

ospedaliero non ha solo la finalità istituzionale di monitoraggio sulle modalità di gestione del farmaco ma può anche diventare un'opportunità di formazione per l'operatore sanitario chiamato in prima persona a contribuire al miglioramento del processo.

RADIOFARMACIA

VALIDAZIONE DELLA SINTESI E RELATIVI CONTROLLI QUALITÀ DEL RADIOFARMACO 68GA-PSMA-HBED-CC

Silvia Migliari,¹ Antonino Sammartano,¹ Maura Scarlattei,¹ Giorgio Baldari,¹ Carla Cidda,¹ Giulio Serreli,² Ornella

Ortenzia,² Caterina Ghetti,² Livia Ruffini¹

¹AOU di Parma, SC Medicina Nucleare

²AOU di Parma, Servizio di Fisica Sanitaria

Introduzione. L'antigene prostata-specifico di membrana (PSMA) è una proteina di superficie con elevata espressione nelle cellule del carcinoma prostatico (PC). Recentemente sono stati sviluppati metodi per marcare i ligandi del PSMA con Ga-68 consentendone l'impiego nell'imaging PET. L'inibitore del PSMA a basso peso molecolare, 68Ga-PSMA (Glu-NH-CONH-Lys-(Ahx)-[68Ga(HBED-CC)]), è un promettente tracciante per la diagnosi e il monitoraggio di pazienti con PC. L'interesse clinico per la convalida di traccianti marcati con Ga-68 è aumentata nel tempo grazie alla produzione del radionuclide in loco dal generatore 68Ge/68Ga e all'uso di sistemi automatizzati per la sintesi. Il processo produttivo dei radiofarmaci deve aderire alle attuali good manufacturing practice (GMP) per garantire che la qualità dei precursori e dei prodotti finali soddisfi i criteri di accettabilità. Numerosi sono i metodi utilizzati per i controlli di qualità dei radiofarmaci PET, incluso la determinazione del pH, misure di radioattività, metodi cromatografici e test di sterilità/endotossine batteriche. Lo scopo è lo sviluppo e la convalida della sintesi del 68Ga-PSMA-HBED-CC e dei rispettivi Controlli Qualità.

Materiali e metodi. Sono state eseguite tre sintesi consecutive di 68Ga-PSMA-HBED-CC utilizzando il modulo di sintesi automatico Scintomics GRP® (Good Radiofarmaci Practice) e cassette-kit GRP® che includono tutti i materiali necessari. Il processo di sviluppo richiede determinati criteri di accettabilità per i CQ, per gli utenti e per il processo di sintesi come il tempo e i materiali utilizzati. Una volta sviluppati i CQ, sono stati eseguiti studi di validazione per assicurare che il metodo sia riproducibile e affidabile nell'uso di routine. Per i Controlli di Qualità sono stati utilizzati i seguenti metodi cromatografici: cromatografia liquida ad alta prestazione, cromatografia su strato sottile e gascromatografia. Le caratteristiche principali per le analisi cromatografiche includono la determinazione del tipo di cromatografia, fase stazionaria e fase mobile.

Risultati. Le tre sintesi di 68Ga-PSMA-HBED-CC hanno mostrato una resa radiochimica del 65%, 66,6% e 65%, una PRC del 86%, 99,83% e 100, un'impurezza radionuclidica (Ge-68) pari a 4.8*10-5%, 4.9*10-5% e 4.7*10-5%, ed un pH di 7. Il residuo di EtOH è risultato 5.22%, 5.58% e 5.32% V/V e lo spot relativo all'HEPES meno intenso rispetto alla reference (200µg/V). Il test di sterilità è risultato conforme così come il LAL test < 0,25 Eu/ml per tutti i campioni.

Conclusioni. La riproducibilità e l'affidabilità dei QC sommati alla buona resa radiochimica hanno permesso di validare l'intero processo di produzione del 68Ga-PSMA-HBED-CC consentendone l'impiego nella gestione del PC.

QUALITY ASSESSMENT IN VITRO DELLA SCINTIGRAFIA SPLENICA CON GLOBULI ROSSI MARCATI CON TC-99M E DENATURATI

Silvia Migliari,¹ Antonino Sammartano,¹ Carla Cidda,¹

Maura Scarlattei,¹ Giorgio Baldari,¹ Giulio Serreli,²

Ornella Ortenzia,² Caterina Ghetti,² Livia Ruffini¹

¹AOU di Parma, SC Medicina Nucleare

²AOU di Parma, Servizio di Fisica Sanitaria

Introduzione. L'imaging selettivo del tessuto splenico trova applicazione in una varietà di casi clinici ed è ottenuto mediante l'impiego di globuli rossi marcati con Tc-99m e denaturati. La denaturazione è ottenuta attraverso un processo di riscaldamento durante il quale gli eritrociti subiscono frammentazione e sferocitosi, con conseguente maggiore rigidità della loro struttura ed intrappolamento nella milza. Lo studio dei globuli rossi denaturati è quindi un metodo sensibile e specifico per identificare la funzione del tessuto splenico e del reticolo endoteliale. Una delle indicazioni più frequenti per l'applicazioni di tale indagine è quella di valutare la presenza e la localizzazione della milza dopo un trauma o

sofferenza trombocitopenica e sferocitosi ereditaria. Lo scopo dello studio è stato quello di validare il processo di marcatura e denaturazione dei globuli rossi totalmente in vitro.

Materiali e metodi. Il processo di validazione di marcatura degli eritrociti è stato eseguito su 3 pazienti diversi in giorni consecutivi. Dopo un prelievo di sangue eseguito con siringa eparinata, abbiamo isolato gli eritrociti dalle altre componenti del sangue e trattati in seguito con Pirofosfato stannoso (PYP) per ridurre ad uno stato ossidativo inferiore il 99mTcNaO4. Dopo la reazione di marcatura dei globuli rossi con 130 MBq di 99mTcNaO4, gli eritrociti sono stati denaturati in un bagno d'acqua alla temperatura di 49-50°C per 10 min. La radioattività dei campioni è stata misurata con il calibratore di dose (Capintec CRC-15R) e l'efficienza di marcatura (LE) determinata utilizzando la formula $LE\% = \frac{[radioattività\ del\ pellet + (radioattività\ del\ pellet + radioattività\ del\ surnatante)]}{[radioattività\ del\ pellet + (radioattività\ del\ pellet + radioattività\ del\ surnatante)]} * 100$. La purezza di marcatura è stata determinata misurando la radioattività del pellet marcato con un gamma counter (Videogamma-1250 ACN) e calcolata utilizzando la formula = $\frac{[counts\ pellet]}{[counts\ pellet + counts\ surnatante]} * 100$.

Risultati. L'intero processo ha mostrato l'assenza di macroaggregati nel prodotto finale ed un valore medio di efficienza di marcatura alto (73,67%) così come la purezza di marcatura (>95,22%). Alla luce dei risultati ottenuti, il nostro metodo di marcatura in vitro è risultato una procedura altamente riproducibile nel tempo, con un'alta efficienza e purezza di marcatura. Parametro fondamentale per l'ottimizzazione del processo di marcatura è stata la temperatura di denaturazione, poiché l'eccessivo o insufficiente riscaldamento potrebbe provocare un danno ai globuli rossi alterandone l'assorbimento da parte della milza e l'attività di raggruppamento nel sangue.

Conclusioni. La nostra tecnica di marcatura in vitro si è dimostrato semplice e riproducibile, fornendo una procedura efficace e facilmente applicabile alla routine clinica per la scintigrafia splenica.

SINTESI DI 68GA-DOTATOC, 68GA-DOTANOC E 68GA-PSMA-HBED-CC CON UN UNICO MODULO DI SINTESI AUTOMATICO

Silvia Migliari, Antonino Sammartano, Maura Scarlattei,

Giorgio Baldari, Carla Cidda, Giulio Serreli,

Ornella Ortenzia, Caterina Ghetti, Livia Ruffini

AOU di Parma, SC Medicina Nucleare

Introduzione. Lo sviluppo di nuovi traccianti marcati Ga-68 per la visualizzazione in vivo di specifici target molecolari e i progressi tecnici nella produzione di radiofarmaci hanno permesso l'espansione delle applicazioni cliniche della PET. Il radioisotopo Ga-68 è diventato uno dei principali radioisotopi PET grazie alla sua produzione in loco dal generatore 68Ge/68Ga e allo sviluppo di sistemi automatizzati per la produzione di 68Ga-radiofarmaci. I maggiori vantaggi dei sistemi automatizzati rispetto ai metodi manuali di marcatura, hanno portato ad una crescente installazione di questi nelle radiofarmacie. Lo scopo è stato quello di indagare la flessibilità e l'efficienza della sintesi di tre diversi 68Ga-radiofarmaci (68Ga-DOTATOC, 68Ga-DOTANOC e 68Ga-PSMA-HBED-CC) utilizzando un unico modulo di sintesi automatizzato.

Materiali e metodi. Abbiamo convalidato il processo di produzione dei tre radiofarmaci con il modulo di sintesi automatizzato Scintomics GRP® (Good Radiofarmaci Practice). L'efficienza della sintesi è stata determinata eseguendo i Controlli di Qualità sul prodotto finale per ciascuna sintesi e calcolando la resa di marcatura. Un generatore 68Ge/68Ga di matrice inorganica TiO2 è stato eluito con HCl 0.1M e l'eluato 68GaCl3 purificato attraverso una colonna a scambio cationico. I peptidi sono stati marcati ad una temperatura di 95°C per 10 minuti in una soluzione tampone HEPES e il prodotto finale è stato purificato attraverso una colonna C18. PRC e PC sono stati misurati attraverso TLC, HPLC (Ultimate 3000 Thermofisher) e gas-cromatografia (TRACE 1300 Thermofisher) secondo la Ph.Eur. è stato valutato il pH, la sterilità/endotossine e la purezza radionuclidica utilizzando il detector HPGe (Ortec GEM30P4-76).

Risultati. La resa di marcatura media è stata del 63,78%, 60,43%, 65,53%, PRC 98,54%, 100%, 99,90%, Ge-68 breakthrough 7.15*10-6%, 6.66*10-5%, 4.8*10-5% mentre l'attività specifica è risultata essere 15,93 GBq/µmol, 15,94 GBq/µmol, 15,46 GBq/µmol rispettivamente per 68Ga-DOTATOC, 68Ga-DOTANOC e 68Ga-PSMA. Tutti e tre i batches hanno mostrato un pH di 7, un quantitativo di EtOH residuo nel prodotto finale inferiore al 10% V/V e lo spot relativo

all'HEPES meno intenso rispetto alla reference (200µg/V). Il test sulle endotossine batteriche è risultato conforme per tutti e tre i radiofarmaci, così come il LAL test <0.25 EU/ml.

Conclusioni. Il nostro sistema di produzione di 68Ga-DOTATOC, 68Ga-DOTANOC e 68Ga-PSMA si è dimostrato flessibile, riproducibile ed efficiente utilizzando un unico modulo e metodo di sintesi, stessi reagenti e solventi, eccetto il peptide. Il sistema è conforme alle GMP e adatto ad essere utilizzato in una radiofarmacia ospedaliera.

RISCHIO CHIMICO

PROTOCOLLO DI INDAGINE PER LO STUDIO DELLA CONTAMINAZIONE AMBIENTALE DA CHEMIOTERAPICI ANTIBLASTICI IN UN LABORATORIO U.Ma.CA

Martina Roperti, Maria Fazio, Gabriella Pieri, Claudia Bacci, Valerio Dacrema, Martina Buccianti
Istituto Clinico Humanitas, Farmacia interna

Introduzione. Nella gestione di un laboratorio U.Ma.CA. la protezione degli operatori dall'esposizione a chemioterapici antiblastici rappresenta un obiettivo prioritario. Nonostante la standardizzazione delle procedure operative e di sicurezza e l'utilizzo di DPI e sistemi a circuito chiuso, è possibile che tracce di farmaci citotossici contaminino le superfici, perciò il controllo della contaminazione delle aree di lavoro ed il monitoraggio biologico degli operatori rappresentano uno strumento di valutazione del rischio legato all'esposizione professionale.

Materiali e metodi. Presso il laboratorio U.Ma.CA. della farmacia ICH è stato elaborato un protocollo di indagine mediante WIPE-test e PADs-test, ed il personale tecnico è stato istruito all'esecuzione dei campionamenti programmati con cadenza annuale. Il WIPE-test prevede un substrato di raccolta in wipes di esteri di cellulosa imbevute di NaOH 0.03 molare, con cui si vanno a detergere superfici piane e oggetti: sono previsti 27 punti di campionamento, di cui 14 nel laboratorio di classe D, 6 nella zona filtro e 7 nell'area di stoccaggio. Il PADs-test consente di monitorare i DPI degli operatori applicando piccoli filtri di polipropilene su avambraccio destro e avambraccio sinistro, ed in corrispondenza del torace, che vengono rimossi a fine attività e poi trattati con NaOH 0.03 molare. Si ricercano tracce di platino con un limite di rilevabilità analitico pari a 1.5 ng/ass, 5-fluorouracile con limite pari a 100 ng/ass, e ciclofosfamide con limite pari a 10 ng/ass. Il protocollo prevede anche l'analisi delle urine degli operatori per la ricerca di ciclofosfamide e platino, ma non vi sono indici di esposizione specifici pertanto i valori di riferimento sono quelli del laboratorio che effettua l'analisi, per il platino <0.01 µg/L, per la ciclofosfamide <0.5 µg/L.

Risultati. Dal 2012 ad oggi sono state condotte 4 indagini annuali. I rapporti di prova hanno evidenziato che non vi sono contaminazioni ambientali importanti, e le superfici risultate contaminate nelle prime due indagini nel locale di preparazione (mouse PC platino 0.009 ng/cm², maniglia della porta platino 5,7 ng/cm², parete destra della cappa platino 0.002 ng/cm²) sono state ritestate durante indagini straordinarie, in seguito ad azioni correttive sulle procedure in operation. Le concentrazioni dei farmaci sui pads sono risultate sempre inferiori ai limiti di rilevabilità, così come quelle di platino e ciclofosfamide urinari.

Conclusioni. I risultati dimostrano l'adeguatezza dei locali, progettati secondo GMP, ed il corretto adempimento delle procedure di preparazione, pulizia e monitoraggio, fattori che rendono la centralizzazione degli antiblastici un processo standardizzato, controllato e sicuro per gli operatori.

DETERMINAZIONE DELL'EFFICACIA DELL'IPOCLORITO DI SODIO NELLA DEGRADAZIONE DI FARMACI ANTIBLASTICI VS UNA SOLUZIONE ALCOLICA AL 70%

Gaia Asaro, Gaspare Guglielmi, Alessio De Luca
Policlinico A. Gemelli, UOC Farmacia

Introduzione. I farmaci oncologici sono farmaci citotossici e citostatici che hanno un'elevata tossicità non solo per i pazienti a cui vengono somministrati, ma anche per gli operatori che allestiscono le preparazioni. In base ai protocolli di pulizia e di disinfezione, utilizzati ad oggi dai Centri UFA, gli operatori utilizzano come agente disinfettante del piano di lavoro una soluzione alcolica al 70%. L'utilizzo di tale soluzione è preferito ad altre soluzioni con maggiore potere decontaminante, in quanto soluzioni a base di acido cloridrico

o soluzioni contenenti alogenuri, sono fortemente attivanti e creano attacchi corrosivi sulle superfici di acciaio inox delle cappe a flusso laminare. Recenti studi, però, hanno dimostrato che l'utilizzo di soluzioni di ipoclorito di sodio 0,105% sulle superfici degli acciai inossidabili AISI304 e AISI316 non produce modificazioni strutturali evidenti della superficie né evidenze di innesco di fenomeni corrosivi a livello microscopico. Lo scopo dello studio è stato quello di valutare quantitativamente l'efficacia di una soluzione di ipoclorito di sodio 0,105% vs una soluzione alcolica 70% nella decomposizione di farmaci antiblastici, al fine di diminuire il rischio di un'eventuale esposizione da contatto dell'operatore sanitario. Sono state prese in esame le seguenti molecole: ciclofosfamide, 5-Fluorouracile, Irinotecano, Citarabina, Azacitidina, Busulfano.

Materiali e metodi. La tecnica che è stata utilizzata per la determinazione della cinetica di degradazione dei farmaci antiblastici al fine di verificare una degradazione completa (>90%) entro 15' dal tempo zero è la Spettrometria NMR.

Risultati. È stato dimostrato che l'ipoclorito di sodio 0,105% riesce a degradare concentrazioni pari a 2x10⁻⁴, entro 15', di quattro delle sei sostanze analizzate: 5 Fluorouracile, azacitidina, citarabina ed irinotecano. Per quanto riguarda la ciclofosfamide si osserva solo una degradazione parziale, mentre il busulfano risulta inalterato. È stato effettuato lo stesso studio utilizzando alcool etilico al 70% al fine di confrontare le metodiche oggi utilizzate. Lo studio dimostra che l'alcool non ha nessun potere decontaminante nei confronti dei chemioterapici in oggetto, lasciando inalterate le sostanze.

Conclusioni. I risultati dimostrano un'elevata efficacia dell'ipoclorito di sodio 0,105% nella degradazione delle molecole in oggetto e allo stesso tempo si apre uno scenario che potrà prevedere la redazione di linee guida a livello nazionale dell'utilizzo sotto cappa di ipoclorito di sodio allo 0,105%, in quanto tale concentrazione è compatibile con le superfici di acciaio inox delle cappe stesse. Lo studio però ha dimostrato che non tutte le molecole antiblastiche possono essere degradate a tale concentrazione pertanto si potrà prevedere una prosecuzione dello studio stesso.

RISCHIO CLINICO

VALUTAZIONE DELLA BONTÀ DI UN SISTEMA PRESCRITTIVO ATTRAVERSO LA RILEVAZIONE IN DOPPIO CIECO DELLE SOMMINISTRAZIONI DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA

Sabrina Beltramini, Marta Amato, Ilaria Bisso, Beatrice Bonalumi, Federica Mina, Elisabetta Sasso, Rita Francesca Tobaldi, Maria Attilia Grassi
IRCCS San Martino-IST di Genova, UOC Farmacia

Introduzione. A ottobre 2015, l'UOC Farmacia ha realizzato e coordinato una rilevazione in doppio cieco della terapia farmacologica in due reparti selezionati: uno a gestione cartacea con "foglio di terapia infermieristico" e il secondo con gestione del farmaco in unità posologica con prescrizione e somministrazione informatizzate. Il farmacista ha così provveduto a valutare l'impatto che l'introduzione del sistema ingegnerizzato avrebbe avuto nel reparto ancora gestito con sistema cartaceo.

Materiali e metodi. Durante due settimane di osservazione, i farmacisti hanno rilevato e registrato tutte le somministrazioni effettuate. Alla fine della rilevazione sono stati confrontati i farmaci realmente somministrati con quanto prescritto dai clinici utilizzando il sistema ingegnerizzato o con il modello cartaceo secondo le procedure in uso nei reparti. Gli eventi rilevati sono stati quindi valutati e distinti in errori e malpractice.

Risultati. Lo studio ha permesso la rilevazione di 2.957 eventi totali, corrispondenti a 1.707 terapie in 28 posti letto per 34 pazienti. Gli eventi osservati sono così distribuiti: 1.707 somministrazioni, 76 errori, di livello 1 o 2 per livello di gravità secondo classificazione ASHP, e 1174 malpractice. In particolare 8.3% degli errori sono stati individuati nel reparto ancora privo di sistema informatizzato e lo 0.4% nel reparto con sistema prescrittivo e di somministrazione in UP informatizzati. È stato così stimato che 82.19% degli errori sarebbe potuto essere evitato con l'introduzione del sistema ingegnerizzato. In parallelo a quanto appena discusso, sono state valutate le malpractice rilevate in entrambi i reparti arruolati. Analizzandole e mettendole in ordine di frequenza, la maggioranza di esse sono legate ad un uso scorretto dei guanti (66%) e al secondo posto per frequenza vi è il