



معاونت درمان

شناسنامه و استاندارد خدمت

تولید رادیوداروی  $^{68}\text{Ga-PSMA}$  جهت

استفاده در تصویربرداری PET

زمستان ۱۴۰۴



## معاونت درمان

### تنظیم و تدوین اولیه (به ترتیب حروف الفبا):

- دکتر داود بیکی، دبیر هیات مورد رشته داروسازی هسته ای
- دکتر ثریا شاه حسینی، رئیس انجمن علمی داروسازی هسته ای ایران
- دکتر صفورا جوکار، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران
- دکتر فریبا جوهری، دانشیار سازمان انرژی اتمی ایران
- دکتر طاهره فیروزیار، استادیار دانشگاه علوم پزشکی شیراز
- دکتر ناصر محتوی نژاد، PhD داروسازی هسته ای، بیمارستان کوثر شیراز
- دکتر مونا مسیب نیا، استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
- دکتر محدثه معصومی، سرپرست گروه استاندارد سازی و تعرفه خدمات دفتر نظارت و پایش فرآورده های سلامت سازمان غذا و دارو
- دکتر نازیلا یوسفی، مدیر کل دفتر نظارت و پایش فرآورده های سلامت سازمان غذا و دارو
- تیم کارشناسی شرکت پارس ایزوتوپ (سازمان انرژی اتمی ایران)

### با همکاری:

- سازمان غذا و دارو
  - سازمان انرژی اتمی ایران
- تحت نظر:** دکتر سید سجاد رضوی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و معاون درمان وزارت بهداشت

### تحت نظارت فنی:

**گروه استاندارد سازی و تدوین راهنماهای سلامت**  
**دفتر ارزیابی فن آوری، استاندارد سازی و تعرفه سلامت**

## معاونت درمان

### مقدمه:

امروزه، رادیوردیاب هایی که آنتی ژن غشایی اختصاصی پروستات (PSMA) را هدف قرار می دهند در بالین برای تصویربرداری توموگرافی انتشار پوزیترون (PET) سرطان پروستات استفاده می شوند.

توموگرافی با انتشار پوزیترون هدایت شده با آنتی ژن غشایی اختصاصی پروستات (PSMA) یک روش تشخیصی غیرتهاجمی برای تصویربرداری از ضایعات مثبت PSMA در افراد مبتلا به سرطان پروستات است. PSMA یک پروتئین غشایی است که عمدتاً در تمام بافت های پروستات وجود دارد. افزایش بیان PSMA در انواع بدخیمی ها به ویژه در سرطان پروستات دیده می شود. تقریباً تمام آدنوکارسینوم های پروستات بیان بالایی از PSMA را در اکثر ضایعات اولیه و متاستاتیک نشان می دهند. با این حال، علیرغم نام این تارگت مولکولی، PSMA مختص بافت پروستات نیست و در انواع بدخیمی های دیگر نیز دیده شده است. PSMA همچنین گلوتامات کربوکسی پپتیداز II نامیده می شود که به نقش آن در سنتز گلوتامات یا فولات هیدرولاز ۱ (FOLH1) اشاره دارد که با مزیت بقای سلول های تومور در شرایط استرس سلولی همراه است. دستگاه تصویربرداری PET، بیمار را با حلقه ای از آشکارسازها احاطه می کند که قادر به تشخیص فوتون های گامای با انرژی ۵۱۱ کیلو الکترون ولت تولید شده توسط نابودی پوزیترون/الکترون است که به دنبال انتشار پوزیترون می باشد. PET توزیع سه بعدی  $^{68}\text{Ga-PSMA}$  را اندازه گیری می کند و با تولید نتایج کمی امکان ارزیابی غیرتهاجمی بیان PSMA را نیز فراهم می کند.

گالیوم-۶۸ یکی از انواع رادیوایزوتوپ های مصرفی از عنصر گالیوم است که به راحتی از ژنراتور  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  بدست می آید. این رادیونوکلید دارای نیمه عمر فیزیکی ۶۸ دقیقه و واپاشی ۹۸ درصدی از نوع پوزیترون است. گالیوم-۶۸ بواسطه شلاتورهای مناسب، توانایی اتصال به انواع مولکول های زیستی نظیر پپتید و پروتئین را، برای تهیه انواع رادیوداروهای هدفمند، در تصویربرداری تشخیصی دارد. استفاده از سیستم های تصویربرداری PET به دلیل حساسیت و رزولوشن بالا همراه با  $^{68}\text{Ga}$ ، توانایی تشخیصی بهتری را نسبت به دستگاه SPECT فراهم کرده است. دسترسی تجاری آسان به  $^{68}\text{Ga}$  از طریق ژنراتور ژرمانیوم-۶۸/گالیوم-۶۸ باعث شده است که استقبال و محبوبیت فزاینده ای از این رادیومیتال در مراکز پزشکی هسته ای صورت بگیرد. لذا با توجه به نیمه عمر مناسب رادیوایزوتوپ مادر که ۲۷۱ روز است، امکان دسترسی طولانی مدت (حتی بیشتر از  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) برای  $^{68}\text{Ga}$  از طریق دوشش این ژنراتور در شرایط آسپتیک فراهم شده است. عمر قفسه ای این ژنراتور حدود یک سال است.

اغلب ژنراتورهای  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  از یک ستون شیشه ای یا پلاستیکی با فاز ثابت تیتانیوم دی اکساید ( $\text{TiO}_2$ ) یا استانوس دی اکساید ( $\text{SnO}_2$ ) تشکیل شده اند که  $^{68}\text{Ge(IV)}$  به صورت carrier free بر روی آن بارگذاری شده و بعد از فروپاشی از طریق گیراندازی الکترون (EC) به رادیونوکلید دختر یا  $^{68}\text{Ga(III)}$  تبدیل می گردد.  $^{68}\text{Ga(III)}$  به فرم  $\text{Ga}^{3+}$  تمایل کمتری به ماتریکس موجود در ستون داشته، بنابراین توسط هیدروکلریک اسید (HCl) ۰/۱ نرمال از ستون شسته می شود و به صورت  $\text{GaCl}_3$  برای نشاندارسازی

## معاونت درمان

پپتیدهایی نظیر PSMA استفاده می‌گردد. بهترین بازده و بیش‌ترین اکتیویته در این ژنراتورها زمانی حاصل می‌شود که به طور تقریبی هر ۶/۵ ساعت دوشیده شوند، در اینصورت میزان بازده  $^{68}\text{Ga}$  آن‌ها در زمان دوشش معمولاً بیش از ۷۰-۶۰ درصد می‌باشد.

در حال حاضر در ایران از ژنراتور پارس گالوژن<sup>®</sup> PARS-GalluGEN به منظور استحصال گالیوم-۶۸ استفاده می‌گردد. دوشش این ژنراتور با سرعت ۳ میلی‌لیتر در دقیقه به صورت دستی توسط سرنگ یا با استفاده از پمپ پریستالتیک انجام می‌گیرد. همچنین، حجم حلال، برای دوشش این ژنراتور حدود ۳ میلی‌لیتر است و بازده دوشش آن در زمان ساخت ژنراتور معادل ۷۰-۶۵ درصد از ژرمانیوم-۶۸ بارگذاری شده بر روی ستون است. از جمله شرایط نگهداری از این ژنراتور که ستون آن با ماتریکسی از دی اکسید قلع هیدراته و دی‌اکسید تیتانیوم پر شده است، می‌توان به نگهداری از آن در دمای کمتر از ۳۰ درجه سانتی‌گراد اشاره کرد. به علاوه، حفاظ استیل ضدزنگ این ژنراتور تحت هیچ شرایطی نباید باز گردد و نهایتاً، محلول دوشش شده باید بلافاصله پس از کنترل کیفی، جهت نشاندارسازی مورد استفاده قرار بگیرد.

از آنجائیکه تمام فرآورده‌هایی که به انسان تجویز می‌گردند باید از نظر فیزیکوشیمیایی و بیولوژیکی مورد ارزیابی قرار بگیرد، محلول دوشیده از ژنراتور نیز به عنوان منبع اصلی رادیوسنتز رادیوداروهای مختلف بر پایه گالیوم-۶۸، باید از منظرهای گوناگون بررسی شود. این ارزیابی‌ها عموماً در قالب تست‌های کنترل کیفی انجام می‌شود و محلول  $^{68}\text{GaCl}_3$  حاصل از ژنراتور پس از تایید نهایی، قابلیت استفاده برای نشاندارسازی انواع لیگاندها نظیر DOTATATE و PSMA را خواهد داشت (جدول ۱).

**جدول ۱- تست‌های کنترل کیفی جهت تایید محلول دوشیده شده  $^{68}\text{GaCl}_3$  حاصل از ژنراتور  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$**

Test Item	Acceptance Criteria
Appearance	Clear, colorless solution
Bacterial Endotoxins <sup>†</sup>	$\leq 175 \text{ IU/V}$
pH	$\leq 2$
Radionuclide Identity	Half-life: 62 to 74 min; Gamma photons: 511 keV and 1077 keV
Radionuclide Purity	$\geq 99.9\%$ of the total radioactivity as $^{68}\text{Ga}$
$^{68}\text{Ge}$ Breakthrough	$< 0.001\%$ of the total radioactivity
Radiochemical Identity	$R_f$ for $^{68}\text{Ga(III)}$ : 0-0.2
Radiochemical Purity	$\geq 95\%$ of the total radioactivity due to $^{68}\text{Ga(III)}$
Chemical Purity	$\text{Fe} \leq 10 \mu\text{g/GBq}$ $\text{Zn} \leq 10 \mu\text{g/GBq}$
Assay for Radioactivity	$90\% < ^{68}\text{Ga} < 110\%$ of the declared $^{68}\text{Ga}$ radioactivity at the date and time stated on the label
Elution Yield/Profile	Monitoring the elution performance as per manufacturer specs

<sup>†</sup> برای حجم حداکثری ۵ mL حد پذیرش اندوتوکسین کمتر از ۳۵ EU/mL می‌باشد.

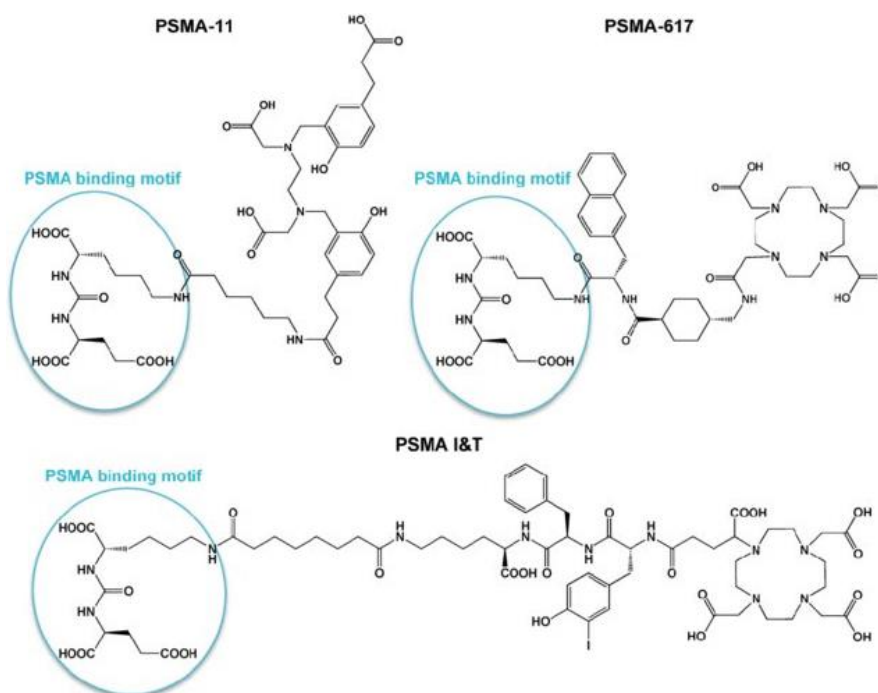
کمپلکس شدن رادیونوکلید گالیوم-۶۸ توسط شلاتور غیر حلقوی دو عملکردی (hydroxy-5- $^{2-}\text{N,N'$ -bis) HBED-CC (کربوکسی اتیل) بنزیل اتیلن دی آمین- $\text{N,N}'$ -دی استیک اسید) با هندسه هشت وجهی به دست می‌آید. گالیوم-۶۸ با دو اتم نیتروژن، دو گروه هیدروکسی و دو گروه کربوکسیلیک از شلاتور تشکیل کمپلکس می‌دهد. چندین نوع لیگاند PSMA از نظر بالینی برای تصویربرداری PET/CT در دسترس هستند. رادیوداروی  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 در سال ۲۰۲۰ توسط FDA به عنوان اولین رادیوداروی نشاندار شده با



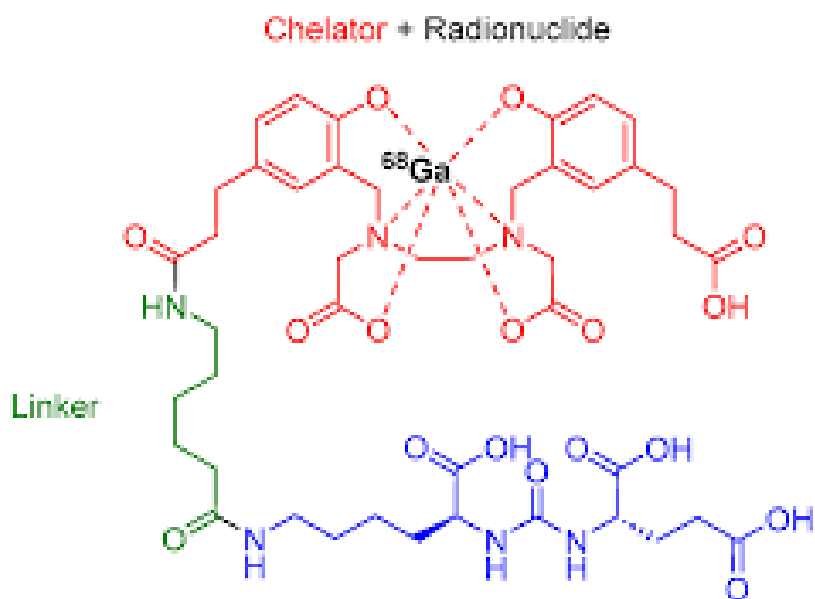
## معاونت درمان

$^{68}\text{Ga}$  برای تصویربرداری PET از سرطان پروستات PSMA مثبت مورد تأیید قرار گرفت. سایر لیگاندها نیز (نظیر  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-617 و  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-I&T) خواص توزیع زیستی و تصویربرداری مشابهی را نشان داده اند. لذا با توجه به شباهت در تولید و کنترل کیفی، از این پس به اختصار  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA نامیده می شوند (شکل ۱ و ۲).

## معاونت درمان



شکل ۱: ساختار شیمیایی لیگندهای مختلف PSMA که قادرند با گالیوم- $^{68}$  نشاندار شوند



شکل ۲: ساختار شیمیایی رادیوداروی  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11



## معاونت درمان

### الف) عنوان دقیق خدمت مورد بررسی (فارسی و لاتین) به همراه کد ملی:

تولید رادیوداروی  $^{68}\text{Ga-PSMA}$  جهت استفاده در تصویربرداری PET  
 $^{68}\text{Ga-PSMA}$  Production for PET Imaging

### ب) تعریف و تشریح خدمت مورد بررسی :

رادیوداروی  $^{68}\text{Ga-PSMA}$  یک فرآورده تزریقی استریل است که عمدتاً برای تشخیص تومورهای PSMA مثبت پروستات با استفاده از تصویربرداری PET کاربرد دارد. جزئیات اندیکاسیون و کاربرد بالینی این رادیودارو در گایدلاین مشترک انجمن پزشکی هسته ای اروپا و انجمن پزشکی هسته ای آمریکا مشخص شده است و آخرین ویرایش آن مورد تأیید می باشد. (گایدلاین زیر).

PSMA PET/CT: Joint EANM procedure guideline/SNMMI procedure standard for prostate cancer imaging 2.0. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2023;50:1466–148.

تولید این رادیودارو به دو روش زیر صورت می گیرد:

### ۱- روش تولید رادیوداروی $^{68}\text{Ga-PSMA}$ به صورت دستی:

فرآیند نشاندارسازی مولکول هدف تحت شرایط آسپتیک در یک HOT Lab با افزودن رادیوایزوتوپ  $\text{Ga-68}$  به فرم شیمیایی  $^{68}\text{GaCl}_3$  (حاصل از دوشیدن ژنراتور  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  و پس از طی مراحل کنترل کیفی) به پپتید PSMA در حضور ترکیبات و مواد اولیه مورد نیاز و انکوباسیون محلول نهایی در دمای ۹۵ درجه سانتی گراد بوسیله بن ماری مخصوص یا دستگاه Heater block، انجام می شود. سپس رادیوداروی تهیه شده جهت عمل خالص سازی از ستون های کروماتوگرافی خاصی نظیر کارتریج C18 که از قبل با حلال هایی نظیر اتانول و سالین یا سالین تنها آماده سازی شده است، عبور داده می شود. سپس به منظور استریلیزاسیون، فرآورده نهایی  $^{68}\text{Ga-PSMA}$  از فیلتر ۰/۲۲ میکرون عبور داده شده و پس از طی مراحل کنترل کیفی، در مراکز پزشکی هسته ای به بیمار تجویز می گردد.

### اقدامات قبل از شروع خدمت:

- ۱- ضرورت توجه به آخرین ویرایش بروشور و برگه آنالیز کلیه اقلام و مواد مصرفی و ژنراتور  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$
- ۲- پایش منظم و دوره ای هود میکروبیولوژی موجود در هات لب
- ۳- دوشش منظم و مرتب (دو بار در روز) ژنراتور  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  به منظور حفظ کارایی و راندمان ژنراتور، حتی در روز های تعطیل و روزهایی که سفارش رادیودارو وجود ندارد. (در صورتیکه به هر دلیلی ژنراتور سه روز یا بیشتر دوشیده نشود، باید ۷ تا ۲۴ ساعت قبل از استفاده روتین، با ۲۰ میلی لیتر  $\text{HCl } 0.1\text{M}$  عمل دوشش انجام شده و محصول دوشش دور ریخته شود و از طریق انجام تست های کنترل کیفی از عدم رسوخ  $\text{Ge-68}$  اطمینان حاصل گردد).
- ۴- شستشوی ژنراتور در فاصله زمانی ۸ تا ۱۲ ساعت قبل از دوشش جهت استفاده در تولید رادیودارو

## معاونت درمان

- ۵- کنترل درخواست سفارش رادیودارو (نسخه) از نظر نام رادیودارو، میزان اکتیویته درخواستی، نام و جنس بیمار، و ... و بررسی و پیگیری موارد مبهم و ناخوانا
- ۶- آماده سازی فضای Hot Lab و فضای هود لامینار
- ۷- آماده سازی دوز کالیبراتور و هیتر بلاک
- ۸- آماده سازی تجهیزات و ملزومات مورد نیاز جهت حفاظت در برابر تشعشعات هسته ای شامل گلوباکس، عینک سربی، شیلد سرنگ، شیلد ویال، سطل سربی و ...
- ۹- آماده سازی تجهیزات، ملزومات و محلول لازم ( $\text{HCl } 0.1\text{M}$  اولتراپور مطابق توصیه کمپانی سازنده) جهت دوشش ژنراتور  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$
- ۱۰- آماده سازی تجهیزات، ملزومات و مواد مورد نیاز جهت انجام تست های کنترل کیفی محلول دوشیده شده  $^{68}\text{GaCl}_3$  حاصل از ژنراتور  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$
- ۱۱- آماده سازی محلول ها و ملزومات مربوط به تولید و خالص سازی رادیوداروی  $^{68}\text{Ga-PSMA}$  از جمله حلال های مورد نیاز جهت آماده سازی<sup>۱</sup> کارتریج C18 ، توزین دقیق بافر HEPES (ذکر دقیق میزان HEPES مورد استفاده در فرآیند نشاندارسازی) و پپتید-شلاتور مربوطه، ویال واکنش، ویال خلاء، فیلتر هوا، فیلتر ۰/۲۲ میکرون، سرنگ، دستکش، و.....
- ۱۲- آماده سازی تجهیزات، ملزومات و مواد مورد نیاز جهت انجام تست های کنترل کیفی رادیوداروی  $^{68}\text{Ga-PSMA}$  شامل: Appearance test، تست pH، تست پیروژن، تست استریلیتی و تست خلوص رادیوشیمیایی و ..
- ۱۳- تعیین میزان دوره ای ناخالصی HEPES به روش پلیت کروماتوگرافی با استفاده از TLC silica gel F254 و ترکیب حلال های آب، متانول و استونیتریل
- ۱۴- انجام تست های کنترل کیفی بر روی محلول دوشیده شده  $^{68}\text{GaCl}_3$

### اقدامات در حین انجام خدمت:

۱. تنظیم دمای هیتر بلاک روی ۹۵ درجه
۲. آماده سازی کارتریج C18: اینکار بسته به نوع کارتریج (مراجعه به کاتالوگ مربوطه) صورت می گیرد.
۳. تهیه محلول گالیوم کلراید از طریق دوشیدن ژنراتور  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  با اسید کلریدریک ۰/۱ مولار
۴. بستن لاین های ورودی و خروجی ژنراتور (لوورلاک ها)
۵. آماده سازی ویال واکنش شامل اضافه کردن پپتید PSMA و محلول بافر HEPES
۶. تعیین Activity Concentration محلول  $^{68}\text{GaCl}_3$  توسط دوز کالیبراتور
۷. اضافه کردن محلول دوشیده شده  $^{68}\text{GaCl}_3$  به ویال واکنش حاوی پپتید PSMA و محلول بافر HEPES
۸. انجام فرآیند حرارت دهی ویال واکنش در دمای ۹۵ درجه به مدت ۱۰ دقیقه
۹. عمل سرد کردن ویال واکنش از طریق Quenching با اضافه کردن ۱۰-۸ میلی لیتر آب



## معاونت درمان

۱۰. عبور محلول داخل ویال واکنش از کارتریج C18 آماده شده (Loading)
۱۱. عبور مجدد ۸-۱۰ میلی لیتر آب قابل تزریق جهت شویش کارتریج
۱۲. انجام عمل Washing فرآورده نشاندار شده از روی کارتریج با استفاده از 3mL مخلوط PBS-اتانول (به نسبت یک به دو) در مرحله اول و 12mL از PBS در مرحله دوم و جمع آوری  $^{68}\text{Ga-PSMA}$  عبور داده شده از فیلتر ۰/۲۲ میکرون در ویال خلاء استریل
۱۳. انجام تست های کنترل کیفی بر روی فرآورده رادیودارویی  $^{68}\text{Ga-PSMA}$  مطابق دستورالعمل فارماکوپه (ترجیحاً EP 11.0)
۱۴. تعیین اکتیویته ویال محصول و انجام dose dispensing در ویال یا سرنگ آماده به تزریق بر حسب درخواست مورد نظر
۱۵. انجام فرآیند برچسب زنی شامل اطلاعات نوع رادیودارو، نام بیمار، میزان رادیواکتیویته، زمان کالیبراسیون، ...
۱۶. انجام فرآیند بسته بندی و شیلدینگ مناسب رادیودارو

### اقدامات بعد از انجام خدمت:

- ۱- انجام پاکسازی، آلودگی زدایی محیط و آماده سازی شرایط برای تولید بچ های بعدی رادیودارو
- ۲- انجام پسمانداری مطابق با استانداردهای مربوطه پس از اتمام فرآیند کار با مواد رادیواکتیو
- ۳- مستند سازی تولید و نتایج کنترل کیفی مرتبط با ژنراتور  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  و رادیوداروی  $^{68}\text{Ga-PSMA}$
- ۴- مدیریت و برنامه ریزی زمانهای دوشش ژنراتور جهت استفاده بهینه بعدی در تهیه رادیوداروها
- ۵- ثبت و پایش هر گونه انحراف از SOP تولید و کنترل کیفی و پایش دوره ای معتبر سازی روش های تولید و کنترل کیفی

شکل ۳، فلوچارت فرآیندهای ارائه خدمت تولید رادیوداروی  $^{68}\text{Ga-PSMA}$  به صورت دستی را نشان می دهد.

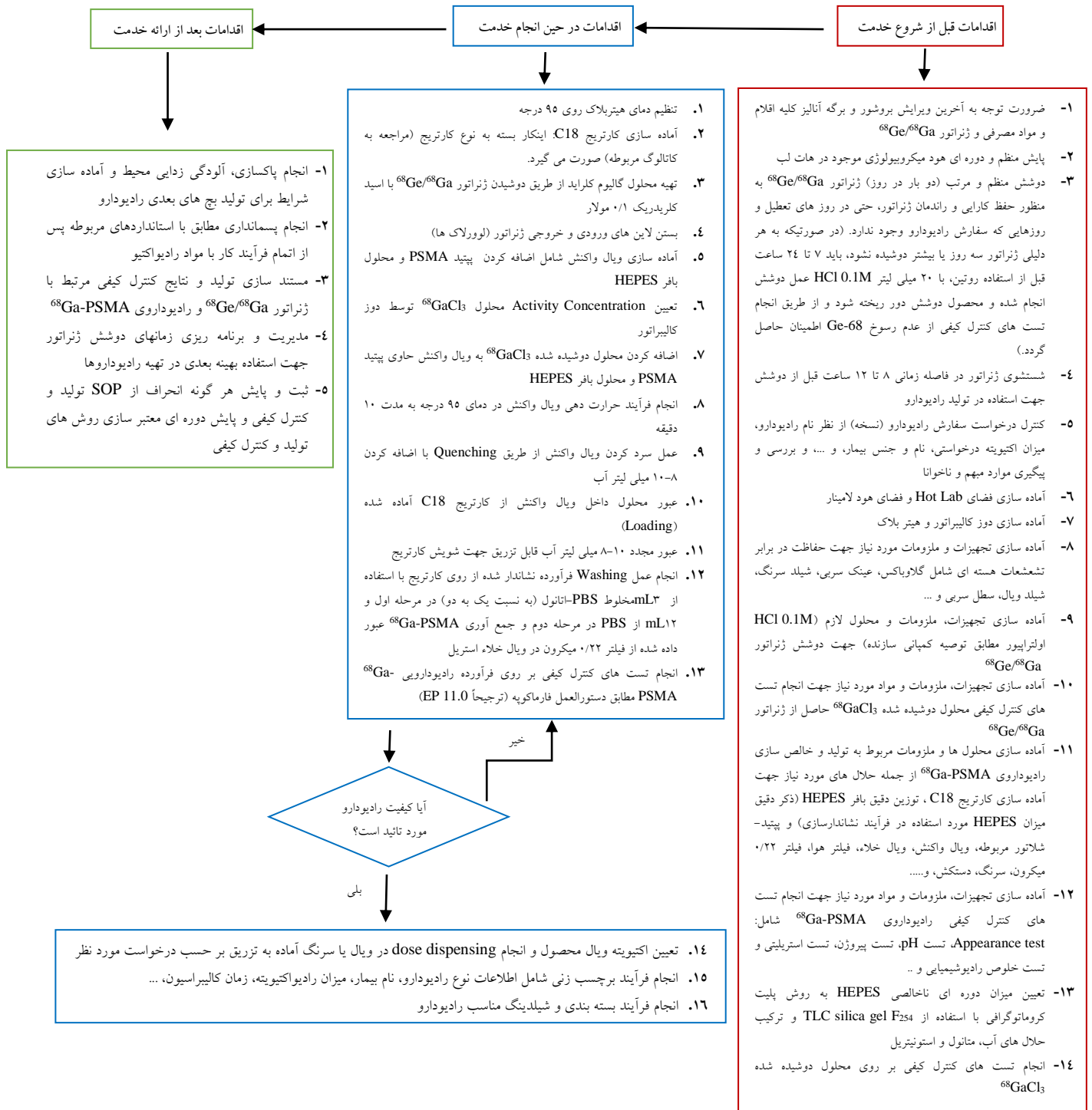
جدول ۲- تست های کنترل کیفی رادیوداروی  $^{68}\text{Ga-PSMA}$

Test Item	Acceptance Criteria	Methods
Appearance	Clear, colorless solution without visible particles	Visual inspection (under light)
pH	4.0 – 8.0	pH indicator strips or pH meter
Radiochemical purity	≥ 95%	iTLC or HPLC
Radionuclidic identity <sup>†</sup>	Half-life: 61 to 75 min; Gamma photons: 511 keV and 1077 keV	Gamma spectrometry; dose calibrator time-point readings
Radionuclidic purity <sup>†</sup>	≥ 99.9%	High-resolution gamma spectrometry
$^{68}\text{Ge}$ Breakthrough <sup>†</sup>	≤ 0.001% of total activity	Gamma spectrometry (after decay of $^{68}\text{Ga}$ ~48h)
Bacterial endotoxins	< 175 EU/V (depends on dose)*	Limulus Amebocyte Lysate (LAL) test
Sterility	Sterile (confirmed post-release)	Sterility test (per USP/Ph. Eur., incubate 14 days)
Filter integrity test	Passed	Bubble point test or diffusion test
Assay for Radioactivity	90% < $^{68}\text{Ga}$ < 110% of the declared $^{68}\text{Ga-PSMA}$ radioactivity at the date and time stated on the label	Dose calibrator

<sup>†</sup> این سه تست ضروری است بر روی محلول  $^{68}\text{GaCl}_3$  صورت گیرد.

\* برای حجم حداکثری 5mL حد پذیرش اندوتوکسین کمتر از 35 EU/mL می باشد.

## معاونت درمان



شکل ۳: فلوجارت مربوط به فرآیندهای ارائه خدمت تولید رادیوداروی  $^{68}\text{Ga-PSMA}$  به صورت دستی

## معاونت درمان

### ۲- روش تولید رادیو داروی $^{68}\text{Ga-PSMA}$ با استفاده از ماجول سنتز (synthesis module):

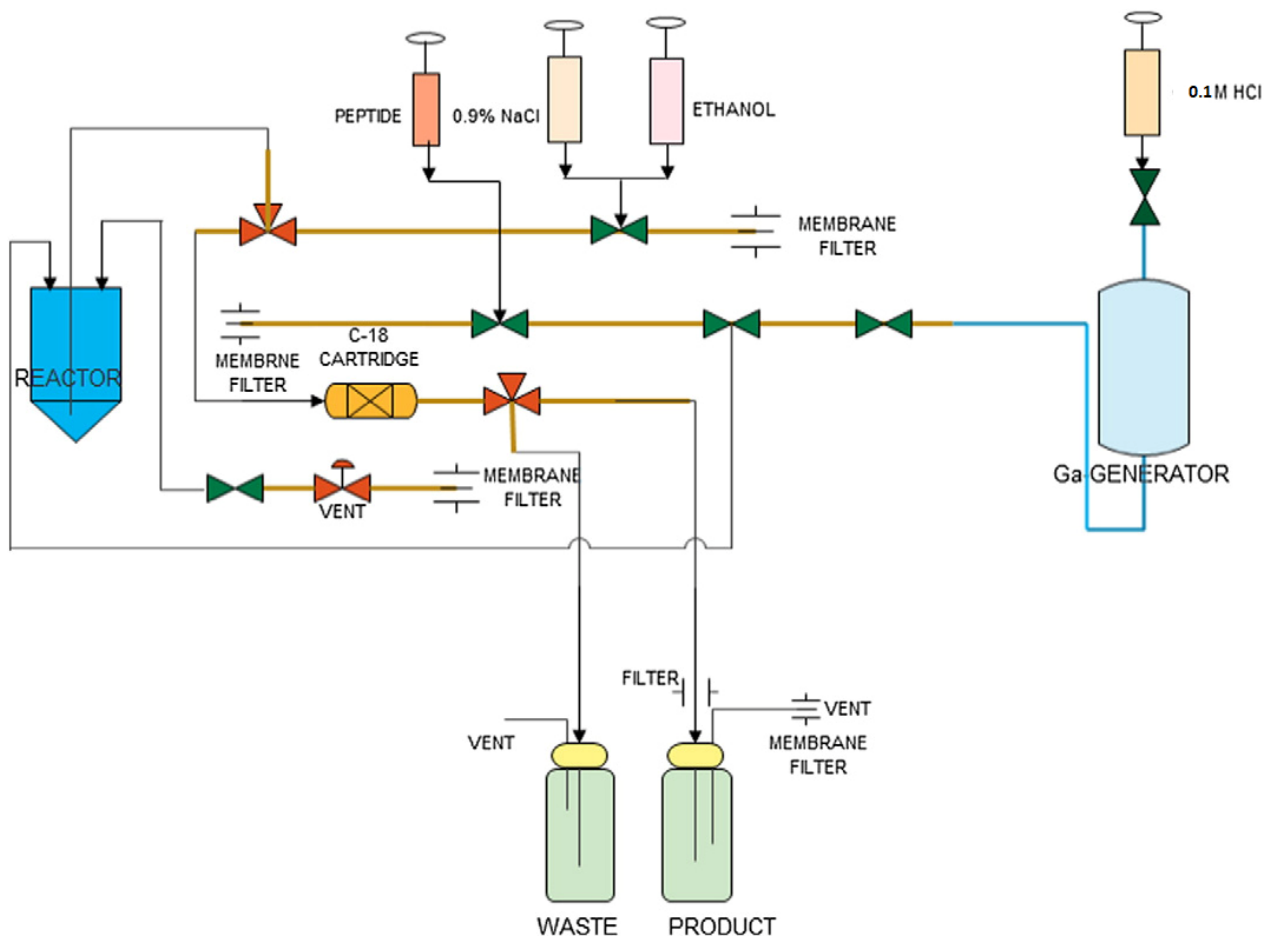
یک روش رایج جهت تولید رادیو داروهای PET استفاده از سنتز خودکار است. برای این منظور، ماجول های سنتز متنوعی در بازار موجود است که امروزه اکثر آنها بر پایه کاست هستند. این رویکرد، تولید ردیاب های مختلف را در یک ماجول تسهیل می کند، زیرا تمیز کردن ماجول پس از تولید همراه با تأیید فرآیند تمیز کردن دیگر ضروری نیست و در واقع، پس از انجام فرآیند رادیوسنتز، کاست و رابط های مربوطه دور ریخته می شود و برای تولید بچ جدید، کاست جدید نصب می شود. علاوه بر این، تولید رادیو دارو مبتنی بر ماجول سنتز، قرار گرفتن در معرض تابش اشعه را برای اپراتور کاهش داده و ضمن ارائه تکرارپذیری بالا، با استانداردهای نظارتی و اصول GMP انطباق بیشتری دارد. همچنین با توجه به اینکه یک ژنراتور  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  را می توان دو تا سه بار در روز دوشید، تولید رادیو داروی  $^{68}\text{Ga-PSMA}$  مبتنی بر ماجول سنتز خودکار، دوزهای مورد نیاز رادیو دارو را برای تعداد بیشتری از بیماران فراهم می کند.

در عمل، در یک Hot Lab مجهز و تحت شرایط آسپتیک، و با استفاده از روش عملیاتی استاندارد (SOP) ارائه شده توسط شرکت سازنده ماجول، سنتز رادیو داروی  $^{68}\text{Ga-PSMA}$  انجام می شود. ماجول های سنتز به گونه ای طراحی شده اند که ویژگی های مورد نیاز GMP و همچنین محافظت در برابر تشعشعات را دارا می باشند. این ماجول ها بصورت یک سیستم سیال بسته می باشند که تمام واکنشگرهای مورد نیاز با استفاده از سرنگ های استریل و شیرهای (valves) انتقال مناسب، جابجا می شوند. انتقال تمام مایعات می تواند به صورت دستی با تزریق آنها از بالای ماجول در حین انجام فرآیند صورت گیرد. برای جلوگیری از آلودگی میکروبی، انتقال هوای ورودی مورد نیاز در طول جابجایی واکنشگرها از طریق فیلتر ۰/۲۲ میکرومتر صورت می گیرد. سیستم سیال شامل یک پمپ است که از طریق آن پپتید PSMA و محلول دوشیده شده از ژنراتور  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  به ویال واکنش تعبیه شده داخل یک هیتر بلاک منتقل می شوند. یک خروجی از ظرف واکنش توسط شیرهای سه راه به کارتریج C18 وارد می شود. محصول جمع آوری شده در کارتریج C18 با استفاده از حلال های مناسب شستشو<sup>۲</sup> داده می شود و در نهایت فرآورده نهایی با عبور از یک فیلتر ۰/۲۲ میکرون استریل می شود و پسمان و محصول نهایی داخل ویالهای ۱۰ میلی لیتری که داخل ظروف سربی با ضخامت ۲/۵ سانت قرار دارند، جمع آوری می شوند. رادیو داروی  $^{68}\text{Ga-PSMA}$  پس از طی مراحل کنترل کیفی، توسط مراکز پزشکی هسته ای آماده استفاده می باشد.

شکل ۴، نمای تولید رادیو داروی  $^{68}\text{Ga-PSMA}$  با استفاده از یک ماجول سنتز را بصورت شماتیک نشان می دهد.

<sup>۲</sup> منظور از شستشو، همان دوشش است که توسط آن، محصول دور ریز (waste) می شود.

## معاونت درمان



شکل ۴: نمای تولید رادیوداروی  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA با استفاده از یک مایکل سنتز



## معاونت درمان

### اقدامات قبل از شروع خدمت:

- ۱- ضرورت توجه به آخرین ویرایش بروشور و برگه آنالیز کلیه اقلام و مواد مصرفی و ژنراتور  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$
- ۲- پایش منظم و دوره ای هود میکروبیولوژی موجود در هات لب
- ۳- دوشش منظم و مرتب (دو بار در روز) ژنراتور  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  به منظور حفظ کارایی و راندمان ژنراتور، حتی در روز های تعطیل و روزهایی که سفارش رادیودارو وجود ندارد. (در صورتیکه به هر دلیلی ژنراتور سه روز یا بیشتر دوشیده نشود، باید ۷ تا ۲۴ ساعت قبل از استفاده روتین، با ۲۰ میلی لیتر  $\text{HCl } 0.1\text{M}$  عمل دوشش انجام شده و محصول دوشش دور ریخته شود و از طریق انجام تست های کنترل کیفی از عدم رسوخ  $\text{Ge-68}$  اطمینان حاصل گردد).
- ۴- شستشوی ژنراتور در فاصله زمانی ۸ تا ۱۲ ساعت قبل از دوشش جهت استفاده در تولید رادیودارو
- ۵- کنترل درخواست سفارش رادیودارو (نسخه) از نظر نام رادیودارو، میزان اکتیویته درخواستی، نام و جنس بیمار، و ... و بررسی و پیگیری موارد مبهم و ناخوانا
- ۶- آماده سازی فضای  $\text{Hot Lab}$  و فضای هود لامینار
- ۷- آماده سازی دوز کالیبراتور و هیتر بلاک
- ۸- آماده سازی تجهیزات و ملزومات مورد نیاز جهت حفاظت در برابر تشعشعات هسته ای شامل گلاوباکس، عینک سربی، شیلد سرنگ، شیلد ویال، سطل سربی و ...
- ۹- آماده سازی تجهیزات، ملزومات و محلول لازم ( $\text{HCl } 0.1\text{M}$  اولتراپور مطابق توصیه کمپانی سازنده) جهت دوشش ژنراتور  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$
- ۱۰- آماده سازی تجهیزات، ملزومات و مواد مورد نیاز جهت انجام تست های کنترل کیفی محلول دوشیده شده  $^{68}\text{GaCl}_3$  حاصل از ژنراتور  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$
- ۱۱- آماده سازی محلول ها و ملزومات مربوط به تولید و خالص سازی رادیوداروی  $^{68}\text{Ga-PSMA}$  از جمله حلال های مورد نیاز جهت آماده سازی کارتریج C18، توزین دقیق بافر HEPES (ذکر دقیق میزان HEPES مورد استفاده در فرآیند نشاندارسازی) و پپتید-شلاتور مربوطه، ویال واکنش، ویال خلاء، فیلتر هوا، فیلتر ۰/۲۲ میکرون، سرنگ، دستکش، و....
- ۱۲- آماده سازی تجهیزات، ملزومات و مواد مورد نیاز جهت انجام تست های کنترل کیفی رادیوداروی  $^{68}\text{Ga-PSMA}$  شامل:  $\text{pH}$ ، تست  $\text{Appearance test}$ ، تست پیروژن، تست استریلیتی و تست خلوص رادیوشیمیایی و ...
- ۱۳- تعیین میزان ناخالصی HEPES به روش پلیت کروماتوگرافی با استفاده از  $\text{TLC silica gel F}_{254}$  و ترکیب حلال های آب، متانول و استونیتریل
- ۱۴- انجام تست های کنترل کیفی بر روی محلول دوشیده شده  $^{68}\text{GaCl}_3$

### اقدامات در حین انجام خدمت:

- ۱- اتصال ژنراتور  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  به مایجول سنتز (در سیستم های تمام اتوماتیک)
- ۲- آماده سازی کارتریج C18 (اینکار بسته به نوع کارتریج با اتانول و سالین و یا سالین تنها صورت می گیرد)



## معاونت درمان

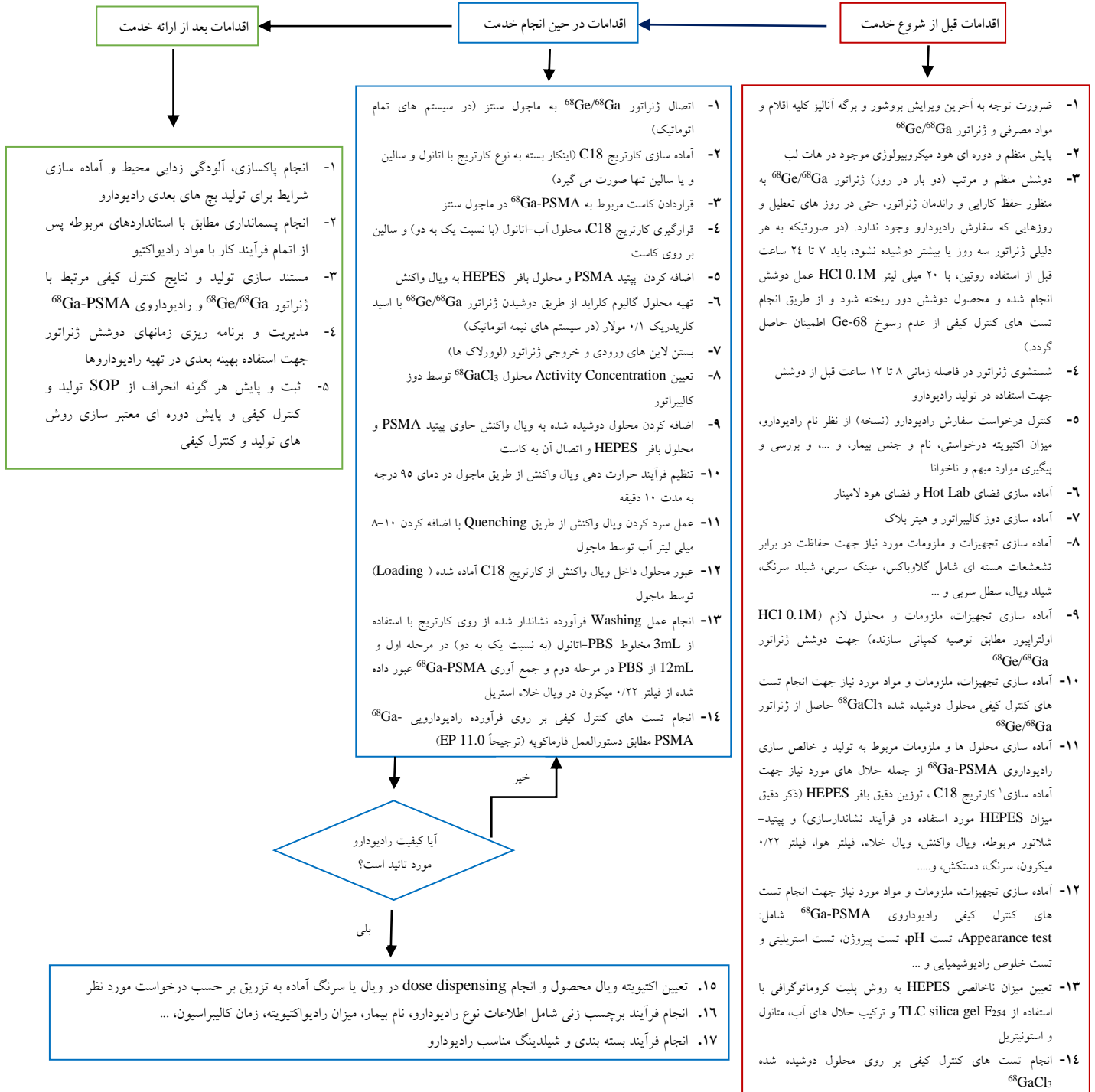
- ۳- قراردادن کاست مربوط به  $^{68}\text{Ga-PSMA}$  در ماجول سنتز
- ۴- قرارگیری کارتریج C18، محلول آب-اتانول (با نسبت یک به دو) و سالین بر روی کاست
- ۵- اضافه کردن پپتید PSMA و محلول بافر HEPES به ویال واکنش
- ۶- تهیه محلول گالیوم کلراید از طریق دوشیدن ژنراتور  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  با اسید کلریدریک ۰/۱ مولار (در سیستم های نیمه اتوماتیک)
- ۷- بستن لاین های ورودی و خروجی ژنراتور (لوورلاک ها)
- ۸- تعیین Activity Concentration محلول  $^{68}\text{GaCl}_3$  توسط دوز کالیبراتور
- ۹- اضافه کردن محلول دوشیده شده به ویال واکنش حاوی پپتید PSMA و محلول بافر HEPES و اتصال آن به کاست
- ۱۰- تنظیم فرآیند حرارت دهی ویال واکنش از طریق ماجول در دمای ۹۵ درجه به مدت ۱۰ دقیقه
- ۱۱- عمل سرد کردن ویال واکنش از طریق Quenching با اضافه کردن ۸-۱۰ میلی لیتر آب توسط ماجول
- ۱۲- عبور محلول داخل ویال واکنش از کارتریج C18 آماده شده (Loading) توسط ماجول
- ۱۳- انجام عمل Washing فرآورده نشاندار شده از روی کارتریج با استفاده از ۳mL مخلوط PBS-اتانول (به نسبت یک به دو) در مرحله اول و ۱۲mL از PBS در مرحله دوم و جمع آوری  $^{68}\text{Ga-PSMA}$  عبور داده شده از فیلتر ۰/۲۲ میکرون در ویال خلاء استریل
- ۱۴- انجام تست های کنترل کیفی بر روی فرآورده رادیودارویی  $^{68}\text{Ga-PSMA}$  مطابق دستورالعمل فارماکوپه (ترجیحاً EP 11.0)
- ۱۵- تعیین اکتیویته ویال محصول و انجام dose dispensing در ویال یا سرنگ آماده به تزریق بر حسب درخواست مورد نظر
- ۱۶- انجام فرآیند برچسب زنی شامل اطلاعات نوع رادیودارو، نام بیمار، میزان رادیواکتیویته، زمان کالیبراسیون، ...
- ۱۷- انجام فرآیند بسته بندی و شیلدینگ مناسب رادیودارو

### اقدامات بعد از انجام خدمت:

- ۱- انجام پاکسازی، آلودگی زدایی محیط و آماده سازی شرایط برای تولید بچ های بعدی رادیودارو
- ۲- انجام پسمانداری مطابق با استانداردهای مربوطه پس از اتمام فرآیند کار با مواد رادیواکتیو
- ۳- مستند سازی تولید و نتایج کنترل کیفی مرتبط با ژنراتور  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  و رادیوداروی  $^{68}\text{Ga-PSMA}$
- ۴- مدیریت و برنامه ریزی زمانهای دوشش ژنراتور جهت استفاده بهینه بعدی در تهیه رادیوداروها
- ۵- ثبت و پایش هر گونه انحراف از SOP تولید و کنترل کیفی و پایش دوره ای معتبر سازی روش های تولید و کنترل کیفی

شکل ۵، فلوچارت فرآیندهای ارائه خدمت تولید رادیوداروی  $^{68}\text{Ga-PSMA}$  با استفاده از ماجول سنتز را نشان می دهد.

## معاونت درمان



**شکل ۵: فلوچارت مربوط به فرآیندهای ارائه خدمت تولید رادیوداروی  $^{68}\text{Ga-PSMA}$  با استفاده از ماجول ستنز**

## معاونت درمان

**جدول ۳: زمان بندی مراحل یک ران تولید رادیوداروی  $^{68}\text{Ga}$ --PSMA**

زمان مورد نیاز (دقیقه)	مراحل تولید رادیوداروی $^{68}\text{Ga}$ -PSMA	#
۲۴۰	اقدامات قبل از شروع خدمت (۱۲ مورد)	۱
۱۲۰	اقدامات در حین انجام خدمت (۱۷ مورد)	۲
۳۰	اقدامات بعد از انجام خدمت (۴ مورد)	۳
۳۹۰	زمان لازم برای انجام کامل یک ران تولید رادیوداروی $^{68}\text{Ga}$ -PSMA	

**جدول ۴: تعداد دوز تولیدی رادیوداروی  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA در یک ران تولید**

ژنراتور $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ با اکتیویته دوششی ۵۰ میلی کوری #			ژنراتور $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ با اکتیویته دوششی ۴۰ میلی کوری #			نوع ژنراتور
سه ماه سوم	سه ماه دوم	سه ماه اول	سه ماه سوم	سه ماه دوم	سه ماه اول	دوره دوششی
۲	۳	۴	۱	۲	۳	تعداد دوز رادیوداروی $^{68}\text{Ga}$ -PSMA در یک ران تولیدی

# با توجه به ملاحظات تست های پایداری، ظرفیت عملی (نه اسمی) تعداد دوشش ژنراتور در یک دوره ۹ ماهه حدود ۳۰۰ دوشش می باشد.

### (ت) موارد ضروری انجام مداخله تشخیصی (اندیکاسیون ها)

جزئیات اندیکاسیون و کاربرد بالینی این رادیودارو در گایدلاین مشترک انجمن پزشکی هسته ای اروپا و انجمن پزشکی هسته ای آمریکا مشخص شده است و آخرین ویرایش آن مورد تایید می باشد. (گایدلاین زیر).

PSMA PET/CT: Joint EANM procedure guideline/SNMMI procedure standard for prostate cancer imaging 2.0. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2023;50:1466–148.





## معاونت درمان

### ج (تواتر ارائه خدمت)

#### ج-۱) تعداد دفعات مورد نیاز

به ازای هر درخواست سفارش رادیودارو (نسخه Order) برای بیمار که توسط پزشک متخصص ذی صلاح صورت می گیرد، تولید رادیوداروی  $^{68}\text{Ga-PSMA}$  انجام می گردد. دوز معمول این رادیودارو برای تصویربرداری از سرطان پروستات ۳ تا ۷ میلی کوری بوده و به صورت بولوس داخل وریدی تزریق می شود.

#### ج-۲) فواصل انجام

با توجه به تعداد درخواست سفارش رادیوداروی  $^{68}\text{Ga-PSMA}$  (نسخه Order) برای بیماران که توسط پزشک متخصص ذی صلاح صورت می گیرد، نیمه عمر فیزیکی کوتاه و ۶۸ دقیقه ای رادیوایزوتوپ گالیوم-۶۸ و نیز میزان اکتیویته ژنراتور خریداری شده و عمر قفسه ای آن، فواصل انجام تولید این رادیودارو متغیر می باشد. با این حال، ماکزیمم تعداد دوشش ژنراتور دو بار در روز بوده که با فاصله ۷ ساعت صورت می گیرد.

#### د) افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز (Order) خدمت مربوطه و استاندارد تجویز:

تولید رادیوداروی  $^{68}\text{Ga-PSMA}$  جهت انجام اسکن هسته ای بر اساس درخواست متخصصین پزشکی هسته ای که عهده دار تفسیر تصاویر PET/CT می باشند، صورت می گیرد.

#### هـ) افراد صاحب صلاحیت جهت ارائه خدمت مربوطه:

بر اساس گایدلاین ها و دستورالعمل های IAEA، تبصره بند ۸ آئین نامه "ضابطه ثبت رادیوداروها" و نیز بخشنامه شماره ۶۵۵/۱۰۴۳۷۸ مورخ ۱۴۰۳/۱۱/۱۶ سازمان غذا و دارو وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، افراد با مدرک دکتری تخصصی (Ph.D) داروسازی هسته ای (رادیو فارماسیست) شاغل در شرکت ها، بیمارستان ها و مراکز پزشکی هسته ای اعم از خصوصی و دولتی، مسئولیت فنی ارائه خدمت تولید رادیوداروی  $^{68}\text{Ga-PSMA}$  را بر عهده دارند.

## معاونت درمان

(و) عنوان و سطح تخصص های مورد نیاز (استاندارد) برای سایر اعضای تیم ارائه کننده خدمت:

ردیف	عنوان تخصص	تعداد مورد نیاز به طور استاندارد به ازای ارائه هر خدمت	میزان تحصیلات مورد نیاز	سابقه کار و یا دوره آموزشی مصوب در صورت لزوم	نقش در فرآیند ارائه خدمت
۱	رادیوفارماسیست	یک نفر برای هر شیفت کاری	دکتری تخصصی (PhD) داروسازی هسته ای	دوره مقدماتی حفاظت در برابر اشعه	<p>کنترل درخواست سفارش رادیودارو (نسخه)، برنامه ریزی مشخص و منظم جهت سفارش مواد و ملزومات لازم جهت تولید و کنترل کیفی رادیودارو در Hot Lab، نظارت بر تاریخ انقضا و کیفیت مواد مصرفی، نظارت بر آماده سازی فضای Hot Lab و فضای هود لامینار، نظارت بر آماده سازی دوز کالیبراتور و هیتر بلاک، تجهیزات، ملزومات و حلال های لازم جهت دوشش ژنراتور <math>^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}</math>، تجهیزات، ملزومات و مواد مورد نیاز جهت انجام تست های کنترل کیفی ژنراتور <math>^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}</math>، محلول ها و ملزومات مربوط به تولید و خالص سازی رادیوداروی <math>^{68}\text{Ga}</math>-PSMA، تجهیزات، ملزومات و مواد مورد نیاز جهت انجام تست های کنترل کیفی رادیوداروی <math>^{68}\text{Ga}</math>-PSMA، حلال ها و مواد مورد نیاز جهت تعیین میزان ناخالصی HEPES. انجام تست های کنترل کیفی شامل تست Appearance، تست <math>^{68}\text{Ge}</math> breakthrough assay، تست خلوص رادیوشیمیایی، تست pH، خلوص رادیونوکلیدی، تست Half-life (Identity) و ... بر روی محلول دوشیده شده <math>^{68}\text{GaCl}_3</math>، مدیریت نشاندارسازی پپتید PSMA با رادیویزوتوپ گالیوم به روش دستی، نیمه اتوماتیک یا خودکار و انجام تست های کنترل کیفی بر روی فرآورده رادیودارویی <math>^{68}\text{Ga}</math>-PSMA شامل: Appearance test، تست pH، تست خلوص شیمیایی، تست پیروژن، تست استریلیتی و تست خلوص رادیوشیمیایی و ... نظارت بر انجام dose dispensing در ویال یا سرنگ آماده به تزریق بر حسب درخواست مورد نظر و انجام فرآیند برچسب زنی شامل اطلاعات نوع رادیودارو، نام بیمار، میزان رادیواکتیویته، زمان کالیبراسیون، ... نظارت بر انجام فرآیند بسته بندی و شیلدینگ مناسب رادیودارو، صدور مجوز آزادسازی (Release) رادیودارو و عهده دار بودن مسئولیت فنی موارد مذکور، نظارت بر انجام</p>

## معاونت درمان

					<p>پاکسازی، آلودگی زدایی محیط و آماده سازی شرایط برای تولید بچ های بعدی رادیودارو، مدیریت مستند سازی تولید و نتایج کنترل کیفی مرتبط با ژنراتور <math>^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}</math> و رادیوداروی <math>^{68}\text{Ga}</math>-PSMA، مدیریت و برنامه ریزی زمانهای دوشش ژنراتور جهت استفاده بهینه در تهیه رادیوداروها، توصیه موارد مربوط به تداخلات احتمالی دارو-رادیودارو، توصیه موارد مربوط به تداخلات احتمالی غذا-رادیودارو، توصیه موارد مربوط به هشدارها، احتیاطات، عوارض جانبی و حساسیت احتمالی بیمار به رادیودارو، پیگیری مربوط به نتایج اسکن و رفع موارد مربوط به کیفیت رادیوداروها و دادن مشاوره به متخصص پزشکی هسته ای، آموزش، ارزشیابی مستمر و نظارت بر کار پرسنل شاغل در Hot Lab، تحقیقات جهت افزایش کارایی سیستمها</p>
۲	تکنسین (کارشناس) Hot Lab	دو نفر برای هر شیفت کاری	کارشناسی تکنولوژی پزشکی هسته ای، کارشناسی ارشد علوم داروهای پرتوزا، کارشناسی شیمی کاربردی	آشنایی با اصول تولید و کنترل کیفی رادیودارو، دوره مقدماتی حفاظت در برابر اشعه	آماده سازی فضای هات لب، تجهیزات، مواد اولیه، محلول ها، حلال ها و ملزومات لازم به منظور تولید و نیز کنترل کیفی $^{68}\text{GaCl}_3$ و $^{68}\text{Ga}$ -PSMA، انجام وظایف محوله و پروسیجرهای مرتبط با دوشش و کنترل کیفی ژنراتور $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ و نیز تولید و کنترل کیفی رادیودارو تحت نظارت و مسئولیت فنی رادیوفارماسیست، انجام dose dispensing در ویال یا سرنگ آماده به تزریق بر حسب درخواست مورد نظر و انجام فرآیند برچسب زنی و بسته بندی و شیلدینگ مناسب رادیودارو، پاکسازی، آلودگی زدایی محیط و پسمانداری، آماده سازی شرایط برای تولید بچ های بعدی رادیودارو، مستند سازی فعالیت ها، شرکت در برنامه های آموزشی مدون

### ز) استانداردهای فضای فیزیکی و مکان ارائه خدمت:

کلیه فضاهای مورد نیاز اعم از Hot Lab (محل تهیه و کنترل کیفی رادیودارو و نگهداری ژنراتور)، اتاق پسماند، انبار مواد اولیه و ... مطابق با آیین نامه تاسیس مراکز پزشکی هسته ای تعریف می شود.

## معاونت درمان

### ج) تجهیزات پزشکی سرمایه ای به ازای هر خدمت:

ردیف	عنوان تجهیزات	انواع مارک های واجد شرایط	کاربرد در فرایند ارائه خدمت	متوسط عمر مفید تجهیزات	تعداد خدمات قابل ارائه در واحد زمان	متوسط زمان کاربری به ازای هر خدمت	امکان استفاده همزمان جهت ارائه خدمات مشابه و یا سایر خدمات
۱	دز کالیبراتور	کلیه مارک های مورد تایید نظام ایمنی هسته ای کشور	اندازه گیری مقدار رادیواکتیویته و دوز رادیودارو	۸-۱۰ سال	متغیر	متغیر	خیر
۲	دوزیمتر محیطی یا گایگر	کلیه مارک های مورد تایید نظام ایمنی هسته ای کشور	کنترل محیطی تابش پرتو یا آلودگی های رادیواکتیو	۸-۱۰ سال	متغیر	متغیر	خیر
۳	دزیمتر شخصی دیجیتالی	کلیه مارک های مورد تایید نظام ایمنی هسته ای کشور	حفاظت فردی	۸-۱۰ سال	متغیر	متغیر	خیر
۴	هود مجهز به شیلد سربی	کلیه مارک های مورد تایید نظام ایمنی هسته ای کشور	ایجاد فضای حفاظت شده برای دوشیدن ژنراتور و انجام تست های کنترل کیفی	۸-۱۰ سال	متغیر	متغیر	خیر
۵	هود لامینار با شیلد سربی	کلیه مارک های مورد تایید نظام ایمنی هسته ای کشور	ایجاد فضائی تمیز و حفاظت شده برای نشاندارسازی با رادیوایزوتوپ در شرایط آسپتیک	۸-۱۰ سال	متغیر	متغیر	خیر
۶	گلاوباکس	کلیه مارک های مورد تایید نظام ایمنی هسته ای کشور	ایجاد فضای حفاظت شده در برابر تابش اشعه	۸-۱۰ سال	متغیر	متغیر	خیر
۷	شیلدهای حمل سرنگ	کلیه مارک های مورد تایید نظام ایمنی هسته ای کشور	حفاظت در برابر اشعه	۸-۱۰ سال	متغیر	متغیر	خیر
۸	شیلدهای حمل ویال	کلیه مارک های مورد تایید نظام ایمنی هسته ای کشور	حفاظت در برابر اشعه	۸-۱۰ سال	متغیر	متغیر	خیر
۹	آجر سربی	کلیه مارک های مورد تایید نظام ایمنی هسته ای کشور	ایجاد فضای حفاظت شده در برابر تابش اشعه	۸-۱۰ سال	متغیر	متغیر	خیر
۱۰	فورسپس، قیچی و پنس	کلیه مارک های مورد تایید وزارت بهداشت	جابجائی و انتقال مواد رادیواکتیو	۸-۱۰ سال	متغیر	متغیر	خیر

## معاونت درمان

۱۱	تانک کروماتوگرافی	کلیه مارک های مورد تایید وزارت بهداشت	کنترل کیفی رادیودارو	۸-۱۰ سال	متغیر	متغیر	خیر
۱۲	کامپیوتر و پرینتر	کلیه مارک های مورد تایید وزارت بهداشت	ثبت مدارک، و کار با نرم افزارهای دستگاهها	۸-۱۰ سال	متغیر	متغیر	خیر
۱۳	یخچال	کلیه مارک های مورد تایید وزارت بهداشت	نگهداری کیت ها و مواد اولیه تهیه رادیودارو	۸-۱۰ سال	متغیر	متغیر	خیر
۱۴	فریزر -20°C	کلیه مارک های مورد تایید وزارت بهداشت	نگهداری کیت ها و مواد اولیه تهیه رادیودارو	۸-۱۰ سال	متغیر	متغیر	خیر
۱۵	هیتر بلاک یا بن ماری	کلیه مارک های مورد تایید وزارت بهداشت	جهت حرارت دادن در فرآیند نشاندارسازی	۸-۱۰ سال	متغیر	متغیر	خیر
۱۶	عینک سربی	کلیه مارک های مورد تایید نظام ایمنی هسته ای کشور	حفاظت پرسنل از پرتوگیری هنگام تولید رادیودارو	۸-۱۰ سال	متغیر	متغیر	خیر
۱۷	روپوش سربی	کلیه مارک های مورد تایید نظام ایمنی هسته ای کشور	حفاظت پرسنل از پرتوگیری هنگام تولید رادیودارو	۸-۱۰ سال	متغیر	متغیر	خیر
۱۸	سطل سربی	کلیه مارک های مورد تایید نظام ایمنی هسته ای کشور	جهت نگهداری پسماندهای رادیواکتیو	۸-۱۰ سال	متغیر	متغیر	خیر
۱۹	ماحول ستنز رادیوداروی <sup>68</sup> Ga-PSMA (Optional)	کلیه مارک های مورد تایید وزارت بهداشت	جهت تولید رادیودارو	۱۰ سال	متغیر	متغیر	خیر
۲۰	هات سل جهت قرارگیری ماحول های ستنز (Optional)	کلیه مارک های مورد تایید نظام ایمنی هسته ای کشور	ایجاد فضائی تمیز و حفاظت شده برای نشاندارسازی با رادیوایزوتوپ در شرایط آسپتیک	۸-۱۰ سال	متغیر	متغیر	خیر
۲۱	دستگاه HPLC (Optional)	کلیه مارک های مورد تایید وزارت بهداشت	انجام آزمایشات کنترل کیفی	۱۰ سال	متغیر	متغیر	خیر
۲۲	دستگاه RTLC-Scanner	کلیه مارک های مورد تایید نظام ایمنی هسته ای کشور	انجام آزمایشات کنترل کیفی	۱۰ سال	متغیر	متغیر	خیر
۲۳	pH meter (Optional)	کلیه مارک های مورد تایید وزارت بهداشت	انجام آزمایشات کنترل کیفی	۵ سال	متغیر	متغیر	خیر
۲۴	دستگاه تست Filter integrity	کلیه مارک های مورد تایید وزارت بهداشت	بررسی فیلترهای ۰,۲۲ میکرونی	۵ سال	متغیر	متغیر	خیر
۲۵	اسمومتر (Optional)	کلیه مارک های مورد تایید وزارت بهداشت	اندازه گیری اسمولالیتیه رادیودارو	۵ سال	متغیر	متغیر	خیر
۲۶	ترازو آنالیکال	کلیه مارک های مورد تایید وزارت بهداشت	توزین نمونه ها و ملزومات مورد نیاز کنترل کیفی	۵ سال	متغیر	متغیر	خیر

## معاونت درمان

۲۷	انواع میکروبیوت	کلیه مارک های مورد تایید وزارت بهداشت	ملزومات مورد نیاز در کنترل کیفی رادیودارو	۵ سال	متغیر	متغیر	خیر
۲۸	ملزومات تست پیروژن	کلیه مارک های مورد تایید وزارت بهداشت	کنترل کیفی رادیوداروها	۵ سال	متغیر	متغیر	خیر

### ط) داروها، مواد و لوازم مصرفی پزشکی جهت ارائه هر خدمت:

ردیف	اقلام مصرفی مورد نیاز	میزان مصرف برای هر بار تولید (تعداد یا نسبت)	انواع مارک های واجد شرایط
۱	ژنراتور $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$	۱ عدد	کلیه مارک های مورد تایید وزارت بهداشت و نظام ایمنی هسته ای کشور
۲	ویال خلاء	۳ عدد	کلیه مارک های مورد تایید وزارت بهداشت
۳	ویال سالین	۳ عدد	کلیه مارک های مورد تایید وزارت بهداشت
۴	کارت ریج C18	۱ عدد	کلیه مارک های مورد تایید وزارت بهداشت
۵	کاغذ ITLC-SG	۲ عدد	کلیه مارک های مورد تایید وزارت بهداشت
۶	کاغذ pH	۱ عدد	کلیه مارک های مورد تایید وزارت بهداشت
۷	دستکش	۴ جفت	کلیه مارک های مورد تایید وزارت بهداشت
۸	کاور کفش	۴ جفت	کلیه مارک های مورد تایید وزارت بهداشت
۹	گان	۲ عدد	کلیه مارک های مورد تایید وزارت بهداشت
۱۰	ماسک جراحی	۲ عدد	کلیه مارک های مورد تایید وزارت بهداشت
۱۱	سرنگ در حجم های مختلف	۴ عدد	کلیه مارک های مورد تایید وزارت بهداشت
۱۲	محلول نرمال سالین	به میزان مورد نیاز	کلیه مارک های مورد تایید وزارت بهداشت
۱۳	اتانول	به میزان مورد نیاز	کلیه مارک های مورد تایید وزارت بهداشت
۱۴	متانول	به میزان مورد نیاز	کلیه مارک های مورد تایید وزارت بهداشت
۱۵	آمونیم استات	به میزان مورد نیاز	کلیه مارک های مورد تایید وزارت بهداشت
۱۶	کاست برای مابول سنتز رادیودارو	۱ عدد	کلیه مارک های مورد تایید وزارت بهداشت
۱۷	فیلتر و لوله های استریل یکبار مصرف	۱ ست	کلیه مارک های مورد تایید وزارت بهداشت
۱۸	فیلتر ۰/۲۲ میکرون	۱ عدد	کلیه مارک های مورد تایید وزارت بهداشت
۱۹	فیلتر هوا	۳ عدد	کلیه مارک های مورد تایید وزارت بهداشت
۲۰	بافر HEPES	به میزان مورد نیاز	کلیه مارک های مورد تایید وزارت بهداشت
۲۱	آب اولتراپور	به میزان مورد نیاز	کلیه مارک های مورد تایید وزارت بهداشت
۲۲	هیدروکلریک اسید ۰/۱ مولار	به میزان مورد نیاز	کلیه مارک های مورد تایید وزارت بهداشت
۲۳	ملزومات تست اندوتوکسین	به میزان مورد نیاز	کلیه مارک های مورد تایید وزارت بهداشت
۲۴	سرسپلر میکروبیوت	به میزان مورد نیاز	کلیه مارک های مورد تایید وزارت بهداشت
۲۵	سایر حلال ها و مواد مصرفی تولید و کنترل کیفی نظیر PBS، پلیت، محیط کشت و ....	به میزان مورد نیاز	کلیه مارک های مورد تایید وزارت بهداشت



## معاونت درمان

### ظ) اقدامات پاراکلینیکی، تصویربرداری و دارویی مورد نیاز قبل از ارائه خدمت:

اصولاً سفارش تولید رادیودارو زمانی توسط پزشک ذی صلاح به Hot Lab ارسال می گردد که تمام اقدامات لازم برای بیمار قبل از Order دارو انجام شده و اندیکاسیون مربوطه محرز گردیده است. لذا هنگام دریافت سفارش توسط واحد تولید رادیودارو، لزوم انجام اقدام پاراکلینیکی خاصی متصور نیست.

### ی) استانداردهای گزارش (شامل مشاهده ها و اندازه گیری های ضروری):

۱. ثبت اطلاعات مربوط به دوشش، نتایج پایداری و کنترل کیفی ژنراتور  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$
۲. ثبت اطلاعات مربوط به تولید و نتایج کنترل کیفی رادیوداروی  $^{68}\text{Ga-PSMA}$
۳. ثبت اطلاعات مربوط به پسمانداری و داده های هر گونه نشی و آلودگی رادیواکتیو و هر گونه پرتوگیری احتمالی پرسنل در حین فرآیند های تولید و کنترل کیفی

### گ) شواهد علمی در خصوص کنترااندیکاسیون های دقیق خدمت:

اصولاً سفارش تولید رادیودارو زمانی توسط پزشک ذی صلاح به Hot Lab ارسال می گردد که تمام اقدامات لازم برای بیمار قبل از Order دارو انجام شده و کنترااندیکاسیون مربوطه بررسی و اعمال گردیده است. لذا هنگام دریافت سفارش توسط واحد تولید رادیودارو، لزوم انجام اقدام خاصی در این مورد متصور نیست.

علی رغم اینکه میزان پرتوگیری جنین از رادیوداروی  $^{68}\text{Ga-PSMA}$  به مراتب زیر  $100\text{mSv}$  می باشد، استفاده از این رادیودارو در دوران بارداری تنها زمانی مجاز است که برای پزشک معالج برتری سود استفاده از این رادیودارو به زیان آن محرز شده باشد. همچنین بر اساس آخرین گزارش کمیسیون مقررات هسته ای آمریکا (United States Nuclear Regulatory Commission (U.S.NRC در سال ۲۰۱۸، خانم های شیرده باید به مدت ۴ ساعت پس از دریافت این رادیودارو از شیردادن به نوزاد خودداری نمایند.

## معاونت درمان

**ل) مدت زمان ارائه هر واحد خدمت:**

هر مرحله تولید رادیودارو شامل الزامات قبل از شروع تولید رادیودارو، در حین خدمت و بعد از تولید رادیودارو می باشد.

ردیف	عنوان تخصص	میزان تحصیلات مورد نیاز	مدت زمان مشارکت در مداخله	نقش در فرآیند ارائه خدمت
۱	دکتری تخصصی (PhD) داروسازی هسته ای (رادیوفارماسیست)	PhD	۳۹۰ دقیقه در هر بار تولید رادیودارو	مطابق جدول بند "و"
۲	تکنسین (کارشناس) Hot Lab	کارشناسی تکنولوژی پزشکی هسته ای، کارشناسی ارشد علوم داروهای پرتوزا، کارشناسی شیمی کاربردی	۳۹۰ دقیقه در هر بار تولید رادیودارو	مطابق جدول بند "و"

**ف) موارد ضروری جهت آموزش به بیمار (موارد آموزشی که باید به بیمار-همراه- به صورت شفاهی، کتبی در قالب فرم آموزش به بیمار، پمفلت آموزشی، CD و ... آموزش داده شود تا روند تشخیص را تسریع نموده و از عوارض ناشی از آن جلوگیری نماید).**  
این بند برای خدمت مورد نظر کاربرد ندارد.





## معاونت درمان

### References:

1. Operational guidance on hospital radiopharmacy: A safe and effective approach. IAEA;2008.
2. Quality management audits in nuclear medicine practices. IAEA;2015.
3. Nuclear Medicine Resources Manual. IAEA;2020.
4. Cyclotron produced radionuclides: Guidelines for setting up a facility. IAEA;2009
5. IAEA/WHO Guidelines on Radiopharmaceutical Quality Control
6. IAEA Operational Guidance on Hospital Radiopharmacy.
7. WHO & IAEA Norms and Standards for Radiopharmaceuticals.
8. Good Practices for <sup>68</sup>Ga Radiopharmaceutical Production.
9. EJMNM Radiopharmacy & Chemistry – personnel requirements for radiopharmaceutical production and QC.
10. Turkish regulatory framework for medicinal products is governed by TITCK under Ministry of Health (Turkish Medicines and Medical Devices Agency).
11. Radiopharmaceuticals are explicitly regulated as a category by ANVISA in Brazil (Resolution RDC No. 451/2020) .
12. COFEPRIS is the official medicines regulatory authority in Mexico responsible for drug approvals.
13. Egyptian Drug Authority is listed as a national drug regulatory agency recognized internationall .
14. National ministries of health in UAE, Oman, Kuwait, and Bahrain serve as official drug regulatory bodies .
15. DRAP is the national pharmaceutical regulatory authority in Pakistan.
16. Operational guidance on hospital radiopharmacy: A safe and effective approach. IAEA;2008.
17. Quality management audits in nuclear medicine practices. IAEA;2015.
18. Nuclear Medicine Resources Manual. IAEA;2020.
19. Cyclotron produced radionuclides: Guidelines for setting up a facility. IAEA;2009
۲۰. ضابطه ثبت رادیودارو (POL-DPNA-RD-008)، سازمان غذا و دارو، تاریخ ابلاغ ۱۳۹۸/۰۲/۲۴
۲۱. ضابطه ثبت رادیودارو (POL-DPNA-RD-008)، سازمان غذا و دارو، تاریخ ابلاغ ۱۳۹۸/۰۲/۲۴
۲۲. بخشنامه شماره ۶۵۵/۱۰۴۳۷۸ مورخ ۱۴۰۳/۱۱/۱۶ معاون وزیر و رئیس سازمان غذا و دارو خطاب به دانشگاههای علوم پزشکی کشور در خصوص بکارگیری متخصصین داروسازی هسته ای
۲۳. بخشنامه شماره ۶۵۵/۶۳۳۹۶ مورخ ۱۴۰۴/۰۹/۰۳ مدیر کل امور دارو و مواد تحت کنترل سازمان غذا و دارو در خصوص ژنراتورهای با عمر طولانی
۲۴. بخشنامه شماره ۶۵۵/۱۷۵۷۵۳ مورخ ۱۳۹۵/۱۱/۲۵ معاون وزیر و رئیس سازمان غذا و دارو در خصوص راه اندازی خط تولید رادیوداروها
۲۵. بخشنامه شماره ۶۵۵/۳۵۷۳۸ مورخ ۱۴۰۳/۰۴/۰۸ معاون وزیر و رئیس سازمان غذا و دارو در خصوص خط تولید رادیوداروها