

M. Marengo

**GENERATORI DI $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$:
CARATTERISTICHE E CONTROLLO DI
QUALITÀ.**

*Servizio di Fisica Sanitaria
Ospedale Policlinico S.Orsola - Malpighi, Bologna.*

mario.marengo@unibo.it

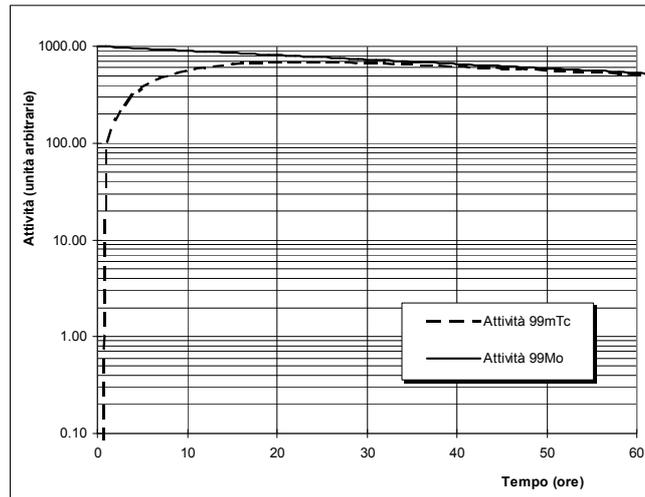
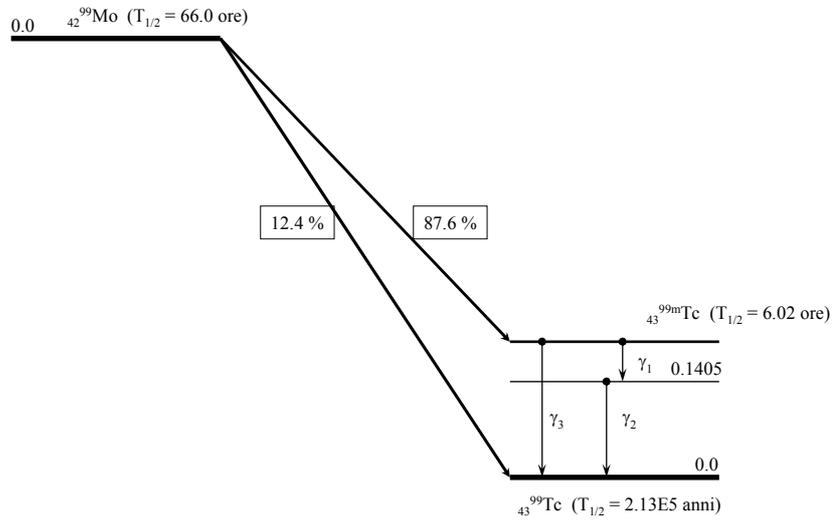
Equazione di Bateman per una coppia genitore - figlio

l'attività del figlio in formazione tiene conto del genitore che decade formandolo, meno il decadimento del figlio stesso in corso di formazione

$$A_f(t) = A_g(0) \cdot \frac{\lambda_f}{\lambda_f - \lambda_g} \cdot (e^{-\lambda_g t} - e^{-\lambda_f t}) + A_f(0) \cdot e^{-\lambda_f t}$$

eventuale attività del figlio presente all'inizio

Schema di decadimento della coppia ^{99}Mo / $^{99\text{m}}\text{Tc}$



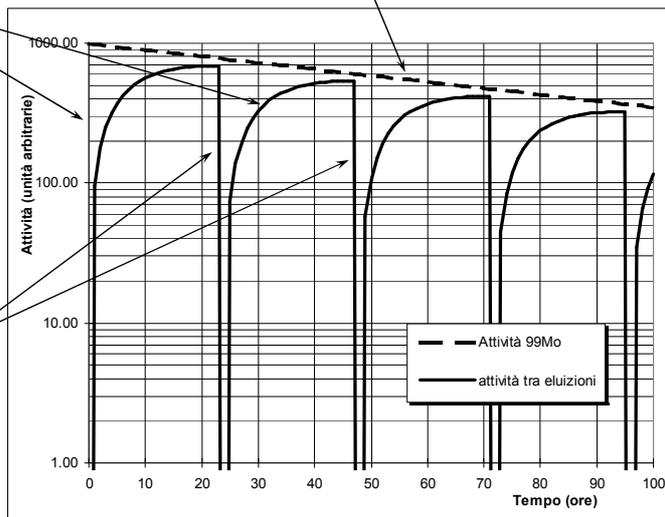
Il primo generatore (1958)

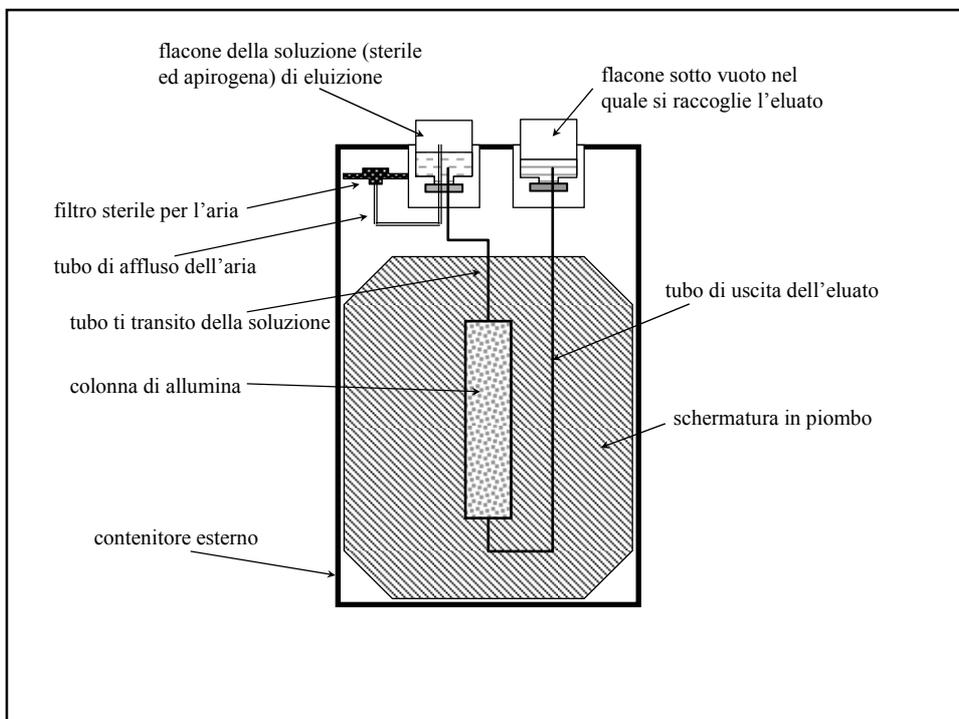
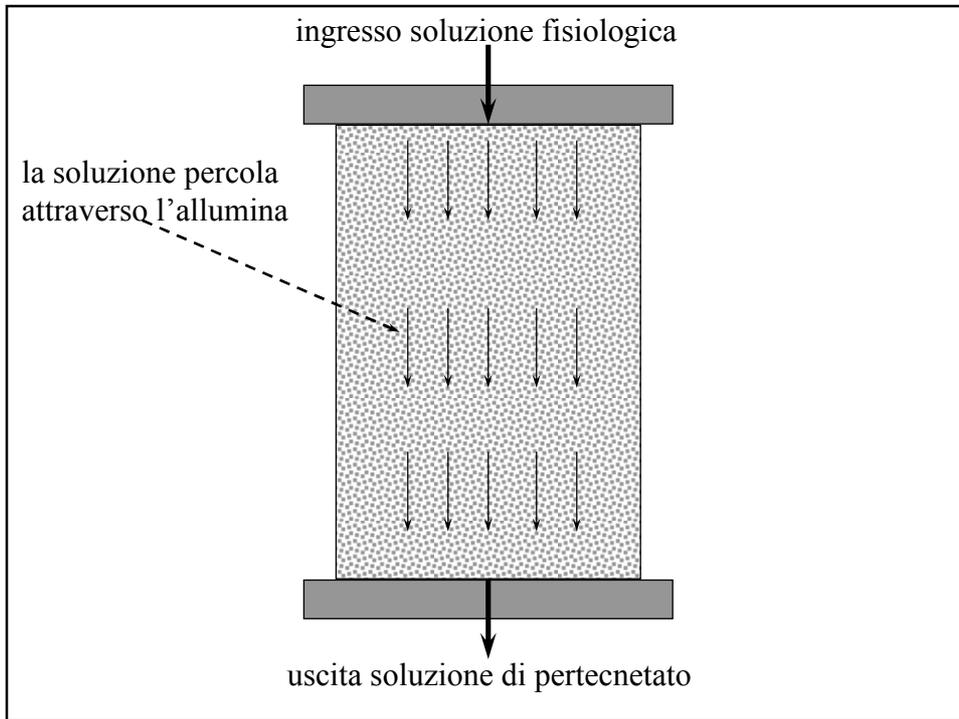


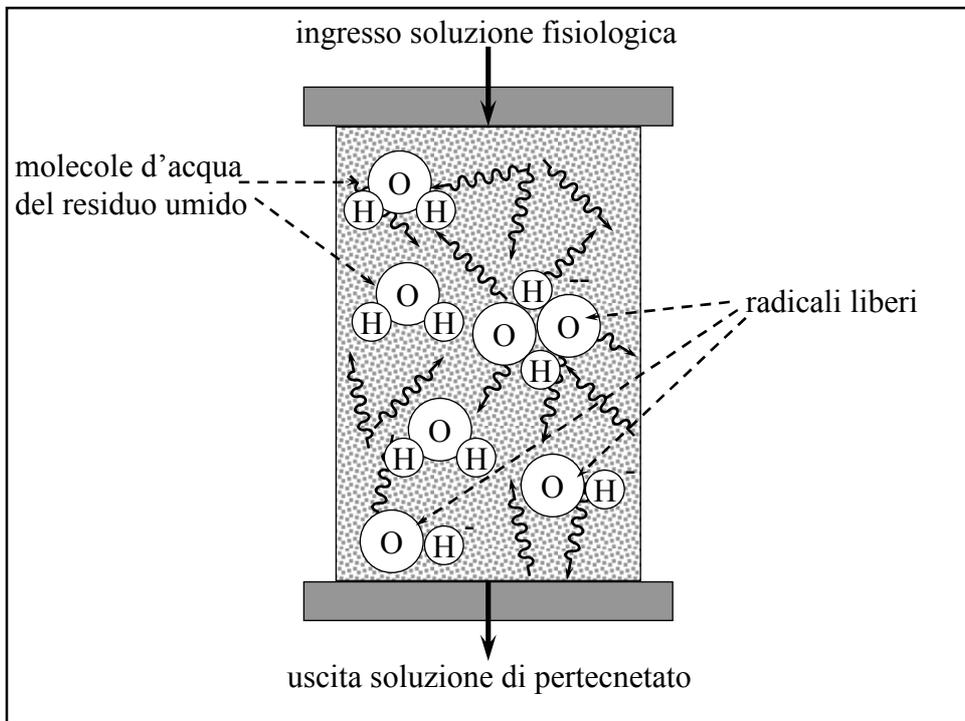
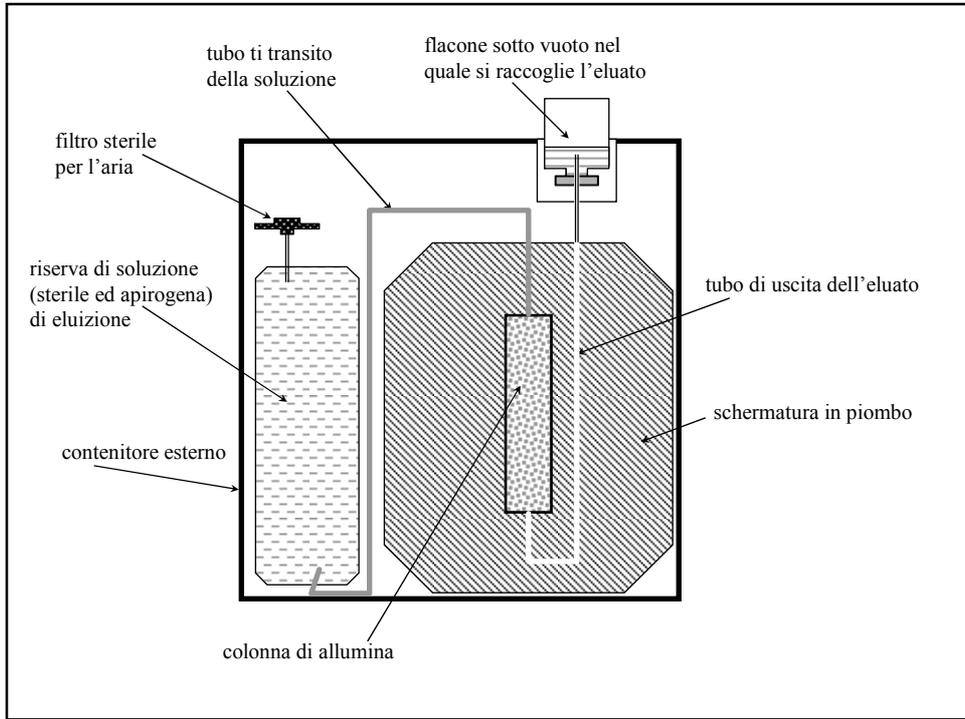
attività del ^{99m}Tc in crescita fra le eluizioni

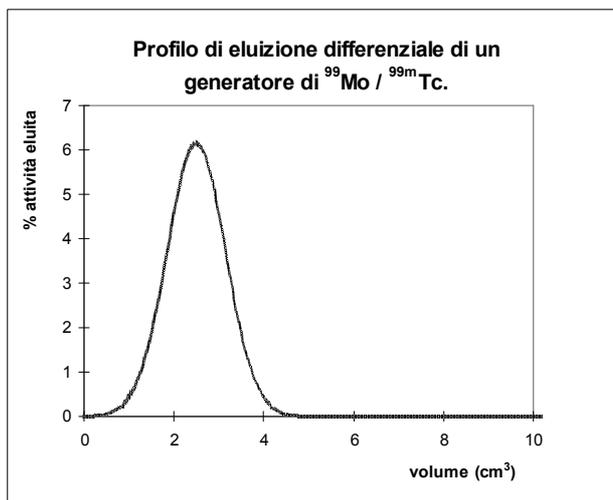
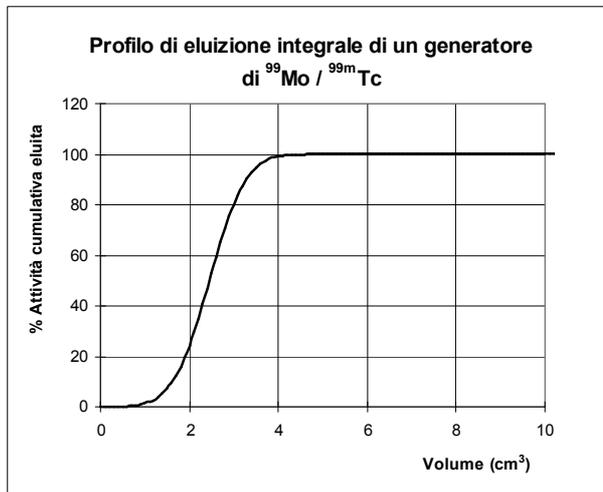
attività del ^{99}Mo , in calo secondo la legge del decadimento

l'attività del ^{99m}Tc viene azzerata dalle eluizioni periodiche









Giorni rispetto alla data di calibrazione	% attività ottenibile rispetto alla attività calibrata
-7	584
-6	454
-5	353
-4	274
-3	213
-2	166
-1	129
0	100
+1	78
+2	60
+3	47
+4	36
+5	28
+6	22
+7	17

Tempo trascorso dalla eluizione precedente (ore)	% ottenuta relativa all'attività calibrata
1	11
2	20
3	29
4	36
5	43
6	48
7	53
8	57
10	64
12	69
14	73
16	76
18	77
20	78
22	79
24	79

circa 10 % per ogni ora di attesa dopo l'eluizione

Controllo di qualità dei radiofarmaci

- è parte integrante del sistema di Garanzia Qualità del Servizio
- garantisce sicurezza ed efficienza delle prestazioni
- fornisce una base dati di rilevanza medico - legale
- può essere sfruttato nelle procedure di affidamento delle forniture

↓D. Leg. 30/12/1992 n. 502 “Riordino della disciplina in materia sanitaria” :
il Controllo di Qualità è adottato come metodo generale ai fini della garanzia di qualità di tutte le prestazioni sanitarie.

↓D.P.R. 14/01/1997 “Atto di indirizzo e coordinamento sui requisiti minimi per l’accreditamento” : ***le strutture accreditate devono attuare programmi di garanzia e valutazione della qualità e di gestione delle risorse tecnologiche.***

Controllo di qualità dei radiofarmaci

- il programma dei controlli deve essere formalmente organizzato e documentato
- devono essere redatte istruzioni operative sulle modalità di lavoro (vedi Linea Guida)
- devono essere definite responsabilità e livelli di azione
- deve essere collegato al programma di controllo di qualità della strumentazione
- il programma stesso dei controlli di qualità deve essere svolto *sotto controllo*, valutato e periodicamente rivisto

Punti critici specifici per i generatori

- possibili danneggiamenti durante il viaggio
- tempo di attesa fra produzione e consegna
- prodotto multiuso
- modalità di impiego e conservazione

Esempio di Tabella di definizione delle Non Conformità

Cod.	Tipo	Trattamento	Resp. Rilevazione	Resp. Trattamento	Resp. Registrazione
01	Generatore : non eluisce	Verificare temperatura generatore ; se troppo freddo attendere e riprovare. Verificare se ostruzione aghi ed eventualmente ripulire. Rimuovere flacone fisiologica e svuotare con flaconi sotto vuoto. Riprovare ; se non recupera, segnalazione a Ditta fornitrice.	TSRM	TSRM	Radiofarmacista
02	Generatore : volume eluito inferiore all'atteso	Rimuovere flacone fisiologica e svuotare con flaconi sotto vuoto. Riprovare ; se non recupera, segnalazione a Ditta fornitrice.	TSRM	TSRM	Radiofarmacista
03	Generatore : attività eluita fuori range	Verificare data ed ora eluizione precedente. Rimuovere flacone fisiologica e svuotare con flaconi sotto vuoto. Riprovare ; se non recupera, segnalazione a Ditta fornitrice.	TSRM	TSRM	Radiofarmacista
04	Generatore : controllo visivo eluato non accettabile	Verificare temperatura generatore ; se troppo freddo attendere e riprovare. Riprovare ; se non recupera, segnalazione a Ditta fornitrice.	TSRM	Radiofarmacista	Radiofarmacista

Resa di eluizione di un generatore

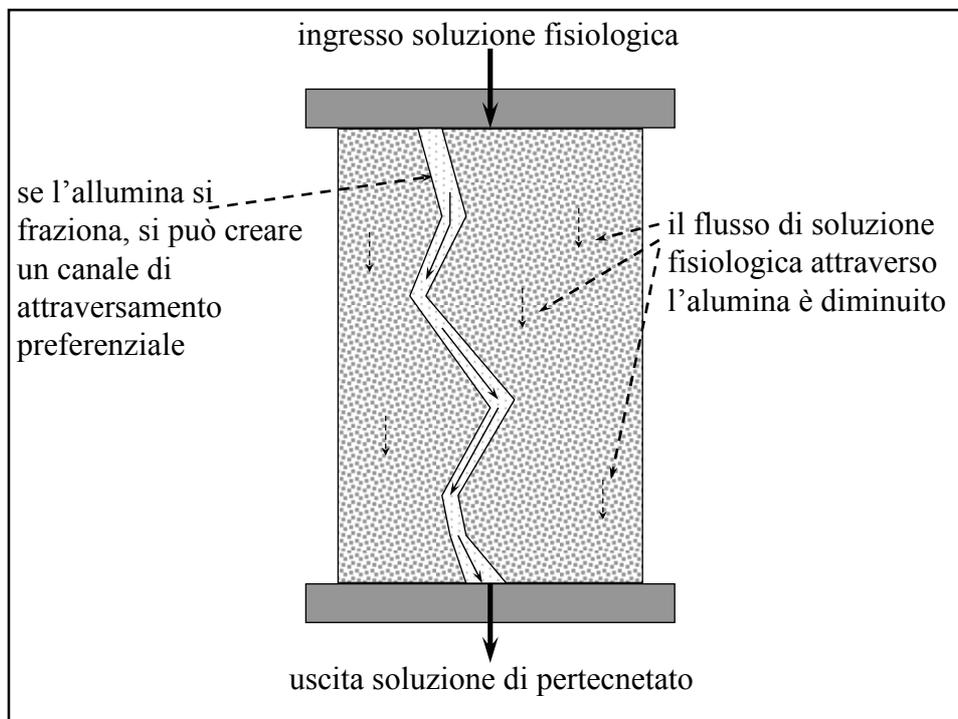
$$resa \ di \ eluizione \ \% = 100 \cdot \frac{attività \ eluita}{attività \ attesa}$$

Dipende:

- dall'attività del ⁹⁹Mo
- dal tempo trascorso dall'ultima eluizione

$$\begin{aligned}
 A_{99Mo}(t = 24ore) &= \\
 &= A_{99Mo}(t = 0) \cdot e^{-0.693 \frac{24}{66}} = \\
 &= A_{99Mo}(t = 0) \cdot 0.777
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 A_{99mTc}(t = 24ore) &= \\
 &= A_{99Mo}(t = 24ore) \cdot 0.876 = \\
 &= A_{99Mo}(t=0) \cdot 0.777 \cdot 0.876
 \end{aligned}$$



Controllo visivo dell'eluato



- limpidezza della soluzione
- presenza di particolati
- presenza di corpi estranei

L'equivalente di dose assorbito alle mani dall'operatore è < 0.1 mSv

Controllo del pH

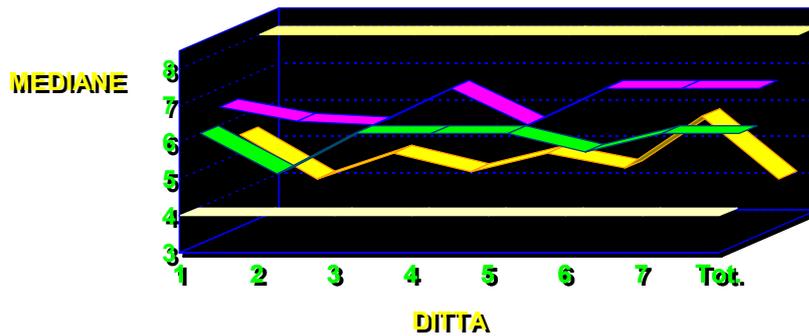
- verifica se il livello di acidità della soluzione è compatibile con i valori fisiologici
- i "kit" per la marcatura richiedono valori di pH entro intervalli definiti



- cartina indicatrice graduata 0.2 - 0.5 unità
- valori accettabili 4.0 - 8.0

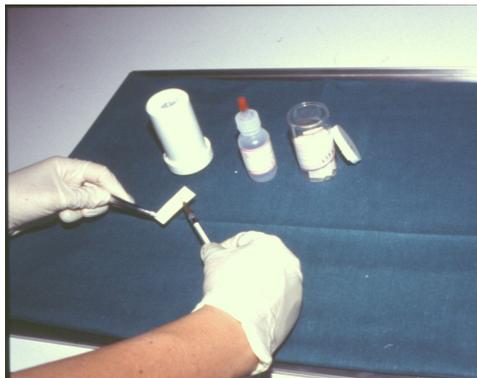
Risultati del controllo multicentrico coordinato dal Gruppo di Radiofarmacia AIMN (1994 - 1996)

pH ■ F.U. INF ■ MEDIANA ■ LIMITE SUP ■ LIMITE INF ■ F.U. SUP



Controllo del contenuto di alluminio

- diversi contaminanti metallici sono tossici e possono interferire con la marcatura
- ci si può attendere Al nell'eluato, derivante dall'allumina della colonna



- cartina indicatrice
- soluzione di riferimento 10 ppm
- la colorazione prodotta da una goccia di eluato non deve superare quella prodotta dalla soluzione di riferimento
- valori accettabili < 20 ppm

Risultati del controllo multicentrico coordinato dal Gruppo di Radiofarmacia AIMN (1994 - 1996)

Contenuto di alluminio

DITTA	METODO SEMIQUANTITATIVO (ppm)	ASSORBIMENTO ATOMICO (ppm) - (range)
1	< 10	0.56 (0.42-0.82)
2	< 10	0.09 (<0.01-0.79)
3	< 10	<0.01 (<0.01-0.04)
4	< 10	<0.01 (<0.01-0.53)
5	< 10	<0.01 (<0.01-1.0)
6	< 10	<0.01 (<0.01-0.51)
TOT	< 10	<0.01 (<0.01-1.0)

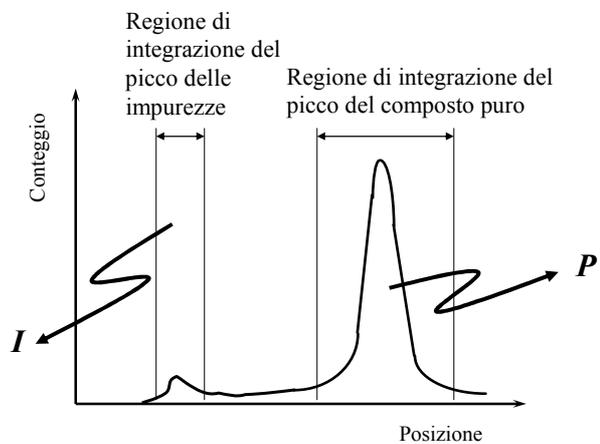
Purezza radiochimica

La purezza radiochimica è definita come il rapporto fra la radioattività presente nella forma chimica desiderata e la radioattività totale di un preparato

$$P_{radiochimica\%} = 100 \cdot \frac{\text{attività}_{\text{forma chimica desiderata}}}{\text{attività}_{\text{totale}}}$$

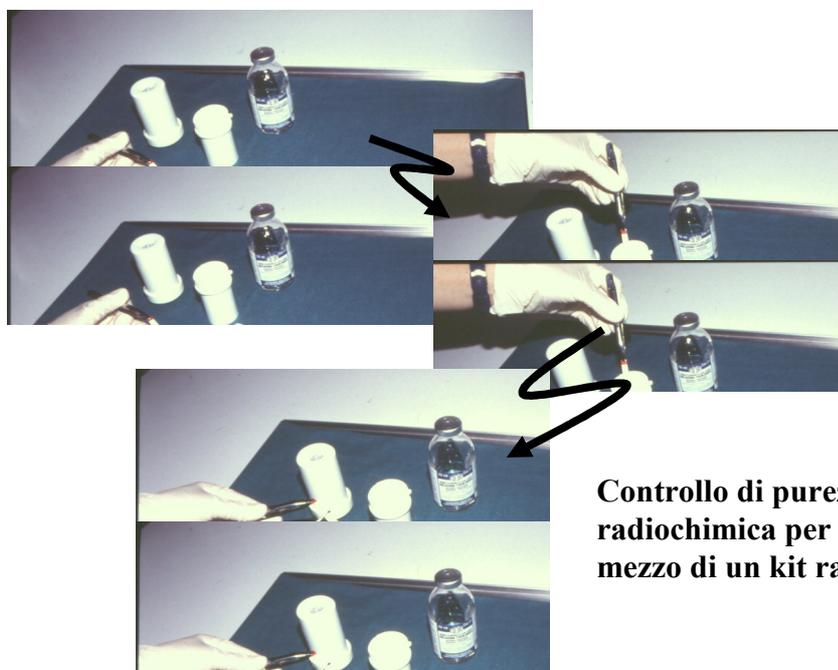
Le impurezze radiochimiche:

- non forniscono informazioni utili dal punto di vista diagnostico (o terapeutico);
- possono essere una fonte di deterioramento della qualità delle immagini
- la dose efficace dovuta alle impurezze è ingiustificata



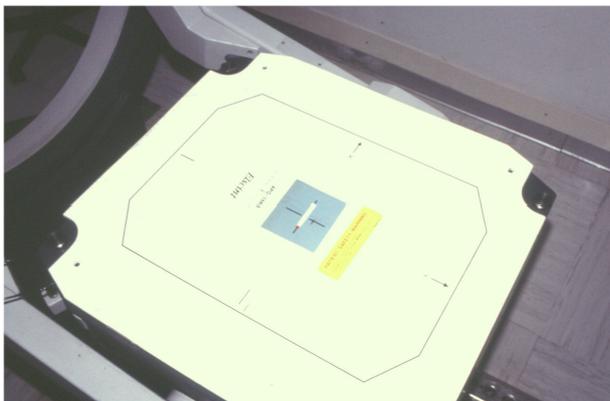
$$\text{Purezza radiochimica} = 100 \cdot P / (P + I)$$

La purezza radiochimica deve risultare > 95 %

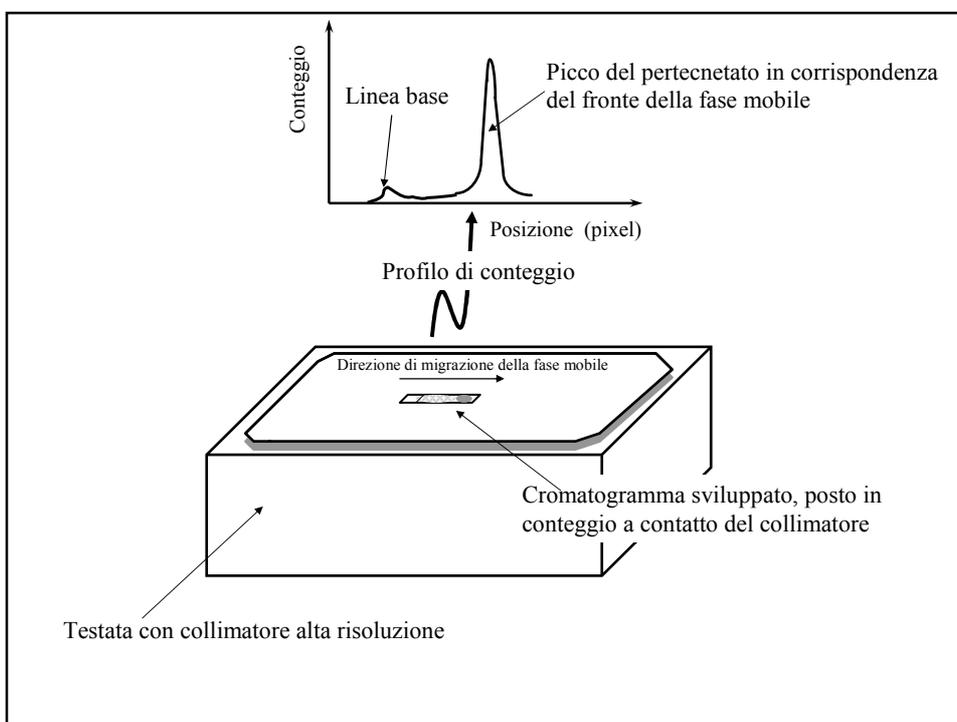


Controllo di purezza radiochimica per mezzo di un kit rapido

Controllo della purezza radiochimica: conteggio in gammacamera



- collimatore alta risoluzione
- matrice ≥ 256
- zoom di acquisizione
- a contatto
- eventuali markers



Risultati del controllo multicentrico coordinato dal Gruppo di Radiofarmacia AIMN (1994 - 1996)

Purezza radiochimica

DITTA	MEDIA ± SD %	MINIMO %
1	99.8 ± 0.3	98.8
2	99.3 ± 0.7	98.0
3	99.7 ± 0.3	99.4
4	99.8 ± 0.5	97.6
5	99.6 ± 0.1	99.5
6	99.4 ± 1.1	91.5
7	99.7 ± 0.5	99.0
TOTALE	99.6 ± 0.9	91.5

Purezza radionuclidica

La purezza radionuclidica è definita come il rapporto fra la radioattività del radionuclide desiderato e la radioattività totale di un preparato

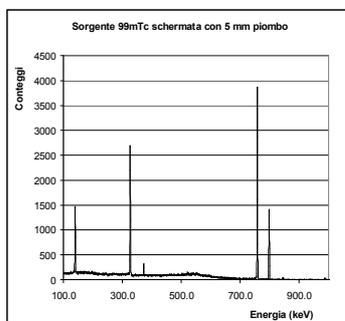
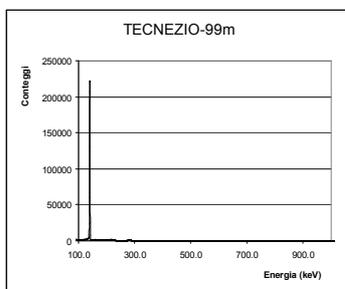
$$P_{radiochimica\%} = 100 \cdot \frac{\text{attività}_{\text{radionuclide}_{\text{desiderato}}}}{\text{attività}_{\text{totale}}}$$

Le impurezze radionuclidiche:

- non forniscono informazioni utili dal punto di vista diagnostico (o terapeutico);
- possono essere una fonte di deterioramento della qualità delle immagini
- la dose efficace dovuta alle impurezze è ingiustificata

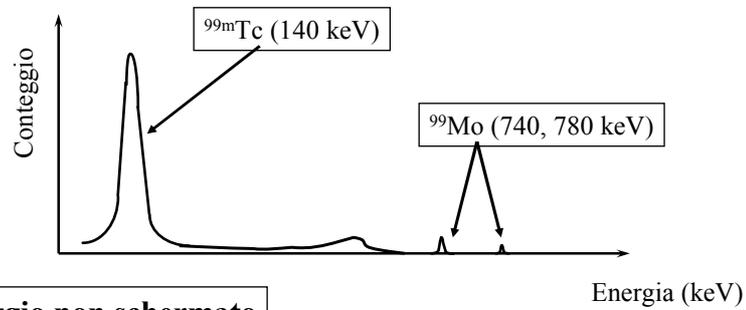
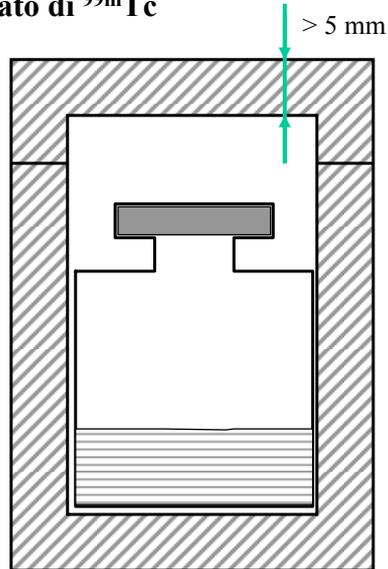
Impurezze ammesse in eluati di ^{99m}Tc da ^{99}Mo di fissione
(da Farmacopea Ufficiale)

Impurezza	Livello massimo ammesso
^{99}Mo	0.1 %
^{131}I	$5 \cdot 10^{-3}$ %
^{103}Ru	$5 \cdot 10^{-3}$ %
^{89}Sr	$6 \cdot 10^{-5}$ %
^{90}Sr	$6 \cdot 10^{-6}$ %
alfa emittenti	$1 \cdot 10^{-7}$ %
altri gamma emittenti	0.01 %



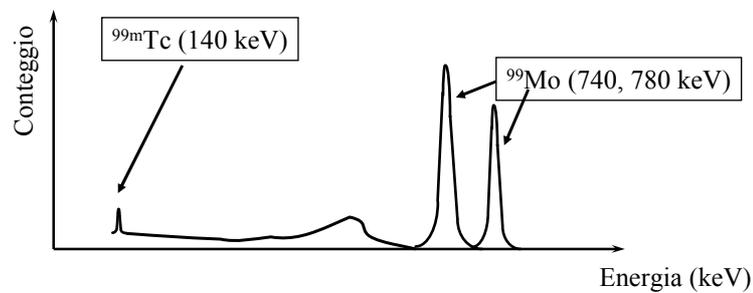
Conteggio schermato di un eluato di ^{99m}Tc

- la schermatura è tale da attenuare sostanzialmente i fotoni da 140 keV
- l'attenuazione dei fotoni di energia > 700 keV è solo parziale



Conteggio non schermato

Conteggio schermato



Controllo rapido della purezza radionuclidica di un eluato di ^{99m}Tc

- misura dell'attività dell'eluato non schermato / schermato al calibratore
- sottrazione del fondo B
- correzione per l'assorbimento noto della schermatura K (valori tipici 3 - 5)

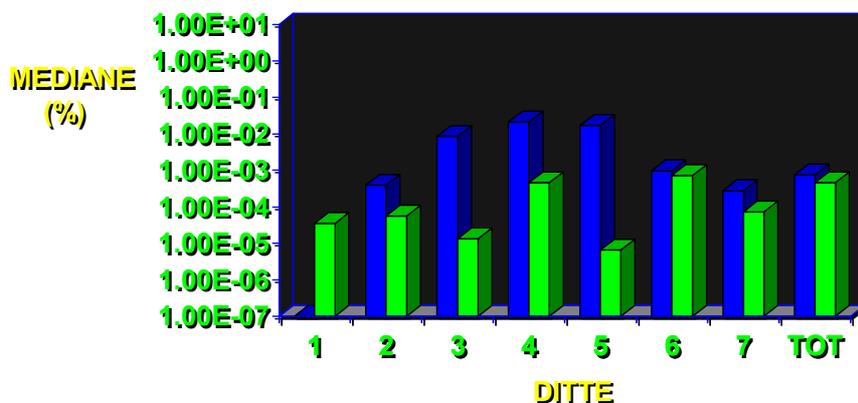
$$P = 100 \cdot \frac{K \cdot (A_{Mo} - B)}{A_{Tc}}$$

Il contenuto di ^{99}Mo deve essere $< 0.1\%$, ovvero P deve essere $> 99.9\%$.

Risultati del controllo multicentrico coordinato dal Gruppo di Radiofarmacia AIMN (1994 - 1996)

Purezza radionuclidica (^{99}Mo)

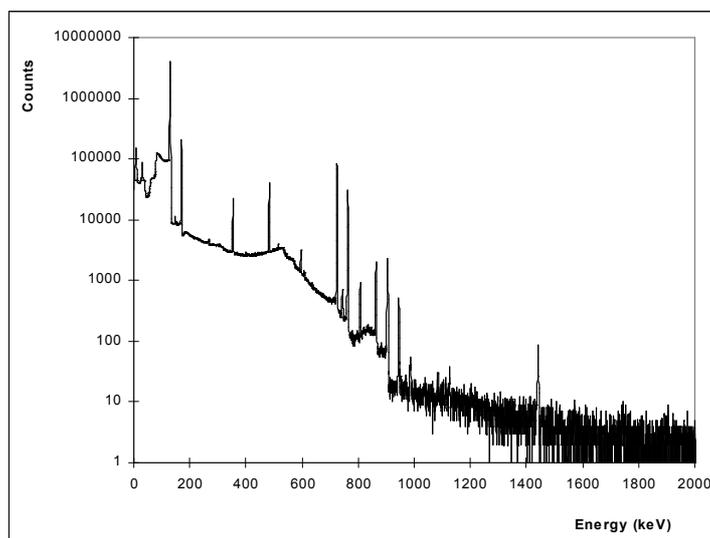
■ METODO SEMIQUANTIT. ■ SPETTROMETRIA GAMMA



Risultati del controllo multicentrico coordinato dal Gruppo di Radiofarmacia AIMN (1994 - 1996)

Purezza radionuclidica (altri contaminanti)

DITTA	Ru-103	I-131
1	1.92 E-6	1.45 E-7
2	1.16 E-7	2.22 E-7
3	3.36 E-8	4.07 E-8
4	3.83 E-8	1.13 E-7
5	1.33 E-8	2.73 E-8
6	8.46 E-8	2.16 E-6
7	1.17 E-7	1.11 E-7
TOTALE	8.92 E-8	2.68 E-7



Spettro dell'eluato di un generatore di $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ dopo tempo di attesa di 30 giorni

Conclusioni

- un programma di controllo di qualità dei generatori è fattibile con metodiche semplici
- non sono strettamente necessari strumenti aggiuntivi rispetto a quelli di normale dotazione in ogni Medicina Nucleare
- non sono richiesti tempi di preparazione o misura proibitivi
- materiali e kit per controllo rapido sono correntemente reperibili commercialmente a costi contenuti
- un programma può essere organizzato in maniera modulare, partendo con un insieme minimo di controlli e prevedendo eventuali sviluppi nel tempo

Riferimenti

- IAEA : “Production technologies for molybdenum-99 and technetium-99m”. TECDOC 1065, 1999, IAEA, Vienna.
- Boyd R.E. : “Technetium-99m generators - The available options”. Applied Radiation and Isotopes Vol.33, No. 10, 801-810, 1982
- Molinski V.J. : “A review of 99mTc generator technology”. Applied Radiation and Isotopes Vol.33, No. 10, 811-819, 1982.
- IAEA : “Alternative technologies for 99mTc generators”. TECDOC 852, 1995, IAEA, Vienna.
- Marengo M., Aprile C., et al. : “Quality control of 99Mo / 99mTc generators: results of a survey of the Radiopharmacy Working Group of the Italian Association of Nuclear Medicine”. Nuclear Medicine Communications 1999; 20; 1077 – 1084 .