

مروری بر قوانین مرتبط با رادیوداروها در جهان - شباهت‌ها و تفاوت‌ها

(مقاله مروری)

دکتر رضا دولت‌آبادی بزاز^۱، دکتر داود بیکی^۲، دکتر علی خلیج^۱

۱- گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی تهران

۲- مؤسسه تحقیقات پزشکی هسته‌ای، بیمارستان دکتر شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی تهران

(تاریخ دریافت: ۸۳/۸/۱، تاریخ اصلاح: ۸۳/۱۰/۹، تاریخ پذیرش: ۸۳/۱۲/۱۰)

چکیده

رادیو داروها به ترکیباتی رادیواکتیو اطلاق می‌شوند که از آنها برای تشخیص یا درمان بیماریها استفاده می‌گردد. با توجه به اینکه رادیوداروها ترکیباتی رادیواکتیو می‌باشند و از این رو هم قوانین و مقررات مربوط به مواد رادیواکتیو و هم قوانین مربوط به داروها در مورد آنها نافذ است می‌توان از آنها به عنوان ترکیباتی یاد کرد که قوانین و مقررات دقیق و سختگیرانه‌ای در رابطه با جنبه‌های گوناگون تولید، توزیع و مصرف آنها به منظور حصول اطمینان از کارایی و ایمنی جنبه‌های دارویی و نیز حفاظت پرسنل و بیماران در برابر پرتوهای رادیواکتیو آنها تدوین گردیده است. ایالات متحده آمریکا، انگلستان، اتحادیه اروپا، استرالیا و نیوزیلند از کشورهای پیش قدم در رابطه با تدوین و اجرای قوانین مرتبط با جنبه‌های گوناگون خدمات داروسازی هسته‌ای و رادیو داروها تلقی می‌شوند. سازمان‌های گوناگونی در هر یک از این کشورها مسئولیت نظارت بر تولید، حمل و نقل و کاربرد صحیح رادیو داروها را بر عهده دارند و به منظور ضابطه مند نمودن نحوه فعالیت این سازمانها قوانین متعددی تصویب گردیده است. با بررسی قوانین مصوب در این کشورها هم پوشانی زیادی میان اصول کلی ناظر بر حیطه فعالیت‌های داروسازی هسته‌ای به چشم می‌خورد و اختلافات میان قوانین عمدتاً به دلیل تفاوت جزئی میان استانداردهای حفاظتی، کنترل کیفیت و نحوه مدیریت خدمات در سیستم‌های تولیدی و بهداشتی درمانی این کشورها می‌باشد. مقایسه میان استانداردها و قوانین هر یک از کشورهای پیش قدم در عرصه تدوین قوانین مرتبط با رادیوداروها می‌تواند راهگشای انطباق قوانین فوق با نیازهای بومی کشور و برنامه ریزی اصولی برای تدوین استانداردهای مربوط به واردات، تولید و مصرف رادیو داروها در ایران باشد.

واژه‌های کلیدی: رادیو دارو، قوانین، داروسازی هسته‌ای

نویسنده مسئول: دکتر رضا دولت‌آبادی بزاز- تهران، خ انقلاب، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده داروسازی.

E-mail: dowlataba@sina.tums.ac.ir

مقدمه

رادیو داروها را می‌توان در زمره داروهایی طبقه بندی کرد که بیشترین و سخت ترین مقررات در رابطه با تولید و مصرف آنها وجود دارد زیرا این مواد را باید هم از جنبه دارویی و هم بدلیل ماهیت رادیو اکتیو آنها مورد کنترل قرار داد. در کشورهای مختلف دنیا تولید و استفاده از رادیو داروها تحت نظارت نهادهای مختلفی است ولی رفته رفته هم گرایشی بیشتری در رابطه با ماهیت این نهادها و نوع کنترل های انجام شده بر روی روندهای تولید و مصرف رادیو داروها در حال شکل گیری می باشد.

استفاده از مواد رادیو اکتیو برای مقاصد پزشکی بر روی انسان تا اواخر دهه ۱۹۵۰ میلادی تقریباً فاقد هر گونه قانون و ضابطه خاصی بود. از آن به بعد مقررات متعددی در رابطه با جنبه های مختلف تولید و کاربرد رادیو داروها در انسان به رشته طبع در آمده و اجرا گردیده است. نظر به استفاده روز افزون از رادیوداروها در کشور و عدم وجود قوانین مدون در رابطه با نحوه تولید، توزیع و کاربرد آنها در ایران بررسی قوانین مشابه در کشورهای پیش قدم در تدوین این قوانین به منظور فراهم آوردن شرایط لازم جهت تدوین قوانین بومی مترتب بر استفاده از رادیوداروها در کشور مفید به نظر می رسد. این مقاله مروری در راستای این هدف به نگرارش در آمده است.

۱-۱- سابقه قوانین مرتبط با رادیو داروها در ایالات متحده آمریکا (۱)

تا سال ۱۹۶۳ تمام رادیو داروهایی که بوسیله رآکتور تولید می شدند تحت نظارت کمیسیون انرژی اتمی آمریکا (AEC) قرار داشتند. نظارت AEC بر روی این رادیو داروها تنها در رابطه با جنبه های حفاظت در برابر اشعه این ترکیبات بود و کارآئی این مواد در کاربردهای تشخیصی یا درمانی نه بوسیله AEC و نه بوسیله اداره غذا و داروی ایالات متحده (U.S. Food and Drug Administration (FDA) کنترل نمی شد.

در سال ۱۹۶۳ FDA قوانینی وضع نمود که بر اساس آنها لازم گردید کارآئی کلینیکی تمام رادیو داروها بدلیل طبقه بندی آنها در زیر مجموعه کلی داروها کنترل گردیده و تمام قوانین مرتبط با داروها در

مورد آنها اجرا گردد. اگرچه بر طبق تفاهم نامه ای میان AEC و FDA تمام داروهای جدید با ماهیت رادیو اکتیو که در مرحله تحقیقاتی قرار می گرفتند از شمول این قانون مستثنی گردیدند ولی در ماه جولای سال ۱۹۷۵، این استثناء نیز لغو گردید و از این تاریخ به بعد FDA مسئولیت نظارت بر کارآئی و سلامت کلیه رادیوداروها با عنایت به جنبه های دارویی آنها و کمیسیون نظارت بر کاربردهای هسته ای ایالات متحده (U.S. Nuclear Regulatory Commission (NRC) (سازمانی است که از سال ۱۹۷۴ AEC به آن تغییر نام داده است) مسئولیت حفاظت در برابر اشعه و ایمنی کارکنان، بیماران و کل افراد جامعه را در قبال استفاده از رادیو داروها عهده دار گردیدند. هم اکنون علاوه بر FDA و NRC سه سازمان دیگر نیز در ایالات متحده در رابطه با تولید و مصرف رادیو داروها عهده دار مسئولیت های خاصی می باشند که عبارتند از: بوردهای ایالاتی داروسازی، وزارت راه ایالات متحده (U.S. Department of Transportation (DOT) و اداره حفاظت و سلامت شغلی ایالات متحده (U. S. Occupational Safety and Health Administration (OSHA).

۱-۲- خلاصه ای از تشریح وظایف و مقررات هر یک از نهادهای مرتبط با رادیو داروها در ایالات متحده آمریکا

۱-۲-۱- کمیسیون نظارت بر کاربردهای هسته ای ایالات متحده (۲)

یکی از وظایف NRC نظارت بر خدمات داروسازی هسته ای و بصورت عام پزشکی هسته ای در ایالات متحده آمریکا می باشد. NRC در ۲۰ ایالت از کشور ایالات متحده آمریکا دفاتر نظارتی داشته و با بقیه ایالت ها هم تفاهم نامه هایی به امضاء رسانده است که بر اساس آنها وظیفه نظارتی NRC بر موارد فوق مورد قبول قرار گرفته است (۲). قوانین مصوب NRC در عنوان شماره ۱۰ از کدهای قوانین فدرال Title 10 of the Codes of Federal Regulations (10 CFR) طبقه بندی شده است. مقررات NRC مرتبط با خدمات داروسازی هسته ای در جدول ۱ جمع آوری گردیده است. بیشتر مقرراتی که عناوین آنها در جدول ۱ ذکر گردیده است جنبه های اجرایی بسیار وسیعی

از نشاندار سازی یک لیگاند خاص با یک رادیونوکلید برای مصارف داخل بخش تولید می شود (In house manufacturing). در این موارد اخذ مجوز از FDA در قانون تصریح نگردیده است ولی در صورتی که میزان تولید به منظور تسهیل امور برای استفاده های آتی بالاتر رفته و یا قرار باشد که رادیوداروی فرموله شده به مرکز دیگری فرستاد شود اخذ مجوز از FDA ضروری می باشد. بطور کلی بخش های 21 CFR 361, 211, 210 از سری قوانین مصوب FDA به بحث پیرامون رادیوداروها اختصاص دارد. بخش 21 CFR 211 به بحث در رابطه با روش های تولید بهینه Good Manufacturing Practices (GMP) اختصاص یافته است. البته در قوانین FDA عموماً به صورت خاص در رابطه با جنبه های GMP در تولید رادیوداروها صحبت نمی شود بلکه اصولی کلی در رابطه با تولید داروها ذکر می گردند (۲).

۱-۲-۳- بوردهای ایالتی داروسازی (۲)

در هر یک از ایالات کشور ایالات متحده آمریکا شورایی تحت عنوان برد ایالتی داروسازی مسئولیت

داشته و تنها برای رادیو داروها مورد استفاده قرار نمی گیرد و به همین جهت به منظور سهولت استفاده از موارد مرتبط، دستورالعمل اجرایی تحت عنوان "راهنمای تهیه پروانه عملیاتی داروخانه هسته ای تجاری" و با کد DG-006 تهیه و از ماه مارس سال ۱۹۹۷ در دسترس عموم قرار گرفته است. در این دستورالعمل که رئیس مطالب آن در جدول ۲ گنجانده شده است عمده ترین نکاتی که بر اساس قوانین NRC در خدمات داروسازی هسته ای باید مد نظر قرار بگیرد طبقه بندی گردیده است.

۱-۲-۲- اداره دارو و غذا (۲)

اداره دارو و غذا بر اساس قانونی که در سال ۱۹۳۸ به تصویب رسیده است مسئولیت نظارت و کنترل بر روی کلیه اقلام غذایی، دارویی و آرایشی در ایالات متحده آمریکا را بر عهده دارد. بر این اساس کلیه فرمولاسیون های جدید بر طبق ضوابطی که دقیقاً تشریح گردیده است باید توسط FDA به ثبت برسند و رادیوداروها نیز از این امر مستثنی نیستند. بحث عمده در رابطه با رادیوداروها در مواردی است که بنا به تقاضای یک پزشک هسته ای یک رادیوداروی جدید

جدول ۱- مقررات کمیسیون نظارت بر کاربردهای هسته ای (NRC) مرتبط با خدمات داروسازی هسته‌ای

محل	عنوان
10 CFR part 19	نکات، دستور العمل ها و گزارشات مرتبط با کارگران : بازرسی ها و بررسی ها
10 CFR Part 20	استانداردهای محافظت در برابر اشعه
10 CFR Part 21	نحوه گزارش مشکلات و خطاها
10 CFR Part 30	قوانین مرتبط با نحوه کاربرد مجوزهای محلی برای استفاده از مواد رادیواکتیو
10 CFR Part 32	قوانین مرتبط با نحوه تولید و حمل و نقل مواد رادیواکتیو
10 CFR Part 35	استفاده پزشکی از محصولات هسته ای
10 CFR Part 71	بسته بندی و حمل و نقل مواد رادیواکتیو
10 CFR Part 170	هزینه خدمات، هزینه مواد، صدور مجوزهای واردات و صادرات، مجوزهای چرخه سوخت و سایر خدمات مندرج در قانون انرژی اتمی مصوب سال ۱۹۵۴
10 CFR Part 171	هزینه های سالانه در رابطه با مجوزهای فعالیت رآکتورها، چرخه سوخت، مجوزهای مواد و مجوزها و پروانه های مرتبط با کاربرد و کنترل کیفیت هر گونه ماده ای که باید تحت نظارت NRC قرار داشته باشد.

جدول ۲ - رئوس مطالب دستورالعمل تهیه پروانه عملیاتی داروخانه هسته ای برگرفته از قوانین مرتبط کمیسیون نظارت بر کاربردهای هسته ای (NRC) با خدمات داروسازی هسته ای

۱- تهیه برنامه مدون (As Low As Reasonably Achievable (ALARA) دوز اشعه قابل کاربرد (دسترسی) هر چه کمتر
۲- نحوه آموزش و سوابق کاری داروساز و مامور حفاظت در برابر اشعه واجد پروانه
۳- نحوه آموزش افرادی که باید در محیط های خاص و محافظت شده کار کنند
۴- امکانات و وسایل جامع داروخانه هسته ای
۵- امکانات داروخانه هسته ای برای کار با مواد رادیو اکتیو فرار
۶- وسایل و امکانات و موارد احتیاطی برای کار با مقادیر میلی کوری ید و گزنون رادیو اکتیو
۷- برنامه حفاظت و کنترل پرسنل در برابر اشعه
۸- امکانات و وسایل سنجش رادیواکتیویته محیطی در داروخانه هسته ای
۹- امکانات و وسایل سنجشگر رادیواکتیویته برای مواد مورد استفاده
۱۰- کالیبراسیون و بازرسی وسایل و سنجشگرهای مورد استفاده برای سنجش اکتیویته رادیونوکلئیدهایی که باید تجویز شوند.
۱۱- روش های دریافت بسته های حاوی مواد رادیو اکتیو
۱۲- روش های بازکردن بسته های حاوی مواد رادیو اکتیو
۱۳- دستورالعمل های کلی برای استفاده ایمن از مواد رادیو اکتیو
۱۴- سنجش غلظت Mo-99 در محلول های دوشیده شده از ژنراتورهای Mo-99/Tc-99m
۱۵- تدابیری که باید در موارد اضطراری نظیر نشت مواد رادیو اکتیو، آتش سوزی یا ... اتخاذ شود.
۱۶- تدابیری که باید در رابطه با جمع آوری پسمان های رادیو اکتیو از مصرف کنندگان اتخاذ شود.
۱۷- روش های کنترل و نظارت محیطی برای سنجش رادیو اکتیو در داروخانه های هسته ای
۱۸- عملیاتی که در روند توزیع رادیو داروها باید صورت پذیرد.
۱۹- برچسب زنی مواد رادیو اکتیو منجمله رادیو داروها
۲۰- حفاظ گذاری مواد رادیو اکتیو منجمله رادیو داروها
۲۱- روش های بسته بندی و حمل و نقل داروهای رادیو اکتیو
۲۲- ممیزی مستقل یک داروخانه هسته ای
۲۳- پسمانداری مواد رادیو اکتیو

تدوین قوانین مرتبط با داروسازی را عهده دار می باشند. در حال حاضر در ۷۲٪ از ایالات، قوانین خاص رادیوداروها در بوردهای ایالتی داروسازی به تصویب رسیده است با این وجود جامعیت این قوانین بسته به هر ایالت متفاوت می باشد. در ایالاتی نیز که قوانین خاص رادیوداروها به تصویب نرسیده است خدمات

داروسازی هسته ای تحت مجموعه بزرگتر داروسازی اجتماعی یا داروسازی بیمارستانی یا ... طبقه بندی و بر اساس آن قوانین مورد نظارت قرار می گیرد. در عین حال مجمع ملی بوردهای داروسازی National Association of Boards of Pharmacy (NABP) جزوه ای را تحت عنوان "نمونه مقررات داروخانه

منظور احیاء حیطة اختیارات خود در زمینه ارائه خدمات داروسازی هسته‌ای ملموس می‌باشد (۲). دستورالعمل "راهنمای نسخه پیچی در داروخانه هسته‌ای" که توسط آکادمی مدیریت و ارائه خدمات داروسازی (Academy of Pharmacy Practice and Management (APPM) و انجمن داروسازان آمریکا American Pharmaceutical Association (APhA) تهیه گردیده است (۵) و دستورالعمل "شرایط لازم برای ثبت و حداقل استانداردهای حرفه‌ای برای داروخانه‌های هسته‌ای" که توسط کمیته ثبت خدمات دارویی تهیه گردیده است (۶) منابع ارزشمند دیگری در رابطه با جنبه‌هایی از خدمات داروسازی هسته‌ای محسوب می‌گردند.

۱-۲-۴- وزارت راه (۲)

وزارت راه قوانین و مقررات خاصی را جهت حمل و نقل هر گونه ماده‌ای که می‌تواند بالقوه خطرناک تلقی گردد وضع نموده است که در مواد قانونی 99 CFR Part 171, 171.100, 171.200, 171.300, 171.400, 171.500, 171.600, 173, 173.400, 397.101 طبقه بندی گردیده اند. این مقررات عمدتاً در رابطه با نحوه الصاق برچسب، نوع محافظه، شرایط حمل و نقل مواد از راه‌های زمینی، هوایی و دریایی، مشخصات ابزارهای حمل و نقل، نحوه آموزش و صدور پروانه برای افراد دخیل در حمل و نقل اینگونه مواد و نحوه برخورد با شرایط اضطراری تدوین گردیده اند.

۱-۲-۵- اداره حفاظت و سلامت شغلی (۲)

اداره حفاظت و سلامت شغلی نیز بر جنبه‌هایی از فعالیت داروخانه‌های هسته‌ای نظارت دارد. برای مثال ماده قانونی 29 CFR 1910.1030 در رابطه با احتیاطات لازم در هنگام نشاندار سازی سلول‌های خونی تدوین گردیده است.

۱-۲-۶- منابع مرتبط با خدمات داروسازی

هسته‌ای در آمریکا در شبکه جهانی وب

در جدول ۳ آدرس‌های اینترنتی برخی از مراکز مهم که قوانینی در رابطه با خدمات داروسازی هسته‌ای و رادیوداروها تدوین نموده اند گردآوری شده است.

هسته‌ای/رادیولوژیکی" به انتشار رسانده است که می‌تواند به عنوان راهنمای تدوین قوانین مرتبط با داروسازی هسته‌ای در هر ایالت تلقی گردد. با این وجود باید توجه داشت که هیچگونه مقرراتی که بوردهای ایالتی را ملزم به پیروی از این دستورالعمل ملی کند وجود ندارد. نکات مندرج در این دستورالعمل در مواردی از لحاظ کاربردی از کارایی مناسب برخوردار می‌باشد که به عنوان مکملی برای دستورالعمل "قوانین داروسازی" مصوب همین مجمع بکار رود (۳) و در صورتی که از آن به عنوان یک دستورالعمل مستقل برای مواجهه با مسائل مرتبط با داروسازی هسته‌ای استفاده شود از ارزش آن کاسته می‌شود.

به منظور تدوین یک دستورالعمل جامع که بصورت مستقل در بر گیرنده مسائل مرتبط با جنبه‌های گوناگون خدمات داروسازی هسته‌ای باشد انجمن ملی داروخانه‌های هسته‌ای National Association of Nuclear Pharmacies (NANP) مبادرت به تهیه دستورالعمل جایگزینی تحت عنوان "الگوی مقررات داروخانه هسته‌ای" نموده است که در برگزیده نحوه آموزش داروسازی هسته‌ای، نوع خدماتی که باید در داروخانه هسته‌ای ارائه شود، مشخصات و تعیین فضای مورد نیاز، نحوه طراحی، تجهیزات و حفاظت یک داروخانه هسته‌ای، نسخه پیچی، کنترل کیفیت، برچسب زنی، ثبت گزارشات و بایگانی مدارک، و حمل و نقل رادیوداروها و نکات لازم دیگر می‌باشد (۴). در عین حال رعایت قوانینی همانند آنچه در رابطه با تهیه کلیه فرآورده‌های استریل تزریقی تصویب گردیده است در داروخانه هسته‌ای الزامی می‌باشد. با وجود اینکه در بسیاری از ایالات، قوانین خاص مترتب بر نحوه ارائه خدمات داروسازی هسته‌ای موجود می‌باشد ولی در بسیاری از موارد یا به دلیل کمبود آگاهی کافی حساسیت لازم احساس نشده و یا بوردهای ایالتی از امکانات لازم برای بازرسی موثر نحوه ارائه خدمات داروسازی هسته‌ای برخوردار نیستند. به همین دلیل FDA با دخالت مستقیم و تدوین قوانین صریح و محکم برای مثال در رابطه با رادیوداروهای Position Emission Tomography (PET) بخشی از وظایف بوردهای ایالتی را بر عهده گرفته است و به همین جهت تلاش بیش از پیش بوردهای ایالتی برای ارائه نقشی فعالتر به

جدول ۳- آدرس برفی از مراکز مهم که قوانین مرتبط با داروسازی هسته‌ای و رادیوداروها را در آمریکا تدوین کرده‌اند.

موضوع	آدرس در شبکه جهانی وب
Nuclear Regulatory Commission صفحه اصلی (NRC)	http://www.nrc.gov/
Food and Drug Administration صفحه اصلی (FDA)	http://www.fda.gov/
FDA بانک اطلاعاتی واجد قابلیت جستجوی	http://www.fda.gov/veritysearch.html
Federal Register صفحه اصلی ثبت فدرال	http://www.access.gpo.gov/su_docs/accs/accs140.html
Occupational Safety and Health Administration (OSHA) صفحه اصلی	http://www.osha.gov/
Department of Transportation صفحه اصلی (DOT)	http://www.dot.gov
Codes of Federal Regulations دفتر دولتی چاپ (CFR)	http://www.access.gpo.gov/nara/cfr/index.html
(PET GMP) Positron Emission Tomography Good Manufacturing Practices	http://www.fda.gov/cder/guidance/index.html
Nuclear pharmacy compounding guidelines	http://www.aphanet.org/nuclear_compounding.pdf
Model nuclear pharmacy regulations	http://nuclear_pharmacy.uams.edu/modelregs.PDF
Nuclear pharmacy practice guidelines	http://nuclear_pharmacy.uams.edu/guideline.html
Registration requirements and minimal professional standard for nuclear pharmacies	http://www.state.ma.us/reg/boards/ph/cmr/24713.html
Model state pharmacy Act and model Rules of the National Association of Boards of Pharmacy	http://www.nabp.net/ftpfiles/task_force_reports/2002_2003_reports/MAPPC.PDF
Nuclear pharmacy practice guidelines Purdue University School of Pharmacy division of nuclear pharmacy	http://nuclear_pharmacy.purdue.edu/guidelines.php
Nuclear pharmacy guidelines University of New Mexico College of Pharmacy	http://hsc.num.edu/pharmacy/Graduate_Programs/Radio_pharmacy/Nuclear_20_Practice_20_Guidelines.pdf

۲-۱- سابقه قوانین مرتبط با رادیو داروها در انگلستان (۷)

قوانین مرتبط با رادیو داروها در انگلستان برگرفته از ۴ منبع اصلی می‌باشند.

۱- قوانین مرتبط با داروها مصوب سال ۱۹۶۸
 ۲- قوانین مرتبط با داروهای مورد استفاده برای انسان (صدور مجوز برای ورود به بازار) مصوب سال ۱۹۹۴

فرآورده در آن تولید می‌شود، دوز توصیه شده فرآورده و شرایطی که دارو باید در طی مدت باقیمانده از تاریخ انقضاء نگهداری شود قید می‌گردد. در عین حال موارد دیگری نظیر برچسب‌ها و بروشور فرآورده مورد بررسی قرار می‌گیرند. برای هر فرآورده‌ای که صدور پروانه ورود به بازار برای آن بلامانع تشخیص داده می‌شود یک شماره مجوز ورود به بازار (در بریتانیا PL) اختصاص می‌یابد که باید بر روی برچسب فرآورده قید گردد. معمولاً این مجوزها برای یک فرآورده برای یک دوره ۵ ساله صادر می‌گردد و مرجع تولید کننده باید قبل از انقضاء این تاریخ نسبت به تجدید پروانه اقدام نماید.

۲-۱-۲-۲- پروانه حقوق یک فرآورده Product Licenses of Right (PLR)

از تاریخ ابداع روش صدور پروانه در انگلستان در سال ۱۹۷۱ تمام فرآورده‌ها مکلف به اخذ پروانه گردیدند (۱۰) ولی برای فرآورده‌هایی که از قبل در بازار موجود بودند کمیته‌ای مسئول بررسی کیفیت و کارایی فرآورده گردید که به کمیته بررسی "پروانه حقوق فرآورده" معروف گردید. متعاقباً کمیته‌ای از مسئولین دارویی اتحادیه اروپا مسئولیت کمیته فوق را برعهده گرفتند و بررسی کلیه فرآورده‌ها تا پایان سال ۱۹۹۰ به پایان رسید. در حال حاضر و با اجرایی شدن دستورالعمل شماره EEC 89/343 اتحادیه اروپایی بررسی بر روی رادیوداروهایی که هم‌اکنون در بازار وجود دارند ضروری به نظر می‌رسد.

۲-۱-۲-۲- پروانه‌های آزمایشات کلینیکی و معافیت‌های مربوط به آن

آزمایشات کلینیکی به منظور اثبات کارایی و تاثیرات مفید و اطمینان از عدم وجود عوارض غیر منتظره در مورد تمام فرآورده‌های جدید الزامی می‌باشد و برای هر فرآورده یک مجوز کارآزمایی بالینی Clinical Trial Certificate (CTC) یا Clinical Trial یا Exemption (CTX) صادر می‌گردد.

۲-۱-۲-۲- معافیت‌های معروف به "پزشکان و دندانپزشکان" (۱۱)

این معافیت در رابطه به نحوه انجام آزمایشات کارآزمایی بالینی توسط محققین صادر گردیده است.

۳- قوانین مرتبط با حفاظت و سلامت شغلی مصوب سال ۱۹۷۴.

۴- قوانین مرتبط با مواد رادیو اکتیو مصوب سال ۱۹۹۳.

در قوانین مرتبط با داروها و مصرف آنها در انسان کلیه جنبه‌های تولید، عرضه، فروش و موارد مرتبط دیگر با داروها از طریق صدور مجوز و پروانه کنترل می‌شود و در این رابطه رادیوداروها نیز یکی از زیر مجموعه‌های مجموعه کلی داروها تلقی می‌گردند.

قوانین مرتبط با حفاظت شغلی در رابطه با جنبه‌های حفاظت در برابر اشعه و عدم بروز اثرات نامطلوب شغلی بر روی کارکنان مراکز پزشکی هسته‌ای و داروخانه‌های هسته‌ای کاربرد دارند.

در قوانین مرتبط با مواد رادیو اکتیو انگلستان به جنبه‌هایی نظیر انبارداری و پسمانداری ضایعات رادیو اکتیو و جنبه‌های دیگر رادیو داروها با نگرش به این مواد به عنوان مواد رادیو اکتیو پرداخته می‌شود.

در گذشته استفاده از رادیو داروها در انگلستان از شمول دو مورد از قوانین جاری در مورد داروها معاف بودند که این معافیت‌ها از سال ۱۹۹۱ لغو گردید. مورد اول معافیت معروف به "ایمنی تاج" (Crown Immunity) بود که به بیمارستان‌های وابسته به سیستم خدمات سلامت ملی National Health Service (NHS) اجازه می‌داد تا از شمول بخشی از مواد قانون مربوط به داروها معاف باشند و مورد دوم معافیت شمول قوانین اتحادیه اروپایی در رابطه با رادیو داروها بود.

۲-۲- قوانین مربوط به رادیوداروها در انگلستان (۷)

۲-۲-۱- مقررات مترتب به قانون داروها مصوب ۱۹۶۸ و قانون مربوط به استفاده از رادیوداروها در انسان (مجوزهای ورود به بازار) مصوب ۱۹۹۴ (۸-۹)

۲-۲-۱- پروانه ورود به بازار (پروانه ساخت سابق)

بر اساس این قانون، هر فرآورده دارویی قبل از ورود به بازار باید پروانه خاصی را که مؤید کیفیت، سلامت و مؤثر بودن آن فرآورده باشد اخذ نماید. هنگام صدور پروانه ملاحظاتی که باید برای ارتقاء کیفیت فرآورده در نظر گرفته شود، نام محلی که

۲-۲-۱-۵- معافیت‌های مربوط به تجویز دارو به بیماران خاص (۱۲)

۲-۲-۱-۶- قوانین مربوط به پروانه تولید، فروش و واردات : این قوانین هر فردی را که در انگلستان مبادرت به تولید، واردات یا توزیع فرآورده‌های دارویی می‌نماید ملزم به اخذ پروانه‌های مربوطه می‌نماید (۱۳).

باتوجه به اصول GMP، نحوه مناسب توزیع فرآورده‌ها (Good Distribution Practice (GDP) و موقعیت جغرافیایی مکانی که از آن نقطه دارو به انگلستان وارد می‌شود کنترل‌ها و ملاحظات متعددی در هنگام صدور پروانه و پس از آن در نظر گرفته می‌شود.

۲-۲-۱-۷- تعریف فرد ذیصلاح

در این قانون که بندهای ۲۳ و ۲۴ ماده قانونی EEC 75/319 نیز در آن لحاظ گردیده است به تشریح مشخصات فرد ذیصلاح که به عنوان دارنده پروانه تولید، واردات و یا تهیه و مصرف دارو معرفی می‌گردد پرداخته می‌شود.

۲-۲-۱-۸- تولید بر اساس سیستم خدمات ملی بهداشتی (NHS)

بر اساس قانون داروها مصوب سال ۱۹۶۸ رادیوداروها در طبقه بندی داروها قرار می‌گیرند. تهیه رادیودارو در بیمارستان یا مرکز پزشکی هسته‌ای یک عملیات تولیدی محسوب گردیده و بدین ترتیب از نظر قانونی تنها از دو روش ذیل مجاز تلقی می‌گردد (۱۴) :

۱. در شیوه اول تهیه رادیودارو بر اساس ضوابط صدور پروانه تولید که از سوی اداره کنترل داروها یا وزارت بهداشتی صادر می‌گردد صورت گرفته و از این رو نام مدیر تولید، مسئول کنترل کیفیت و نحوه انطباق با سیستم مدیریت کیفیت و استفاده از روش‌های عملیاتی تولید بهینه (GMP) باید مشخص باشد.

۲. عملیات تولید توسط یا تحت نظارت یک داروساز و با استفاده از معافیت موضوع ماده ۱۰ قانون داروها انجام می‌شود. لزوم نظارت بخش داروخانه هسته‌ای بر روند تهیه

رادیوداروهای مورد استفاده در مراکز پزشکی هسته‌ای در موارد قانونی زیر نیز تصریح گردیده است :

۱. قوانین مرتبط با تشعشعات یونیزان (تابش گیری پزشکی) مصوب سال ۲۰۰۰
۲. قوانین مرتبط با داروها (تجویز مواد رادیواکتیو) مصوب سال ۱۹۷۸
۳. اصلاحیه قوانین مرتبط با داروها (تجویز مواد رادیواکتیو) مصوب سال ۱۹۹۵
۴. دستورالعمل تجویز کلینیکی رادیوداروها و استفاده از چشمه‌های در بسته رادیواکتیو
۵. مقررات مرتبط با تولید و توزیع رادیوداروها مصوب سال ۱۹۹۷
۶. قوانین مرتبط با کنترل کیفیت فرآورده‌های آسپتیک
۷. قوانین مرتبط با دستگاه‌های ایزولاتور مورد استفاده در خدمات داروسازی

۲-۲-۱-۹- تجویز مواد رادیواکتیو

ماده ۶۰ قانون داروها به وزرای بهداشتی، این اختیار را می‌دهد که برای کار و یا تجویز دسته خاصی از فرآورده‌ها که فرآیند کار با آنها نیازمند دارا بودن اطلاعات تخصصی می‌باشد پروانه‌های جداگانه‌ای صادر نمایند. برای مثال می‌توان به قوانین مصوب سال ۱۹۷۸ و اصلاحیه آن (سال ۱۹۹۵) در رابطه با نحوه تجویز مواد رادیواکتیو اشاره کرد (۱۶-۱۵).

۲-۲-۲- قوانین مربوط به سلامت و حفاظت شغلی مصوب سال ۱۹۷۴ (۷)

در این قانون مواد مختلفی بصورت کلی در رابطه با جنبه‌های گوناگون کار و حفاظت شغلی وجود دارد و بخشی از این مواد به جنبه‌های مرتبط با داروسازی هسته‌ای و پرسنل شاغل در تخصص‌های وابسته به آن می‌پردازد. عناوین سرفصل‌های قانون فوق به شرح ذیل است :

- ۱- قوانین مربوط به وظایف کارفرما نسبت به کارگران
- ۲- قوانین مربوط به وظایف کارفرما نسبت به افراد جامعه
- ۳- قوانین مربوط به تولید کنندگان
- ۴- قوانین مربوط به وظایف مستخدمین در هنگام کار

تولید، GMP، ورود به بازار، مصرف و مجوزها و پروانه های لازم در رابطه با داروها تدوین گردیده است. تا سال ۱۹۸۹ رادیو داروها از شمول بخشی از این مصوبات مستثنی بودند ولی از آن به بعد بر اساس ماده EEC 89/343 مقرر گردید تا از ابتدای سال ۱۹۹۲ کلیه رادیو داروها نیز مشمول قوانین و مقررات جاری در مورد سایر داروها قرار بگیرند و بدین ترتیب ۷۰ قلم محصول در هریک از ۱۱ کشور عضو اتحادیه در آن سال مشمول ثبت و گرفتن مجوز گردیدند و از سال ۱۹۹۵ بر اساس ماده EEC 93/39 یک سیستم مرکزی برای اعطاء مجوز و پروانه برای کلیه داروها در نظر گرفته شد.

۴- سابقه قوانین مرتبط با رادیو داروها در استرالیا و نیوزیلند (۱۹)

نظر به اهمیت جنبه های گوناگون مرتبط با تولید و مصرف رادیو داروها در قاره استرالیا گروه داروسازی هسته ای انجمن پزشکی هسته ای استرالیا و نیوزیلند با همکاری سازمان حفاظت در برابر اشعه و ایمنی هسته ای استرالیا و کمیته تخصصی داروسازی هسته ای انجمن داروسازان بیمارستانی استرالیا نسبت به تدوین دستورالعمل اجرایی داروسازی هسته ای استرالیا و نیوزیلند اقدام کرده اند که آخرین نسخه این دستورالعمل در سال ۲۰۰۱ انتشار یافته است. در تهیه این دستورالعمل از قوانین کشورهای پیش قدم در تهیه قوانین رادیو داروها نیز بهره گیری شده است. تهیه کنندگان این دستورالعمل بدون آنکه ادعا کرده باشند که دستورالعملی جامع در رابطه با تمام نکات مربوط به رادیو داروها و خدمات داروسازی هسته ای تهیه کرده اند نکات عملی بسیار مفیدی را که می تواند مبنای مناسبی برای تهیه دستورالعمل های مشابه برای دیگر کشورها باشد را در دستورالعمل خود در نظر گرفته اند.

۵- مقایسه ای میان قوانین مرتبط با برخی از جنبه های مهم خدمات داروسازی هسته ای در کشورهای مختلف

۵-۱- داروخانه هسته ای و پروانه مربوط به آن: در قوانین آمریکا، انگلستان، اتحادیه اروپا، استرالیا و نیوزیلند به صراحت در رابطه با تعریف، مشخصات و افراد ذیصلاح برای کار در داروخانه هسته ای بحث

۵- نحوه تشکیل کمیسیون های حفاظت و سلامت شغلی و انتخاب ماموران حفاظت شغلی

۲-۲-۳- قانون مربوط به تشعشعات یونیزان (۱۷)

فصولی از قانون فوق در ارتباط با جنبه های حفاظت شغلی در هنگام کار با رادیوداروها می باشد که سرفصل های آن در ذیل قابل ملاحظه است.

۱. مقدمه و اصول کلی
۲. محدودیت دوز
۳. قوانین کار با تشعشعات یونیزان
۴. دوزیمتری
۵. اقدامات لازم در هنگام مواجهه و کار با مواد رادیواکتیو
۶. سنجشگری
۷. نظارت و اقدامات لازم در صورت بروز هر گونه مشکل در هنگام کار با مواد رادیواکتیو
۸. اقدامات حفاظتی در رابطه با مواد رادیواکتیو و دستگاهها
۹. متفرقه

۳- سابقه قوانین مرتبط با رادیو داروها در کشورهای عضو اتحادیه اروپا (۱۸)

بر اساس قوانین اتحادیه اروپا تبعیت از قوانین و استانداردهای این اتحادیه و انطباق کلیه فعالیت های دارویی کشور های تابع با فارماکوپه اروپا European Pharmacopoeia الزامی می باشد. کمیته شماره ۱۴ از کمیته های تدوین کننده این فارماکوپه مسئولیت تهیه مونوگراف های مربوط به رادیو داروها را بر عهده دارد و اخیراً "یک زیر کمیته از این کمیته مشغول تهیه مشخصات و استانداردهای مربوط به رادیو داروهای ناشر پوزیترون شده است. هدف از تهیه این مونوگراف ها هماهنگی هر چه بیشتر در روند تولید و بخصوص نشاندار سازی و کنترل کیفیت رادیو داروها در داروخانه های هسته ای و مراکز پزشکی هسته ای در نقاط مختلف اتحادیه اروپا با هدف دراز مدت ارتقاء کیفیت کاربرد رادیو داروها و استاندارد کردن نگاره های تهیه شده در مراکز مختلف پزشکی هسته ای کشورهای عضو اتحادیه می باشد. مواد EEC 98/431, 89/341, 87/21, 83/570, 75/319, 65/65 مصوب اتحادیه اروپا در رابطه با جنبه های گوناگون

۴-۵- کنترل کیفیت رادیوداروها:

مواردی نظیر لزوم کنترل میزان Mo-99 در محلول های دوشیده شده از ژنراتور Mo-99/Tc-99m تقریباً در قوانین تمام کشورها موجود می باشد، با این وجود ممکن است روشهای پیشنهادی برای انجام این کنترل متفاوت باشد. در سایر موارد نیز قوانین کنترل کیفیت رادیوداروها در اصول کلی شباهت زیادی با یکدیگر دارند (۱۹ و ۱۷-۱۴ و ۳-۶).

۵-۵- تجویز ناصحیح و نحوه گزارش این موارد و عوارض جانبی رادیوداروها:

نظیر موارد قبل در این مورد نیز تشابهات زیادی میان قوانین ایالات متحده آمریکا، انگلستان، استرالیا و نیوزیلند وجود دارد که بدلیل اهمیت خاص در این رابطه بیشتر بحث می گردد.

براساس مندرجات 10CFR 35.2 قوانین ایالات متحده آمریکا عمده ترین مواردی که در رابطه با تجویز ناصحیح رادیو داروها باید به آنها توجه شده و گزارش گردد عبارتند از :

۱. بیش از $30 \mu\text{Ci}$ ($1/11$ مگابکرل) $I\text{-NaI}$ ¹³¹
۲. هنگامی که باید مقادیری بیش از $30 \mu\text{Ci}$ ($1/11$ مگابکرل) $I\text{-NaI}$ ¹³¹ یا $I\text{-NaI}$ ¹²⁵ یا یک رادیوداروی درمانی برای فردی به غیر از فردی که دارو برای او تجویز شده است بصورت اشتباه مورد استفاده قرار گرفته یا به عنوان یک رادیو داروی اشتباه به بیمار تجویز شود.
۳. هنگامی که در هر یک از موارد فوق دوز تحمیل شده به بیمار از حد 5 rem (0.05 Sv) معادل دوز موثر یا 50 rem (0.5 Sv) دوز معادل به هر یک از ارگان های بیمار تجاوز نماید.

در صورتی که هر یک از موارد فوق مشاهده شود مسئول فنی که پروانه بنام او صادر گردیده است موظف است مراتب را حداکثر در طی ۲۴ ساعت به مراکز عملیاتی NRC در آمریکا اطلاع داده و گزارش کتبی واقعه را که شامل اطلاعاتی نظیر نام مسئول فنی صاحب پروانه، نام پزشک ارجاع دهنده، گزارش حادثه، اقدامات اتخاذ شده برای جلوگیری از وقوع

گردیده است و ویژگی های فردی که پروانه مسئولیت فنی در داروخانه هسته ای بنام او صادر می گردد از نظر تحصیلات، سوابق و دوره های تخصصی که باید طی کرده باشد تصریح گردیده است. در دستورالعمل تهیه شده توسط کارشناسان استرالیایی و نیوزیلندی جزئیات متعددی در رابطه با نحوه طراحی یک داروخانه هسته ای و مشخصات هر یک از بخش های این داروخانه به انضمام دستگاههایی که باید برای کار در این داروخانه موجود باشد ذکر گردیده است. در دستورالعمل های تهیه شده توسط بوردهای داروسازی برخی از ایالت کشور ایالات متحده آمریکا نظیر ایالت دلاور (Delaware) نیز نحوه صدور پروانه، مشخصات مسئول فنی و حداقل وسایل مورد نیاز برای کار در داروخانه هسته ای شرح داده شده است. شباهت زیادی میان قوانین فوق در تمام نقاط دنیا وجود دارد (۲۳-۱۹ و ۱۴ و ۳-۶).

۲-۵- فضای تولید رادیوداروهای تزریقی:

تقریباً در کلیه قوانین قابل دسترسی تصریح گردیده است که در تهیه کلیه رادیوداروهای تزریقی موارد و احتیاطات لازم در هنگام تولید فرآوردهای تزریقی باید رعایت شود. در قوانین اکثر کشورها اختصاص یافتن اتاق جداگانه ای با ویژگی های مشخص برای این منظور تصریح گردیده است. بسته به قوانین هر کشور مشخصات این اتاق از نظر درجه بندی هوای ورودی و نیز دستگاههایی نظیر Laminar air flow و Isolator که تهیه و ساخت رادیوداروها باید با استفاده از آنها انجام شود متفاوت است ولی این تفاوت تنها در جزئیات تکنیکی بوده و در اصل پروتکل های مشابهی در قوانین تمام کشورها مشاهده می شود برای مثال در قوانین کشورهای استرالیا و نیوزیلند به جزئیات دستگاههای Laminar air flow و Isolator مورد استفاده در خدمات مختلف داروسازی هسته‌ای اشاره گردیده است (۲۴-۱۹ و ۱۷-۱۴ و ۳-۶).

۳-۵- ثبت مدارک و برچسب زنی:

در این رابطه نیز شباهت زیادی در میان قوانین تمام کشورهای فوق قابل مشاهده می باشد و قوانین تنها از نظر ذکر جزئیات در برخی موارد (قوانین برخی از ایالات کشور ایالات متحده) با قوانین سایر کشورها متفاوت است (۲۴-۱۹ و ۱۷-۱۴ و ۳-۶).

داده می شود تا در بانک ملی گزارشات اثرات سوء داروها ثبت گردد. آنالیز نهایی این گزارشات می تواند منبع با ارزشی در رابطه با ارزیابی و کاهش اثرات سوء داروها محسوب شود (۲۶). شبیه همین سیستم در اکثر کشورهای اروپایی نیز اعمال می گردد و در صورتی که هر گونه مشکلی در رابطه با کیفیت رادیو دارو دیده شود باید گزارش کتبی به مراجع ذیصلاح ارسال گردد.

در فصل ۱۴ دستورالعمل اجرایی داروسازی هسته ای مصوب انجمن پزشکی هسته ای استرالیا نیز تصریح گردیده است که هر گونه نتیجه غیر عادی متعاقب تجویز یک رادیو دارو و یا هرگونه اشکال در کیفیت رادیودارو باید با ذکر جزئیات روش تهیه رادیودارو، شماره Batch و مشخصات رادیو دارو و مشخصات بیمار و سایر اطلاعات مورد لزوم به این انجمن گزارش گردد (۱۹). در ایالات متحده آمریکا نیز اینگونه موارد باید نه تنها به تولید کننده رادیودارو بلکه به اداره دارو غذا FDA گزارش گردد.

۶- نتیجه گیری

رادیوداروها دسته ای از مواد مورد استفاده در پزشکی هسته ای می باشند که هم در طبقه بندی داروها و هم در دسته بندی مواد رادیواکتیو قرار می گیرند و از این رو قوانین و مقررات ناظر بر هر یک از این مواد در رابطه با آنها لازم الاجرا می باشد. با وجودی که در گذشته ای نه چندان دور تولید، توزیع و مصرف رادیوداروها تابع مقررات مدونی نبوده است ولی اکنون در اکثر کشورهای پیشرفته نظیر ایالات متحده آمریکا، انگلستان، اتحادیه اروپا، استرالیا و نیوزیلند قوانین خاص این دسته از مواد با همکاری انجمن ها و مراکز گوناگون حرفه ای و تخصصی و فدرال تدوین شده و اجرای آنها سبب ارتقاء سطح خدمات پزشکی هسته ای گردیده است. با توجه به شباهت های زیادی که در میان اصول قوانین مصوب در کشورهای مذکور مشاهده می گردد و با عنایت به وجود خلاء قانونی در رابطه با این دسته از فرآورده های دارویی به نظر می رسد بتوان با استفاده از تجارب قانون گذاری در کشورهای پیشرفته و انطباق آن با شرایط و مقتضیات قانونی کشور نسبت به نگارش قوانین مرتبط با واردات، تولید، توزیع و مصرف رادیوداروها در ایران اقدام نمود. با عنایت به توجهی

مجدد حادثه و اینکه بیمار یا خانواده او از این امر مطلع گردیده اند یا خیر حداکثر در طی ۱۵ روز به این مراکز ارسال نماید.

در موارد زیر با وجودی که نیاز به ارسال گزارش به NRC نیست ولی موارد باید ثبت و تا ۳ سال در بایگانی مرکز نگهداری شوند :

۱. تجویز یک رادیو دارو بدون نسخه مکتوب در مواردی که بر اساس قانون تجویز رادیودارو مستلزم دریافت یک نسخه مکتوب می باشد.
۲. تجویز مقادیر بیش از $30 \mu\text{Ci}$ ($1/11$ مگابکرل) ($^{131}\text{I NaI}$ یا $^{125}\text{I NaI}$) یا یک رادیوداروی درمانی به بیمار هنگامی که دوز تجویز شده بیش از ۱۰٪ با دوزی که برای بیمار در نظر گرفته شده است اختلاف داشته یا این اختلاف بیش از $15 \mu\text{Ci}$ ($0/55$ مگابکرل) باشد (۱).

علاوه بر موارد فوق بر اساس مصوبات کالج رادیولوژی آمریکا که از تاریخ اول ژانویه ۲۰۰۲ لازم الاجرا می باشد هر گونه اشتباه در تجویز رادیو داروها از قبیل استفاده از هر گونه رادیو دارو برای فرد دیگری غیر از بیمار مورد نظر، تجویز رادیو داروهای اشتباه به بیمار و یا تجویز یک رادیو دارو در مقادیر اشتباه و یا از طریق اشتباه به بیماران باید به سازمان های مربوطه گزارش داده شود (۲۵).

در ماده ۸۳۵ دستورالعمل اجرایی داروسازی هسته ای مصوب انجمن پزشکی هسته ای استرالیا و نیوزیلند تصریح گردیده است که کلیه اقدامات لازم باید جهت حصول اطمینان از تجویز دوز صحیح از رادیوداروی صحیح از طریق صحیح به بیمار صحیح صورت گرفته و براساس ماده ۱۴۰۳ همین دستورالعمل تجویز هر گونه ترکیب فاقد پروانه یا تجویز دوز اشتباه یا هر گونه اشتباه دیگر باید به مراجع معتبر گزارش گردد.

در رابطه با گزارش اثرات سوء رادیو داروها در کشورهای مختلف به روش های گوناگونی عمل می شود که در اصل تمام آنها واجد نکات اصلی مشترکی می باشند. در انگلستان هر گونه اثر سوء ناشی از مصرف رادیو داروها از طریق مجامع تخصصی نظیر انجمن پزشکی هسته ای بریتانیا، کالج سلطنتی رادیولوژیست های بریتانیا، گروه داروسازی هسته ای انجمن پزشکی هسته ای بریتانیا، انستیتو فیزیک و مهندسی پزشکی بریتانیا و یا انستیتو رادیولوژی بریتانیا به مجامع ذیصلاح در وزارت بهداشت انگلستان ارجاع

تشکر و قدردانی

نویسندگان لازم می‌دانند تا از مرکز ملی تحقیقات علوم پزشکی کشور که بر اساس قرارداد شماره ۱۷۶۲ ت/م م مورخ ۱۳۸۲/۵/۲۱ از طرح تحقیقاتی "تدوین استانداردهای واردات، تولید و مصرف رادیوداروها در ایران" حمایت به عمل آورده است تقدیر و تشکر نمایند.

که وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی به تدوین قوانین مرتبط با دسته‌های گوناگون دارویی نظیر گیاهان دارویی و فرآورده‌های بیوتکنولوژیک داشته است به نظر می‌رسد بتوان با بهره‌گیری از تجارب تمام صاحب نظران سلسله قوانین جامع در رابطه با رادیوداروها تدوین و به ارتقاء سیستم خدمات پزشکی هسته‌ای کشور کمک نمود.

منابع

- Saha GB. Fundamentals of Nuclear Pharmacy. New York, Springer 1998; 201-229.
- Hladik WB, Norenberg JP. Regulations Pertinent to the practice of Radiopharmacy in the United States, In: Sampson CB ed. Textbook of Radiopharmacy Theory and Practice. Amsterdam, Gordon and Breach Science Publishers 1999; 263-270.
- Model State Pharmacy Act and Model Rules of the National Association of Boards of Pharmacy, Park Ridge IL 60068 Fall 2001.
- National Association of Nuclear Pharmacies. Model Nuclear Pharmacy Regulations.
- Academy of Pharmacy Practice and Management and American Pharmaceutical Association. Nuclear Pharmacy Compounding Guidelines Sep 2001.
- The Board of Registration in Pharmacy CMR 247-1300 M.G.L.112, 24, 39B and 24R: Registration requirements and minimal professional standards for nuclear pharmacies.
- Gill JR, Sinclair Jenkins BM. Regulatory requirements for the dispensing and supply of radiopharmaceuticals in the United Kingdom, In: Sampson CB ed. Textbook of Radiopharmacy Theory and Practice. Amsterdam, Gordon and Breach Science Publishers 1999; 245-258.
- The Medicines Act 1968. London: HMSO, 1968.
- The Medicines for human use (Marketing Authorizations Etc.) Regulation 1994, SI 1994/3144.
- The Medicines (Standards provisions for licenses and certificates) Regulations 1971, SI 1971/1972.
- A Guide to Provision Affecting Doctors and Dentists (MAL 30) 1985. London: DoH.
- The Supply of Unlicensed Relevant Medicinal Products for Individual Patients (MAL 14) (in revision). London: DoH.
- licenses (MAL 5). 1990. London: DoH.
- Joint Working Group of the British Institute of Radiology, The British Nuclear Medicine Society and the UK Radiopharmacy Group. Guidelines for the provision of radiopharmacy support to nuclear medicine. Nucl Med Commun 2003; (24): 429-433.
- The Medicines (Administration of Radioactive Substances) Regulations 1978. (SI 1978 No. 1006). London: HMSO, 1978.
- The Medicine (Administration of Radioactive Substances) Amendment Regulations 1995. (SI 1995 No. 2147). London: HMSO, 1995.
- The Ionising Radiation Regulations 1985- SI 1985/1333. London: The stationary office.
- Cox PH. European legislation and its effect on the production of radiopharmaceuticals, In: Sampson CB ed. Textbook of

- Radiopharmacy Theory and Practice. Amsterdam, Gordon and Breach Science Publishers 1999; 259-261.
19. Australian and New Zealand Society of Nuclear Medicine Radiopharmacy SIG. Guidelines for good radiopharmacy practice Sep 2001.
20. European Association of Nuclear Medicine. Draft Guidelines for Radiopharmacy. Eur J Nucl Med Mol Imag 2003; 30: BP63-BP 72.
21. Mather SJ. Innovation in Radiopharmacy: progress and constraints? Eur J Nucl Med 2001; 28(4): 405-407.
22. Shaw SM and Ice RD. Nuclear Pharmacy, Part I: Emergence of the especially of nuclear pharmacy. J Nucl Med Tech 2000; 28 (1): 8-11.
23. Ponto JA and Hung JC. Nuclear Pharmacy, Part II: Nuclear Pharmacy practice today J Nucl Med Tech 2000; 28 (2): 76-81.
24. Report of joint working party: The UK radiopharmacy group and the NHS pharmaceutical quality control committee. Quality assurance of Radiopharmaceuticals. Nucl Med Common 2001; 22: 909-916.
25. Guiberteau M, Bagby RJ. ACR standards for diagnostic procedures using Radiopharmaceuticals 2001.
26. Keeling DH Adverse reactions and untoward events associated with the use of radiopharmaceuticals, In: Sampson CB ed. Textbook of Radiopharmacy Theory and Practice. Amsterdam, Gordon and Breach Science Publishers 1999; 431-446.