

# IL LABORATORIO PET

Dr. M. Asti

Medicina Nucleare  
Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia  
Arcispedale Santa Maria Nuova

G.C.R.  
Gruppo di Chimica dei Radiofarmaci

# Radiofarmaci emettitori di Positroni

Alte energie di emissione

Breve emivita

Sintesi complicate

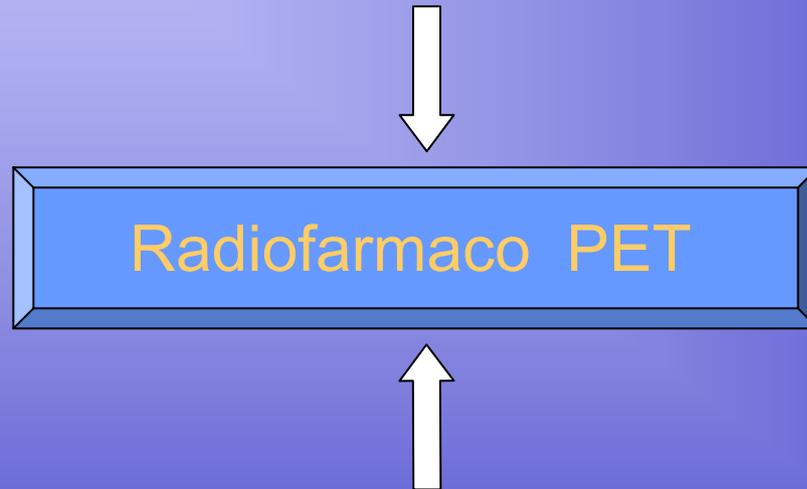


Non esiste un kit di preparazione nè una procedura standard per la loro produzione.

Ogni preparazione è sotto la responsabilità del centro di medicina nucleare di produzione.

# Radiofarmaci emettitori di Positroni

Necessità di locali specifici con particolari caratteristiche che tengano conto sia della componente farmaceutica sia della componente radioattiva del preparato



Nonché di personale con formazione specifica comprendente nozioni di chimica, biologia, farmacia e fisica.

## Distribuzione di Radiofarmaci PET

E' possibile la cessione di [ $^{18}\text{F}$ ] FDG da parte di un'Azienda Ospedaliera dotata di ciclotrone e del relativo laboratorio di Radiochimica ad un'altra Azienda Ospedaliera.

E' possibile la cessione di [ $^{18}\text{F}$ ] FDG da parte di una Officina Farmaceutica e di altri Radiofarmaci sperimentali una volta presentato un protocollo sperimentale al comitato etico del centro di appartenenza.

# Organizzazione di un laboratorio PET

1 Personale

2 Locali

3 Procedure di sicurezza

4 Strumentazione

5 Documentazione

6 Controllo di qualità

Assicurazione della  
qualità  
del prodotto finale.

## Personale (a)

Responsabile Generale

```
graph TD; A[Responsabile Generale] --> B[Responsabile di Produzione]; A --> C[Responsabile Controlli di Qualità]; A --> D[Responsabile Assicurazione della Qualità];
```

Responsabile di Produzione

Responsabile Controlli di Qualità

Responsabile Assicurazione della Qualità

## Personale (b)

### Responsabile generale:

E' il Medico Nucleare (Dl.vo 187/00)

Assicura che la struttura abbia le necessarie risorse umane, finanziarie e strumentali.

Assicura che sia definito e mantenuto un sistema di assicurazione della qualità.

Assicura che le procedure di preparazione e di controllo di qualità vengano condotte da personale in possesso della necessaria preparazione teorica e pratica.

## Personale (c)

### Responsabile di produzione:

Approva le operazioni di preparazione del radiofarmaco.

Approva la documentazione inerente al processo di produzione.

Certifica e organizza la formazione del personale adibito alla preparazione.

## Personale (d)

### Responsabile dei Controlli di Qualità:

Approva i risultati dei controlli di qualità sulla preparazione

Approva il protocollo di analisi del radiofarmaco prodotto.

Certifica e organizza la formazione del personale adibito al controllo di qualità.

## Personale (e)

Responsabile dell'assicurazione della qualità:

Approva (rilascia) la preparazione per uso clinico

Verifica che la preparazione soddisfi le specifiche dei controlli di qualità per il rilascio (Monografia).

Verifica che la preparazione sia stata eseguita secondo le Norme di Buona Produzione.

## Personale (f)

Altro personale adibito alla preparazione  
o ai controlli di qualità :

Deve essere specializzato ed in possesso delle conoscenze necessarie per poter operare con sorgenti radioattive non sigillate.

Deve ricevere una formazione adeguata, con aggiornamento continuo.

La formazione deve essere registrata e approvata dai relativi responsabili.

# Organizzazione di un laboratorio PET

1 Personale

2 Locali

3 Procedure di sicurezza

4 Strumentazione

5 Documentazione

6 Controllo di qualità

Assicurazione della  
qualità  
del prodotto finale.

## Locali (a)

Bunker ciclotrone e locale tecnico

Laboratorio di produzione

Laboratorio controllo di qualità

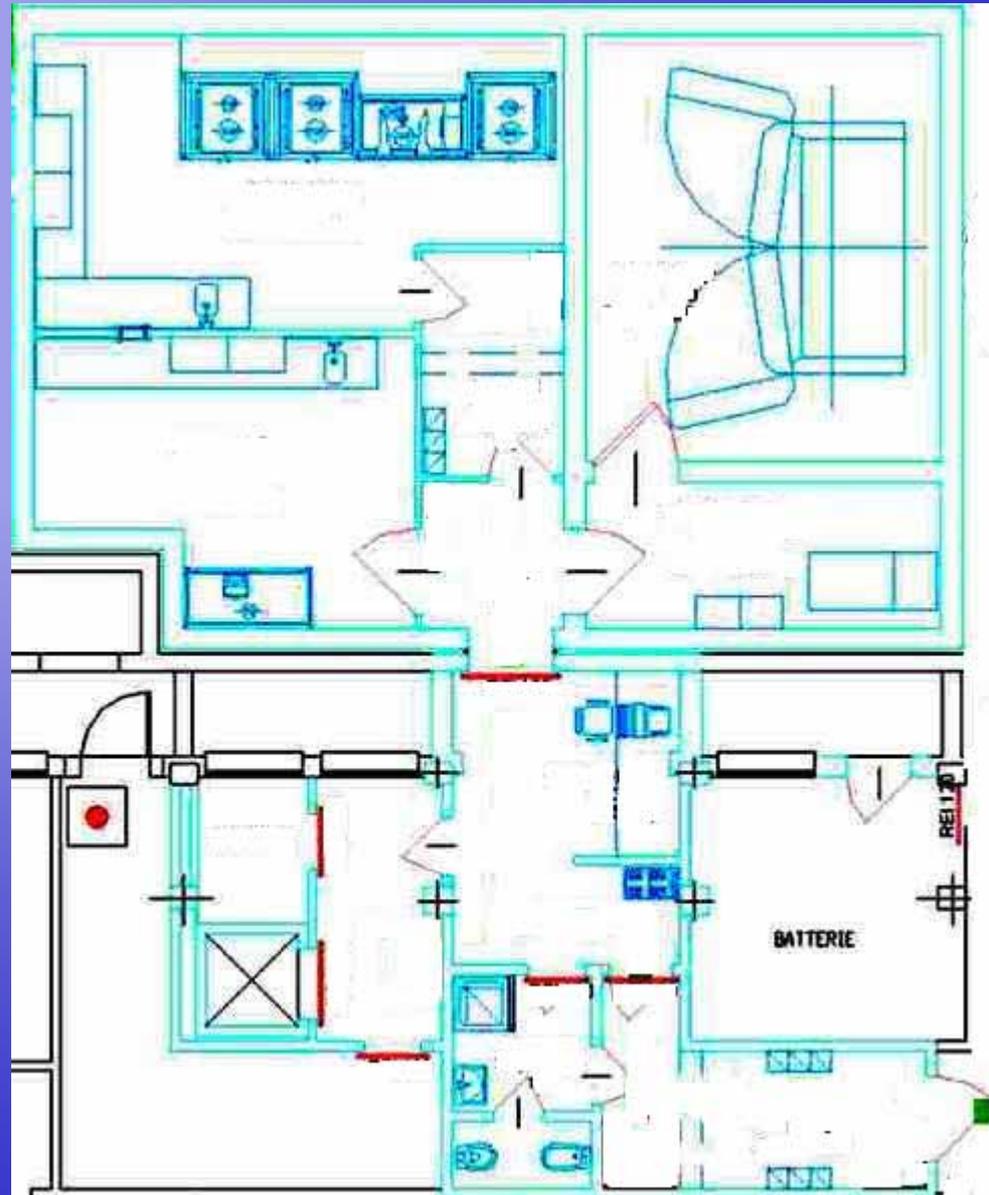
Airlock

Sala comandi

Spogliatoi

Magazzino

Packaging



# Locali (b)

Classificazione:

Norme di radioprotezione

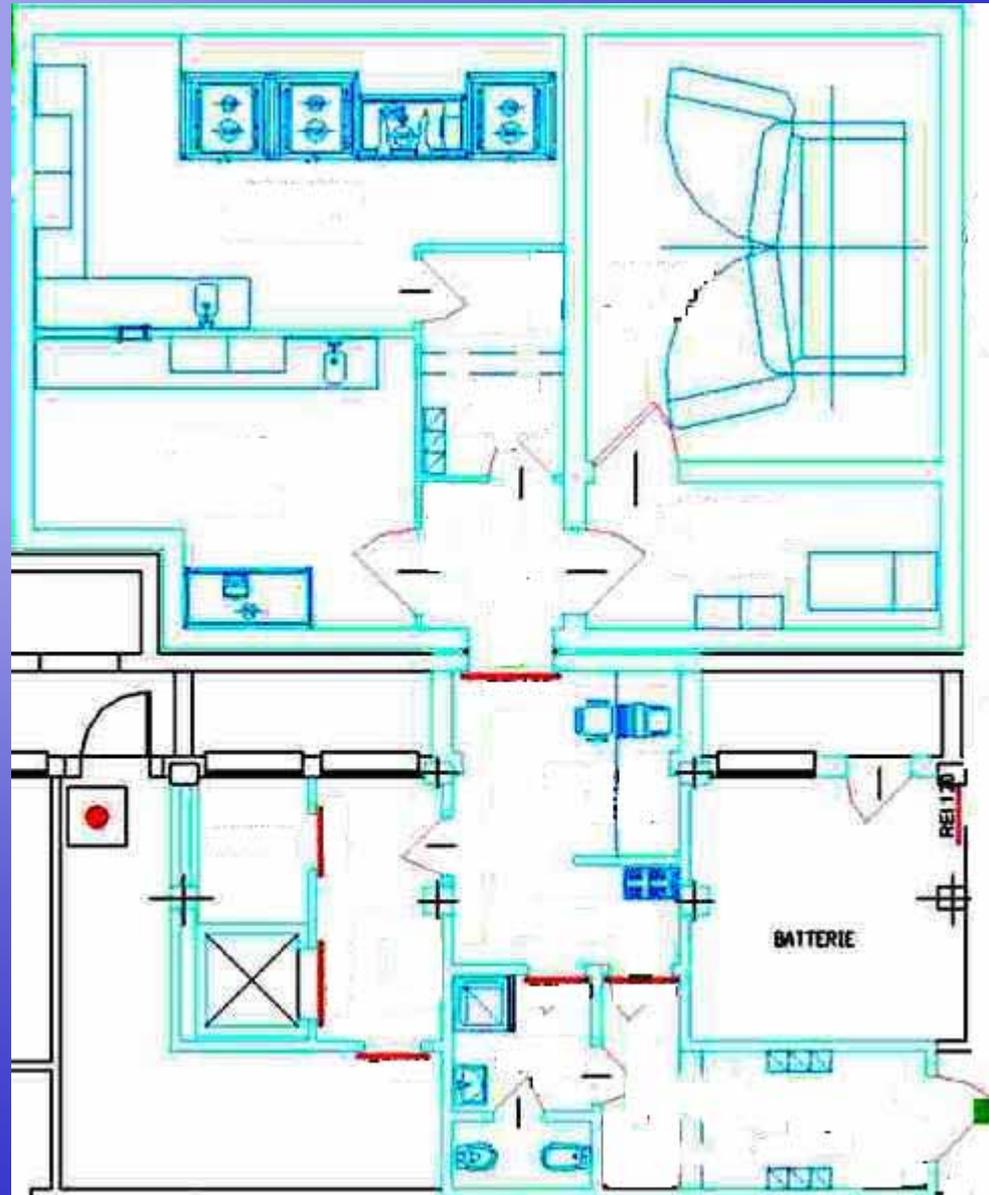
Zone controllate

Zone sorvegliate

Norme di Buona Produzione

Zone di classe D

Zone di classe C



# Locali (c)

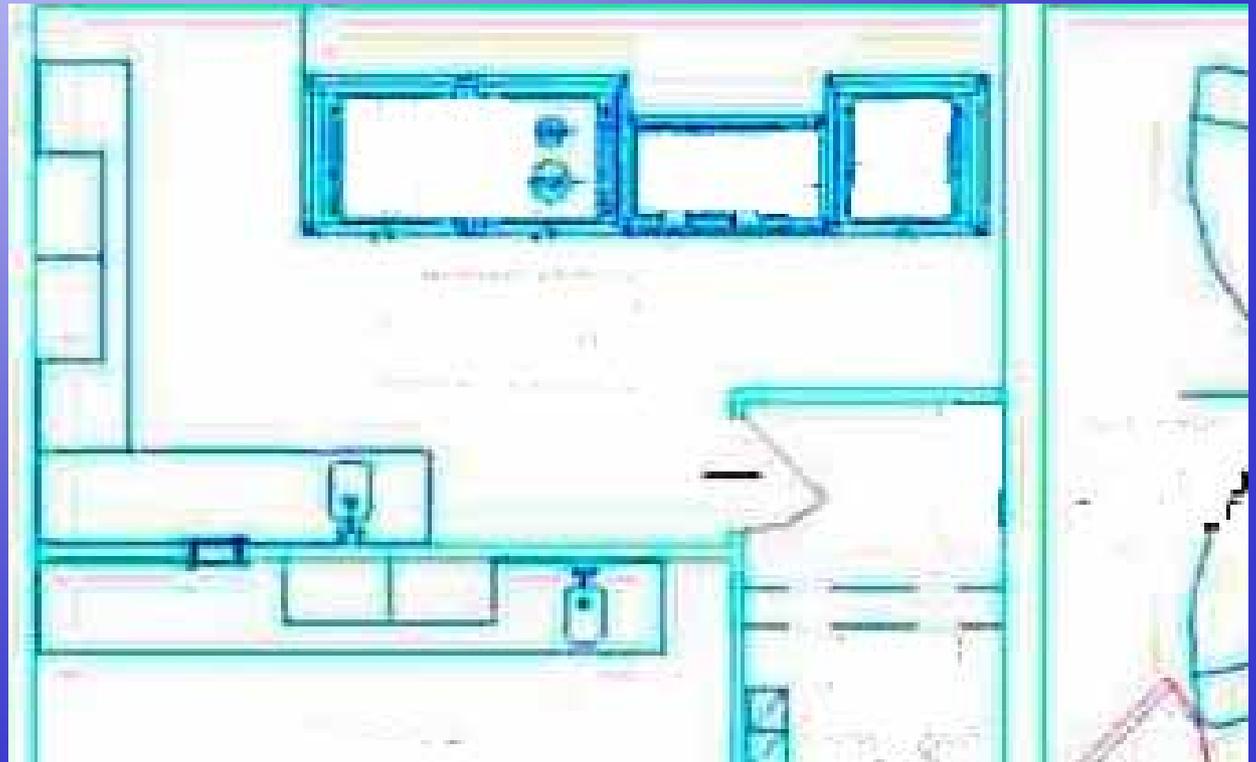
Classificazione:

Norme di Buona Produzione  
(zoom sul laboratorio di produzione)

Classe C  
(Laboratorio)

Classe B  
(passaggio)

Classe A  
(celle)



## Locali (d)

Classificazione:

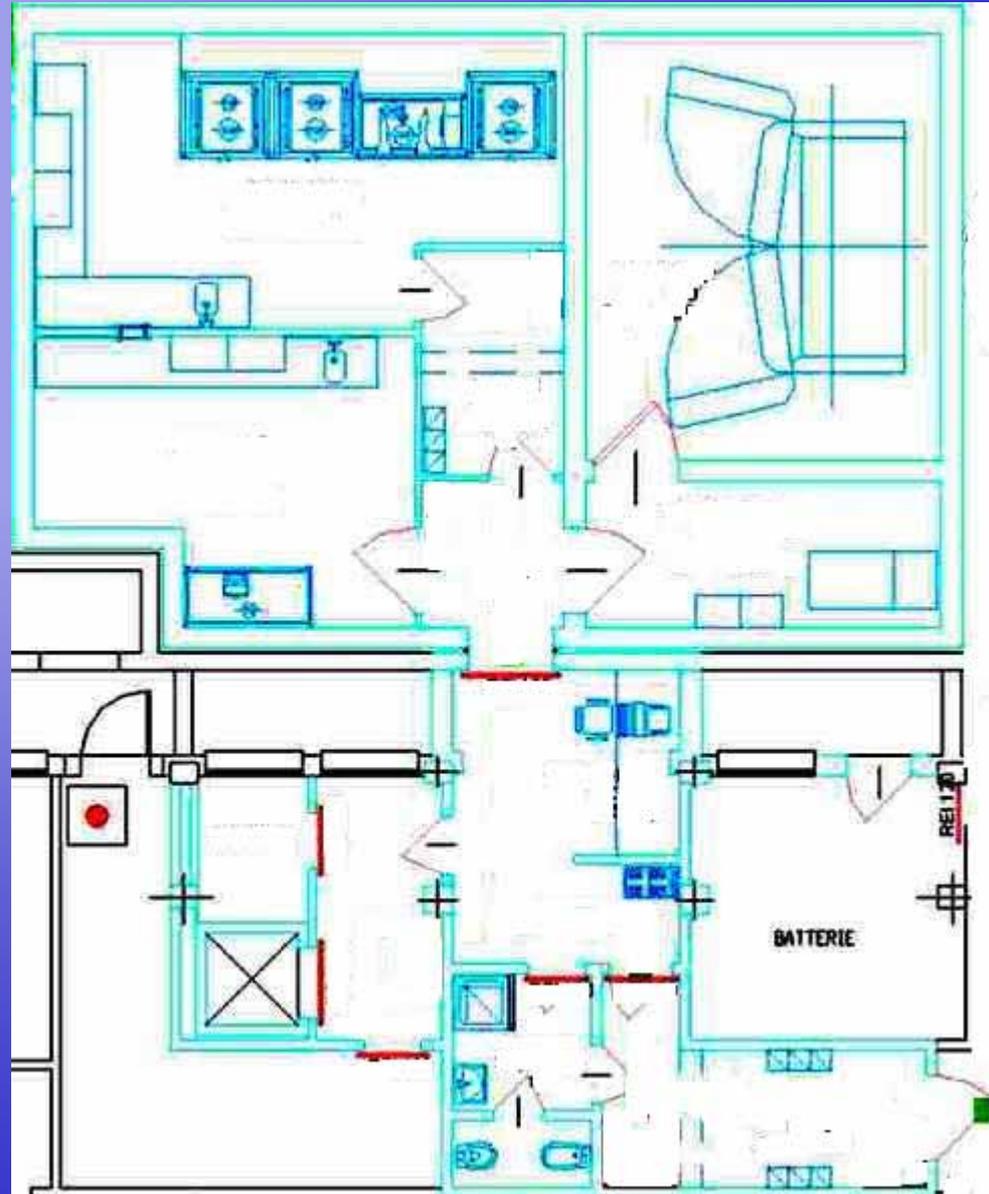
Norme relative ai laboratori:

Classe A  
( $\Delta p$  10 – 20 Pa, 2-5 ricambi/h)

Classe B  
( $\Delta p$  30 – 60 Pa, 2-5 ricambi/h)

Classe C  
( $\Delta p$  50 – 100 Pa, 5-10 ricambi/h)

Classe D  
( $\Delta p$  150 – 450 Pa, >10 ricambi/h)



# Organizzazione di un laboratorio PET

1 Personale

2 Locali

3 Procedure di sicurezza

4 Strumentazione

5 Documentazione

6 Controllo di qualità

Assicurazione della  
qualità  
del prodotto finale.

# Procedure di Sicurezza (a)

Devono essere previste delle procedure di sicurezza (scritte) per ogni possibile fonte di pericolo

## Allarme gas

3 Rivelatori % ossigeno

2 Rivelatori % metano

1 Rivelatori % idrogeno

## Allarme Incendio

Rivelatori ottici di fumo

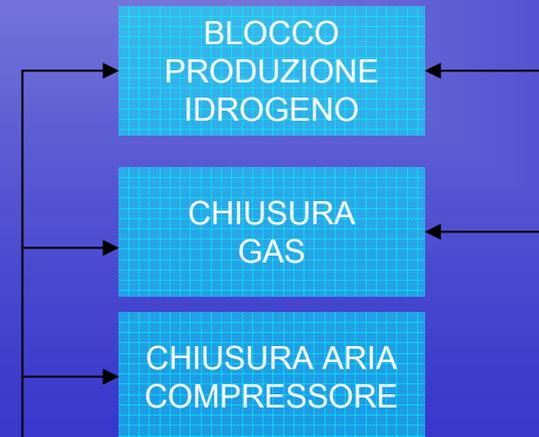
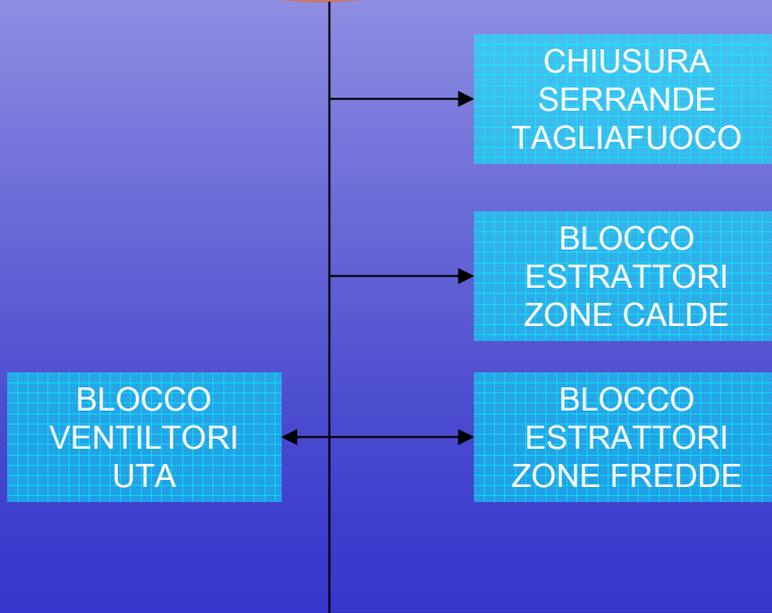
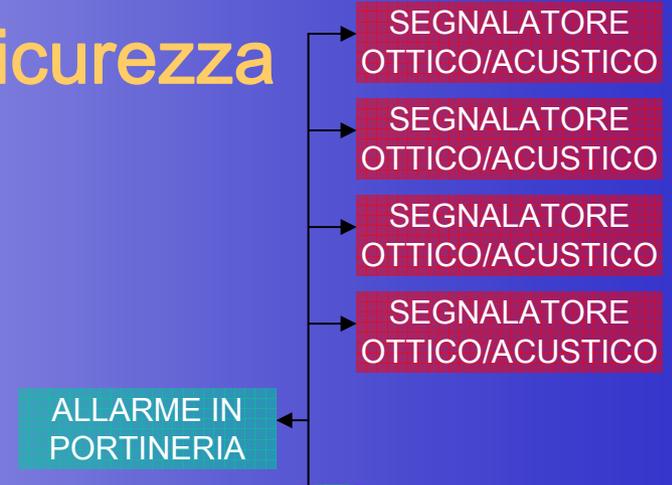
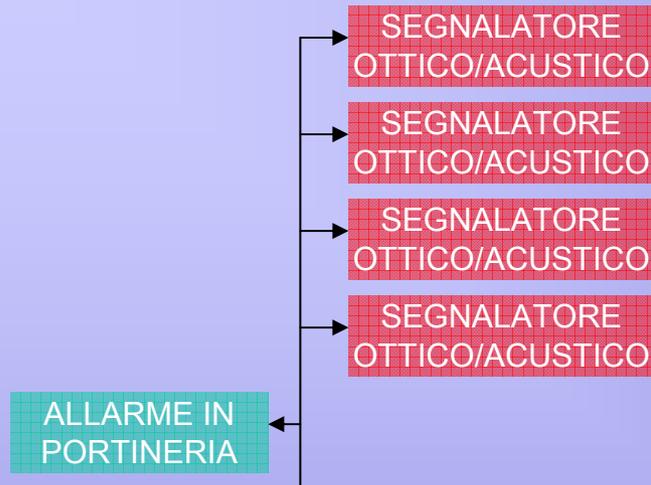
Pulsanti allarme incendio

## Allarme Radioattività

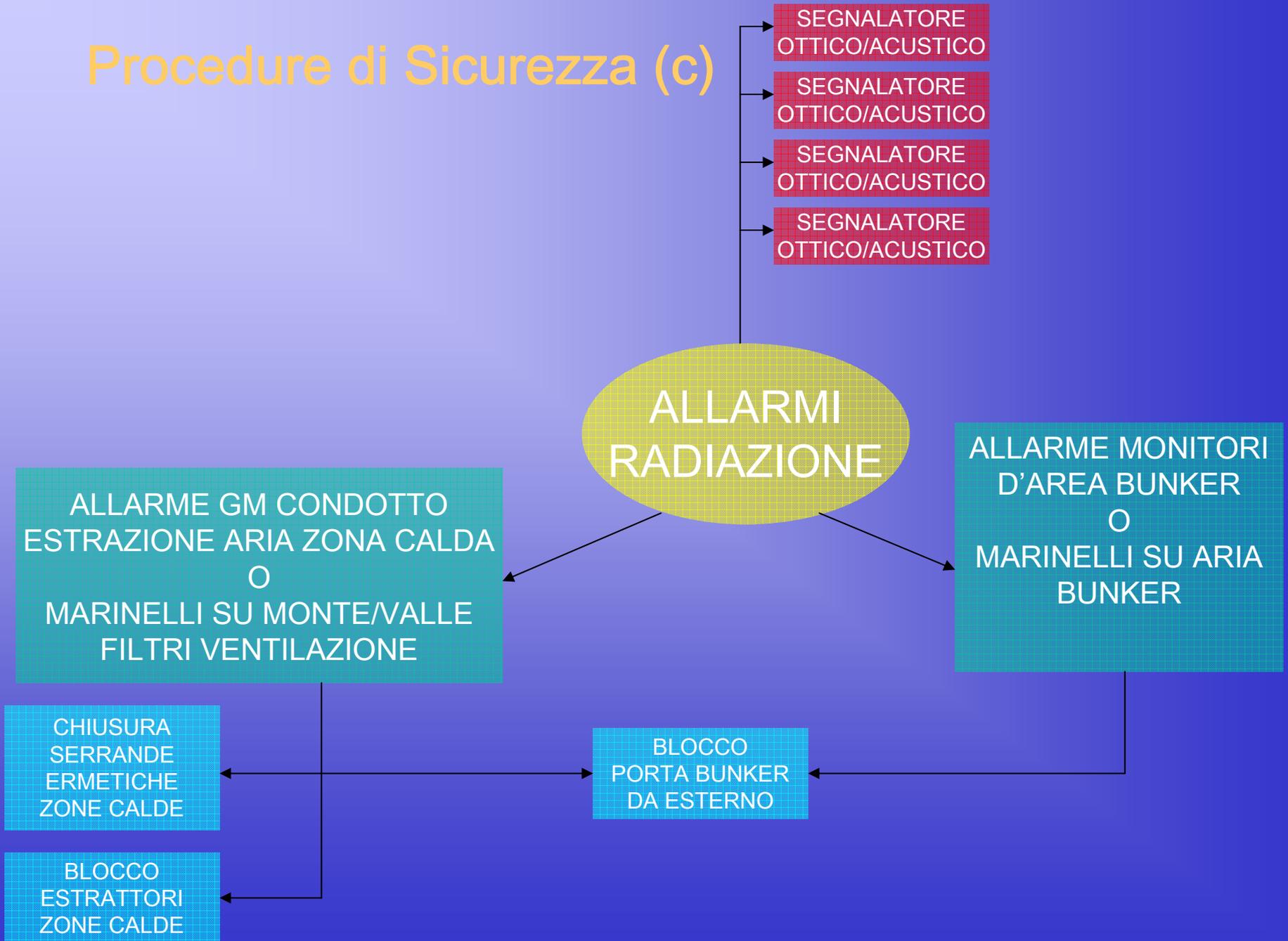
Campionatura aria nei locali caldi

Monitoraggio dell'attività all'interno delle celle e dei locali

# Procedure di Sicurezza



# Procedure di Sicurezza (c)



# Organizzazione di un laboratorio PET

- 1 Personale
- 2 Locali
- 3 Procedure di sicurezza
- 4 Strumentazione
- 5 Documentazione
- 6 Controllo di qualità

Assicurazione della  
qualità  
del prodotto finale.

## Strumentazione (a)

- Ciclotrone
- Celle di manipolazione e sintesi
- Moduli di sintesi
- Dispensatori di dose
- Calibratori di dose
- Strumenti per il Controllo di Qualità

## Strumentazione (b)

Deve essere periodicamente controllata e calibrata secondo procedure scritte

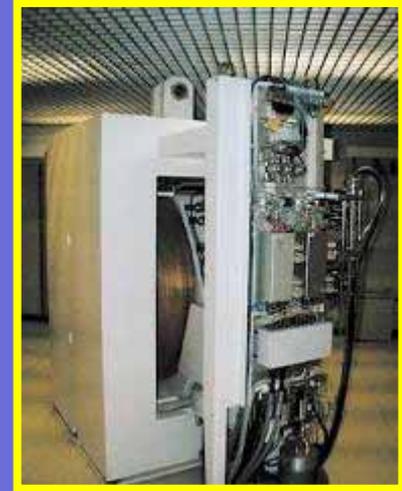
Conforme alla normativa sotto il profilo della sicurezza e radioprotezione

Utensili e strumenti devono essere puliti e disinfettati dopo ogni preparazione

Materiali e parti che vengono a contatto con il prodotto devono essere sterili e monouso.

# Strumentazione (c)

## Ciclotrone



# Strumentazione (d)

Celle di manipolazione e celle per moduli di sintesi



# Strumentazione (e)

## Moduli di Sintesi



# Strumentazione (f)

Dispensatori di dose in vial e siringhe



# Strumentazione (g)

## Strumenti per il Controllo di qualità

### Sistemi H.P.L.C.



### Rivelatori radio – T.L.C.



# Strumentazione (h)

Sistemi G. C.



Spettrometri gamma

# Organizzazione di un laboratorio PET

- 1 Personale
- 2 Locali
- 3 Procedure di sicurezza
- 4 Strumentazione
- 5 Documentazione
- 6 Controllo di qualità

Assicurazione della  
qualità  
del prodotto finale.

# Documentazione (a)

## Protocollo di Produzione:

Per ogni preparazione estemporanea prodotta nel laboratorio deve essere redatto un protocollo di produzione contenente:

- Descrizione di tutte le fasi del processo.
- Descrizione e criteri di accettazione dei controlli di Qualità
- Descrizione della materie prime utilizzate
- Modo di funzionamento degli strumenti utilizzati.

# Documentazione (b)

## Report giornaliero di Produzione:

Per ogni preparazione deve essere compilato un report contenente:

- Numero della preparazione
- Numero di lotti
- Data e ora
- Composizione completa
- Attività
- Numero dei lotti di tutte le materie prime e accessori utilizzati
- Copia delle etichette apposte sui contenitori
- Nome del preparatore e del responsabile della produzione
- Risultato dei controlli di qualità
- Relativi grafici
- Nome del fautore e del responsabile dei controlli
- Accettazione dell'utilizzo del responsabile del rilascio.

## Documentazione (c)

### Etichetta per schermatura:

Ogni preparazione deve essere spedita ai centri di utilizzo all'interno di un apposita schermatura dotata di etichetta contenente:

- Il centro produttore
- Il numero di preparazione
- Composizione
- Data e ora
- Attività
- Limite di utilizzo
- Medico e Struttura richiedente

## Documentazione (d)

### Etichetta per vial:

Ogni vial deve essere dotato di etichetta su cui vengono ripetuti i seguenti dati corrispondenti a quelli redatti sulla schermatura.

- Il centro produttore
- Il numero di preparazione
- Composizione completa

### Registro preparazioni:

Ogni centro di produzione deve essere dotato di un registro delle preparazioni in cui deve essere registrato:

- Il numero di preparazione
- Tipo di radiofarmaco
- Attività
- Medico e struttura richiedente

# Documentazione (e)

## Registro delle materie prime:

E' necessario un registro delle materie prime dove deve essere registrato:

- Nome chimico e commerciale
- Produttore
- Lotto
- Certificato di qualità e scadenza
- Condizioni di conservazione e manipolazione

## Registro dello stato dei locali:

Pulizia e condizione dei locali e della strumentazione

## Registro sullo stato della strumentazione:

Date delle manutenzioni e calibrazioni effettuate

# Documentazione in caso di cessione

Nel caso di cessione ad a centri esterni il centro ricevente deve fornire al centro produttore i seguenti documenti:

## Modulo di attività totale richiesta

- Struttura richiedente
- Tipo di farmaco
- Attività totale
- data e ora
- Firma del medico richiedente

## Modulo di richiesta singola per paziente

- Data e attività richiesta
- Tipo di farmaco
- Iniziali del paziente
- Patologia del paziente
- Firma del medico richiedente

# Organizzazione di un laboratorio PET

- 1 Personale
- 2 Locali
- 3 Procedure di sicurezza
- 4 Strumentazione
- 5 Documentazione

6 Controllo di qualità

Assicurazione della  
qualità  
del prodotto finale.

## Controlli di Qualità (a)

Trattandosi di preparazioni estemporanee ogni preparazione richiede una serie di controlli di qualità :

- Controlli di qualità sulle materie prime
- Controlli di qualità sul preparato finale (prima dell'utilizzo)
- Controlli a campione sul preparato finale (dopo l'utilizzo)

Per alcuni radiofarmaci PET (solo [ $^{18}\text{F}$ ]-FDG) esiste una monografia ufficiale che descrive i controlli di qualità da effettuare e i parametri di purezza da rispettare.

Nel caso di **radiofarmaci sperimentali**. La procedura di preparazione e dei controlli di qualità vengono decisi dai relativi responsabili nel rispetto delle NBP e della monografia generale

# Controlli di Qualità (b)

## Controlli sulle materie prime

- ✓ 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 di uno dei Controlli di qualità chimica su un campione di precursore (punto di fusione, spettrometria)

# Controlli di Qualità (c)

## Controlli sul preparato finale:

### Giornalieri:

- ✓ Purezza chimica: identificazione della natura e della quantità dei prodotti chimici non radioattivi eventualmente presenti nel prodotto finale.
- ✓ Purezza Radionuclidica: identificazione della natura e della quantità di radionuclidi diversi da quello previsto nel farmaco di utilizzo
- ✓ Purezza Radiochimica: identificazione della natura e della quantità delle molecole radiomarcate che si trovano nella preparazione
- ✓ Acidità e isotonicità

# Controlli di Qualità (d)

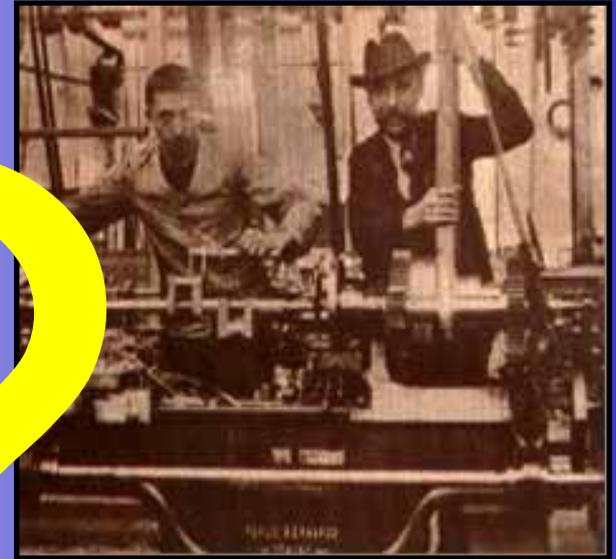
## Controlli sul preparato finale:

### A Campione:

- ✓ Determinazione del livello di endotossine batteriche
- ✓ Saggi di sterilità
- ✓ Stabilità del preparato

# Conclusioni

La progettazione e la gestione di un laboratorio PET è notevolmente impegnativa e garantisce una certa autonomia all'ente di Medicina Nucleare che lo possiede.



Del resto, con la diffusione di molti centri dotati di ciclotrone e relativo laboratorio, l'approvvigionamento di  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  dall'esterno risulta relativamente facile.