

Ga-68 İşaretli Bileşikler ve Lu-177 (veya Y-90) İşaretli Bileşikler Alımı

Teknik Şartnamesi

1-TANIM:

Bu teknik şartname, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında tanı amacıyla kullanılacak Ga-68 işaretli bileşikler ve tedavi amacıyla kullanılacak olan Lu-177 (veya Y-90) işaretli bileşiklerin alımını tanımlamaktadır.

2- GENEL ÖZELLİKLER:

2.1. Ga-68 ve Lu-177 (veya Y-90) işaretli bileşiklerin alımı ile ilgili olarak sentez işlemi için kullanılacak olan cihazlar, radyoaktif maddeler ve sarf malzemeler aşağıdaki bileşenlerden oluşmalı ve belirtilen teknik özellikleri sağlamalıdır. Bu sistemlerin kurulması, çalıştırılıp aktif hale getirilmesi ve sistem için gerekli tüm donanımın temini yükleniciye aittir.

1. Tam Otomatik Sentez Modülü (Modüler Sentez Ünitesi)
2. Tam ekipmanlı bilgisayar ve gerekli yazılımlar
3. HPLC kalite kontrol sistemi
4. Laminar Air Flow Bench
5. Ge-68/Ga-68 jeneratörü(50 mCi), Lu-177 (veya Y-90) radyonüklidler,
6. Sentez, kalite kontrol ve muhafaza için gerekli diğer tüm sarf malzemeler

2.2. Alımı yapılacak olan Ga-68, Lu-177 (veya Y-90) ile işaretlenmiş bileşiklerin üretiminde kullanılacak olan otomatik sentez sistemi hastanemiz Nükleer Tıp bölümünde uygun olan yere kurulacaktır.

2.3. Otomatik sentez sistemi Germanyum-68/Galyum-68 Jeneratörü, laminar air flow bench, son ürün kimyasal maddeler, filtreler ve Radio HPLC ünitesi gibi radyofarmasötiklerin hazırlanma, ölçüm, kalite kontrolünde kullanılacak tüm ekipmanları içermelidir.

2.4. Malzeme orijinal ambalajında teslim edilmelidir. Ambalajlar üzerinde teknik özellikleri belirtmeli, saklama koşulları olmalı, sterilizasyon tarihi, son kullanma tarihi, lot ve referans numarası bulunmalıdır.

2.5. Yüklenici firma; ambalajı açıldığında, kullanıma uygun olmayan, hatalı, bozuk olduğu tespit edilen ürünü yenileri ile değiştirecektir. Firma miadının dolmasına 1 (bir) ay kala kullanılmamış ürünü ön şartsız değiştirmelidir.

2.6. Otomatik sentez sistemi, Ga-68 ve Lu-177 (veya Y-90) işaretli DOTA peptidler ve prostat spesifik membrane antigen (PSMA) bileşiklerini ve Lu-177 EDTMP bileşiğini sentezleyebilmelidir.

2.7. Bu alımın süresi İdari şartnamede belirtilen tarihe kadardır.

2.8. Nükleer Tıp bölümünde yer alacak olan sözkonusu otomatik sentez sistemin yerleşeceği odanın Ga-68, Lu-177 ve Y-90 işaretli bileşikler sentezleyecek şekilde, NDK tarafından belirlenen uygun koşullarda, sistem montajı, montaj mahallinin kurşun zırhlama işi ve tefrişi ilave bir ücret talep edilmeden yüklenici firma sorumluluğunda olacaktır. Yüklenici firma mevzuat gereği otomatik sentez ünitesinin yerleşeceği ünite ile ilgili alanın majistral radyofarmasötik üretimi ve bu radyofarmasötiklerin kullanılabilmesi için NDK ve/veya varsa diğer resmi kurumlar tarafından lisanslandırma ve diğer işlemleri yerine getirmeli ve bununla ilgili her türlü harç, vergi v.b. ödemeyi yapmalıdır. Ayrıca sözleşme süresi içerisinde olabilecek değişikliklerle ilgili işlemler ve ödemeleri de yüklenici firma yerine getirecektir.

2.9. Hasta alımını aksatabilecek inşaat yükü getirmesi nedeniyle, sözleşme bitiminde yüklenicinin yapacağı kurşun zırhlamalar Nükleer Tıp Ana Bilim Dalına ait olacaktır. Tadilat sırasında Nükleer Tıp ünitesinin çalışma düzeninin aksamaması için gerekli tedbirler yüklenici firma tarafından alınacaktır.

2.10. Firma teklif ile birlikte teknik şartnameye uygunluk belgesini, broşür, katalog v.b. dokümanlarını vermelidir.

2.11. Hastanemiz tarafından belirlenecek olan kişi veya kişilere gerekli sentez işlemlerinin eksiksiz olarak yapılabilmesi için kurulumu yapılan tüm cihazların kullanıcı eğitimi yüklenici firma tarafından verilecektir. Bu eğitimin süresine ve yeterliliğine kurumumuz tarafından karar verilecektir. Eğitim verilen kişinin görevinden ayrılması durumunda işlerin aksamaması için yüklenici firma tarafından gerekli personel desteği sağlanacaktır. Eğitimler için kurumdan ücret talep edilmeyecektir.

2.12. Sistemdeki tüm ekipmanların bakım ve onarımı hizmet alım sözleşmesi süresince yüklenici firma sorumluluğunda olacak ve bakım, onarım, yedek parça ve diğer masraflar için kurumdan hiçbir ücret talep edilmeyecektir.

2.13. Sistemin arızalanması durumunda hizmetin aksamaması için gereken tüm tedbirleri almak ve sistemi en kısa sürede işler hale getirmek yüklenicinin sorumluluğunda olacaktır.

3. TAM OTOMATİK SENTEZ SİSTEMİ TEKNİK ÖZELLİKLERİ:

- 3.1. Sistem Ga-68, Lu-177 (veya Y-90) ile bağlı bileşiklerinin sentezini, gerekli tüm malzemeleri içeren GMP kuralları ve temiz oda şartları altında üretilmiş bir kit vasıtasıyla yapabilmeli ve kit her türlü kontaminasyonun önlenmesi amacıyla tek kullanımlık olmalıdır. Sistem, radyoizotop içeren çözeltiyi orijinal stok vialinden çekerek otomatik sentezde kullanabilmelidir.
- 3.2. İşaretlemeye kullanılacak radyofarmasötik sentezine uygun bileşikler (DOTATATE, DOTANOC, PSMA, EDTMP gibi) ve radyokimyasallar GMP kuralları altında üretilmiş olmalı ve yeterli miktarda sistem ile birlikte sağlanmalıdır.
- 3.3. Radyonüklidler ile bileşiklerin etiketlenmesinde kullanılacak olan her türlü kimyasallar, reaktifler, filtreler ve gerekli diğer sarf kullanım malzemeleri sistem ile birlikte verilmelidir.
- 3.4. Radyoaktif maddeler içeriği nedeni ile stoklanması mümkün olmadığından sözleşmenin imzalanmasına müteakip talebimiz üzerine ve hasta sayısına göre belirli aralıklarla sipariş edilip teslim edilecektir. Radyoaktif maddelerin teslimatı kalibrasyon tarihinden (kullanılacağı tarih) 1 (bir) gün önce yapılacaktır.
- 3.5. Sistem, farklı radyonüklidler ile peptidlerin aynı gün içerisinde bağlanmasına olanak tanımalıdır. Farklı radyonüklidler kullanılarak yapılacak olan bağlama işlemlerinde kontaminasyonun önlenmesi amacıyla farklı kasetler kullanılmalıdır.
- 3.6. Sistem, kalite kontrol amaçlı kullanılmak üzere bir adet radyoaktif ve UV deteksiyon komponentleri olan HPLC kalite kontrol ünitesi içermelidir.
- 3.7. Sistemle birlikte temin edilecek Germanyum-68/Galyum-68 (⁶⁸Ge/⁶⁸Ga) Jeneratörü aşağıda belirtilen fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip olmalıdır.
- Ge-68/Ga-68 jeneratörü pozitron yayıcı bir radyoaktif ürün olan Galyum-68'in eldesi için kullanılacaktır. Sistem, üzerine Germanyum-68 emdirilmiş kolondan oluşan kapalı bir sistem olmalıdır.
 - Jeneratör sağımı, saflaştırma, sentez, ürün saflaştırılması ve filtrasyon işlemleri kullanıcı müdahalesi olmaksızın tam otomatik olarak gerçekleştirilmelidir. Sistemde son ürün sterilizasyonu filtrasyon ile sağlanmalıdır.
 - Jeneratörün profili birim hacme maksimum aktivite konsantrasyonu için optimize edilmiş olmalıdır.
 - Ge-68/Ga-68 jeneratörünün sağımından elde edilecek ürünün hacmi (ml) ve sağımının verimi (%) sentez işlemleri için uygun miktar ve oranda olmalıdır.
 - Sistem, Germanyum-68/Galyum-68 (Ge-68/Ga-68) jeneratörünün sağım işlemini otomatik olarak yapabilmeli ve gerektiğinde manuel sağıma olanak vermelidir.
 - Üretimi GMP şartları altında yapılmış olmalıdır.
 - Jeneratör ömrü 9 (dokuz) ay ve/veya en az 200 (iki yüz) sağım olmalıdır.
 - Jeneratör aktivitesi sözleşme süresince en az 2 hasta/gün Ga-68 aktivitesi sağlayacak düzeyde olmalıdır.
 - Sağım çözeltisindeki Ge-68 safsızlık oranı % 0.001'den küçük olmalıdır.
 - Galyum-68, radyoaktif ebeveyninin (Germanyum-68) bozunumuyla sürekli olarak üretilmeli ve konsantrasyonu en az 0.05-1 M olan HCl ile yapabilmeli ve sistem bileşenleri asidik çözeltiye dayanıklı olmalıdır.
 - Ge-68/Ga-68 jeneratörü radyasyon güvenliği açısından gerekli zırhlamaya sahip olmalıdır.
 - Sistem, Ge-68-Ga-68 jeneratöründen yapılan sağım işlemi sonucu elde edilen Ga-68 çözeltisine, işaretlenmeye imkan verecek seviyeye getirmek için ön saflaştırma yapabilmelidir.
 - Mülkiyeti yüklenici firmada olmak üzere sözleşme süresince bölümün isteği/ihtiyacı doğrultusunda 50 mCi Ge-68/Ga-68 jeneratörü Nükleer Tıp Kliniğine teslim edecektir.
 - Kullanım ömrü tamamlanan Ge-68/Ga-68 jeneratörü firma tarafından geri teslim alınacaktır.
 - Sentez aşamaları bilgisayar vasıtasıyla kontrol edilebilmelidir.
 - İşaretleme ünitesinin bulunduğu ortamda radyasyon, ısı ve nem düzeyleri kontrol altında olmalı ve monitörize edilmelidir.
 - Radyoizotoplar ile bileşiklerin işaretlenmesinde, elde edilen ürünün kimyasal saflığı %95'ten büyük olmalıdır.
 - Hastaya enjekte edilecek Ga-68 işaretli peptid miktarı optimum görüntüleme ve farmakolojik etki olmaması için Avrupa Nükleer Tıp Derneği kılavuzuna uygun olarak 50 µg altında olacaktır.
 - Sistem yazılımı, yapılan her işlemi otomatik olarak kaydetmeli, yapılan kayıtlar bir rapor halinde yazdırılabilmeli ve yazılımın olmadığı bir başka bilgisayarda açılabilir şekilde (pdf, exe gibi) dışlanmalıdır.
 - Sistemle birlikte verilen yazılım GMP ve FDA'in istediği 21 CFR 11. bölüm kuralları ile uyumlu ve Windows işletim sistemi altında çalışabilmelidir.
- 3.9. Sistemle birlikte temin edilecek HPLC Kalite Kontrol Sistemi aşağıda belirtilen özelliklere sahip olmalıdır
- Sentez işlemi sonrası üretilen radyonüklid bağlı peptidlerin kalite kontrolü için UV ve radyo flow dedektör sistemlerine sahip HPLC cihazı verilmelidir.
 - HPLC sistemi radyofarmasötiklerin geliştirilmesi, üretimi ve kalite kontrolü uygulamalarında kullanılabilir olmalıdır.
 - HPLC sistemi modüler yapıda olmalı bu sayede istenildiğinde farklı uygulamalar için geliştirilebilmelidir.
 - HPLC sisteminde pompa ünitesine bağlı bir degasser ünitesi yer almalıdır, bu sayede hareketli faz içerisinde oluşabilecek hava atılmalıdır.
 - Radioflow dedektör 21 CFR 11 uyumlu olmalı ve istenildiğinde tek başına kullanılabilir olmalıdır.
 - Radioflow dedektörde yarılanma ömrü düzeltilmesi yapılabilmelidir.

3.10. Sistemle birlikte temin edilecek Laminar Air Flow Bench aşağıda belirtilen özelliklere sahip olmalıdır

- Sistemle beraber bir adet Class II Tip A Laminar Air Flow Bench verilecektir.
- Sistem dikey hava akımlı olmalıdır. Hava ızgaralardan emilerek %30'luk kısmı HEPA filtreden dışarı atılıp, %70 kısmı ise tekrar içeri gönderilecek şekilde dizayn edilmiş olmalıdır.
- Cihazda iki adet HEPA filtre kullanılmalı, filtreler 0.3 mikrometre büyüklüğündeki partikülleri %99,99 oranda tutma özelliğine sahip olmalıdır.
- Cihaz üzerinde HEPA filtre ömrünü gösteren bir adet zaman saati bulunmalıdır.
- Cihazda ön sterilizasyon için 1 adet UV floresan bulunmalıdır. UV floresan göz ile temas etmeyecek şekilde dizayn edilmiş olmalıdır.
- Cihazda yer alan çalışma alanının tüm yüzeyleri, yüksek enerjili radyoaktifler ile çalışmaya uygun olacak şekilde en az 50 mm kurşun zırhlamaya sahip olmalıdır.

3.11. Sistemle birlikte temin edilecek ¹⁷⁷Lu aşağıda belirtilen özelliklere sahip olmalıdır

- Lu-177 Klorür çözeltisi üretimi GMP şartları altında yapılmış olacaktır
- Sistem, Lu-177 radyoizotopu içeren çözeltiyi, orijinal stok vialı içinden rahatlıkla çekerek sentezde otomatik olarak kullanabilmelidir.
- Lu-177 Klorür'ün kimyasal formu $LuCl_3$ şeklinde olacaktır.
- Spesifik aktivitesi 10 Ci/ μ g'dan az olmayacaktır.
- Lu-177 Klorür'ün radyokimyasal saflığı en az % 99 olacaktır.
- Radyonüklidlik saflığı, kalibrasyon tarihinde en az % 99 olacaktır.
- Lu-177m safsızlığı, kalibrasyon tarihinde % 0,1'den az olacaktır.

3.12. Sistemle birlikte temin edilecek ¹⁷⁷Lu ve/veya Y-90, DotaPeptid / PSMA Peptid / Lu-177 EDTMP kaset Teknik Özellikleri aşağıda istenilen özelliklere sahip olmalıdır

- Sentez için sistemle beraber kullanılacak olan disposable kasetler sentez sırasında gerekli olan tüm sarf malzemeleri ve ihtiyaç duyulabilecek her türlü kimyasalları içermelidir.
- Kaset, her türlü kontaminasyonun önlenmesi amacıyla tek kullanımlık olmalıdır. Peptid sentezi sırasında kullanılacak tüm sarf malzemeler steril olacaktır.
- Sağlanan kaset, kit ve solüsyonlar tek kullanımlık olmalıdır.
- Her bir kaset Lu-177 sentezi için kullanılan malzeme bildirilecektir.
- Kasetler ve kullanılan reagentler steril edilmiş olmalıdır.
- Kasetler, GMP kurallarına bağlı kalınarak üretilmiş olmalıdır.
- Firmalar üretecekleri Lu 177 için takvimi önceden belirteceklerdir. Belirtilen günde Nükleer Tıp bölümü tarafından aksi istenilmedikçe en geç saat 10.00'da üretim tamamlanacaktır.
- Yapılan her kalite kontrol aşaması ve son ürün kalitesi dokümanla edilebilmeli ve son ürün etiketlenmelidir.
- Kasetler, GMP kurallarına bağlı kalınarak üretilmiş olmalıdır.
- Hastaya enjekte edilecek Lu-177 (veya Y-90) işaretli peptid miktarı optimum görüntüleme ve farmakolojik etki olmaması için Avrupa Nükleer Tıp Derneği kılavuzuna uygun olarak 250 μ g altında olacaktır. Lu-177 EDTMP etiketlenmesinde yeterli ve uygun miktarda EDTMP kimyasalı kullanılmalıdır.
- Bir hasta için Lu-177(DOTATATE/PSMA) işaretli bileşik miktarı son ürünü 100-200 mCi arasında olacak şekilde bölümün isteği doğrultusunda olacak şekilde sentezlenecektir. Aynı gün birden fazla hasta alınabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.
- Lu-177 (veya Y-90) işaretli peptid sentezi sırasında son ürün elde edilememesi veya elde edilen ürünün yukarıda belirtilen şartları karşılamaması durumunda yüklenici firma bu ürünleri yeniden temin etmekle yükümlüdür, sentezlenemeyen radyoaktivite/radyofarmasötik ve kullanılan malzemeler için ücret talep etmeyecektir. Yüklenici firma en geç 12 (oniki) saat içerisinde olaya müdahale etmeli ve bu süreyi takip eden 24 (yirmidört) saatlik süre içerisinde sorunu çözmelidir. Bu haller dışındaki gecikmelerde idari şartnamenin koşulları geçerli olacaktır.
- Kitlerin muhafazası için gerekli şartları sağlayan no frost buzdolabı (veya derin dondurucu) yüklenici firma tarafından verilecektir.

Prof. Dr. Bayram KAYI
Nükleer Tıp Uzmanı
Dip. No: 87257

Hayri Ahmet TOMBAY
Nükleer Tıp Uzmanı
Dip. No: 87257