

CORSO SUPERIORE SIFO IN FARMACIA CLINICA Ed. 2015-2016 – II ANNO

Catania, 27 - 30 settembre 2016



RADIOFARMACI E RADIOFARMACIA

Dr.ssa Rosanna Balzano

U.O.C. Medicina Nucleare- Centro PET/TC





Cos'è un Radiofarmaco ?

“qualsiasi medicinale che, quando è pronto per l'uso, include uno o più radionuclidi incorporati a scopo sanitario” *



* Direttiva CEE 89/343, decreto legislativo 178

Cos' è la Radiofarmacia?



E' un servizio che garantisce l'approvvigionamento di materie prime, la preparazione, la dispensazione, il controllo di qualità e la gestione della documentazione di tutti i preparati radiofarmaceutici.



Il farmacista in Medicina Nucleare



Fornisce un adeguato supporto tecnico-scientifico nella scelta ed acquisto di radiofarmaci, generatori e kit

- **E' responsabile della qualità**
- **Monitorizza** eventuali reazioni avverse e difetti di fabbricazione
- **Gestisce** possibili interferenze tra farmaci e radiofarmaci
- **Organizza** il magazzino

Report giornaliero di produzione



Deve contenere:

- Numero della preparazione
- Numero dei lotti
- Data e ora
- Composizione completa
- Attività
- Numero dei lotti di tutte le materie prime e accessori utilizzati
- Copia delle etichette apposte sui contenitori



Responsabilità generale:
Medico Nucleare

**Responsabile
assicurazione qualità:**
**Medico Nucleare
o Farmacista Ospedaliero**

**Responsabile operazioni
di preparazione:**
**Radio-chimico/farmacista
e/c TSRM**

**Responsabile
controllo qualità:**
**Radio-chimico/farmacista
e/b TSRM**

Preparazioni semplici !

Elaborazione procedure operative

IL TEAM NUCLEARE



- **Procedure per la preparazione dei radiofarmaci**
(concordate con il medico nucleare)
- **Procedure per il controllo di qualità:**
 - a) Sull'eluato del generatore
 - b) Sui radiofarmaci allestiti in loco

Che cosa sono i radiofarmaci ?



Radiofarmaco:

“ogni prodotto medicinale che, quando pronto per l’uso, contiene uno o più radionuclidi incorporati a scopo sanitario” (D.Lgs.178/1991 e F.U. XI)

Deve rispondere ai requisiti di:

- Sicurezza
- Efficacia
- Correttezza qualitativa

Secondo il tipo di radionuclide i Radiofarmaci possono essere ad uso:

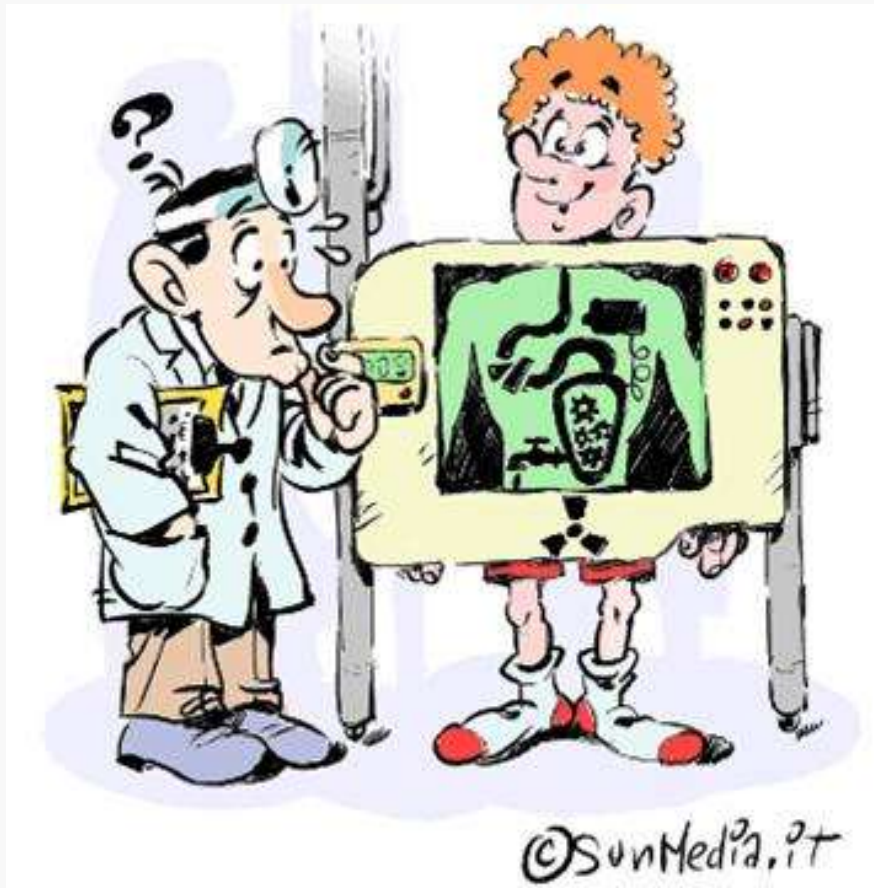


a) Diagnostico:

- Per l'imaging (gamma, beta+)

b) Terapeutico (beta-, alfa)

Radionuclidi





- Il radionuclide utilizzato per eccellenza è il tecnezio-99m, che emette radiazioni gamma con energia di 140 KeV (ottimali per la gamma camera) ed ha un'emivita di circa 6 ore, compatibile con la durata degli esami ma comunque abbastanza breve per consentire una limitata irradiazione del paziente e della popolazione
- Altri radionuclidi gamma-emittenti utilizzati più raramente sono:

Gallio-67

Indio-111

Iodio-123 e -131 (che emette anche beta)

Tallio-201

Caratteristiche ideali di un radionuclide



- 1) emissione monoenergetica di sole radiazioni gamma di energia compresa fra i 100 e i 200 keV
- 2) breve tempo di dimezzamento (emivita)
- 3) trasformazione in un nuclide stabile
- 4) alta attività specifica
- 5) alta purezza radionuclidica
- 6) pronta disponibilità
- 7) basso costo di produzione
- 8) proprietà chimiche che permettono di legarsi facilmente a molecole di interesse biologico.



- Attualmente il tecnezio nel suo isotopo metastabile ^{99m}Tc è impiegato in oltre il 90% delle applicazioni medico-nucleari. Le caratteristiche della sua emissione γ ($t_{1/2} = 6.02 \text{ h}$, $E = 140 \text{ KeV}$) ne fanno l'elemento ideale per l'utilizzo in diagnosi.
- Il maggior impiego di questo nuclide rispetto ad altri disponibili dipende, oltre dalle caratteristiche della sua emissione, anche dalla sua disponibilità a basso costo a partire da generatori portatili facilmente installati all'interno di ogni ospedale.
- Isotopo ^{99m}Tc : Il ^{99m}Tc è generato per decadimento radioattivo del ^{99}Mo .

Produzione di radionuclidi



I radionuclidi usati in Medicina Nucleare vengono prodotti artificialmente tramite:

- **acceleratori di particelle cariche: ciclotroni**
- **reattori nucleari con processi di cattura neutronica (n, gamma)**
- **reattori nucleari con processi di fissione**
- **generatori**

Generatori



- Il generatore è un sistema di produzione di elementi radioattivi che permette di disporre, in qualsiasi momento, di radionuclidi a vita breve, sfruttando un fenomeno fisico, detto “stato di equilibrio transitorio.

Stato di equilibrio



- In virtù di questo abbiamo che, se un radionuclide a vita relativamente lunga, detto radionuclide “padre, si trasforma in un altro elemento “figlio, a vita nettamente più breve, si raggiunge dopo un certo tempo uno stato di equilibrio.
- Pertanto, se le proprietà chimico-fisiche dei due radionuclidi sono tali da poter essere separati facilmente, è possibile disporre dell’elemento figlio, a breve vita.

Produzione di radionuclidi



- Se il radiofarmaco è destinato all'uso routinario sull'uomo è necessario poterne garantire la sua preparazione giornaliera velocemente e in quantità sufficienti. Pertanto la radiosintesi deve essere veloce, affidabile, riproducibile e avvenire con elevata resa.
- I radiofarmaci vengono prodotti dalle Ditte e consegnati pronti per l'uso, oppure, più frequentemente, possono essere prodotti nel Laboratorio di Medicina Nucleare con l'inserimento del radionuclide nella molecola di supporto: questo processo viene definito marcatura.

Generatori “umidi” o “secchi”



- **Umidi:** i generatori sono forniti collegati ad un reservoir contenente fisiologica che mantiene sempre umida la colonna
- **Secchi:** sono caratterizzati dal fatto che dopo ogni eluizione la colonna viene completamente prosciugata

Ognuno presenta vantaggi e svantaggi

Umido:



- 1) la sacca di fisiologica (200-250 ML) consente una elevata flessibilità di eluizione
- 2) il rischio di contaminazione batterico è ridotto
- 3) manualità semplificata
- 4) l'allumina essendo sempre umida evita il formarsi di “spaccature” con creazione di canali preferenziali per l'eluente con ridotta efficienza di eluizione



Secco:

- 1) le differenze di pressione atmosferica (es, nelle spedizioni per via aerea) non possono determinare eluizioni spontanee
- 2) i fenomeni di autoradiolisi sono ridotti
- 3) precisione e ripetibilità dei volumi eluiti sono elevate

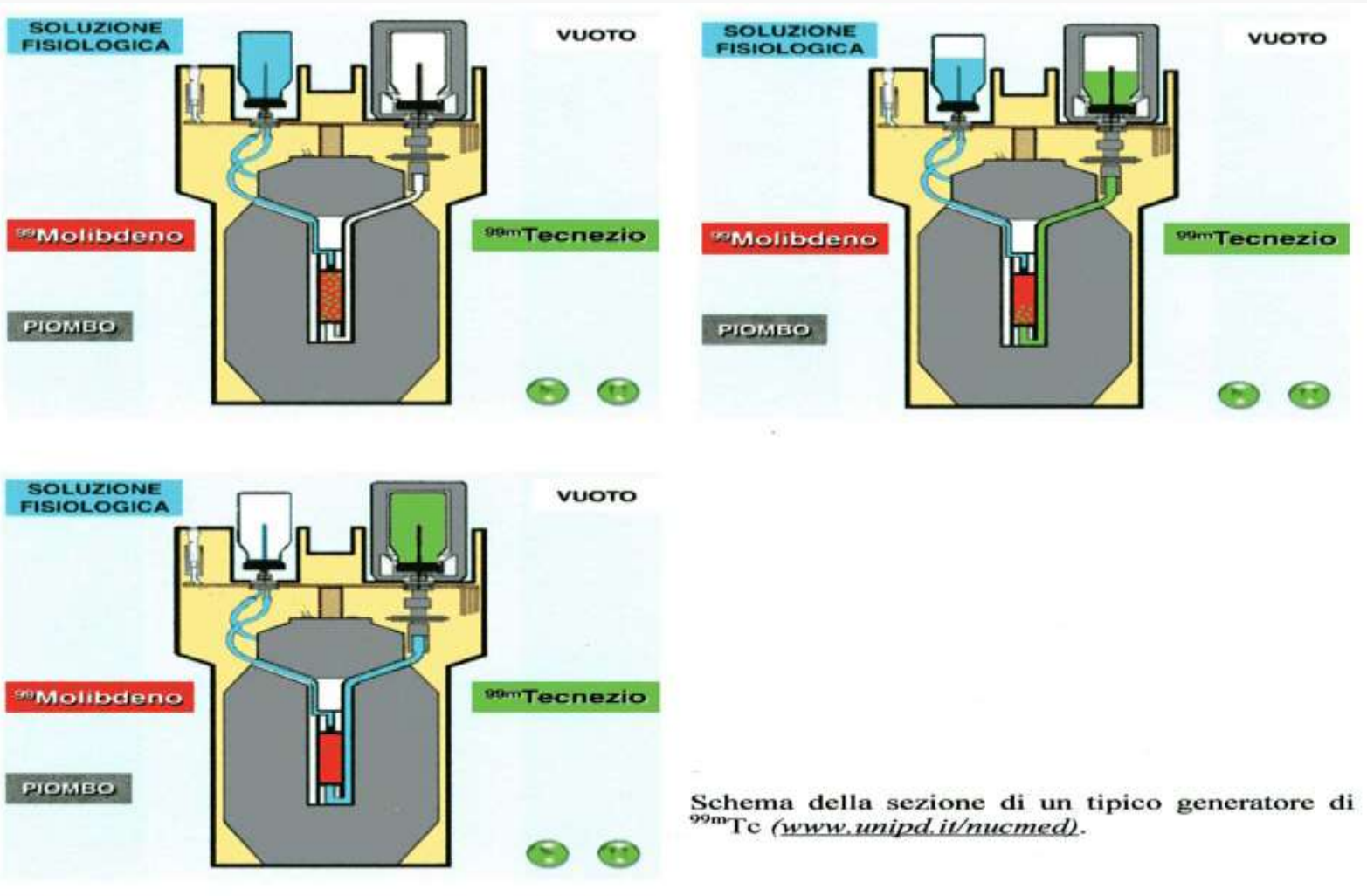
Generatore di Tecnezio



- Il Molibdeno (numero atomico 42) e il Tecnezio (numero atomico 43) sono due elementi chimicamente differenti.
- E' quindi possibile identificare una resina "a scambio ionico" con caratteristiche tali da legare in modo indissolubile il Molibdeno, lasciando invece completamente libero il Tecnezio.
- Una colonnina sterile di tale resina è il "cuore" del generatore $^{99}\text{Mo} \rightarrow ^{99\text{m}}\text{Tc}$; essa, dopo che è stato adsorbito il $^{99\text{m}}\text{Mo}$, viene introdotta in un contenitore di piombo (in grigio nel disegno) di spessore adeguato (alcuni cm) per frenare le radiazioni gamma emesse dal ^{99}Mo , che sono di energia elevata (fino a 1 MeV).

Il ^{99}Mo decade, con una emivita di 67.7 ore, a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ che a sua volta decade a ^{99}Tc (cessando di essere radioattivo) con un'emivita di 6 ore.

Generatore di Tecnezio



Schema della sezione di un tipico generatore di $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (www.unipd.it/nucmed).

Generatore di Tecnezio



- Sulla colonnina, in mancanza di interventi esterni, sono quindi presenti, in equilibrio fra loro sia il Mo99(rosso nel disegno) sia il Tc-99 (verde nel disegno)
- La colonnina è collegata all'esterno da due tubicini che, partendo dalle due estremità della stessa, finiscono in altrettanti aghi fissati in due cavità poste sulla parte superiore del generatore. Per eluire il ^{99m}Tc è sufficiente infilare, in uno dei 2 aghi, un flaconcino in vetro con tappo in gomma perforabile, contenente semplice soluzione fisiologica sterile (in azzurro nel disegno); si infila quindi nel secondo ago un altro flaconcino, simile al primo, ma "vuoto d'aria" (in bianco nel disegno), inserito in un contenitore schermato (piombo o tungsteno)

Generatore di Tecnezio



- La depressione creata dal vuoto provoca lo svuotamento del flaconcino contenente la soluzione fisiologica che "lava" la colonnina di resina, asportandone il ^{99}Tc che, al termine dell'eluizione, è tutto contenuto nel secondo flaconcino, pronto per essere utilizzato per marcare i vari radiofarmaci
- Subito dopo l'eluizione, la colonnina contiene quindi solo ^{99}Mo , ma, poiché il decadimento $^{99}\text{Mo} \rightarrow ^{99\text{m}}\text{Tc}$ continua, incomincia subito a formarsi nuovo $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Generatore di Tecnezio



- Il processo di rigenerazione procede con andamento esponenziale e, in circa una emivita (6 ore), si rigenera il 50% del ^{99m}Tc , dopo 12 ore il 75% circa e dopo 18 ore il 90% circa. Dopo 4 emivite (24 ore) ^{99}Mo e ^{99m}Tc raggiungono nuovamente l'equilibrio e il generatore è pronto per essere nuovamente eluito.
- Ovviamente, poiché nel frattempo il ^{99}Mo è decaduto, non si otterrà più la stessa quantità di ^{99m}Tc del giorno prima bensì circa il 70%

Generatore di Tecnezio



Il grafico seguente evidenzia l'andamento della concentrazione di ^{99}Mo e $^{99\text{m}}\text{Tc}$ in un generatore, procedendo ad una eluizione al giorno, per una settimana.





- Per quanto riguarda la tecnica di eluizione si procede scegliendo per mezzo dell'apposito selettore posto sulla consolle della cella calda, la colonna con la data di taratura più recente e, una volta tolto l'apposito coperchio, fatta risalire fino ad affacciarsi sul piano di lavoro.
- A questo punto occorrono una apposita fiala da eluizione sottovuoto da inserire nella sua protezione in piombo e una fiala dedicata di fisiologica da 10 cc.
- Per prima cosa si controllano che sulla sommità della colonna siano sistemati gli aghi di eluizione e poi si innesta nel suo alloggiamento la bocchetta di fisiologica.
- E' impossibile sbagliare l' alloggiamento della fisiologica con quello del sottovuoto perché sono di diametro differente. Dopo di che si innesta nell' apposito svaso il contenitore piombato con il sottovuoto e si attendono alcuni minuti.
- A questo punto l' eluizione è fatta si può passare a misurare l'attività raccolta.



Presentazione commerciale



KIT:

- a) Pronti all'uso, quindi già presenti nella forma fisica e chimica utilizzabili direttamente

- b) kit inattivo, di solito in forma liofila, l'utilizzatore dovrà provvedere alla marcatura della sostanza. L'utilizzatore otterrà il radiofarmaco o meglio il nuclide in forma ionica, eluendo il generatore stesso



Il kit di marcatura è Costituito da un vial contenente:

- 1) il riducente
- 2) la molecola complessante in forma liofila
- 3) Sovente vi è anche una soluzione tampone o altri eccipienti. Il vial è sottovuoto o contiene un gas inerte (es. azoto, argon a pressione positiva)

Il kit inviato dal produttore non è radioattivo. Dopo l'aggiunta del ^{99m}Tc diviene un radiofarmaco.



- **Il Tecnezio (Tc) è il primo elemento artificiale. Ha una chimica molto simile a quella del Renio (Re)**
- **Ha diversi stati di ossidazione : da -1 a +7**
- **Lo stato di ossidazione +7 è il più stabile e poco reattivo ed è quello ottenuto dalla eluizione delle colonne come ione pertecnectato (TcO₄⁻)**



- E' necessario pertanto ridurre il pertechnetato a stati di ossidazione +4 o +5 per poterlo legare alle molecole
- L' agente riducente più largamente impiegato è il cloruro di stagno (SnCl_2) anidro o diidrato
- E' indispensabile evitare la presenza di ossigeno che ossida nuovamente il Tc ridotto a pertechnetato, quindi vanno evitati gli aghi di sfiato che comportano un ingresso di aria nel vial di reazione



Dopo l'aggiunta della soluzione di ^{99m}Tc pertecnectato ($^{99m}\text{TcO}_4^-$), si verifica una reazione tra i tre costituenti principali (pertecnectato, riducente e molecola complessante) con la formazione di:

1) Radiofarmaco

2) Impurità

Aggiungendo 99mTcO_4^- -



si ottiene:

una molecola di interesse a cui è legato chimicamente il Tc ridotto che costituisce il radiofarmaco vero e proprio e che si localizzerà preferibilmente nell'organo target di interesse con un tropismo dettato dalla molecola complessante stessa



Tuttavia sono inevitabili impurità costituite da:

- 1) Tc pertecnectato cioè del Tc che non è stato ridotto (Tc libero, TcO_4^- ; free), che tenderà ad accumularsi in tiroide. Stomaco, ghiandole salivari ed intestino
- 2) Tc ridotto, ma non legato (ridotto idrolizzato, TcO_2 . reduced unbound) che tende a formare delle macrocolloidi , che verranno captate dal sistema reticolo –endoteliale (fegato, milza, midollo osseo)
- 3) Molecole denaturate (frammenti, polimeri, ecc) marcate con Tc



- La reazione comunemente utilizzata nella preparazione dei radiofarmaci è la seguente:



In cui R = riducente L = legante

- I riducenti più comunemente usati sono i Sali di Sn^{++}
- La rimozione degli atomi di ossigeno legati al Tecnezio avviene attraverso la formazione di $\text{Sn}(\text{OH})_4$



- L'atomo di Tc, liberato dall'ossigeno, si può coordinare con L. Il legante L deve essere scelto in modo che si formi un complesso con il Tc il più stabile possibile così da non permettere di ricombinarsi con atomi di ossigeno che sono sempre presenti in soluzione: in questo modo si riformerebbero le specie ossigenate del Tc, 99-mTcO_4^- e 99-mTcO_2 che costituiscono le impurezze
- Se non fosse presente il ligando la riduzione del 99-TcO_4^- porterebbe alla formazione del diossido termodinamicamente stabile (Tc colloidale, 99-mTcO_2)
- Quando tutto il riducente viene consumato il complesso radiofarmaco-Tc rischi di essere ossidato a 99-mTcO_4^- ; per questo è necessario usare i radiofarmaci tecneziati entro un limite di tempo relativamente breve dalla loro preparazione

Marcature con $+99\text{mTc}$ di molecole contenute in kit freddi :



norme generali

Le operazioni di marcatura di una molecola con 99mTc devono essere eseguite in modo da ottimizzare le seguenti caratteristiche:

- 1) Resa di marcatura (generalmente è accettabile una resa al 95%)
- 2) Purezza chimica
- 3) Purezza radiochimica
- 4) Purezza radionuclidica
- 5) pH
- 6) Osmolarità
- 7) stabilità in vitro
- 8) Comportamento biologico
- 9) Distribuzione nei tessuti e metabolismo
- 10) Stabilità in vivo
- 11) Aspetti farmaceutici



- Per quanto riguarda la resa di marcatura e la purezza radiochimica, il ruolo dell'operatore è estremamente rilevante
- Se le operazioni di marcatura sono eseguite correttamente, è prevedibile che la stabilità in vitro e in vivo siano ottimizzate e che la biodistribuzione del radiofarmaco sia quella attesa
- E' necessaria una stretta osservanza delle procedure scritte di marcatura, ogni deviazione dalle stesse deve essere “giustificata” e registrata
- La mancata osservanza, soprattutto se ne deriva un detrimento all'accuratezza diagnostica, costituisce responsabilità deontologica e penale

Che cosa sono le Norme di Buona Preparazione(NBP)?



Sono quella parte dell'Assicurazione della qualità (AQ) che garantisce che i preparati:

- Siano sempre della stessa qualità (omogeneità tra e nei lotti)
- Siano controllati per la loro rispondenza agli standard di qualità appropriati per:
 - a) l'uso al quale sono destinati**
 - b) la conformità a quanto riportato in monografie associate o (in assenza di queste) alle specifiche del prodotto definite dal produttore**



Obiettivo primario delle NBP nei radiofarmaci

- Protezione del paziente da ogni esposizione indebita al rischio radiologico



- Assicurazione della massima efficacia diagnostica e terapeutica del radiofarmaco



Qualità di un radiofarmaco:

Purezza radionuclidica

Purezza radiochimica

Purezza chimica



- **Purezza radionuclidica:**

rapporto tra la radioattività del radionuclide considerato e la radioattività totale, espresso come percentuale



- **Purezza radiochimica:**

rapporto percentuale tra la radioattività del nuclide nella forma chimica dichiarata e la radioattività totale del medesimo radionuclide presente nel radiofarmaco



Le tre specie radionuclidiche per un farmaco legato (usando come riducente lo stagno) al tecnezio sono:

- ^{99m}Tc legato al farmaco (è la forma che voglio ottenere)
- ^{99m}Tc libero sotto forma di pertecnetato che non è stato ridotto dallo stagno bivalente Sn^{2+} oppure che è stato ridotto e poi ossidato. La conseguenza è che si vedono stomaco, tiroide e ghiandole salivari
- ^{99m}Tc idrolisato ridotto (H-R ^{99m}Tc) che comprende $^{99m}\text{TcO}_2$ (che non ha reagito con il chelante) e ^{99m}Tc -colloide (formato da ^{99m}Tc -ridotto e Sn^{2+} -idrolisato). La conseguenza di queste impurità è che si vede il sistema reticolo endoteliale (fegato, milza, ecc)

Il tecnezio è in stato di ossidazione $7+$ e non è reattivo. Lo stagno presente in eccesso rispetto al tecnezio lo riduce a $+1$, $+3$, $+5$



- **Purezza chimica:**

rapporto percentuale tra la massa della molecola nella forma dichiarata e la massa totale, fatta eccezione per solventi ed eccipienti

Controllo di qualità Deve essere:



- **Semplice**
- **Rapido (soprattutto il tempo di esecuzione deve essere tale da permettere l'utilizzo del radiofarmaco stesso)**
- **Non distruttivo**
- **Richiedere una strumentazione e/o reagenti di comune utilizzo**





I controlli di qualità sulle materie prime consistono in:

- Ispezione visiva del precursore (integrità della capsula/setto, colore, quantità apparente)
- Controlli sui solventi utilizzati (colore, trasparenza, assenza di particolato, integrità della capsula/setto)
- Ripetizione eventuale di uno dei controlli di qualità chimica su un campione di precursore (punto di fusione, spettrometria)



Esistono diverse categorie di controlli di qualità:

- a) Controlli di identificazione
- b) Controlli fisici
- c) Controlli chimici
- d) Controlli radionuclidici
- e) Controlli radiochimici
- f) Controlli microbiologici

Controlli di identificazione



Scopo: accertare l'identità del radiofarmaco attraverso:

- Analisi dello spettro di emissione (identificazione del radionuclide)
- Riconoscimento chimico attraverso una reazione specifica
- Analisi cromatografiche (TLC, HPLC)



Controlli fisici

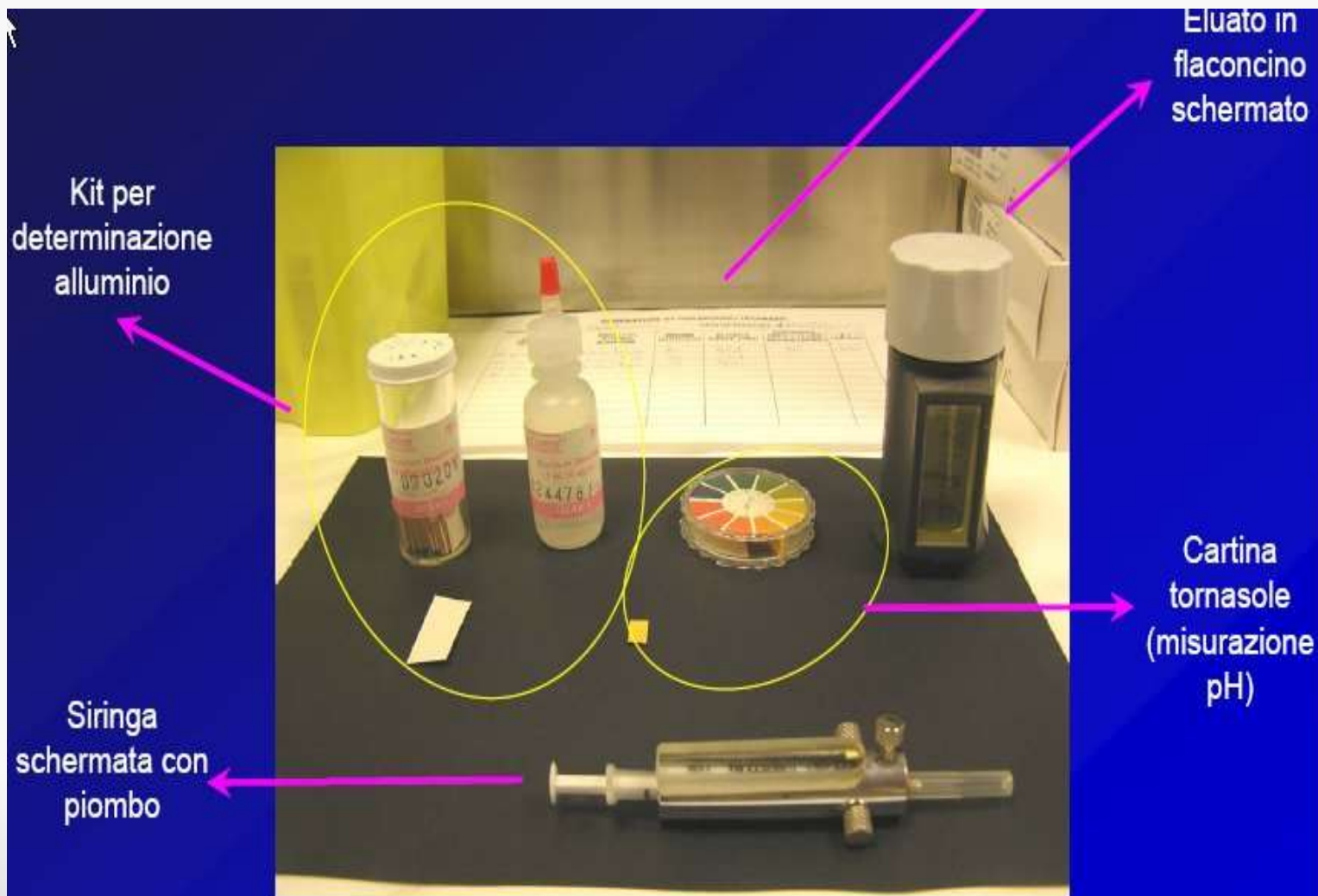


Scopo: verificare che il prodotto in esame rientri nei limiti stabiliti per alcuni parametri:

- **pH**
- **Presenza di particelle**
- **Aspetto della preparazione**



Il Tc-99m : Controllo di qualità sull'eluato



Determinazione alluminio



- Si effettua utilizzando un metodo colorimetrico: su una apposita cartina si deposita una goccia di eluato ed all'estremità della cartina una goccia a concentrazione nota di alluminio.
- L'intensità di colore assunta dalla cartina in corrispondenza della goccia di eluato deve essere inferiore a quella della goccia a concentrazione nota. In caso contrario il test è fallito e la colonna non può essere usata.
- Le cause più comuni di perdita di alluminio dalla colonna sono:
 - 1) riscaldamento della colonna
 - 2) trattamento acido della colonna (oggi piuttosto raro)



Composizione

50 strisce *ALUMINUM*, 1 flacone da 5 ml di soluzione standard con concentrazione di allumina pari a 10 $\mu\text{g/ml}$, 1 pinzetta da 10.16 cm, 1 manuale d'uso.

Indicatori di pH



Esistono pure delle cartine imbevute di particolari miscele che permettono di verificare il pH con l'errore di circa mezza unità. La misura si ottiene confrontando il colore che assume uno spezzone di cartina quando viene a contatto con la soluzione da verificare, con quello presente sulla parte esterna del contenitore fornito dal costruttore. Queste misure sono poco precise e risentono della sensibilità dell'operatore nei riguardi dei colori.



Acidità



Quasi tutti i radiofarmaci hanno un pH compreso fra 4 e 8 con qualche eccezione:

- 1) il radioiodio viene mantenuto in soluzione alcalina perché altrimenti tende a divenire volatile
- 2) l'indio viene mantenuto in soluzione acida perché in questo modo ha minor tendenza a formare prodotti insolubili

Lo scopo del controllo del pH è quello di verificare che i composti mantengano il pH stabilito e quindi le loro proprietà di biodistribuzione, marcatura, ecc.



Controlli di purezza radiochimica

SCOPI:

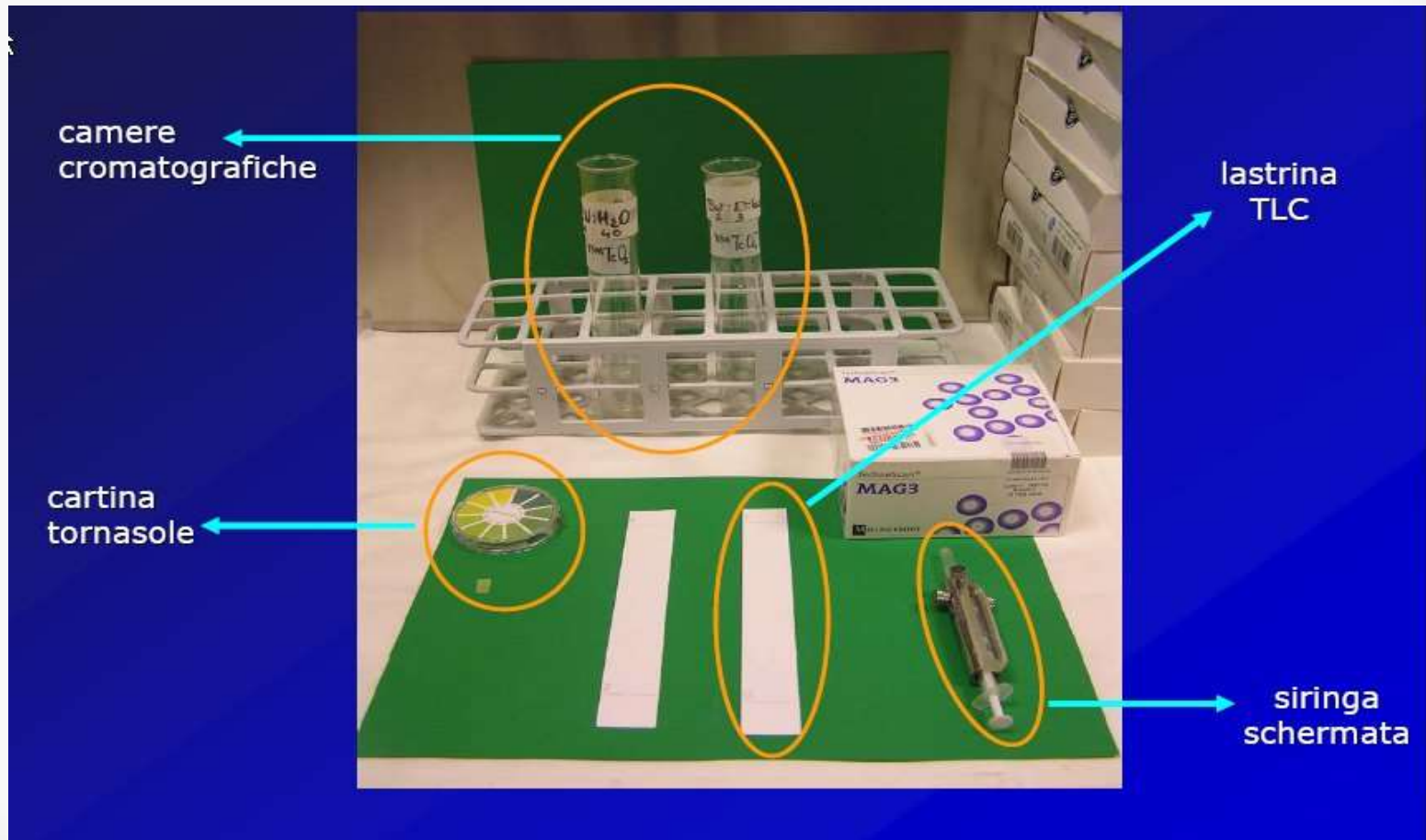
- a) verificare la purezza radiochimica (resa di marcatura), cioè la quota di radionuclide presente nella forma chimica desiderata
- b) valutare l'eventuale presenza di impurezze radiochimiche, identificarle e quantificarle

Metodi:

- a) TLC (cromatografia su strato sottile)
- b) PC (cromatografia su carta)
- c) Cromatografia su colonna
- d) HPLC

a,b = metodiche più utilizzate ; c,d = metodiche meno utilizzate

Materiale per il controllo di qualità di un radiofarmaco tecneziato



Cromatografia



- La cromatografia si basa sul principio che i vari componenti di una miscela tendono a ripartirsi in modo diverso tra due fasi, in funzione della loro affinità con ciascuna di esse
- Mentre una fase rimane fissa (la fase stazionaria), ed è generalmente un solido o un gel, un'altra fase, liquida o gassosa, (la fase mobile) fluisce su di essa trascinando con sé in quantità maggiore i componenti della miscela che più risultano affini ad essa

Cromatografia su carta



- Si tagliano rettangoli di cm 1,5 x cm 15 circa.
- Su un bordo si traccia una linea di partenza a circa 1,5 cm dalla base.
- Sull' altro bordo si traccia una linea di arrivo a circa 10-12 cm
- Si deposita una aliquota della soluzione da separare sulla linea di base.
- Si introduce quindi il foglio di carta in un recipiente contenente la fase mobile, in modo tale che il bordo inferiore sia immerso, lasciando che per capillarità il liquido salga lungo il foglio di carta.
- Si copre il recipiente in modo da saturare l' ambiente.
- Quando il solvente arriva alla linea di arrivo la cromatografia è terminata.

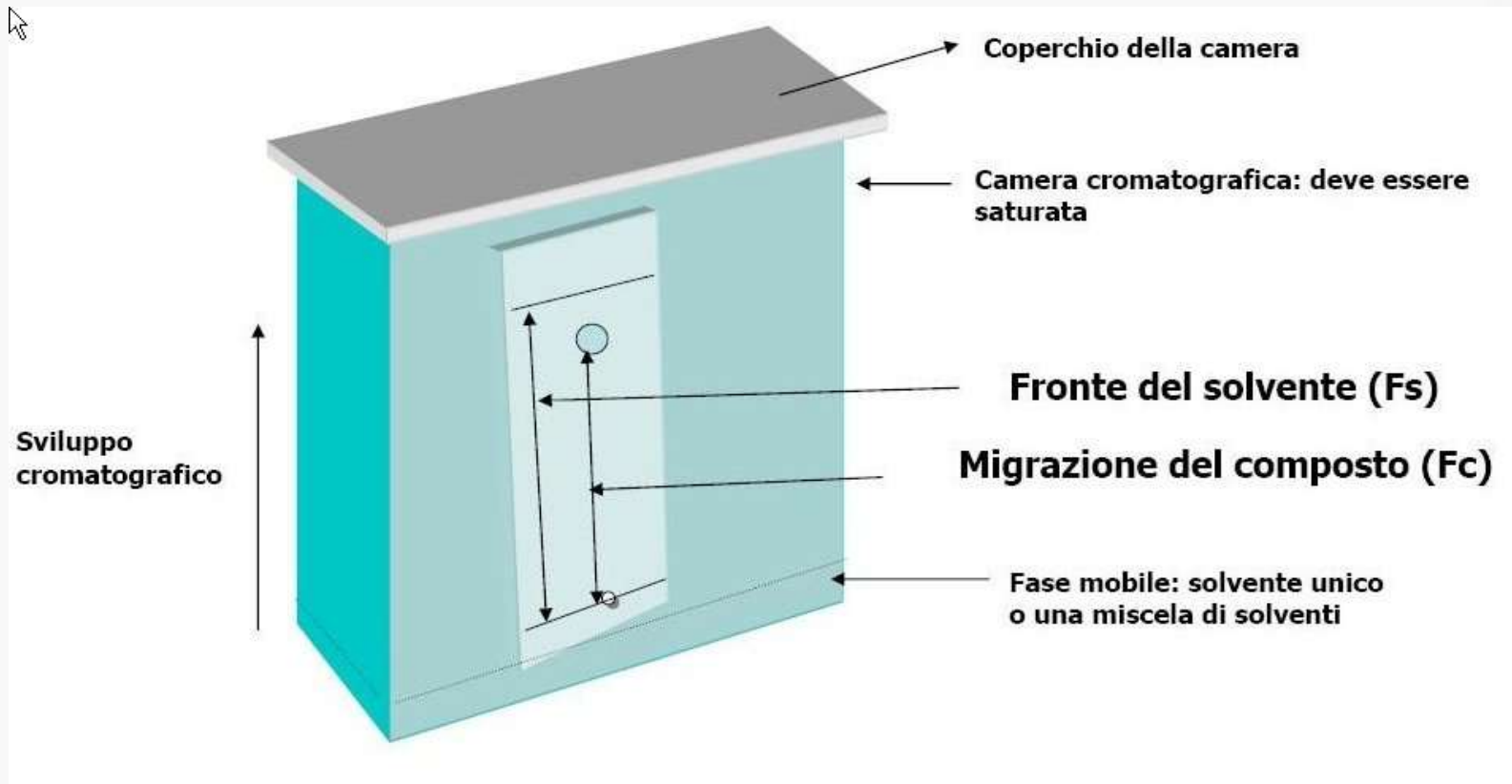


Si utilizza una fase stazionaria costituita da:
Carta Watman, ITLCC-SG, ecc e

una fase mobile costituita da reagenti quali:
Acetone,
Metiletilchetone, sol.
Fisiologica, ecc



Camere cromatografiche



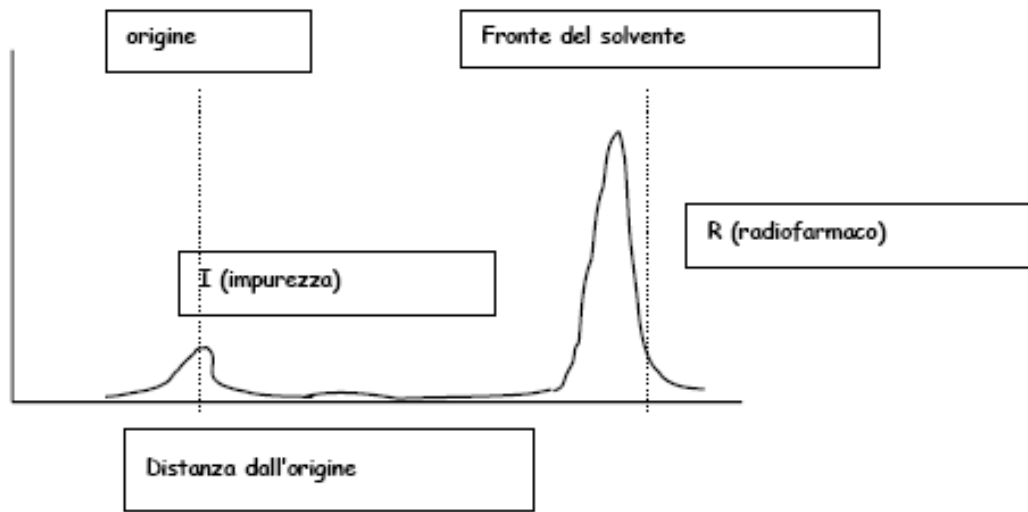
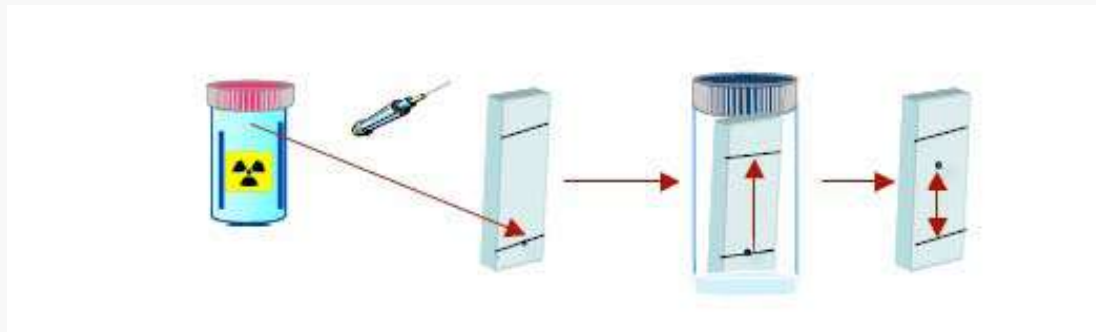


Figura 2

QC- ITLC

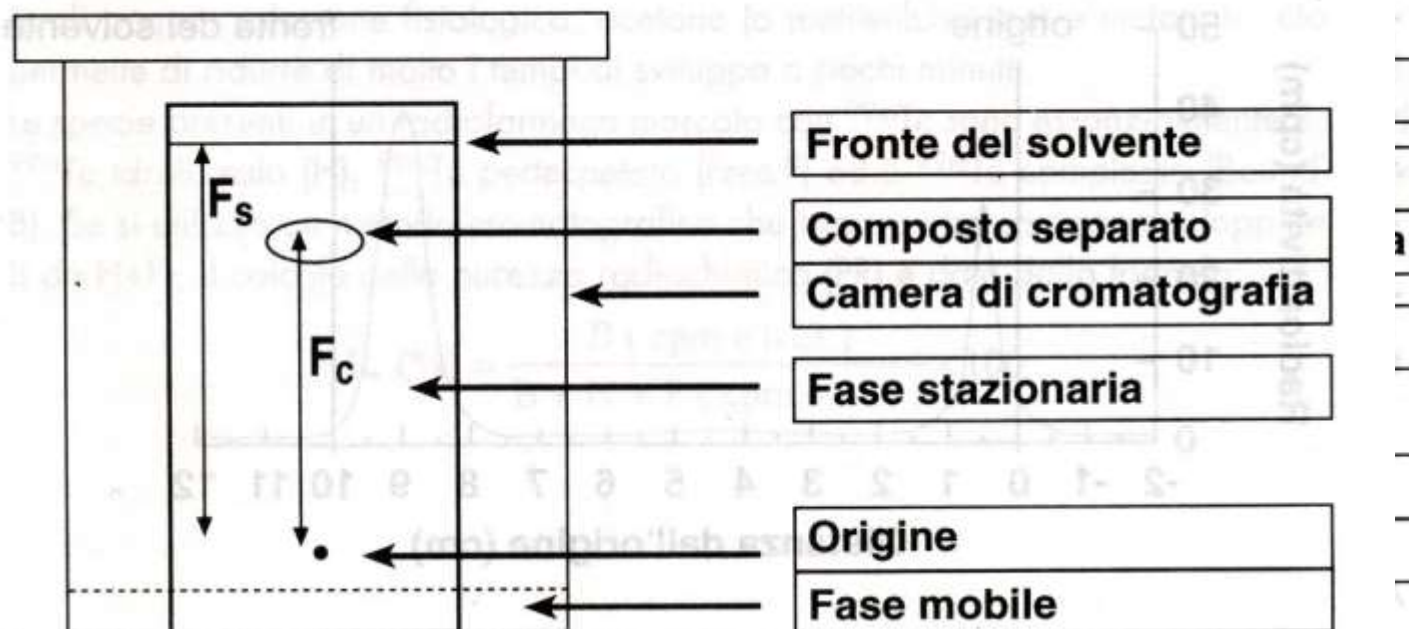


Fig. 1 Istant thin layer chromatography (I.T.L.C.)

Dove: F_s è la distanza dal punto di origine al fronte del solvente;
 F_c è la distanza dal punto di origine al centro della macchia del composto

TLC-scanner



- Con l'utilizzo di un solo apparecchio si ottiene la determinazione della purezza radiochimica e della purezza radionuclidica





Nei radiofarmaci marcati con Tc^{99m}

sono sempre presenti due tipi di impurezze (dovute alla chimica del tecnezio e al riducente utilizzato):

- 1) ^{99m}Tc -idrolizzato ridotto (HR, RU), costituito da biossido di tecnezio, $^{99m}TcO_2$, che ha la forma fisica di un colloide
 - 2) ^{99m}Tc libero non ridotto (F), costituito dall'anione pertecnectato, $^{99m}TcO_4^-$
- Presenza di pertecnectato libero: si visualizzano ghiandole salivari, stomaco, tratto intestinale e tiroide
 - Impurità colloidali: si visualizzano fegato e milza
 - Grosse impurità: si visualizzano i polmoni

Cella di manipolazione



- Permette l'immagazzinamento e la manipolazione di fonti e farmaci radioattivi (tecnezio)
- L'unità fornisce protezione all'operatore e un ambiente pulito/sterile per la manipolazione, grazie all'utilizzo di tecniche di flusso laminare.



- Durante le operazioni di preparazione schermare nei limiti del possibile flaconi, siringhe ecc. mediante gli accessori in dotazione, ricordando che la schermatura è un importante fattore di protezione. Se possibile, porre le siringhe entro le apposite protezioni prima di aspirarvi il radiofarmaco. Sistemare le siringhe pronte per la somministrazione in contenitori schermati, possibilmente chiusi.
- Utilizzare vassoi o bacinelle di contenimento e tenere sempre a disposizione carta assorbente.
- Limitare al minimo indispensabile la produzione di rifiuti radioattivi.

Contenitori schermati



- I contenitori schermati sono idonei allo stoccaggio e al trasporto di sorgenti radioattive. Disponibili in vari formati e schermature



Schermi per siringa



- Sono disponibili schermi per siringhe di vario formato, in piombo o tungsteno, con e senza visiva.
- Schermi siringa per isotopi beta emittenti sono realizzati in materiale plastico (plexiglas)



Contenitore schermato per siringhe



- I contenitori, aggiungendo un ulteriore schermatura, sono idonei al trasporto di siringhe schermate.
- La schermatura può essere 3mm Pb o 6mm Pb per le pareti; 12 mm Pb per i fondelli.



Portarifiuti schermato



- Adatto per lo stoccaggio di rifiuti solidi radioattivi prodotti durante la manipolazione di radioisotopi.
- Disponibile in 2 formati (20 e 75 litri), entrambi in acciaio inossidabile con comando a pedale. Schermatura a scelta tra 2, 5 e 10mm Pb.





- Tutte le preparazioni pronte per la somministrazione al paziente devono essere individualmente controllate al calibratore di attività. L'attività di ogni singola dose non deve discostarsi per più del 10 % dal valore prescritto dal Medico Nucleare.
- Durante le operazioni di preparazione controllare con frequenza i livelli di contaminazione personale ed ambientale mediante la apposita strumentazione di misura.
- Al termine delle operazioni di preparazione le cappe di manipolazione devono essere lasciate in perfette condizioni di ordine e di pulizia.

Il calibratore di dose



- E' lo strumento base in Medicina Nucleare, indispensabile per misurare la radioattività di radioisotopi e di dosi di radiofarmaci.
E' facile e veloce da utilizzare





- I calibratori di dose o di attività presentano una camera a ionizzazione a pozzetto all'interno della quale vi è un gas inerte (argon) la cui funzione è quella di ottimizzare l'efficienza di rivelazione dello strumento.

Quest'ultimo è equipaggiato di un display, che mostra il valore di attività, ed è connesso ad un sistema di elaborazione, che consente di convertire i conteggi, registrati all'interno della camera di ionizzazione, in valori di attività in funzione del radionuclide utilizzato.

La radioattività a sua volta è definita da:



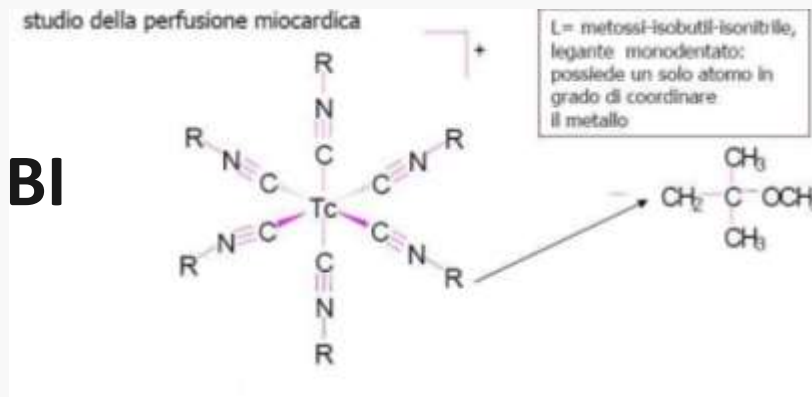
- Radioattività totale: in Bq o multipli (di frequente e' ancora presente il corrispettivo in mCi)
- Attività specifica : rapporto tra radioattività e massa (grammo o mole) della molecola radioattiva es. MBq/nmole
- Concentrazione radioattiva : rapporto tra la radioattività e il volume della soluzione(MBq/ml)

ESEMPI DI RADIOFARMACI



Traccianti di perfusione miocardica tecneziati e in particolare sul

^{99m}Tc -sestaMIBI





il MIBI è un complesso cationico lipofilico, che legato al ^{99m}Tc , è largamente utilizzato, per le sue caratteristiche di biodistribuzione, negli studi di perfusione miocardica. Entra nella fibrocellula per diffusione passiva e/o trasporto facilitato e la sua distribuzione iniziale è proporzionale al flusso coronarico regionale.

Scompare dal plasma entro cinque minuti entrando nella fibrocellula miocardica dove sembra si leghi ai mitocondri e a proteine del citosol. Tale legame è relativamente stabile e quindi non presenta una significativa ridistribuzione.

Durante lo stress, il metabolismo cellulare determina una variazione della polarizzazione della membrana cellulare, l'elemento determinante della captazione cellulare



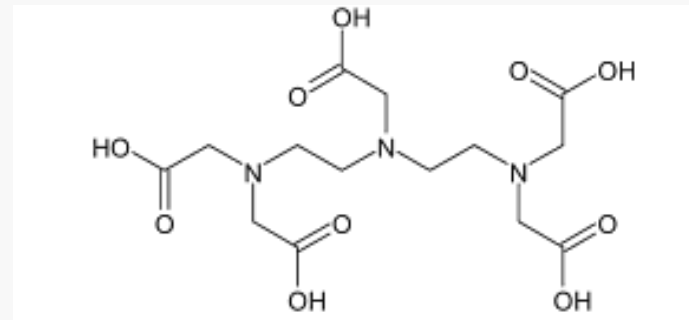
I radiofarmaci per lo studio del rene possono essere suddivisi in:

- **traccianti per scintigrafia renale statica il ^{99m}Tc -DMSA**
- **traccianti per scintigrafia renale sequenziale il ^{99m}Tc -DTPA e il ^{99m}Tc -MAG3.**

99mTc-DTPA



Il ^{99m}Tc -DTPA è il radiofarmaco più comunemente usato per gli studi renali di perfusione, funzione e pervietà delle vie escrettrici. La sua principale caratteristica di eliminazione esclusivamente per filtrazione glomerulare lo rende idoneo per la scintigrafia renale sequenziale e per il calcolo del filtrato glomerulare.



^{99m}Tc -DMSA

(acido dimercaptosuccinico)



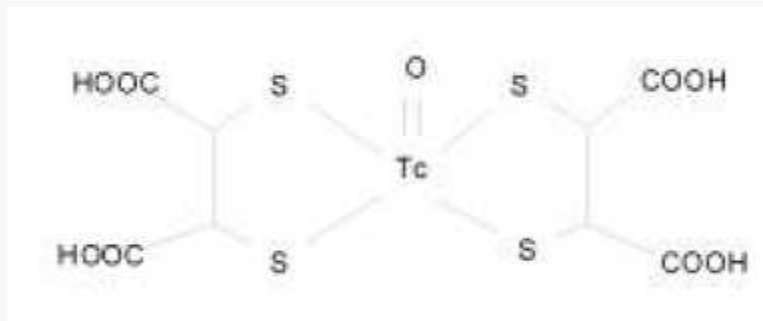
Il ^{99m}Tc -DMSA è il radiofarmaco usato per gli studi renali statici (scintigrafia corticale).

Si concentra lentamente a livello del parenchima renale e rimane fissato per molte ore dopo la somministrazione.

Usato per studi morfologici e funzionali e la valutazione degli “scars” da episodi pielonefritici

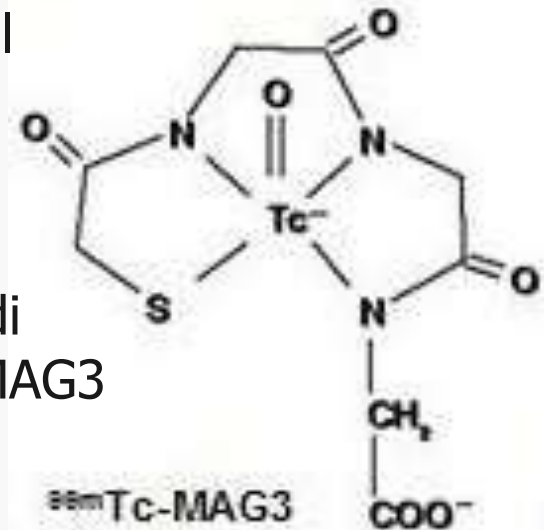
✓ Data l'eliminazione quasi esclusivamente tubulare, la sua clearance esprime la velocità di estrazione tubulare che può rappresentare una stima del FPRE

✓ E' attualmente considerato il radiofarmaco di prima scelta in età pediatrica, nello studio del rene trapiantato e nei soggetti con funzionalità renale compromessa.



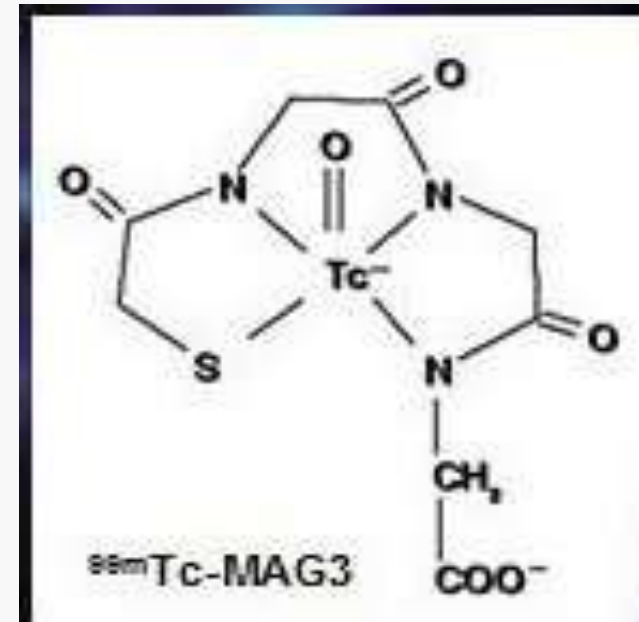


- Il ^{99m}Tc -Betiatide o MAG3 (mercaptoacetiltriglicina) è il risultato di studi sulla sintesi di complessi del tecnezio con leganti tetradentati contenenti atomi di azoto e zolfo come siti coordinanti. Venne proposto il sistema N3S (3 atomi di azoto e 1 di zolfo) come gruppo coordinante, introducendo il legante MAG3.
- Il prodotto diagnostico è costituito da un precursore benzoil-MAG3 mescolato a tartrato di sodio e cloruro stannoso; il complesso ^{99m}Tc -MAG3 si ottiene facendo reagire il pertecnetato in presenza di cloruro stannoso. Nella reazione, il gruppo benzoilico, che protegge l'atomo di zolfo, viene rimosso assieme ai protoni legati agli atomi di azoto dando origine ad un complesso anionico di geometria piramidale a base quadrata, in cui lo ione Tc^{5+} è legato ad un atomo di ossigeno terminale, posto all'apice della piramide, all'atomo di zolfo e ai tre atomi di azoto del legante MAG3 posti sulla base della piramide.





- Il gruppo carbossilico (-COOH) laterale non coordinato sembra anche in questo caso avere un ruolo importante nell'accelerare l'escrezione urinaria. Il procedimento di marcatura richiede il riscaldamento della soluzione di reazione, a bagnomaria e a 100°C per rimuovere il gruppo benzoilico a protezione dell'atomo di zolfo contenuto nel sistema chelante N3S.



Macroaggregati di albumina (MAA)



- Preparati per denaturazione al calore di albumina umana e coniugati con ^{99m}Tc .
- Dimensioni: il 90% tra 10-90 μm , la maggior parte tra 10-40 μm (comunque mai superiori a 150 μm).
- Emivita biologica da 2 a 9 ore a seconda delle dimensioni; dopo essere state degradate e ridotte di dimensioni superano il filtro polmonare e giungono alla circolazione sistemica da dove vengono rimosse per mezzo del sistema reticolo-endoteliale di milza e fegato.

Ruolo e Funzioni del radiofarmacista



Farmacia : Farmacista = Radiofarmacia : X



X= RADIOFARMACISTA





Pur essendo la radiofarmacia materia di insegnamento nelle Scuole di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera nel nostro paese i farmacisti ospedalieri che lavorano in radiofarmacia sono ancora pochi.