione del farmaco, è necessario quindi avere adeguati accorgimenti nelle pratiche di costituzione di un radiofarmaco, attenendosi scrupolosamente alle norme di buona pratica presenti all'interno di un laboratorio di Radiofarmacia. ^[1]

In particolare, il $^{99m}\text{TcO}_2$ è riscontrabile all'interno del vial radiomarcato, la sua presenza può essere dettata a seguito di diverse condizioni, quali:

- Processo competitivo di idrolisi del ^{99m}Tc ridotto in soluzione acquosa, evento particolarmente accentuato in condizioni di radiomarcatura con un pH non ottimale (ovvero non intorno al valore 7,4)
- Temperatura all'interno del vial troppo bassa o mantenuta ad un determinato valore per troppo poco tempo, nei casi in cui sia necessario nel processo di marcatura il riscaldamento, quindi per radiofarmaci che necessitano di marcatura a caldo.
- Non corretta conservazione dei kit
- Introduzione nel kit di alcune impurezze metalliche, un esempio può essere la non disinfezione con soluzione alcolica del tappo per l'inserimento mediante Ago dell'aliquota adeguata di ($^{99m}\text{TcO}_4-\text{Na}^+$).

Un'altra impurezza che parallelamente, oltre al riscontro del $^{99m}\text{TcO}_2$, può verificarsi nel processo è il $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (essenzialmente il pertechnetato libero), particolarmente favorita la determinazione di questa impurezza in condizioni:

- insufficiente capacità riducente dello ione stagno, a seguito della sua degradazione chimico-molecolare
- presenza della riossidazione del ^{99m}Tc ridotto
- presenza del fenomeno di riossidazione ^{99m}Tc ridotto a seguito della presenza di ossigeno nella soluzione del radiofarmaco (prima durante o dopo la radiomarcatura).

Ogni singolo elemento presente come specie radiochimica rilevante in un radiofarmaco tecneziato, ha segnato una presenza utile per il calcolo della purezza radiochimica tenendo conto delle diverse impurezze presentabili nel processo di formazione di un farmaco, nello specifico indichiamo le tre lettere come elementi associabili a tre tipologie di tecnezio, ovvero:

1. ^{99m}Tc complesso (B)
2. ^{99m}Tc idrolizzato ridotto (H)
3. ^{99m}Tc pertecnetato (F)

Tenendo conto quindi delle diverse impurezze la formula di purezza radiochimica assume un significato differente, ma sempre ottenendo un valore espresso con una percentuale. ^[1]

$$PRC\% = \frac{B}{B + H + F} \cdot 100\%$$

Il valore soglia PRC indicato negli RCP, ovvero riassunti delle caratteristiche di prodotto risulta in genere compresa tra il 90 e il 100%.

2.1.2 METODI ANALITICI/ LA CROMATOGRAFIA

La determinazione della purezza radiochimica viene effettuata mediante tecniche di tipo cromatografico.

Con il termine cromatografia si intende un insieme di tecniche analitiche che hanno lo scopo di separare le componenti presenti all'interno di una miscela omogenea, al fine di valutarne riconoscimento quantitativo e qualitativo.

Queste tecniche sono basate sulla distribuzione differenziale delle componenti varie fra due fasi, una definita come fase fissa o stazionaria, mentre l'altra viene chiamata fase mobile o dell'eluente. La fase mobile fluisce in continuo attraverso la fase fissa.

[1]

La fase mobile che può essere rappresentata da un gas, da un liquido o fluido supercritico, viene fatta fluire in continuo attraverso la fase stazionaria che può essere di tipo solido o liquido immiscibile all'eluente; la fase stazionaria si trova all'interno di una colonna oppure supportata su superficie piana. La fase mobile e fase stazionaria sono scelte in modo che i componenti della miscela possano separarsi accuratamente in queste due fasi, il principio di funzionamento della tecnica è che le componenti più affini alla fase stazionaria permarranno per un tempo maggiore all'interno di questa fase, verosimilmente si sposteranno con più lentezza attraverso il sistema o resteranno fisse nelle loro posizioni. Le componenti più affini alla fase mobili invece si sposteranno molto più velocemente. la combinazione tra la fase mobile e stazionaria determina quindi la bontà della separazione degli elementi presenti all'interno del composto, tale processo si verificherà in quanto ogni sostanza del campione introdotto nel sistema ha una propria distribuzione caratteristica nelle due fasi descritta come costante di ripartizione, la costante di ripartizione e un indicatore di rapidità di eluizione di un analita per un sistema cromatografico, elevati valori di costante di ripartizione, indicheranno bassa velocità di immigrazione e tempi lunghi nella eluizione di un particolare analita.

Le interazioni tra le sostanze da separare e le due fasi sono deboli, poiché, se così non fosse, i fenomeni antagonisti di trattamento sulla fase stazionaria o di eluizione non sarebbero facilmente reversibili. Vi sono interazioni che determinano la separazione cromatografica, nello specifico intenderemo: legami a idrogeno, interazioni dipolo-dipolo e dipolo indotto, forze di Van der Waals, formazioni di composti di interazione, ecc.

Tutte queste interazioni spesso co-presenti svolgono un ruolo decisivo nella polarità delle due fasi.

Con il termine polarità si intendono solventi insoluti classificabili in polari e non polari, il carattere polare o non polare di un solvente determina la natura dei composti scioglibili e la natura degli analiti con i quali si può miscelare. Questa caratteristica appena descritta condiziona la costante di ripartizione specifica per ciascun analita.

Le tecniche cromatografiche dispongono come abbiamo già descritto precedentemente una fase stazionaria costituita da un solido o un liquido depositati in una colonna, e la fase mobile che può essere un gas o un liquido a bassa viscosità, viene fatto eluire in continuo all'interno di una colonna oppure può salire e scendere per capillarità lungo uno strato di fase stazionaria.

Il campione viene risolto nei suoi componenti tramite una migrazione differenziale indotta da due sistemi opposti: ritenzione degli analiti sulla fase stazionaria e trascinarsi da parte della fase immobile.

Esistono diverse tecniche cromatografiche classificabili sulla base di diversi criteri: tali criteri possono dividersi sulla base del letto cromatografico, allo stato fisico della fase mobile o in base al meccanismo di separazione.

Se definiamo tecniche cromatografiche classificate sulla base del letto cromatografico indichiamo: cromatografia su colonna e cromatografia planare avvenute su carta o su strato sottile; nel caso di cromatografia basata, come classificazione, sullo stato fisico della fase mobile parleremo di: cromatografia liquida (LC), gascromatografia (GC); se viene considerato invece il meccanismo di separazione la tecnica può essere vista con diversi meccanismi quali: adsorbimento, ripartizione, scambio ionico ed esclusione.

Il principio dell'adsorbimento, è quello più largamente utilizzato, si intende la capacità chimico-fisica dei corpi solidi di trattenere sulla propria superficie le molecole di un soluto con cui vengono a contatto, grazie alla presenza di centri attivi, i quali non sono altro che raggruppamenti di atomi, presenti sulla fase stazionaria, che creano deboli legami con i componenti della miscela rallentando nella progressione secondo il fronte del solvente. ^[1]

Le tecniche cromatografiche permettono di separare specie radioattive o non radioattive presenti all'interno del campione del radiofarmaco permettendone quantificazione e identificazione. ^[4]

La cromatografia su strato sottile (TLC) è un tipo di cromatografia solido-liquido dove la fase stazionaria è in genere uno strato sottile di materiale adsorbente distribuito su di un supporto inerte di diversa natura quale plastica, fibra di vetro o fogli di alluminio, mentre la fase mobile è un eluente costituito da un singolo solvente o da combinazioni di più solventi.

Generalmente la fase stazionaria è costituita da un materiale granulare omogeneo, coloro che dispongono di questa caratteristica sono materiali come allumina e gel di silice. [4]

Questo materiale adsorbente viene adeso su di un supporto di vetro o di altro materiale creando un sottile film denominato, fase stazionaria.

Sulla lastra poi vanno disegnate con una matita in grafite due linee: una indicante la deposizione del solvente mediante goccia, questo gesto permette di indicare l'origine del percorso di migrazione, mentre l'altra linea indica il fronte ed è il punto in cui deve arrivare l'eluente in fase di sviluppo. La semina è in un volume che è indicato nella procedura specifica per quel determinato radiofarmaco, solitamente il volume sarà uguale o inferiore a 10 μL . [4]

La striscia verrà, dopo semina, inserita all'interno in una camera cromatografica di sviluppo contenente un piccolo volume di eluente, la fase mobile percorrerà il tratto disegnato precedentemente con linea di start e di stop, per capillarità, trascinando il radiofarmaco, separando le singole componenti facente parte la miscela in relazione della loro affinità per la fase stazionaria e mobile.

La tipologia di cromatografia più largamente utilizzata è definita cromatografia a fase inversa, che possiede caratteristiche opposte al sistema normale, rappresentata quindi da una fase stazionaria apolare e una fase mobile tipicamente polare, gli analiti polari sono trattenuti meno rispetto a quelli apolari e quindi eluiscono più rapidamente i primi, a prescindere dal carattere più o meno polare della fase mobile. Con questo sistema inverso si avrà una maggiore migrazione degli analiti più polari verso il fronte, trascinando eluenti a polarità elevata, con la necessità di utilizzare fasi mobili meno polari, per competere maggiormente con la fase stazionaria apolare, nella tipologia cromatografica planare con carta il fenomeno più rilevante è la ripartizione liquido-liquido. [1]

Talvolta le caratteristiche chimiche degli analiti presenti nel campione trattato sono molto simili, viene necessario abbinare un doppio sistema cromatografico per la determinazione della PRC di un RF.

In genere, se è necessario dover effettuare due differenti corse cromatografiche, si utilizzerà la stessa fase stazionaria abbinata a due diversi eluenti aventi potere eluotropo differente. [1]

Il parametro che caratterizza bene il trascinamento differenziale degli analiti di un sistema cromatografico è un valore definito eluotropico, il quale si riferisce sia alle intrinseche caratteristiche e proprietà del solvente che ha la struttura del soluto analizzato, ed è la fase stazionaria utilizzata per la separazione cromatografica. [4]

La determinazione delle componenti radioattive che fa parte della miscela del radiofarmaco sarà determinata mediante diversi sistemi di lettura, i principali sono: il radiocromatografo, la gamma-camera e il calibratore di dose.

Sinteticamente la tecnica cromatografica può essere articolata da tre elementi, riassumibili in: fase stazionaria, campione e fase mobile. [4]

Le fasi per poter eseguire una corretta cromatografia affinché non vi siano errori, nel processo di separazione delle singole componenti facente parte della miscela, saranno:

1. Inserimento della fase mobile all'interno della camera di sviluppo dotata di coperchio, una volta versato all'interno la fase mobile, il cilindro di vetro, rappresentante la camera di sviluppo, va coperto e si attende dieci minuti affinché vi sia la piena saturazione della camera e affinché essa raggiunga l'equilibrio, una adeguata saturazione della camera cromatografica è un requisito fondamentale per avere una buona separazione cromatografica.
2. Mediante micropipetta si preleva dalla cuvetta contenente il radiofarmaco un volume pari a 6 μL .
3. Il volume presente all'interno della micropipetta viene messo sulla linea di origine precedentemente disegnata sulla fase stazionaria, eseguendo così la fase di semina del radiofarmaco
4. Successivamente si prenderà la cartina costituente la fase stazionaria con semina e la si disporrà all'interno della camera di sviluppo, attendendo il tempo necessario affinché per capillarità le singole componenti si separeranno e il solvente avrà raggiunto la linea di stop o linea di fronte del solvente.

5. Raggiunto il fronte del solvente, la fase stazionaria va prelevata dalla camera di sviluppo e messa in lettura con i diversi sistemi, determinandone le quantità delle componenti radioattive.

Come già definito precedentemente le diverse specie radiochimiche vengono separate sulla base dei diversi coefficienti di ripartizione tra la fase stazionaria contenuta nello strato sottile e la fase mobile. [1]

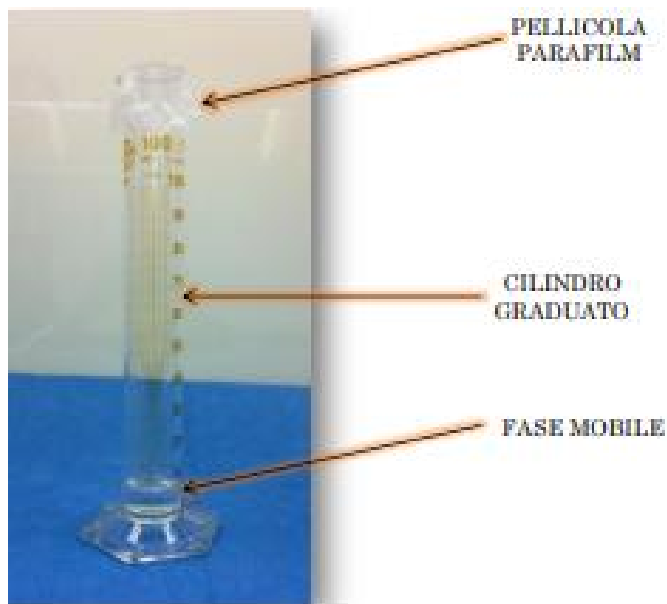


Figura 1 Visione della camera di sviluppo



Figura 2 Disegno linea di start e di stop su striscia con matita in grafite

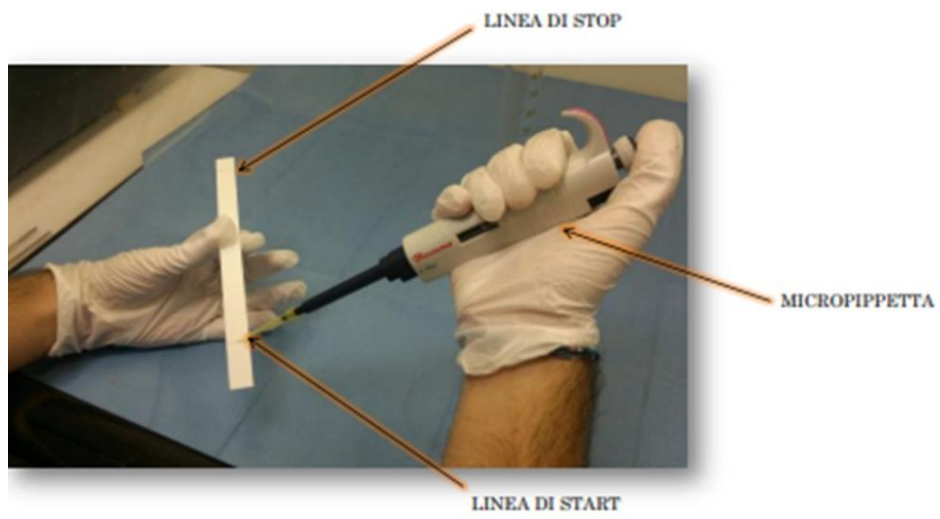


Figura 2 Semina con micropipetta goccia campione sulla linea di start

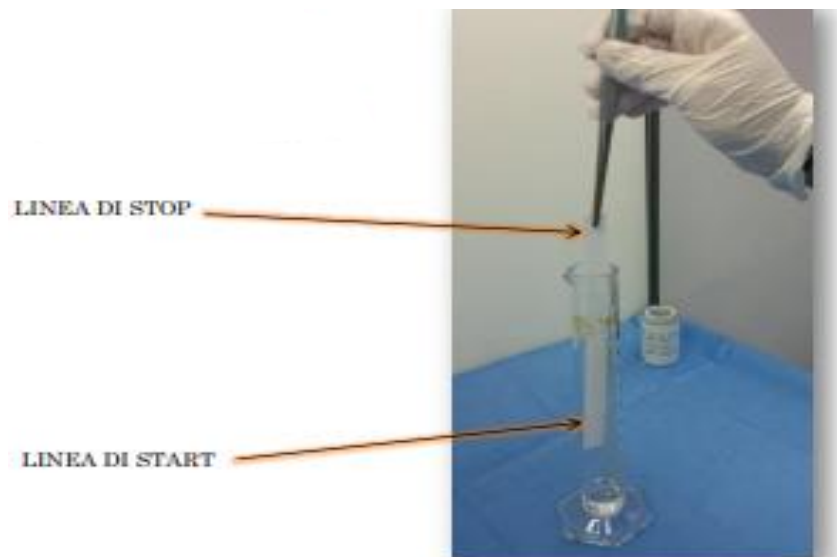


Figura 4 Inserimento striscia in camera di sviluppo



Figura 5 Copertura con pellicola parafilm o con coperchio per garantire saturazione con vapori dell'eluente



Figura 6 Estrazione striscia cromatografica alla fine della separazione

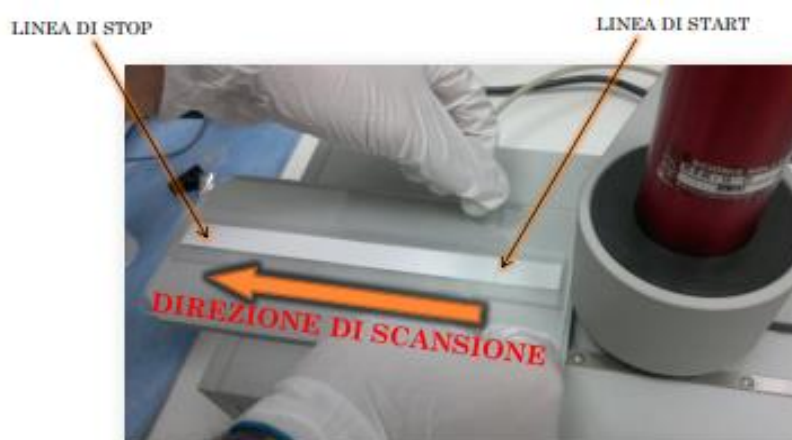


Figura 7 Lettura attività su radiocromatografo

In un sistema cromatografico definito come stabile, la migrazione di una sostanza rispetto al fronte del solvente è costante e viene rappresentata da un fattore di relative front o R_f , rappresentato come il rapporto fra la distanza percorsa dai componenti, costituenti la sostanza e la distanza percorsa dal fronte del solvente.

Al termine della corsa cromatografica gli analiti sono localizzati in punti diversi della striscia, la distanza che ogni analita presente nel composto percorre rispetto alla distanza origine-fronte viene definita dal relativo front.

Il valore ottenuto da questa misura è compreso tra zero e uno, il valore zero è assunto se l'analita rimane all'origine, mentre il valore di uno se viene raggiunto il fronte del solvente, è importante in quanto permette l'identità radiochimica mediante confronto con l' R_f ottenuto con soluzione standard del campione non radioattivo utilizzando un metodo di rilevazione adatto, il calcolo dei rapporti delle aree sotto i picchi del R_f , permette inoltre di determinare il valore di purezza radiochimica. [4]

La purezza radiochimica, in ogni caso, viene definita come rapporto percentuale tra attività del composto desiderato (B) contraddistinto dal suo specifico R_f , e la somma delle attività dovute alle impurezze (H,F) anch'esse caratterizzate dai rispettivi R_f .

I termini indicati con la lettera B,H e F derivano dalla formula del PRC definite in precedenza tenendo conto delle differenti impurezze associate al tecnezio. [1]

Come già nominato precedentemente quando si tratta l'argomento riguardante la cromatografia su strato sottile, indichiamo una metodica che consente la separazione tra due o più specie chimiche che si dispongono in posizioni differenti, riproducibili lungo la corsa cromatografica. Questo concetto viene espresso in termini di dati attraverso il R_f , definito come rapporto tra la distanza percorsa dall'analita e quella coperta dal fronte del solvente, la metodica radiocromatografica è il metodo di riferimento in medicina nucleare.

Il cromatogramma è il grafico sulla quale si misura la distribuzione degli analiti lungo la corsa cromatografica, nello specifico misura la distribuzione dei radiocomposti separati sulla fase stazionaria prodotta dal radiocromatografo. In condizioni ideali ogni specie eluita nel sistema cromatografico genera un picco distinto nel cromatogramma.

Per ciascun picco, il fronte relativo R_f permette di identificare il tipo di molecola eluita sulla base della separazione attesa, mentre l'area sottesa dalla curva di distribuzione sarà equivalente alla quantità dell'elemento considerato dalla curva.

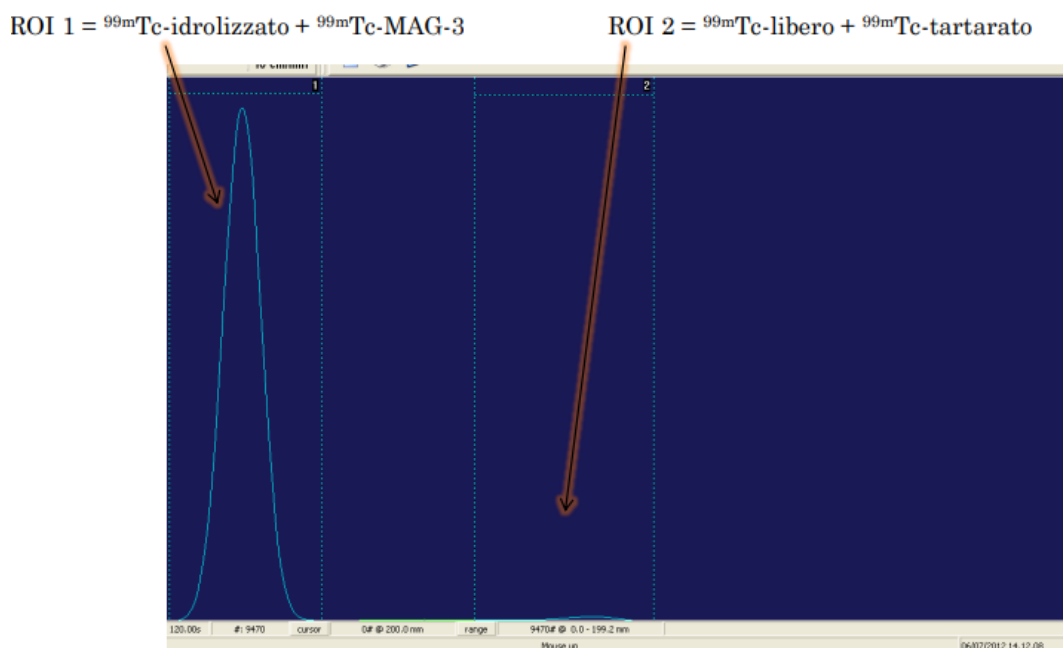


Figura 8 Esempio di un radiocromatogramma dopo lettura al radiocromatografo

2.2 METODICHE DI DETERMINAZIONE

2.2.1 ANALISI CON METODICA DEL TAGLIO

Se si considera l'analisi cromatografica di un composto costituito da due specie radiochimiche, per quantificare tali specie presenti sarà necessario misurare l'entità dei relativi picchi generati durante la cromatografia. Questa operazione si traduce nella misura selettiva della radioattività legata alle diverse specie.

Questo processo si può realizzare in almeno due modalità differenti e la scelta sarà ovviamente dettata dalla strumentazione presente in reparto di medicina nucleare, all'interno del luogo adibito ai controlli di qualità. Si può pertanto realizzare una misura cromatografica attraverso

la separazione dei picchi cromatografici con taglio centrale della fase stazionaria, essa sarà ripartita in due sezioni, per eseguire la misurazione dei contenuti radioattivi sarà presa in considerazione come apparecchiatura un rivelatore gamma. Questa scelta sarà obbligatoria se è disponibile il solo calibratore di attività, tale strumentazione restituirà una valutazione numerica senza cromatogramma.

Nella misura cromatografica si deve eseguire un taglio sulla fase stazionaria che è in base alle sue dimensioni, tramite concetto di R_f che è definito sulla corsa cromatografica. Risulterà quindi evidente che per realizzare tagli corretti, ovvero posizionati in corrispondenza di un preciso valore R_f , è necessario individuare la relazione tra R_f e il punto di taglio esercitato sulla cartina al fine di ricavarne la posizione. ^[1]

Viene eseguito quindi un taglio “alla cieca” della fase stazionaria e la sua applicabilità si basa su sistemi cromatografici che separano perfettamente due analiti lasciando il primo pressoché al palo e facendo migrare al fronte il secondo, questo metodo dispone di alcuni limiti applicativi ma sopperisce a queste limitazioni con un'estrema praticità di metodo. ^[1]

Il calibratore di dose è uno strumento universalmente diffuso in medicina nucleare, le camere a ionizzazione sono in grado di produrre un segnale continuo di corrente elettrica a seguito del passaggio della radiazione ionizzante, segnale che può essere misurato da un elettrometro e mostrato direttamente, con alcuni accorgimenti, in unità di attività.

I calibratori di dose si basano sull'utilizzo di una camera a ionizzazione di tipo cilindrico, con un pozzetto rientrante, che permette il posizionamento di campioni in misura al suo interno. ^[4]

Il rivelatore del calibratore di attività è impiegato per produrre un livello di corrente continua corrispondente alla ionizzazione media prodotta nel gas di riempimento.

Questa caratteristica non lo rende idoneo alla discriminazione selettiva delle radiazioni in funzioni dell'energia, deve essere impiegato in campioni contenenti un singolo nuclide. Con l'ausilio di un'interfaccia è possibile applicare un opportuno fattore correttivo per ciascun radionuclide d'interesse, in modo tale da dimostrare direttamente il risultato in termini di attività. [4]



Figura 9 Calibratore di dose capintec crc-25R (fonte: sitografia www.medicalexpo.it/prod/capintec/product)

È fondamentale, affinché la misura di attività mediante l'utilizzo di un calibratore di dose sia corretta, eseguire taratura per ciascun radionuclide di interesse clinico. La taratura può avvenire mediante l'utilizzo una sorgente di riferimento e certificata dallo stesso radionuclide tracciabile dagli standard internazionali o mediante un confronto con un altro strumento, calibrato precedentemente, con un radionuclide tracciabile secondo gli standard internazionali. La misura mediante un calibratore di dose non restituisce una curva, ma indicherà un valore espresso in MBq. [4]

Il calcolo della purezza radiochimica con questo metodo assumerà una formula tale da mettere a confronto il taglio, nello specifico la si misura mediante rapporto fra l'attività di porzione superiore della cartina e l'attività delle due strisce per 100.

Una separazione cromatografica proposta da RCP prevede R_f definiti sulla base della distribuzione media ottenuta per quel sistema cromatografico in fase di validazione.

Quando la separazione non è ottimale gli errori operanti sulla definizione del punto di taglio si possono propagare alla misura di radioattività.

In questi casi i picchi cromatografici sono prossimi ai punti di taglio ed è necessario stabilire con ragionevole precisione la loro posizione mediante i criteri del taglio semplificato o, ancora meglio, del taglio su R_f .

Il taglio delle fasi stazionarie può essere realizzato per diversi sistemi cromatografici secondo le seguenti indicazioni:

- Quando $R_f=0,5$ e R_{f0} e R_{f1} sono simmetrici, il taglio su R_f approssima un taglio centrale della fase stazionaria
- Quando R_f è sbilanciato, ovvero maggiore o minore di 0,5 si dovrebbe applicare il taglio su R_f come previsto mediante il calcolo del punto di taglio.

Risulta evidente che la scelta comoda di operare quando possibile un taglio centrale è una soluzione molto pratica che, tuttavia, per $R_f \neq 0.5$ deve essere attentamente valutata ed eventualmente certificata da un processo di convalida. ^[1]

2.2.2 METODO DI LETTURA CON GAMMA CAMERA

Un'ulteriore metodo di misura laddove non ci fossero altri sistemi alternativi per i controlli di qualità è quella di effettuare una misurazione con una gamma-camera, tale acquisizione viene eseguita con una immagine statica, con detettore senza collimazione per il calcolo dell'attività della striscia, nel report per la misura dell'attività sulla striscia saranno create delle ROI sui punti d'attività, saranno tre ROI quelle disegnate, la prima che considera l'intera superficie della cartina, la seconda che indica la parte nella quale vi è il radiofarmaco legato, ed una terza nella quale vi è il radionuclide libero. per ottenere la misurazione si andrà ad eseguire un

rapporto fra $ROI2/ROI1*100$, ottenendo un dato percentuale, ed un ulteriore rapporto fra $ROI3/ROI1*100$, ottenendo un dato percentuale.

I vantaggi di tale pratica di lettura sono senza dubbio l'economicità e la disponibilità dell'immagine della distribuzione di analiti sulla fase stazionaria.

Tuttavia, i possibili svantaggi in caso d'uso di tale metodo sono riguardanti la configurazione intrinseca della gamma camera, possibilità di contaminazione e utilizzo di un sistema destinato a scopo diagnostico non sempre disponibile ai fini dei controlli di qualità. ^[1]

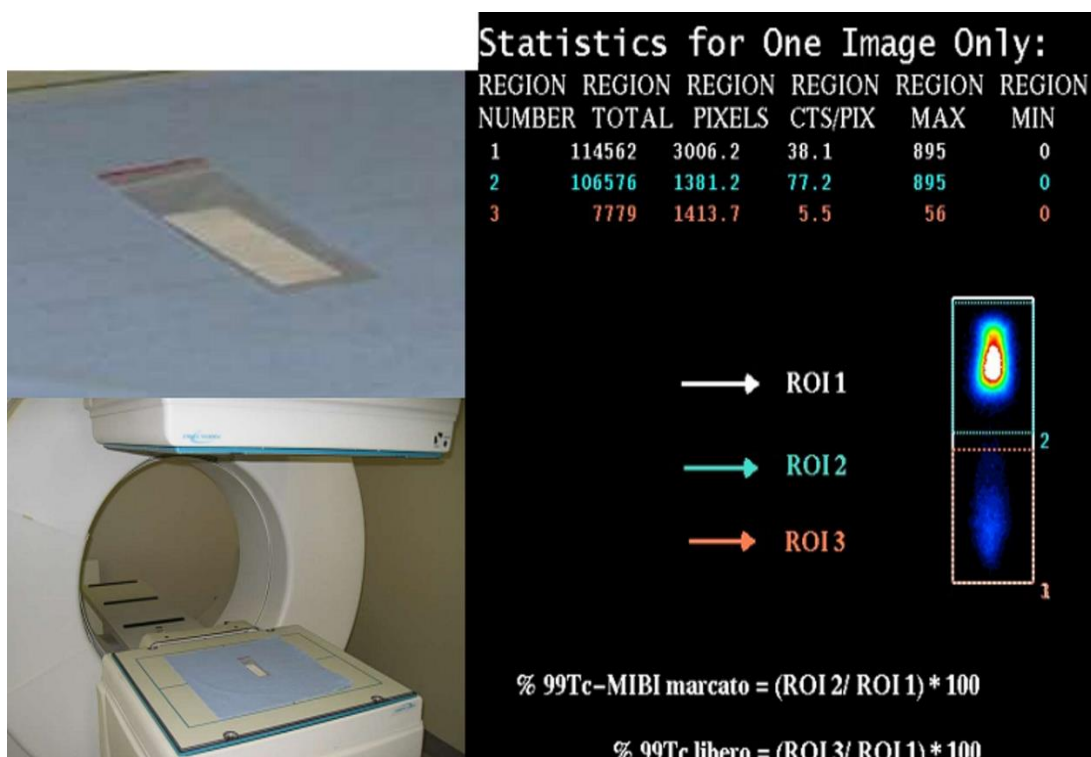


Figura 10 Lettura con gamma camera

2.2.3 METODO LETTURA CON RADIOCROMATOGRFO MULTICANALE

Il sistema di misura che sfrutta come apparecchiatura un radiocromatografo multicanale, è costituito da uno scanner con velocità di scansione 1-24 cm/minuto, da un rivelatore a scintillazione NaI(Tl) o BGO, da un collimatore (a bassa energia per radiofarmaci SPECT e ad alta energia per radiofarmaci PET), da un analizzatore multicanale, da un software di elaborazione e rappresentazione. Lo scanner acquisisce conteggi (fotoni gamma) provenienti da strisce ITLC con avanzamento su di un carrello con velocità media pari a 10 cm/minuto sotto lo scanner medesimo.

Ottenendo un radiocromatogramma mediante studio con radiocromatografo e analizzando tramite la definizione di un taglio virtuale, regioni di interesse distinte, definite ROI a cui sono associate le due specie separate.

L'importanza di poter eseguire un corretto controllo di qualità è quello di tenere in considerazione alcuni errori comuni, che potrebbero verificarsi e rappresenterebbero un serio danno nel calcolo della purezza radiochimica a seguito di una non corretta separazione a livello grafico delle due parti, ovvero quella con il radionuclide marcato e con radionuclide libero, una separazione non completa del picco principale da quello dell' impurezze, crea una forte difficoltà nel delimitare le zone da conteggiare.

Gli errori che devono essere evitati affinché vi sia una corretta separazione tra le due fasi possono riguardare: la fase stazionaria non adatta al campione da analizzare, la corsa della fase mobile supera la linea di stop e quindi va oltre il fronte del solvente, contaminazione della striscia con gocce di radiofarmaco, irregolarità di migrazione, separazione non attendibile per presenza della linea di deposizione al di sotto del livello dell'eluente, inserimento della lastrina nella camera di sviluppo prima che la goccia di semina del radiofarmaco si sia asciugata; conseguentemente ciò provoca una dispersione del campione all'interno della fase mobile.

I parametri caratteristici affinché un sistema cromatografico sia definito affidabile sono:

- SPECIFICITA'
- RIPRODUCIBILITA'
- EFFICIENZA
- RISOLUZIONE
- CAPACITA'

Con il termine specificità, si intende una tecnica analitica in grado di separare una sostanza dagli altri componenti di una miscela, permettendone una identificazione inequivocabile, la specificità tiene conto del fattore R_f .

Nel caso della riproducibilità del parametro R_f , a parità di fase mobile è stazionaria non è elevata per: omogeneità dello strato di fase stazionaria, spessore dello strato, temperatura, grado di saturazione della camera di eluizione e volume di semina.

Considerando l'efficienza in un sistema cromatografico si intende la capacità di eseguire tutte le particelle di una data specie radiochimica con la stessa velocità, in modo da generare picchi molto stretti e ben separati. tale criterio dipende da diversi fattori quali: granulometria della fase stazionaria, qualità dell'impaccamento della fase stazionaria e miscela eluente.

CAPITOLO 3. STRUMENTAZIONE

3.1 CALIBRATORE DI DOSE

Il calibratore di dose viene impiegato per determinare l'attività di radionuclidi noti, presenti nei radiofarmaci utilizzati in Medicina Nucleare. I calibratori vengono realizzati con una camera a ionizzazione definita come "a pozzetto", in cui il gas Argon è mantenuto ad alta pressione per ottimizzare l'efficienza di rivelazione. La camera è provvista di una schermatura che circonda la parete esterna del pozzetto per proteggere l'operatore dalla radiazione emessa dai campioni e minimizzare gli effetti della radiazione di fondo. [5]

Il calibratore, che è in genere collocato all'interno della cella di manipolazione e collegato ad un'unità di elaborazione di dati esterna, permette di condurre test diagnostici e procedure di auto calibrazione, viene sottoposto a regolari controlli di qualità e tarato con una sorgente standard di riferimento ad attività nota. [5]

Essa permette di assegnare ad ogni radioisotopo un fattore di calibrazione direttamente legato alla risposta della camera e all'energia dei fotoni emessi, il cui valore è riportato in tabelle consultabili e riconosciute a livello internazionale. Una volta memorizzati nello strumento tali fattori, è sufficiente selezionare il radioisotopo per ottenere la misura dell'attività.

Il calibratore è in grado di eseguire misure di attività con elevata precisione e linearità su un range molto ampio senza dover sostituire la camera di ionizzazione. [5]

Si ottengono valori che rappresentano l'attività di radionuclidi, anziché avere come nel caso di un radiocromatografo un grafico, si ottiene un semplice valore di misura in MBq.

Fondamentalmente un calibratore di attività dovrebbe essere tarato per ciascun nuclide di interesse clinico. I fattori di calibrazione sono dipendenti dalla forma del contenitore del campione e del suo materiale, oltre che dal livello di liquido nel contenitore; infatti, per radionuclidi che emettono molte radiazioni di bassa energia,

come per esempio lo iodio 123, i fattori possono cambiare molto da flacone a siringa, e anche da siringa a siringa. ^[4]

La calibrazione eseguita in fabbrica dall'ente preposto alla costruzione del calibratore di dose non è riconducibile agli standard internazionali, a meno che, calibratore non sia accompagnato da un certificato di calibrazione avvenuto in un laboratorio accreditato dalla comunità internazionale. Le sorgenti hanno tipicamente valori di accuratezza certificati dell'ordine di 1-3%.

I calibratori di attività sono impiegati per misurare i livelli di attività variabili entro diversi ordini di grandezza, da alcune decine di GBq fino a poche centinaia di kBq; risulta quindi necessario che i calibratori dispongano di una risposta lineare nell'intero intervallo di misura. ^[4]

Ad alte attività può verificarsi una sostanziale diminuzione della tensione fra gli elettrodi della camera a causa dell'elevata corrente prodotta nella camera di ionizzazione, mentre a basse attività il segnale di corrente prodotto dal fondo ambientale può disturbare la misura.

Le norme di buona tecnica (UNI 9106) danno indicazione che i controlli di linearità siano eseguiti con frequenza almeno trimestrale. Il controllo di linearità si ritiene superato solo se sia lo scarto sul tempo di dimezzamento, e sia lo scarto sull'attività calcolata per ciascuna misura, risultano inferiori al 5%. ^[4]

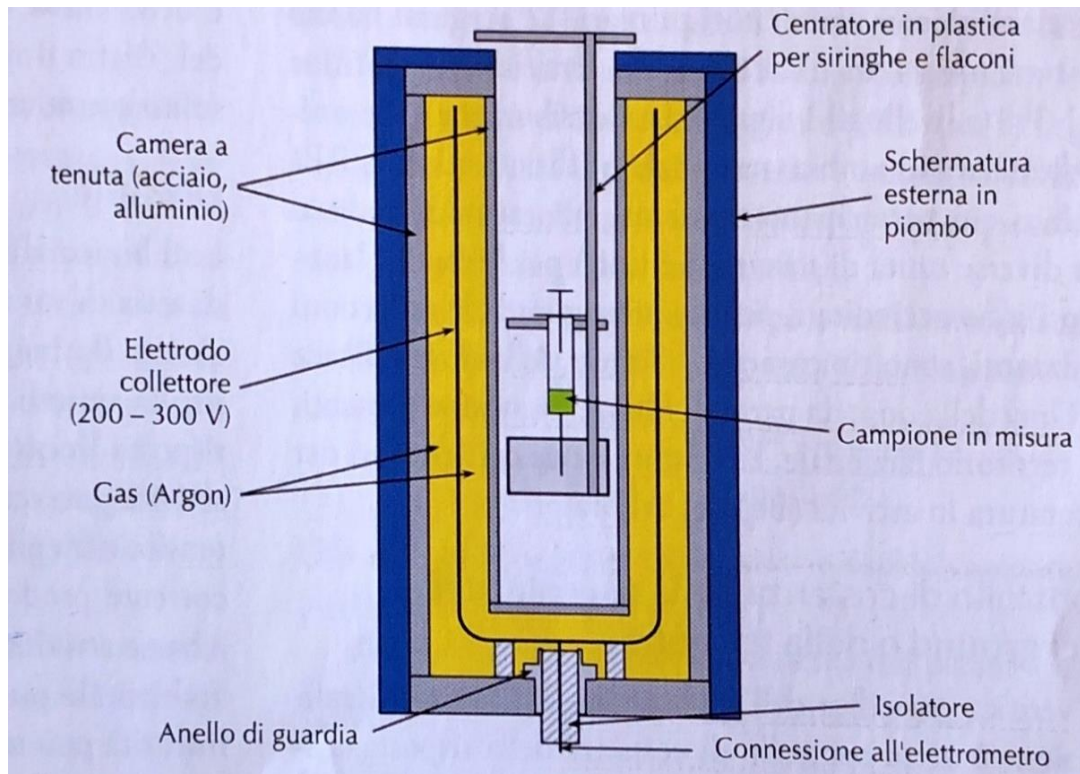


Figura 11 Componenti di un calibratore di dose

Il calibratore di dose utilizzato nella tesi è il calibratore di dose capintec crc-25R. Con dimensione della consolle: altezza di 13,5 cm, larghezza 26 cm, profondità 26,7 cm.^[5] Le dimensioni della camera a ionizzazione sono: altezza 43 cm e diametro 17,2 cm, diametro del poso 25,4 cm con schermatura in piombo di 3,2 mm. Un calibratore di dose differisce da altri per diverse prestazioni che è in grado di sviluppare. Il calibratore crc-25r ha: attività massima (Co57) 206 GBq (o 5,57 Ci), risoluzione di 0,001 MBq, precisione dell'elettrometro migliore di $\pm 2\%$, precisione del sistema migliore di $\pm 0,1\%$ di FSD, linearità entro $\pm 2\%$ e Tempo di risposta al di sotto di $20\mu\text{Ci}$ entro 25 secondi; mentre se al di sopra di $20\mu\text{Ci}$ entro 4 secondi.^[5]

3.2 RADIOCROMATOGRAFO

3.2.1 RADIOCROMATOGRAFO VCS

Il VCS è un sistema combinato di software e hardware per un'analisi spettrografica e di scanner del cromatogramma. Il rivelatore, in grado di ottenere informazioni di radioattività dalla emissione di fotoni da parte della separazione cromatografica, è un cristallo allo Ioduro di Sodio drogato al Tallio.

Durante l'utilizzo di questa apparecchiatura è possibile scegliere di collegarsi o meno ad un sistema definito come programma di contabilità di isotopi, nel quale è possibile tenere sotto controllo il flusso delle sostanze chimiche e dei materiali utilizzati in medicina nucleare.

Il tempo di campionatura dello spettro viene definito tempo di acquisizione; Una volta avviata l'acquisizione essa terminerà passato il tempo di campionatura impostato, il radiocromatografo VCS ha la peculiarità di poter selezionare anche il numero di canali da utilizzare nel rivelatore. ^[6]

Il rivelatore è con cristallo di Ioduro di sodio drogato a Tallio, dispone di interessanti caratteristiche, tra cui lo stopping power, definito come la forza frenante che agisce su particelle cariche. Il rivelatore è costituito da un materiale scintillante accoppiato otticamente ad un fotomoltiplicatore. ^[7]

Quando la radiazione interagisce nello scintillatore causa emissione di luce da parte di quest'ultimo. La luce è trasmessa, attraverso il cristallo scintillatore al fotomoltiplicatore dove è convertita in una debole corrente di fotoelettroni che viene poi ulteriormente amplificata. Il segnale in corrente così prodotto viene successivamente analizzato dall'elettronica di acquisizione. ^[6]

Tra le principali caratteristiche che contraddistinguono un rivelatore ci sono la sua efficienza di rivelazione e la risoluzione energetica. La prima definisce il rapporto fra il numero di particelle incidenti sul rivelatore, rispetto a quello per cui viene generato un segnale misurabile, dipendente da diversi fattori (natura del rivelatore, geometria, tipologia della radiazione incidente, etc.). La risoluzione energetica di

un rivelatore rappresenta invece la capacità del rivelatore di distinguere tra valori di energia prossimi tra loro. ^[6]

Per poter avere la migliore scansione nella risoluzione spaziale, si può avere un compromesso tra velocità di scansione e risoluzione, tanto maggiore è la velocità di scansione impostata tanto più corta sarà lo strip del cromatogramma posto sotto il rivelatore; Quindi, in base alla quantità della radioattività presente saranno visti più o meno conteggi. Un elemento molto importante del sistema di scansione del cromatogramma è la configurazione dell'isotopo. Dal momento che viene utilizzato un analizzatore multicanale per la raccolta dati, il programma che viene utilizzato nel radiocromatografo deve sapere quale parte dello spettro utilizzare a questo fine. L'ampiezza della finestra nella quale sono raccolti i conteggi è impostata in KeV o percentuale del picco di energia, l'impostazione a KeV è di dimensioni fisse, mentre quella a percentuale regola la dimensione della finestra in base all'energia del picco.^[4] Affinché un radiocromatografo sia definito idoneo nello svolgimento della sua funzione sarà necessario un processo di taratura, nel quale si tarerà la modalità di scansione e lo spettro. ^[6]

Una volta raccolto lo spettro e posto sotto analisi, esso può essere studiato direttamente o memorizzato nel database per l'analisi in un secondo momento, il programma presente nel radiocromatografo disporrà di diverse funzioni di analisi del cromatogramma; prima di poter essere eseguita un qualsivoglia tipo di misura è necessario sottrarre il fondo. Per fondo si intende una regione di dati marcati in una regione del cromatogramma che contiene solamente i conteggi presenti all'interno del fondo.

Con l'azione definita "marcare" si intende muovere la linea del cursore a sinistra a destra di questa regione evidenziando l'area da sottrarre. La sottrazione del fondo è un processo necessario affinché i conteggi presenti in quella regione vengano utilizzati per la correzione dell'intero cromatogramma. ^[6]

Così da poter eseguire una corretta scansione, all'interno di un percorso di controllo di qualità per il radiofarmaco in medicina nucleare, la striscia per il cromatogramma deve essere posta su di un carrello, definito carrier.

Il carrier sul piano dello scanner, si muoverà verso il rivelatore, una volta raggiunto la posizione di avvio si selezionerà la velocità di scansione e la lunghezza desiderata

di scansione in base alla cartina su cui è avvenuta la cromatografia, la lunghezza non è standard ma diversa a seconda del radiofarmaco impiegato. Lo scanner una volta completata la scansione si fermerà automaticamente una volta selezionata la lunghezza desiderata. Ogni misurazione che viene eseguita può essere memorizzata all'interno di un database per essere recuperata e visionata successivamente. come abbiamo già accennato precedentemente è necessario prima di un qualunque analisi sottrarre il fondo o background. Ciò significa che si deve selezionare una regione della scansione che contiene solamente conteggi con il fondo, selezionando la regione nella quale si vuole andare a togliere il fondo, vengono calcolati cps del fondo, che una volta tolti correggono l'intera scansione. Se la finestra di background non soddisfa, è possibile modificarla riposizionandola. ^[6]

Affinché si possa controllare efficacemente la purezza radiochimica di un radiofarmaco è necessario impostare delle ROI, ovvero il radionuclide libero e radionuclide marcato, dal momento che si utilizzano principalmente farmaci tecnezati, si indicheranno aree con tecnezio libero e marcato.

Le ROI sono parti del cromatogramma delimitate da linee marker, di queste regioni si possono tracciare alcune informazioni. Per selezionare le regioni di interesse si eseguiranno delle ROI, la regione selezionata comparirà colorata di blu, poiché regione selezionata, inoltre viene visualizzato anche il numero della ROI, con l'impostazione della ROI è possibile ottenere informazioni attraverso un report riguardante conteggi e percentuale di purezza calcolata all'interno della ROI stessa. I dati quindi ottenuti, sinteticamente, rappresenteranno: il numero di conteggi in finestra e percentuale conteggi nella finestra confrontati con numero totale di conteggi nella scansione. ^[6]

Un modo alternativo di stabilire la purezza radiochimica sempre con l'impiego di un radiocromatografo è la determinazione della purezza mediante fattori di ritenzione o valori Rf.

Questo valore indica quanto si sono spostati diversi componenti dalla loro posizione originaria in relazione al fronte del solvente. per impostare il punto di origine, la posizione del fronte del solvente e per qualunque picco, È necessario descrivere il punto di origine seguito dalla posizione del fronte del solvente. I risultati dell'analisi saranno mostrati all'interno di una finestra nel software dell'apparecchiatura definita

come fattore di ritenzione, una volta eseguita l'analisi del fattore è memorizzata la scansione nel database, anche i valori ottenuti saranno memorizzati all'interno di questo database.

Al termine della procedura di scansione sarà necessario eseguire una stampa nella quale vi sia descritto: data, ora di scansione, tipo di radiofarmaco studiato, grafico con le relative regioni interesse o ROI disegnate, dati acquisitivi, informazioni (dimensione, regioni, conteggi e percentuale) relative alla purezza radiochimica delle aree di interesse disegnate e informazioni sul sistema di detezione. Il report sarà poi firmato dal tecnico che ha eseguito il controllo di qualità e messo agli atti.
[6]

Nel report finale si visionerà quelli utilizzati per la scansione della piastra di calibratura per l'idoneità del sistema, si visionerà in quantità assoluta i conteggi del picco maggiore, minore e di fondo.
[6]

Lo scostamento dei valori misurati è in percentuale.
[6]

Uno dei controlli qualitativi eseguiti sul sistema affinché esso possa mantenere le sue specifiche tecniche in perturbate nel tempo, è il controllo qualitativo della linearità. Utilizzando un punto radioattivo o una riga sulla piastra TLC con un isotopo dedicato alla misura.
[6]

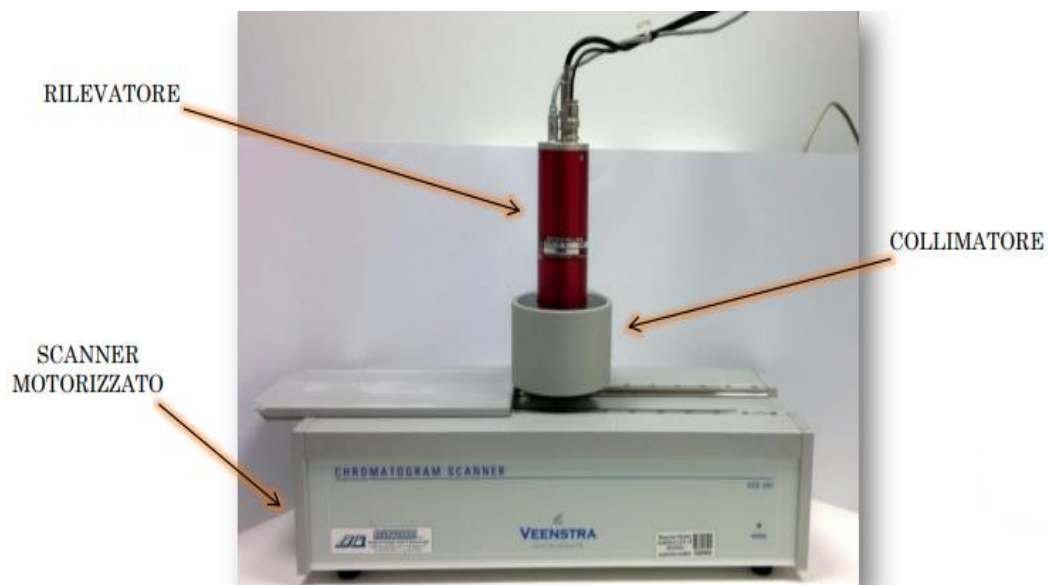


Figura 12 Radiocromatografo VCS

3.2.2 RADIOCROMATOGRFO MINIGITA

Il sistema di analisi radiocromatografica Minigita, è un sistema autonomo per il controllo degli strumenti, per l'acquisizione e valutazione dei dati. [8]

È composto da uno scanner, da un rivelatore a scintillazione di tipo BGO e da uno o più opportuni collimatori.

Esso è in grado di captare i conteggi di radioattività derivanti dalla cartina nella quale è avvenuta la separazione dei singoli componenti della miscela, rappresentante un radiofarmaco per il calcolo della purezza radiochimica;

Nel caso del radiocromatografo Minigita il cristallo utilizzato con il fine di ottenere i conteggi derivanti da un esame cromatografico è di Ossigermanato di Bismuto (BGO).

In questi cristalli il passaggio di una radiazione ionizzante può provocare il passaggio dell'elettrone dalla banda di valenza alla banda di conduzione, per poi tornare alla banda di valenza con emissione luminosa.

Poiché i PMT (fotomoltiplicatore), rispondono meglio quando sono interessati da radiazioni nella regione del visibile, ed essendo i cristalli trasparenti, sarà aumentata la possibilità di emissione di fotoni ottici durante il meccanismo di diseccitazione. La banda per poter consentire questo evento fisico-chimico viene modificata con l'introduzione di sostanze droganti.

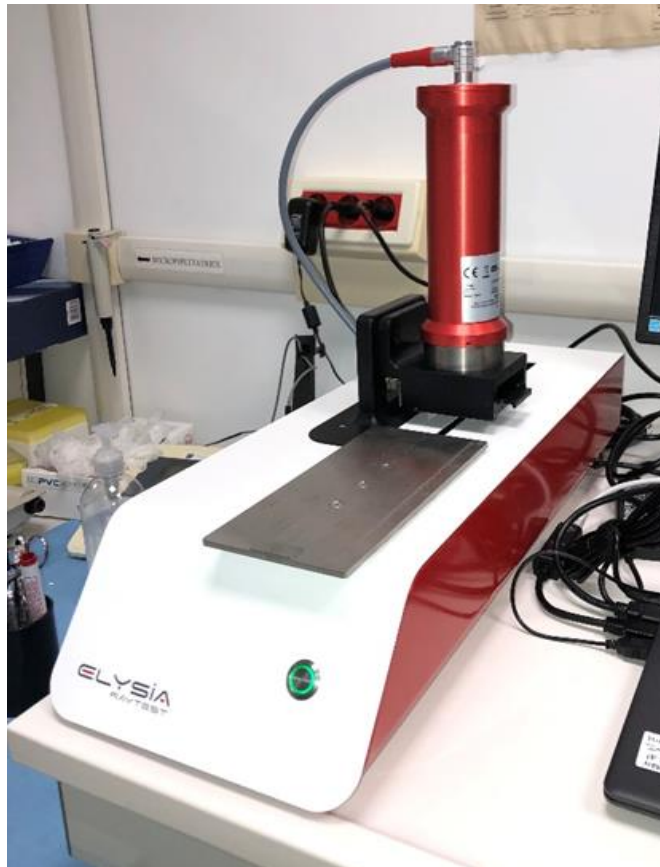


Figura 16 Radiocromatografo Minigita

Specificatamente configurato per la rilevazione o la quantificazione di composti nei laboratori di ricerca e sviluppo, di produzione e regolamentati dall'industria radiofarmaceutica e affini, come la medicina nucleare per il controllo qualità. [8]

Il metodo di integrazione consente di eseguire una quantificazione nell'analisi dei dati, consentendo di vedere in simultanea:

- Il segnale o i segnali da calibrare, con un'indicazione della finestra temporale di migrazione del composto corrente
- Tabella di calibrazione
- Curva di calibrazione per un determinato composto.

La quantificazione si basa nell'acquisizione di dati dell'area della curva sviluppata sul radiocromatogramma, sulla altezza del picco, sul volume del picco, del tempo di ritenzione e sul tempo di permanenza in colonna.

Nel menù di gestione delle funzionalità della apparecchiatura, è possibile con l'integrazione automatica o manuale avere la misurazione dei picchi mediante gestione di ROI che rendono questo passaggio ad alta precisione. ^[8]

Gina Star, è il nome dell'intero software di gestione delle funzionalità presenti all'interno della apparecchiatura, disponendo di un controllo di conformità integrato.

I controlli di conformità valutano le informazioni contenute nel fascicolo e quelle relative alla sicurezza, ad esempio le informazioni relative alla protezione della salute umana o dell'ambiente.

La presenza di metodi precaricati nel software Gina rappresentano protocolli di scansione specifici per radiofarmaci e per il tipo di corsa; infatti, in base al tipo di radiofarmaco è possibile scegliere la corsa, nel caso in cui un farmaco disponga di più corse cromatografiche.

Per metodo si indica un sistema di misura specifico per un determinato studio, composto da un parametro di scansione in minuti e dal tempo di scansione del radiocromatografo; tale tempo può essere impostato in tre modi distinti: a tre, quattro o a cinque minuti. Nel caso di uno studio, ad esempio, della prima corsa dell'HDP il tempo di scansione è di quattro minuti.

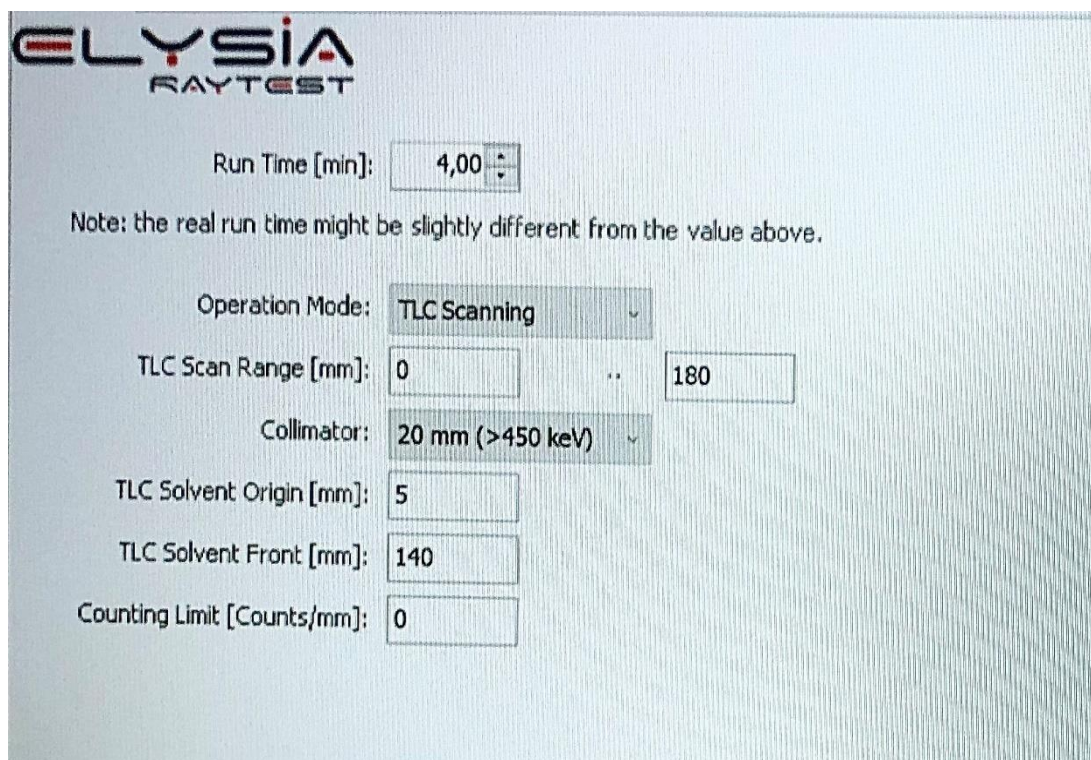


Figura 13 Scelta dei parametri impostati per la scansione

La misurazione avviene scegliendo diversi parametri (figura 13) e mediante lo scorrere del carrello, su cui è adagiata la cartina cromatografica, sotto un cristallo che rileva la attività espressa. La scansione è eseguita più volte, la cartina scorrerà sotto al cristallo per la determinazione dei conteggi di attività in maniera continuativa, per tutta la durata del “run time” impostato, sviluppando un radiocromatogramma maggiormente “smoothato” poiché sovracampionato.

Basterà poi impostare l’operazione di lettura, inserendo sempre la voce TLC Scanning nell’operation mode, poiché in caso contrario non si otterrebbe uno spettro. In un secondo momento si dovrà impostare il volume della fase mobile, il punto di fine della corsa o linea di stop e lo scan-range o lunghezza scansione della cartina.

Ogni radiofarmaco sottoposto a cromatografia a seconda della corsa dispone di diversa lunghezza della fase stazionaria.

Una volta che viene avviato il radiocromatografo deve essere scelta la tipologia di corsa posta sotto indagine, nel caso di un protocollo di scansione prima corsa per

l'HDP si dovrà inserire anche il tipo di eluente scelto per compiere l'analisi, se si considerasse la prima corsa, si sceglierà come metodo di scansione quello con il MEK, eluente specifico per quel tipo di corsa e di radiofarmaco. Successivamente si eseguirà la misura, inserendo parametri adeguati al tipo di radiofarmaco, nello specifico si andranno a scegliere: metodo e nome del cromatogramma, in cui all'interno viene descritto il tipo di radiofarmaco, la data e l'ora di scansione, oltre che alla corsa analizzata.

Una volta eseguita la scansione si avrà un grafico, mediante l'apposito tasto, definito come cromatogramma. Si procederà successivamente con l'integrazione automatica dei picchi assegnando a ciascuno di loro un nome della specie radiochimica individuata dalla analisi e visibile dal grafico. Poiché l'integrazione automatica è preimpostata, quando si va a creare un metodo di scansione specifico per un farmaco, può succedere che le ROI automatiche attorno ai picchi, non siano completamente adeguate per comprendere tutti i dati rappresentati dal picco stesso, sarà quindi necessario adattare in base alla distribuzione dei valori nel grafico, è possibile quindi modificare le ROI autonomamente senza che il metodo venga alterato, semplicemente evidenziando l'area della regione di interesse.

Una volta completata la misura ed eseguita correttamente l'integrazione dei picchi, sarà sviluppato automaticamente un report, sul quale saranno documentati tutti i dati raccolti compreso la scelta dei parametri di scansione, tali parametri saranno: area percentuale di ciascun picco, l'RF di ciascuna specie radiochimica, conteggi di radioattività presenti all'interno dell'area.

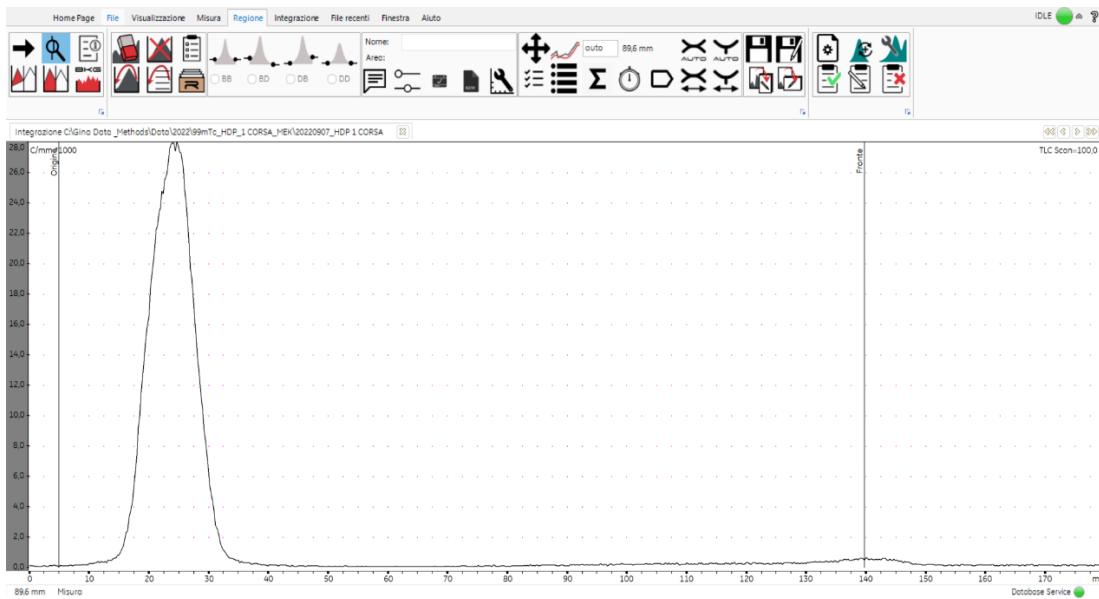


Figura 14 Rappresentazione grafica radiocromatogramma dopo scansione

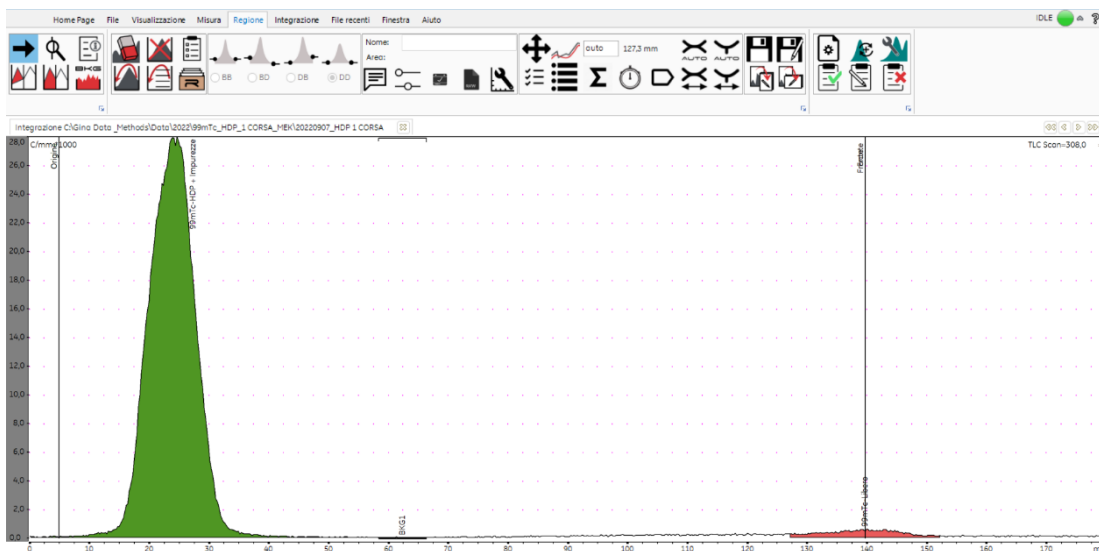
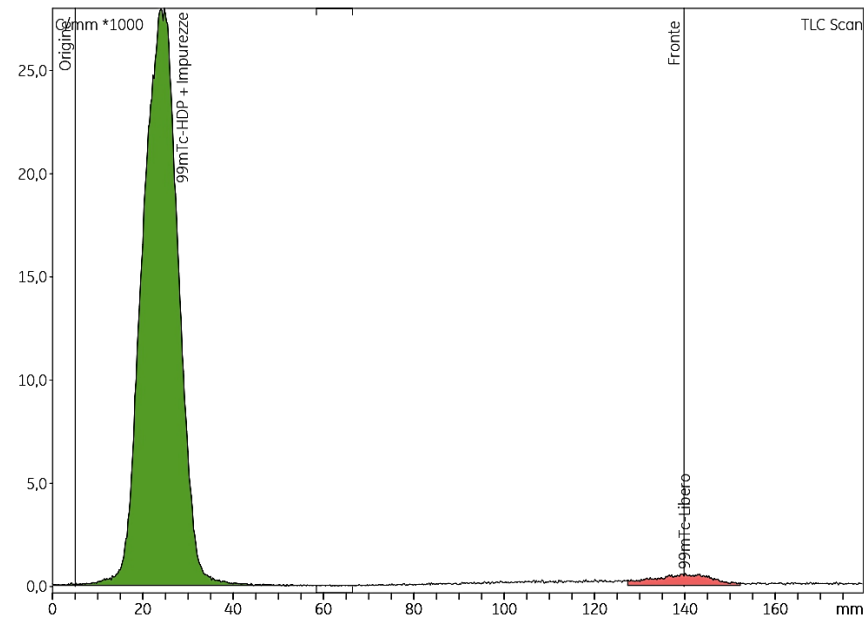


Figura 15 Rappresentazione grafica radiocromatogramma dopo scansione con integrazione dei picchi

Il software Gina estende gli strumenti standard come funzionalità presenti all'interno del radiocromatografo con funzioni di analisi dei dati raggruppate per attività, tra cui ricalcolo, rielaborazione, integrazione, creazione di rapporti e funzioni di annotazione. è possibile poi nella grafica poter scegliere diverse operazioni, come: visualizzazione di un singolo cromatogramma, sottrazione di un cromatogramma da un altro, visualizzazione delle caratteristiche di picchi, funzioni grafiche di zoom scorrimento, selezionare la funzione per visualizzare i valori di singoli dati e regolazione degli attributi di visualizzazione.

**Sample description**

Studio: 2022
 Misura: 20220907_HDP 1 CORSA, started: 07/09/2022 08:13
 Metodi: 99mTc_HDP_1 CORSA_MEK Date: 11/07/2022 13:40
 Strumento: MiniGITA Single
 Meas. time: 0:04:03 h:m:s
 Radio detector: MiniGitaSerial Nr. 37270
 Software Version: 10.4, service pack 5, Build 6507

METHOD

■ TLC 1 (MiniGita): "MiniGita"

Run Time 240 [s]
 Detector Position Front
 Operation Mode TLC Scanning
 TLC Scan Start 0 [mm]
 TLC Scan End 180 [mm]
 Collimator 20 mm (>450 keV)
 Solvent Origin 5 [mm]
 Solvent Front 140 [mm]
 Counting Limit 0 [Counts/mm]

ANALYTICAL RESULTS**Integrazione TLC Scan**

Prodotto	R/F	%Totale %	Tipo	Area Counts	%Area %
99mTc-HDP + Impurez	0,143	91,26	DD(C)	256956,2	96,83
99mTc-Libero	0,998	2,99	DD(R)	8412,4	3,17
Sum in ROI	-	-	-	265368,6	100,00
Area totale	-	-	-	281564,6	-
Area (totale) RF	-	-	-	268684,6	-
Remainder (Tot)	-	-	-	16196,00	5,75

Figura 17 Report finale di una analisi radiocromatografica

3.3 METODICA ALTERNATIVA MEDIANTE USO DI UN CONTAMINAMETRO

Il contaminometro è uno strumento di misura delle radiazioni ionizzanti, in particolare le radiazioni provenienti da decadimenti di tipo alfa, beta e gamma; al fine di valutare eventuali contaminazioni superficiali.

Il monitor di contaminazione Berthold LB 124 SCINT utilizza uno scintillatore al solfito di zinco (ZnS) per misurare la radioattività. La radiazione da misurare colpisce lo scintillatore, creando lampi di luce. I lampi di luce creati vengono quindi guidati ad un fotomoltiplicatore tramite un opportuno riflettore; quindi, convertiti in un segnale elettrico avviato al preamplificatore e allo stadio discriminatore, da cui poi si ottiene misura. I singoli tipi di radiazione quali: alfa, beta, gamma e X-ray possono essere distinti mediante appositi circuiti di valutazione e correlazione, e quindi misurati sia separatamente che simultaneamente. ^[9]

Il valore misurato può assumere fino a tre decimali come accuratezza di misura. I contatori portatili LB 124 SCINT sono progettati per rilevare e misurare contaminazioni di radioattività beta/gamma e alfa su diverse superfici quali: pavimenti, oggetti, vestiti o pelle. Affinché la misurazione di contaminanti sia effettuata senza elementi di disturbo quali: temperatura, polvere e umidità, il dispositivo è protetto affinché possa essere utilizzato anche in condizioni difficili; Inoltre dispone di una griglia metallica nella finestra di ingresso del rivelatore per protezione da danni contro oggetti. L'unità rivelatore costituita da fotomoltiplicatore a scintillatore è appositamente incapsulata.

La scheda con memoria del processore è montata all'esterno dell'unità rivelatore. Contiene anche il software di funzionamento e la connessione al rivelatore.

Lo scintillatore è applicato su di un supporto trasparente. La lamina è tesa su un telaio e protetta da una griglia metallica. Il rivelatore è fissato alla parte inferiore del dispositivo. ^[9]

Lo spillover di particelle alfa nel canale beta è corretto dal software, in modo che solo i componenti beta-gamma delle sorgenti alfa vengono visualizzati nel canale beta.

La misurazione può venire in tre modi:

- Conteggi per secondo (cps):

Il monitoraggio della contaminazione misura l'attività di radiazione sulla superficie di persone o oggetti in conteggi al secondo. In questa modalità di misurazione, vengono conteggiati e visualizzati tutti gli alfa e beta/gamma al secondo.

Poiché il numero di conteggi registrati ogni secondo è soggetto a fluttuazioni statistiche, la media viene calcolata su base continua, il valore misurato, e quindi poi visualizzato viene adattato al tasso di conteggio e il valore misurato è sempre meno soggetto a fluttuazioni statistiche dopo solo un breve tempo di misurazione.

- Attività di area (Bq/cm²)

Se la contaminazione deve essere misurata come attività per area, il tasso di conteggio deve essere convertito in attività di area. Il fattore di conversione corrispondente è diverso per ciascun nuclide e memorizzato nel dispositivo. Il monitor di contaminazione contiene una libreria di nuclidi, modificabile, con circa 60 nuclidi diversi e i corrispondenti fattori di calibrazione. Inoltre, sono disponibili due posizioni libere (B1 e B2), nelle quali l'utente può inserire i fattori di calibrazione per altri nuclidi. ^[9]

Il sistema è in grado di misurare contemporaneamente sul canale alfa e sul canale beta/gamma.

La conversione si basa sui fattori di calibrazione determinati per ciascun nuclide e il corrispondente monitor di contaminazione, questi dipendono: dal tipo di radiazione, dal tipo di energia della radiazione, schema di decadimento del rispettivo nuclide e altri fattori, quali: sensibilità del rivelatore, geometria di misura e auto assorbimento nella sorgente.

Il fattore di calibrazione indica il valore per il quale devono essere moltiplicati i conteggi al secondo per ottenere una visualizzazione in Bq/cm². Una misurazione Bq/cm² è corretta solo se il nuclide impostato sul dispositivo e il nuclide misurato coincidono. [9]

- Rateo di dose ($\mu\text{Sv/h}$)

Il tasso di dose equivalente ambientale può essere determinato solo con l'LB 124 SCINT-D Che è dotato, oltre che dello scintillatore, anche di un tubo contatore Geiger-Muller aggiuntivo. Il tasso di dose gamma viene misurato nell'unità $\mu\text{Sv/h}$.

Il metodo di misura utilizzato in questa tesi nella metodica alternativa di emergenza è la rilevazione di conteggi per secondo, provenienti dalle due zone della cartina cromatografica.

Le unità del LB 124 SCINT lo fanno automaticamente in modalità Ratemeter, a condizione che il tasso di conteggio medio rimanga costante durante questo tempo, entro la significatività statistica. Questo può presumere, ad esempio, quando si misura la contaminazione se il dispositivo non viene spostato durante il periodo di misurazione. Tuttavia, per effettuare una misura stazionaria con una determinata precisione del valore medio, si consiglia di selezionare la modalità Scaler-Timer.

In questa modalità di misurazione è possibile specificare il tempo medio o tramite la preselezione dell'impulso l'accuratezza statistica del valore misurato. Per avere livelli di precisione molto elevati, è possibile determinare il fondo immediatamente

prima della misurazione effettiva nella modalità, utilizzando modalità Scaler-Timer e visionare direttamente questo sfondo. In entrambe le modalità di misurazione (tasso di conteggio o tasso di decadimento) è possibile misurare le diverse funzioni date dalla apparecchiatura in uso, quali l'accuratezza della misurazione in base all'accuratezza del display (pochi o nessun decimale).



Figura 18 Immagini di un contatore geiger Berthold [9]



Figura 19 Contatore geiger Berthold su apposito supporto in camera calda medicina nucleare

CAPITOLO 4. MATERIALI E METODI

Nel realizzare questa tesi sono stati considerati due tipi di radiofarmaci tecneziati, i più presenti nelle normali procedure diagnostiche in un reparto di medicina nucleare, nello specifico si è utilizzato: il ^{99m}Tc -HDP impiegato per lo studio in scintigrafia ossea e il ^{99m}Tc - MEDIRENOSCINT utilizzato nella scintigrafia renale.

Il ^{99m}Tc -HDP è uno dei radiofarmaci più utilizzati in medicina nucleare convenzionale, la sua formazione avviene mediante marcatura a freddo; mentre il ^{99m}Tc - MEDIRENOSCINT impiegato nello studio di scintigrafia renale dinamica, la sua preparazione avviene in maniera alquanto delicata, con una procedura di marcatura definita a caldo. I due radiofarmaci sono analizzati rispettivamente in strisce cromatografiche e in diverse corse; Inoltre vengono impiegati specifici eluenti per far avvenire la separazione delle singole componenti in cromatografia. La prima corsa per l'analisi cromatografica del ^{99m}Tc -HDP avviene utilizzando il MEK come tipo di eluente; mentre la prima corsa per l'analisi cromatografica eseguita per il ^{99m}Tc - MEDIRENOSCINT è eseguita con una miscela di etilacetato e MEK.

L'obiettivo è quello di confrontare i risultati ottenuti su questi due diversi radiofarmaci con la metodica di emergenza e la metodica standard del radiocromatografo, se i dati ottenuti sono sovrapponibili alle normali procedure di un radiofarmaco, allora la metodica d'emergenza potrà essere validata ed estesa a tutti gli altri radiofarmaci impiegati in una unità operativa di medicina nucleare, per il controllo della purezza radiochimica.

Nei prossimi capitoli verranno descritte le procedure nel dettaglio, in particolare sarà descritta dettagliatamente la procedura d'emergenza e i materiali impiegati per compiere adeguatamente le misurazioni, oltre che l'impiego delle normali strumentazioni utilizzate per il calcolo della purezza radiochimica presenti in normativa, si eseguirà quindi un confronto tra le misurazioni ottenute e i relativi metodi.

Prima di descrivere dettagliatamente quella che sarà la procedura di emergenza mediante l'impiego di un contaminometro a scintillazione, sarà necessario descrivere come far avvenire correttamente una analisi cromatografica, dei due radiofarmaci presi in considerazione per eseguire i confronti tra le metodiche.

Considerando uno studio cromatografico per il ^{99m}Tc -HDP, per prima cosa sarà necessario prendere la camera di sviluppo, ovvero un cilindro di vetro con possibilità di chiusura mediante tappo o para-film, il cilindro non è altro che il luogo fisico nel quale avverrà la separazione delle diverse componenti che fanno parte del campione.

Si prenderà in considerazione un cilindro in quanto la analisi di confronto tra metodiche sarà compiuta sulla prima corsa dell'HDP, normalmente si considerano due camere di sviluppo, sfruttando quindi due cilindri, in quanto questo radiofarmaco è normalmente a doppia corsa.

Dopo aver preso la camera di sviluppo e il relativo sistema di chiusura, si verserà una quantità e tipologia di eluato specifica per il tipo di radiofarmaco, in questo caso ? ml di MEK.

Si chiude la camera di sviluppo e si lascia che l'eluato possa saturare l'intero ambiente, nel frattempo avverrà la semina su cartina cromatografica.

Prendendo una cartina cromatografica specifica per quella determinata corsa cromatografica, si disegna una linea di start e di stop con una matita a grafite, la linea di start sarà il punto in cui inizierà la separazione delle componenti raggiungendo quella di stop. La semina viene compiuta mediante micropipetta con un volume pari a 6 μL , si lascia asciugare la goccia sotto cappa per alcuni secondi, in quanto se mettessimo la cartina direttamente a contatto con l'eluente, con la semina non ancora asciugata, si verificherebbe la dispersione del campione nella fase mobile, danneggiando in maniera irreparabile la normale esecuzione della prova di separazione. Se vengono seguite tutte le azioni corrette, allora la corsa cromatografica terminerà con la linea di stop avendo separato correttamente le componenti del campione.

Successivamente sarà estratta la cartina dalla camera di sviluppo disponendola su di un supporto trasparente e lasciata asciugare sotto cappa. Una volta compiuto l'ultimo passaggio si studierà l'attività con i sistemi di lettura presenti.

4.1 NUOVA METODICA ALTERNATIVA (Contatore a scintillazione)

Con l'analisi cromatografica si compie il primo fondamentale passaggio nella determinazione della purezza radiochimica, in particolare questo primo passaggio è volto ad ottenere la separazione delle singole componenti del radiofarmaco. Per poter essere studiate, sarà necessaria una determinazione dei conteggi di attività con strumenti disponibili nel reparto di medicina nucleare; Per il calcolo dell'attività del tecnezio libero e marcato.

Se si utilizzasse una metodica alternativa di emergenza, ovvero una metodica non convenzionalmente presente in normativa, si sfrutterà come strumentazione un monitor per contaminazioni a scintillazione.

Una volta individuato lo strumento utile per i fini pratici, si disporranno materiali per compiere la misurazione in maniera adeguata. Nello specifico sarà necessario un supporto per poter disporre i singoli elementi, quali per esempio, la cartina cromatografica della prima corsa, supporti vari e il contaminometro per l'analisi.

Per prima cosa si andrà a considerare un supporto rigido, sul quale saranno disegnate delle aree per la disposizione delle diverse componenti, al centro di questo supporto verrà disegnata l'area nel quale sarà poi appoggiata e fissata la cartina con la corsa cromatografica del radiofarmaco, che si è preso in considerazione, indicando anche il punto della linea di start e di stop.

Dopodiché si indicherà la linea del taglio utile per dividere accuratamente le aree di tecnezio libero e marcato.

Una volta indicato il punto nella quale andrà a giacere la cartina e indicato la separazione delle due componenti, si disegneranno delle altre aree per il posizionamento di ulteriori elementi che concorrono alla realizzazione della misura in modo corretto, come ad esempio un peso piombato, per poter schermare quella parte della cartina che non è presa in considerazione alla lettura con contaminometro.

Sarà quindi, necessario schermare la parte di tecnezio marcato quando si compirà lettura del libero e viceversa, per evitare contaminazione nella lettura dei dati, avendo così la certezza che l'attività rilevata sia quella esclusivamente derivante dal tecnezio libero o marcato. Il numero di valori che vengono letti e considerati per la misura, per la parte del tecnezio libero e per la parte di tecnezio marcato saranno di quattro.

Affinché la misurazione sia fatta in modo tale che il contaminometro sia posizionato correttamente e sollevato, disponendosi in modo parallelo per la lettura dei conteggi rispetto alla cartina, sarà necessario, oltre che a un peso piombato per mascherare quella parte della cartina che non messa sotto indagine, con un altro supporto, un rialzo che permetta di far posizionare il contaminometro in posizione corretta, quindi si disegnerà un'ulteriore area indicante il corretto posizionamento di questo supporto, sia per la parte della lettura del tecnezio libero e sia per quella di tecnezio marcato.

L'importanza della schermatura è legata all'attendibilità dei dati ottenuti dal contaminometro, avere una capacità di schermatura efficiente assicura al lato della cartina analizzata di rilevare gli esatti conteggi della parte di tecnezio libero o marcato. Nella metodica alternativa si è utilizzato un peso piombato di dimensione: lunghezza 13,8 cm, larghezza 12,5 cm e altezza di 5 cm.

Vediamo ora i diversi materiali e passaggi per ottenere le quattro misurazioni dei due elementi:

MATERIALI

- Supporto con aree disegnate
- Peso piombato
- Contaminometro
- Cartina della corsa cromatografica per rilevare conteggi
- Elementi di scrittura dati per calcolo purezza radiochimica

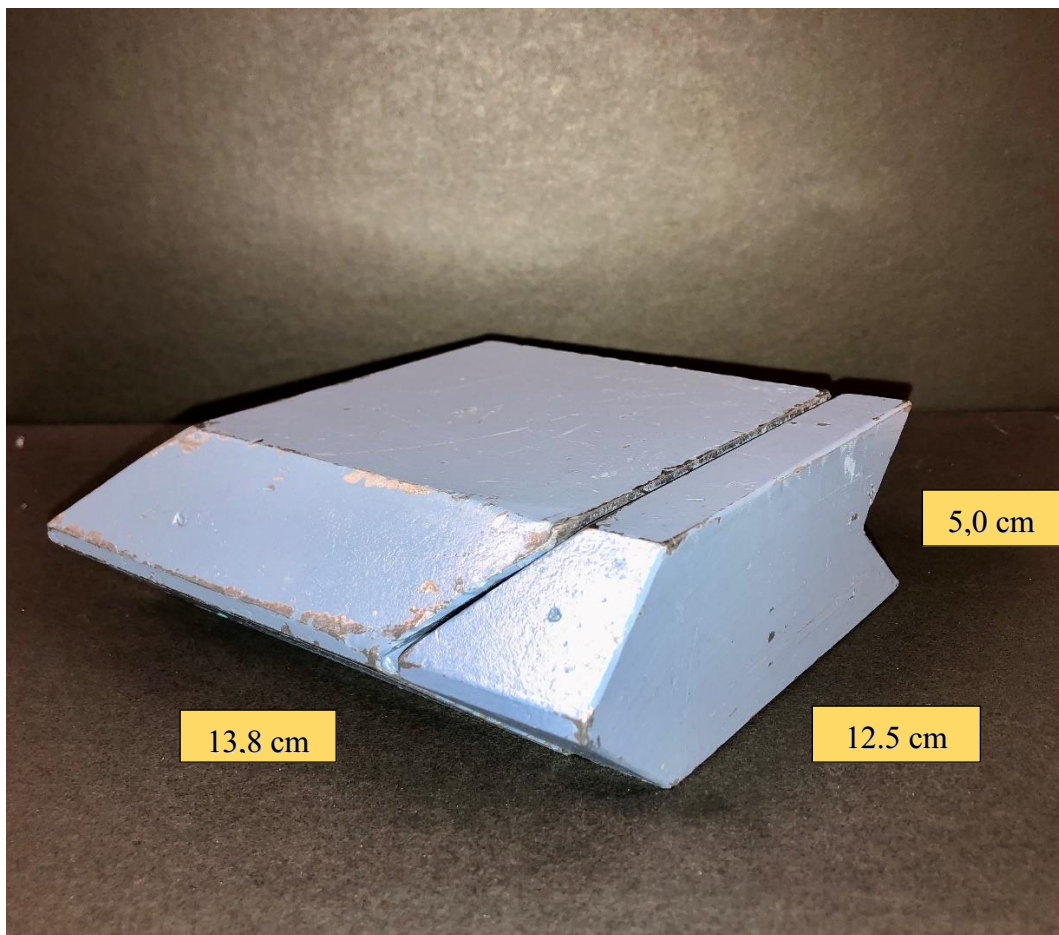


Figura 20 Dimensioni schermatura in piombo

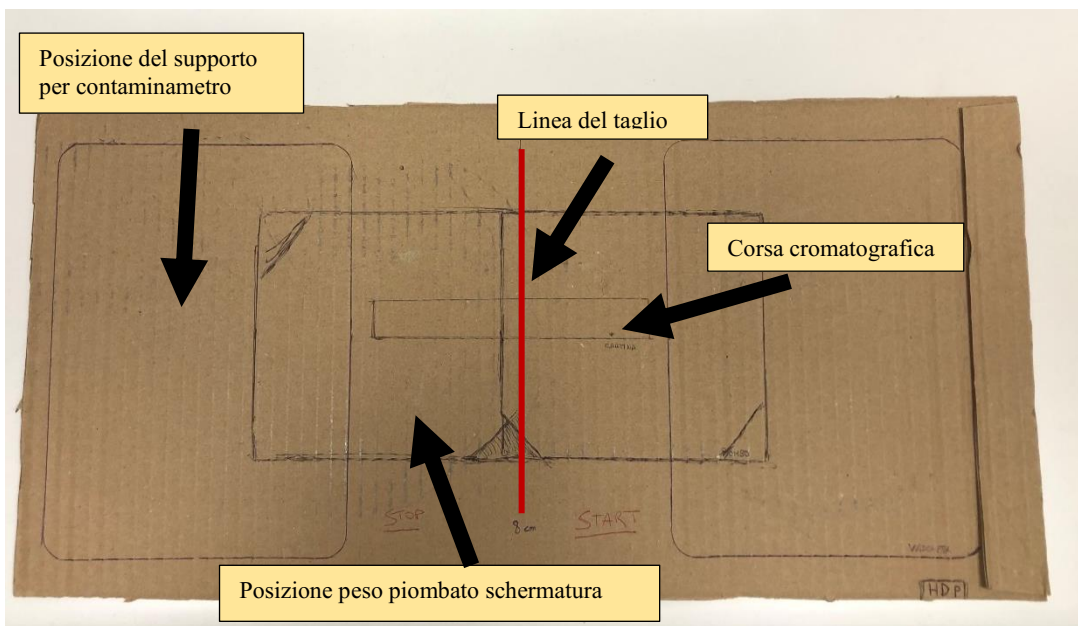


Figura 21 Risultato finale con disegno di aree di un supporto per l'analisi mediante contaminometro dell'attività

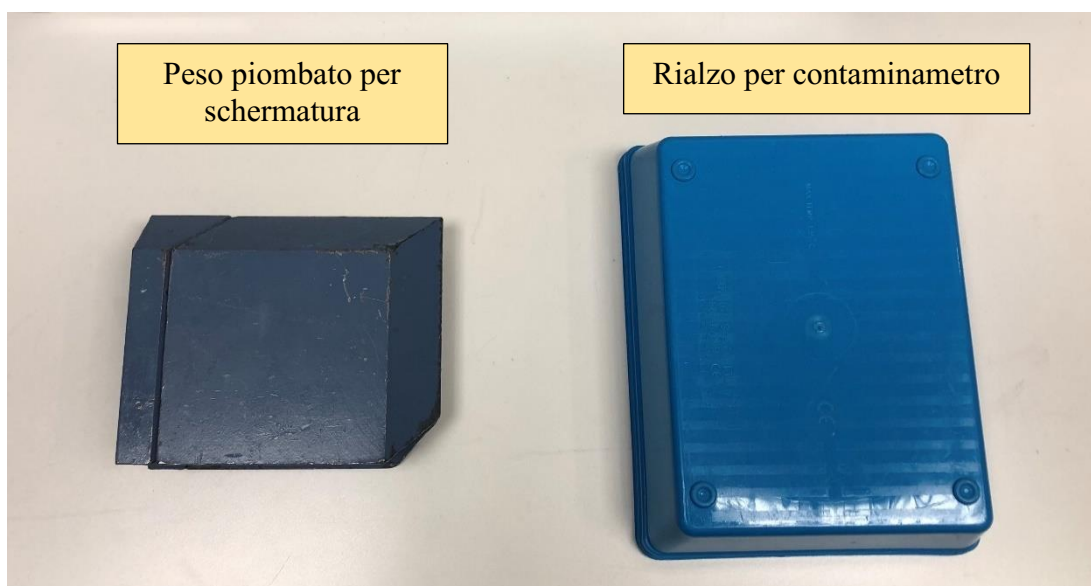


Figura 22 Elementi principali per la misura

Una volta che si sono presi in considerazione i materiali necessari per eseguire correttamente una misurazione, seguendo le immagini descritte in precedenza, si provvederà ad utilizzare correttamente il contaminometro in base alla parte della cartina che si vuole andare ad analizzare, mettendo in condizioni di operabilità tutti quei sistemi necessari per ottenere una misura. Procedendo quindi con la misurazione, si otterrà come risultato finale quanto segue:



Figura 23 Fase di lettura dei dati con posizionamento dei singoli elementi in modo corretto

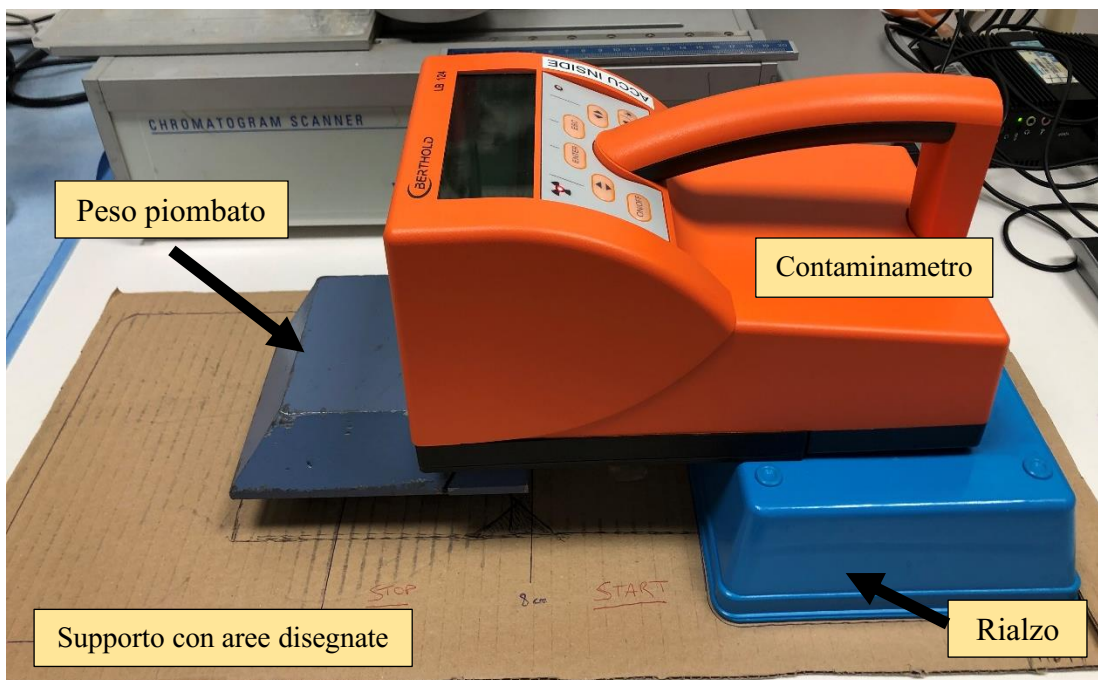


Figura 24 Visione da diversa angolazione della corretta misura di conteggi della cartina cromatografica seguendo meticolosamente le aree disegnate sul supporto

Acquisire le quattro misurazioni necessarie per la determinazione della purezza radiochimica specifica per il tipo di radiofarmaco che viene considerato, sono legate alla fluttuazione di valori che il contaminometro tende a rilevare durante la misurazione.

Sarà quindi importante affinché la misurazione sia il più possibile reale acquisire velocemente i dati, risentendo in modo minore della variabilità, quindi considerando quel valore che resta stazionario nel display di rilevazione del contaminato per il tempo utile perché possa essere definito valido, è una considerazione questa molto importante in quanto utilizzare valori soggetti a variabilità incrementa il rischio di errore nella determinazione del valore medio delle misure, valore che concorre alla realizzazione del calcolo della purezza radiochimica.

CAPITOLO 5. RISULTATI

5.1 PUREZZA RADIOCHIMICA SU $^{99m}\text{TcHDP}$ E ^{99m}Tc MEDIRENOSCINT CON RADIOCROMATOGRFO VCS E NUOVA METODICA

Per dimostrare l'assoluta attendibilità del metodo d'emergenza; è necessario il confronto con metodiche presenti in letteratura; In questo capitolo si confronterà la metodica tipicamente utilizzata con il radiocromatografo per la determinazione della purezza radiochimica e la metodica alternativa, il radiocromatografo confrontato con la metodica alternativa è quello con cristallo a Ioduro di Sodio (TI) denominato VCS. La raccolta dei dati si basa su di un volume di valori pari a dieci misurazioni eseguite sulla prima corsa per i due radiofarmaci considerati. Affinché la misurazione possa essere corretta viene misurato anche il fondo ambientale, da sottrarre alla media di valori di tecnezio libero e marcato nella procedura con contaminometro, per avere il dato puro di conteggi nel calcolo della purezza.

Misura	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9°	10°
Fondo Ambientale (cps)	9,5	14,5	10,0	10,0	9,4	10,0	9,4	10,5	8,4	7,0

Tabella 1 Valori del fondo ambientale per la misura del $^{99m}\text{Tc-HDP}$ con Berthold

Misura	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9°	10°
Fondo Ambientale(cps)	9,0	9,2	8,5	8,5	8,4	6,9	9,5	8,0	8,3	11,0

Tabella 2 Valori del fondo ambientale per la misura $^{99m}\text{Tc-MEDIRENOSCINT}$ con Berthold

I dieci valori di fondo, riportati nelle tabelle, vengono misurati prima di acquisire i conteggi sulla cartina con il contaminometro. Dopo aver misurato il fondo ambientale con il contaminometro si procede alla determinazione dell'attività di tecnezio libero e marcato sui due radiofarmaci.

RADIOFARMACO 99mTc-HDP					
	1	2	3	4	5
	Libero (cps)	Libero (cps)	Libero (cps)	Libero (cps)	Libero (cps)
	233	174	700	300	726
	226	178	695	310	720
	228	179	693	306	715
	231	182	705	395	743
Media	229,50	178,30	698,30	328,00	726,00
Media libero con sottratto fondo	220,00	163,75	688,25	317,75	716,60

RADIOFARMACO 99mTc-HDP					
	6	7	8	9	10
	Libero (cps)	Libero (cps)	Libero (cps)	Libero (cps)	Libero (cps)
	735	562	642	325	431
	732	514	626	330	418
	722	513	622	340	428
	712	520	620	332	430
Media	725,25	527,25	627,50	331,75	426,75
Media libero con sottratto fondo	715,85	517,25	618,10	321,25	418,35

Tabella 3 [a, b] Dati di attività di tecnezio libero del radiofarmaco 99mTc-HDP

RADIOFARMACO 99mTc-MEDIRENOSCINT					
	1	2	3	4	5
	Libero(cps)	Libero(cps)	Libero(cps)	Libero(cps)	Libero(cps)
	108	110	114	70	62
	101	98	118	72	61
	105	93	112	74	64
	103	96	117	71	66
Media	104,25	99,00	115,00	72,00	63,00
Media con sottratto fondo	95,25	90,05	106,75	63,25	54,85

RADIOFARMACO 99mTc-MEDIRENOSCINT					
	6	7	8	9	10
	Libero(cps)	Libero(cps)	Libero(cps)	Libero(cps)	Libero(cps)
	83	176	104	89	107
	80	124	102	86	104
	83	101	101	84	109
	82	108	105	88	103
Media	82,00	127,00	103,00	87,00	105,75
Media con sottratto fondo	75,1	117,75	95,00	78,00	94,75

Tabella 4 [a, b] Dati di attività di tecnezio libero del radiofarmaco 99mTc-MEDIRENOSCINT

Si procede quindi alla misurazione dei quattro valori di tecnezio libero, per ciascuna delle singole acquisizioni, per un totale di dieci misurazioni per ciascuno dei due radiofarmaci considerati. Nel foglio di calcolo si procederà quindi a calcolare la media dei dati ottenuti e dal valore ottenuto della media si sottrarrà il fondo ambientale.

Viene ripetuta la misura dei dati, acquisendo quelli del tecnezio marcato; analogamente per quanto già descritto per il tecnezio libero, si avranno dieci misurazioni, acquisite seguendo i passaggi descritti nella metodica d'emergenza.

Successivamente si procederà con il calcolo della media e la determinazione della media con il fondo sottratto, sempre lavorando su entrambi i dati derivanti dai radiofarmaci.

	1	2	3	4	5
	Marcato(cps)	Marcato(cps)	Marcato(cps)	Marcato(cps)	Marcato(cps)
	26505	20047	22814	20241	27518
	26520	20063	22830	20272	27489
	26500	20041	22762	20164	27380
	26460	20032	22450	20544	27356
Media	26496,25	20045,75	22714	20305,25	27435,8
Media marcato con fondo sottratto	26486,75	20031,25	22704	20295,25	27426,35

Tabella 5 [a] Dati attività tecnezio marcato del radiofarmaco $^{99m}\text{Tc-HDP}$

	6	7	8	9	10
	Marcato(cps)	Marcato(cps)	Marcato(cps)	Marcato(cps)	Marcato(cps)
	17050	20343	23036	29720	28335
	17196	20281	23986	29520	28320
	17075	20295	23991	29689	28328
	17044	20326	23832	29435	28370
Media	17091,30	20311,30	23711,30	29591,00	28338,30
Media mercato con fondo sottratto	17081,80	20296,80	23701,30	29581,00	28328,90

Tabella 5 [b] Dati attività tecnezio marcato del radiofarmaco 99mTc-HDP

	1	2	3	4	5
	Marcato (cps)	Marcato (cps)	Marcato (cps)	Marcato (cps)	Marcato (cps)
	9810	7780	5843	4332	6610
	9975	7774	5853	4360	6607
	9790	7754	5866	4355	6651
	9897	7465	5864	4364	6663
Media	9868,00	7693,00	5857,00	4353,00	6633,00
Media mercato con fondo sottratto	9859,00	7684,10	5848,00	4344,30	6624,40

Tabella 6 [a] Dati attività tecnezio marcato del radiofarmaco 99mTc-MEDIRENOSCINT

	6	7	8	9	10
	Marcato (cps)	Marcato (cps)	Marcato (cps)	Marcato (cps)	Marcato (cps)
	5627	6021	8159	5888	8599
	5594	6036	8165	5868	8586
	5614	6042	8171	5885	8535
	5639	6039	8162	5852	8501
Media	5618,50	6035,00	8164,00	5873,00	8555,25
Media mercato con fondo sottratto	5611,60	6025,00	8156,25	5864,95	8544,25

Tabella 6 [b] Dati attività tecnezio mercato del radiofarmaco ^{99m}Tc -MEDIRENOSCINT

Una volta ottenuti tutti i valori necessari per il calcolo del tecnezio libero e marcato, si è in grado di determinare la purezza radiochimica utilizzando il metodo d'emergenza con il contaminometro.

Successivamente si è effettuato il confronto fra i valori di purezza radiochimica ottenuti rispettivamente con la metodica del radiocromatografo e la metodica di emergenza con contaminometro.

Per far questo ci si avvarrà di grafici e calcoli per la determinazione dello scarto percentuale confrontando le due misure.

Nella tabella sottostante sono stati inseriti i valori di purezza radiochimica ottenuti con le due metodiche ed è stato ricavato lo scarto percentuale fra ciascuna misura.

Calcolo della purezza con il metodo contatore Bertold (%)	99,2	99,2	97,1	98,5	97,5	96,0	97,5	97,5	98,9	98,5
Calcolo della purezza con il radiocromatografo VCS (%)	99,3	99,0	97,0	98,6	97,0	96,2	97,2	97,6	99,0	98,4
Scarto %	0,1	-0,2	-0,1	0,1	-0,5	0,2	-0,3	0,1	0,1	-0,1
Media dello scarto	0,0%	variabilità tra -0,3% e +0,5%								

Tabella 7 Calcolo della purezza radiochimica e confronto delle due metodiche

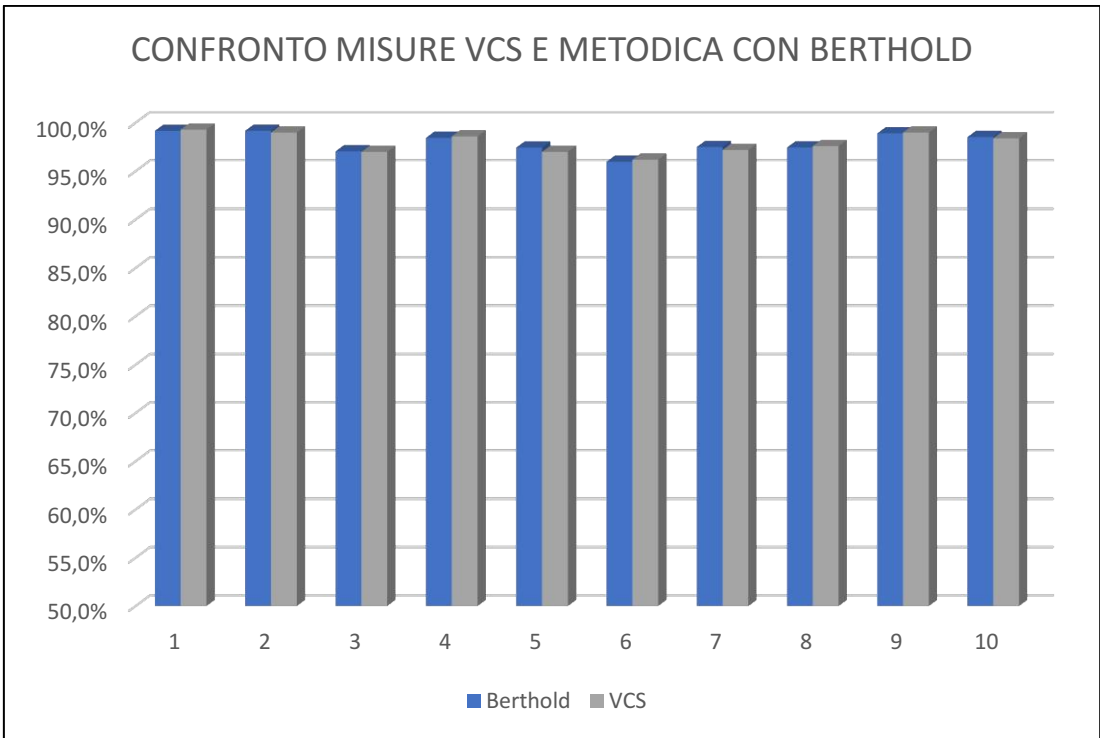


Grafico 1 Variabilità nell'acquisizione di misure attuando un confronto tra mediche

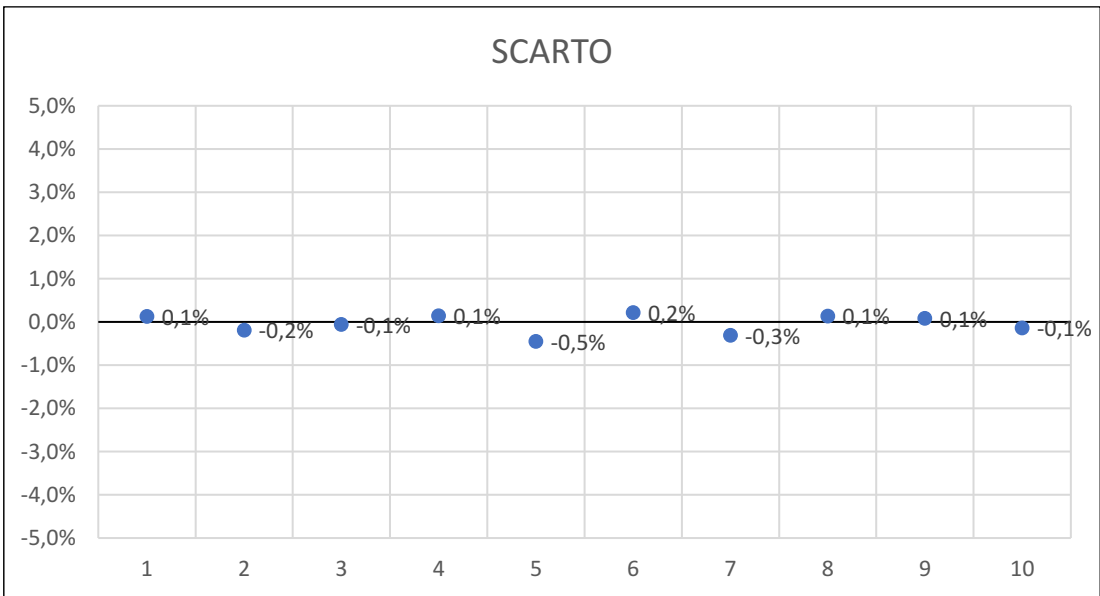


Grafico 2 Rappresentazione della distribuzione di valori calcolando lo scarto

5.2 PUREZZA RADIOCHIMICA SU ^{99m}Tc -HDP E ^{99m}Tc -MEDIRENOSCINT CON RADIOCROMATOGRFO MINIGITA E NUOVA METODICA

In seguito all'acquisto di un nuovo radiocromatografo (Minigita) da parte dell'U.O. di Medicina Nucleare, si è ritenuto opportuno fare un confronto tra la metodica di emergenza è il nuovo radiocromatografo.

I due radiocromatografi utilizzati, nel confronto con la metodica di emergenza, in questa tesi differiscono tra loro per il cristallo di rilevazione dell'attività presente nella cartina cromatografica analizzata, il Minigita dispone di un cristallo, all'ossigermanato di bismuto (BGO), avendo una maggior precisione oltre che maggiori funzionalità, rispetto al cristallo del VCS.

Per fare il confronto tra le due metodiche sopraccitate, sono state acquisite cinque misure su ciascuna specie chimica, rispettivamente con radiocromatografo Minigita e metodica con contaminometro.

Come per il confronto visto precedentemente tra il radiocromatografo VCS e la metodica di emergenza, affinché i dati siano rappresentativi dell'attività effettiva della cartina cromatografica, alla media dei valori ottenuti per le singole misurazioni sia per il tecnezio libero che per il marcato con il contaminometro, è stato sottratto il fondo ambientale precedentemente misurato.

Nelle tabelle sottostanti verranno inseriti i dati che sono stati misurati per la determinazione della purezza radiochimica con le due metodiche.

PROVA	1°	2°	3°	4°	5°
FONDO AMBIENTALE (cps)	9,5	12	11	10	7

Tabella 8 Valori misura del fondo ambientale

RADIOFARMACO 99mTc-HDP					
	1	2	3	4	5
	libero(cps)	libero(cps)	libero(cps)	libero(cps)	libero(cps)
	545	838	741	520	812
	549	840	735	518	820
	560	848	736	523	833
	554	845	745	530	823
	570	842	748	526	830
	563	841	726	527	820
Media	556,80	842,30	738,50	524,00	823,00
Media con fondo sottratto	547,30	830,30	727,50	514,00	816,00

Tabella 9 Dati di attività di tecnezio libero del radiofarmaco 99mTc-HDP

RADIOFARMACO 99mTC-HDP					
	1	2	3	4	5
	marcato(cps)	marcato(cps)	marcato(cps)	marcato(cps)	marcato(cps)
	22345	36272	21328	18571	38109
	22541	36580	21315	18582	38447
	22560	36672	21336	18554	38483
	22600	36802	21322	18527	38459
	22554	36784	21328	18587	38267
	22476	36773	21318	18598	38405
Media	22512,70	36647,20	21324,50	18569,80	38361,70
Media con fondo sottratto	22503,20	36635,20	21313,50	18559,80	38354,70

Tabella 10 Dati di attività di tecnezio marcato del radiofarmaco 99mTc-HDP

Effettuando i calcoli sulle misure ottenute con contaminometro vengono ricavati i singoli valori di purezza radiochimica.

Infine, si è fatto un confronto tra i dati di purezza radiochimica ottenuti con il Radiocromatografo Minigita e contaminometro sullo stesso campione; valutandone anche lo scarto percentuale.

I dati ottenuti possono essere osservati in maniera ancora più chiara attraverso la visione di grafici che mostrano la variabilità dei dati sul piano statistico.

RADIOFARMACO 99mTc-HDP					
	1°	2°	3°	4°	5°
Calcolo purezza con Berthold	97,6%	97,8%	96,7%	97,3%	97,9%

Tabella 11 Calcolo finale della purezza radiochimica per l'HDP con il metodo d'emergenza con contaminometro

RADIOFARMACO 99mTc-HDP					
% AREA impurezza+marcato Minigita	98,10 %	97,49 %	96,83 %	97,65 %	98,30 %
purezza percentuale con metodica Berthold	97,6%	97,8%	96,7%	97,3%	97,9%
scarto	0,5%	-0,3%	0,1%	0,3%	0,4%
media scarto	0,2%	variabilità tra -0,3% e +0,5%			

Tabella 12 Confronto tra misure e metodiche per il calcolo della purezza

Con i valori necessari alla determinazione della purezza radiochimica si è in grado di poter valutare efficacemente come questo valore possa cambiare, utilizzando le due metodiche; dal confronto delle percentuali si può evincere uno scarto, che rappresenta l'esatta differenza di valori ottenuti confrontando il metodo

d'emergenza che sfrutta come strumentazione un contaminometro ed un radiocromatografo di ultima generazione, con un sistema di rilevazione con cristallo al BGO, ovvero il Minigita.

I dati ottenuti possono essere osservati in maniera ancora più chiara attraverso dei grafici che mostrano la variabilità dei dati sul piano statistico.

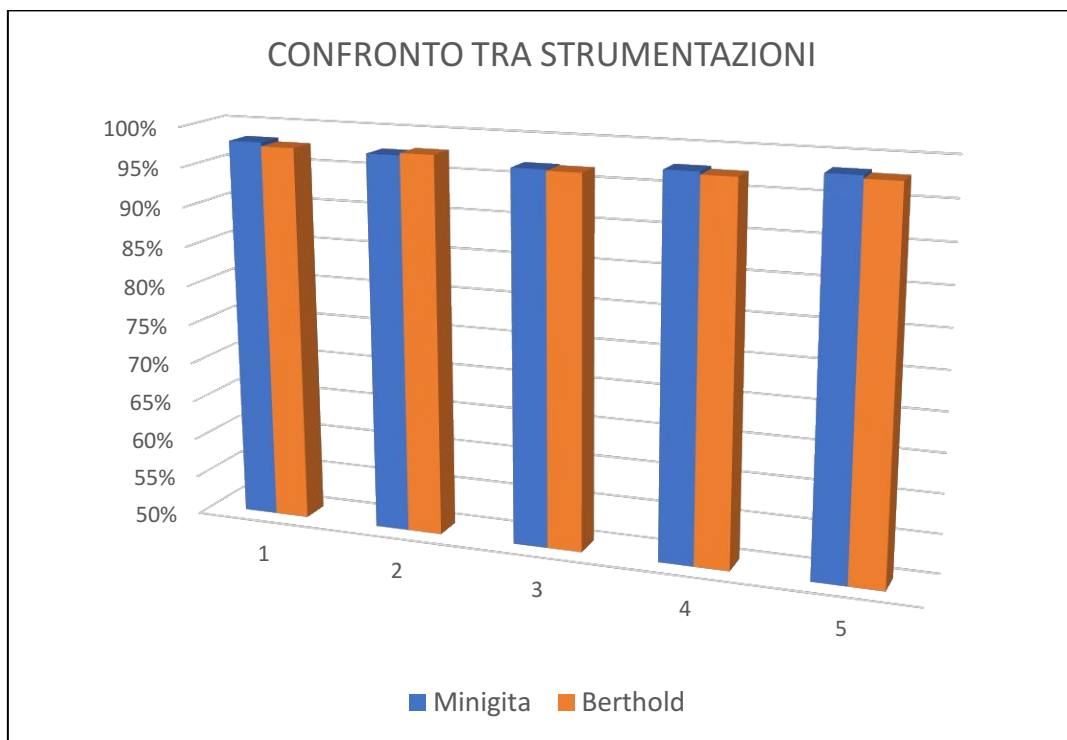


Grafico 3 Variabilità nell'acquistone di dati confrontando le due metodiche

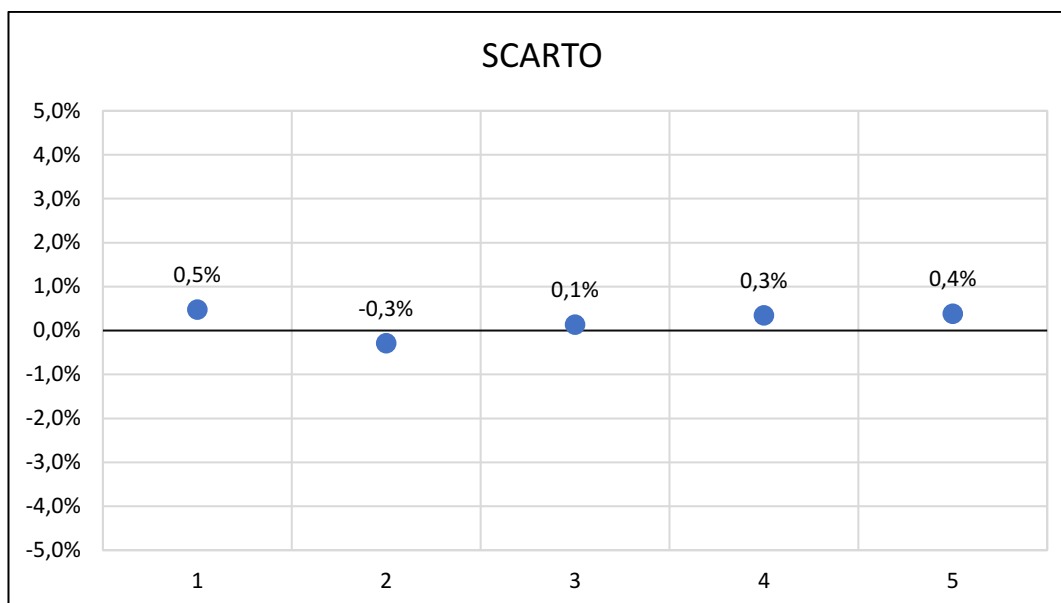


Grafico 4 Rappresentazione della distribuzione di valori calcolando lo scarto

La predisposizione di una nuova metodica rende obbligatorio il suo confronto con le altre metodiche già presenti in letteratura.

Per dimostrare l'assoluta affidabilità del metodo è stato creato un sistema di raccolta dati, da cui poter sviluppare tabelle e grafici utili per il confronto con le normali metodiche, scegliendo a campione due dei radiofarmaci più utilizzati nelle procedure di medicina nucleare.

Il confronto è stato eseguito impiegando la principale strumentazione utilizzata in un reparto di medicina nucleare per raccolta di dati, atti alla determinazione della purezza radiochimica, ovvero un radiocromatografo.

In particolare, il confronto è stato fatto tra:

- La metodica con il contaminometro e il radiocromatografo VCS
- La metodica con il contaminometro e il radiocromatografo Minigita

Nel confronto tra il radiocromatografo VCS e la metodica con il contaminometro, sono state considerate la prima corsa del ^{99m}Tc -HDP e la prima corsa del ^{99m}Tc -MEDIRENOSCINT. Dai dati raccolti si è ottenuta una variabilità di misura tra -0,3% e +0,5% in valore assoluto per ^{99m}Tc -HDP e una variabilità di misura tra -

0,2% e +0,3% in valore assoluto per il ^{99m}Tc -MEDIRENOSCINT. Con il calcolo dello scarto percentuale medio si è ottenuto un valore dello 0% per il ^{99m}Tc -HDP e dello 0,1% per il ^{99m}Tc -MEDIRENOSCINT.

Nel confronto tra radiocromatografo Minigita e la metodica con il contaminometro, con studio sulla prima corsa del ^{99m}Tc -HDP si è ottenuta una variabilità di misura tra -0,3% e il +0,5% in valore assoluto, lo scarto percentuale medio è dello 0,2%.

I risultati ottenuti tra metodiche sono stati espressi in scarto percentuale, dai risultati ottenuti si può definire l'affidabilità del metodo testato, in quanto il valore di scarto percentuale è inferiore al 5%, per cui questo nuovo sistema di determinazione di purezza radiochimica risulta attendibile.

CAPITOLO 6. CONCLUSIONI E DISCUSSIONE DEI DATI OTTENUTI

Questa tesi è stata pensata con lo scopo di identificare una metodica di determinazione della purezza radiochimica alternativa rispetto a quelle normalmente presenti in letteratura; per comodità questa nuova metodica è stata chiamata nel corso della stesura della tesi, "di emergenza" in quanto da applicarsi nel caso di guasto del radiocromatografo.

Le procedure di determinazione della purezza radiochimica normalmente presenti in letteratura sono:

- Misura con gamma camera: tipica metodica presente in normativa per la determinazione della purezza radiochimica.

La metodica presenta diverse criticità, quale la possibile contaminazione data dalla cartina cromatografica adagiata sulla superficie della gamma camera rendendola inutilizzabile; rischio di saturazione dei cristalli e difficoltà di eseguire con regolarità tutti i controlli sui radiofarmaci da kit preparati quotidianamente, visto che il sistema dei controlli prevede l'utilizzo di un'apparecchiatura normalmente impiegata con esami che prevedono la presenza del paziente all'interno della apparecchiatura, rendendo il sistema non adatto.

- Misura con il calibratore di dose: metodo di determinazione della purezza radiochimica che si basa sul metodo del taglio, anch'esso presenta delle criticità, dovute al rischio di contaminazione dell'operatore e degli strumenti impiegati per eseguire il taglio della cartina in due sezioni. Inoltre, per poter effettuare il taglio di diverse strisce si renderebbe necessario un numero elevato di strumenti deputati al taglio dovuti alla contaminazione radioattiva. Il metodo inoltre presenta una scarsa sensibilità di misura da parte del calibratore, dovuta alla bassissima attività presente nelle due parti della striscia.

Al controllo di qualità del calibratore di dose Capintec crc-25r, ovvero quello presente nel reparto di medicina nucleare di Rovigo, è risultata una accuratezza entro $\pm 1.5\%$ per attività ≥ 5 MBq, mentre entro $\pm 7\%$ per attività tra 5 e 1 MBq, dove l'accuratezza e linearità dichiarata dal costruttore è $\pm 2\%$; misurazioni di accuratezza sotto l'1MBq non sono state condotte, ma dalla valutazione statistica, valutando l'andamento dei valori essi peggioreranno velocemente, con possibili discrepanze tra valore misurato e nominale anche oltre il 10-20%, appare chiaro quindi che valori ottenuti con questa metodica siano valori troppo piccoli, per la normale misura di attività in una normale procedura di analisi di un radiofarmaco per la determinazione della purezza.

In letteratura la metodica più utilizzata è quella del radiocromatografo, che presenta le caratteristiche più idonee alla determinazione della purezza radiochimica dei radiofarmaci.

Il confronto dei dati ottenuti con la nuova metodica e quelli ottenuti con il radiocromatografo su medesimi campioni, ha dimostrato che tali valori sono sovrapponibili.

L'affidabilità del metodo d'emergenza consente quindi l'implementazione della metodica su ogni radiofarmaco tecneziato da kit che viene normalmente impiegato in un reparto di medicina nucleare.

Inoltre, la metodica di emergenza risulta utile in caso di guasto del radiocromatografo in quanto permette di poter determinare quotidianamente la purezza radiochimica su ciascun radiofarmaco da kit prima della somministrazione al paziente, riuscendo a garantire quanto riportato dalle norme di buona preparazione.

BIBLIOGRAFIA/SITOGRAFIA

1. Norme di Buona Preparazione in Medicina Nucleare, Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, 21 luglio 2005
2. Manuale Covidien, Controlli di qualità dei radiofarmaci con studio cromatografico su strato sottile
3. Libro Medicina Nucleare, I radiofarmaci e le norme, G. Galli C. Rossetti
4. Compendio di Radiochimica e Radiofarmacia, S. Todde S. Boschi, Edizione Minerva Medica, 2020
5. Calibratore a pozzetto crc-25r-dose-calibrator-manual-revision-1.
6. Manuale Radiocromatografo VCS-203, EUROPROTEX
7. Nuclear radiation, its interaction with matter and radioisotope decay (stopping power), MICHAEL F. L'ANNUNZIATA, in Handbook of Radioactivity Analysis (Second Edition), 2003
8. Manuale Radiocromatografo Elysia Raytest (MINIGITA)
9. Berthold technologies, Contamination Monitor LB124 SCINT-D, Operating Manual valid from software version V 4.12. 07/2018