

ОКП 94 5230

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель директора

ФГБУ «РНЦРХТ»

Минздрава России



/Л.А. Тютин/

2012 г.

РУКОВОДСТВО ПО ЭКСПЛУАТАЦИИ

«Генератор рубидия-82» ГР-01 (ГР-02)

Э.045.5120-540 РЭ (Э.045.5120-541 РЭ)

2012 г.

Содержание

№ п/п	Наименование раздела	стр. №
1	Техническое описание	3
2	Инструкция по эксплуатации	6
3	Правила приемки генератора	6
4	Подготовка к работе	7
5	Порядок работы	12
6	Правила хранения	15
7	Меры предосторожности	15
8	Приложения: № 1 - Перечень документов, на которые даны ссылки в настоящем Руководстве № 2 - Методика определения выхода целевого радионуклида рубидия-82 при элюировании генератора	17 18

1. Техническое описание

1.1. Назначение

Настоящее руководство распространяется на «Генератор рубидия-82», выпускаемый в двух модификациях ГР-01 и ГР-02 по ТУ 9452-025-05627150-2012 (в дальнейшем – «генератор»), предназначенный для многократного получения радиофармпрепарата «Рубидия хлорид, ^{82}Rb из генератора» раствора для внутривенного введения (в дальнейшем РФП). Указанный РФП используется в качестве радиодиагностического лекарственного средства при диагностике заболеваний сердечно-сосудистой системы и онкологических заболеваний методом позитронно-эмиссионной томографии.

Генератор поставляется по заказ - заявкам, согласованным с органами Роспотребнадзора и используется в специализированных отделениях позитронно-эмиссионной томографии клинических учреждений квалифицированным медицинским персоналом, прошедшим специальную подготовку. Генератор реализации через аптечную сеть не подлежит.

1.2. Устройство генератора

Принцип работы генератора основан на использовании свойств генераторной пары радионуклидов, которая представляет собой «материнский» радионуклид ^{82}Sr претерпевающий радиоактивный распад с образованием «дочернего» радионуклида ^{82}Rb . Период полураспада ^{82}Sr - 25,5 суток, основные линии гамма излучения - 13,4 кэВ (49 %) 15,0 кэВ и (32 %). Период полураспада ^{82}Rb - 1,25 мин., основные линии гамма излучения - 511,0 кэВ (192 %) и 776,5 кэВ (13,6 %).

Генератор рубидия-82 представляет собой конструкцию из нержавеющей стали, основным элементом которой является генераторная колонка, расположенная внутри защитного контейнера. В генераторной колонке объемом около 2 мл находится «материнский» радионуклид стронций-82, адсорбированный на носителе.

При элюировании генератора раствором «Натрия хлорида, раствором для инфузий 0,9 %» (РУ ЛС-001564 «В/Braun») «материнский радионуклид» – стронций-82 задерживается генераторной колонкой, а целевой радионуклид – рубидий-82 переходит в элюат, при этом образуется РФП «Рубидия хлорид, ^{82}Rb из генератора», раствор для внутривенного введения.

Генератор должен соответствовать требованиям технических условий ТУ 9452-025-05627150-2012. Основные характеристики генератора и получаемого с его помощью радиофармпрепарата – элюата из генератора приведены в разделе 1.3.

1.3 Основные технические характеристики

1.3.1 Активность стронция-82 в генераторе на установленную дату паспортизации от 0,93 до 5,92 ГБк. Допустимое отклонение активности стронция-82 от номинала $\pm 15\%$.

1.3.2 Соотношение активностей стронция-85 и стронция-82 не выше 5,0.

1.3.3 Время установления равновесия между материнским и дочерним радионуклидами не более 15 минут.

1.3.4 Используемый элюент - «Натрия хлорид, раствор для инфузий 0,9 %».

1.3.5 Элюат из генератора должен соответствовать требованиям, приведенным в таблице 1.

Таблица 1.

Описание	Прозрачная бесцветная жидкость
Подлинность	Гамма-спектр элюата содержит две основные линии с энергией 511,0 кэВ и 776,5 кэВ. Активность рубидия-82 в элюенте уменьшается с периодом полураспада 1,25 мин.
рН	От 4,5 до 7,0
Объемная активность	От 20 до 500 МБк/мл

Состав: натрия хлорид рубидия хлорид, рубидий-82	от 8,0 до 10,0 мг/мл от $3 \cdot 10^{-13}$ до $7,5 \cdot 10^{-9}$ мг/мл
Примеси: Железо Олово Свинец Мышьяк Стронций-85 Стронций-82	Не более 0,25 мг/л Не более 0,1 мг/л Не более 0,1 мг/л Не более 1,0 мг/л Не более $4,5 \cdot 10^{-5}$ мг/л Не более $4,3 \cdot 10^{-6}$ мг/л
Бактериальные эндотоксины	Не более 3,5 ЕЭ/мл
Стерильность	Элюат должен быть стерильным

1.3.6. Гарантированный объем элюата за время эксплуатации генератора 15 л.

1.3.7. Гидравлический тракт генератора (генераторная колонка, промежуточные и переходные муфты с фитингами, соединительные капилляры) должен изготавливаться из материалов, перечисленных в таблице 2.

Таблица 2.

№ п/п	Наименование	Кол-во	материал	Фирма – изготовитель
1.	Головка колонки 3/8"	2 шт.	SS 316L	Swagelock
2.	Накидная гайка головки колонки 3/8"	2 шт.	SS 316L	Swagelock
3.	Ферула задн. 3/8"	2 шт.	SS 316L	Swagelock
4.	Тело колонки 3/8" 27 мм	1 шт.	SS 316L	Swagelock
5.	Сорбент	1,5 г	альфа-оловянная кислота 75- 150 мкм	Keeling & Walker
6.	Фритт колонки (SG)	2 шт.	SS 316L	Swagelock
7.	Капилляр нерж. 1/16"	25 см	SS 316L	Swagelock
8.	Ферула 1/16"	6 шт.	SS 316L	Swagelock
9.	Ферула задн. 1/16"	6 шт.	SS 316L	Swagelock
10.	Гайка накидная 1/16"	6 шт.	SS 316L	Swagelock
11.	Фитинг «Luer»	2 шт.	SS 316L	Swagelock
12.	Переходник-соединитель 1/16"	2 шт.	SS 316L	Popper & Sons

1.3.8. Назначенный срок службы генератора - не менее 60 дней.

2. Инструкция по эксплуатации

2.1. Требования безопасности

По степени потенциальной опасности радионуклид рубидий-82 из генератора относится к группе Г. (ОСПОРБ-99/2010, УХЛ 4.2 по ГОСТ 15150-69).

2.1.1. При приемке, хранении и эксплуатации генератора должны соблюдаться требования и нормы, установленные в следующих нормативных документах: ОСПОРБ-99/2010, НРБ-99/2009.

2.2.2. Радиационная безопасность при эксплуатации генератора должна обеспечиваться:

- безопасной конструкцией генератора и тары охранной;
- безопасным способом размещения и хранения;
- контролем в процессе эксплуатации;
- профессиональной квалификацией и дисциплиной персонала.

2.2.3. В процессе эксплуатации генератор может быть обеспечен дополнительной защитой в соответствии с «Основными санитарными правилами обеспечения радиационной безопасности» ОСПОРБ-99/2010.

3. Правила приемки генератора

3.1 При приемке генератора необходимо убедиться в наличии пломб на охранной таре.

3.2 Проверку маркировки и упаковки проводят осмотром и сличением с сопровождающей документацией.

3.3 Проводят проверку поверхностной радиоактивной загрязненности боковой поверхности генератора, поверхности верхней тарелки (фланца), поверхностей входного и выходного фитингов методом влажного мазка. Уровень поверхностной радиоактивной загрязненности наружной поверхности генератора - не более 200 Бк.

4. Подготовка к работе

Генератор и эксплуатационную документацию извлекают из охранной тары. Генератор устанавливают на специально оборудованном месте с дополнительной защитой в непосредственной близости от ПЭТ и системы для введения препарата, включающей автоматическую дозирующую инъекционную систему. Допускается размещение генератора на передвижной медицинской тележке. Закрепляют емкость с физиологическим раствором на передвижной медицинской тележке или на стойке.

Снимают крышку с генератора, для чего поворачивают ручку на 90^0 из вертикального положения в горизонтальное. Снимают колпак и защитную крышку.

4.1. Сборка линии для элюирования генератора.

Все работы по сборке линии для элюирования генератора проводят в асептических условиях.

Перечень основного оборудования и материалов, необходимых для работы с генератором приведен в таблице 3.

Таблица 3.

№ на схеме	Наименование медицинского изделия, тип, марка	Номер РУ фирма-поставщик, кат. №	Объем, мл	Кол. шт.
1	2	3	4	5
1	Устройство для внутривенного введения рентгеноконтрастных веществ «Vistron CT» (инъекционная шприцевая система)	РУ ФС № 2004/441 от 21.05.2004 MEDRAD	500,0	1
13	Стерильный шприц «Инжект»	РУ ФС3 2009/05984 «B/Braun» кат. № 4645103C	10,0	1
	Стерильный шприц «Инжект»	РУ ФС3 2009/05984 «B/Braun» кат. № 4645200C	20,0	1
2, 7, 14*	Инфузионные краны «Discofix C» (стерильный трехходовой кран)	РУ ФС3 2007/00003 «B/Braun» кат. № 16494C	-	3
3, 10	Инъекционные фильтры «Стерификс» (стерилизующий фильтр)	РУ ФС3 2007/00008 «B/Braun» кат. № 4099206	-	2
12	Канюля инфузионная для внутривенного доступа 23G «Venofix» (игла-бабочка)	«B/Braun» РУ ФС3 2007/00299 кат. № 4056353	-	1*

ФГБУ «РНЦРХТ» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

1	2	3	4	5
5	Удлинитель 30 см	РУ ФСЗ 2007/00002 «B/Braun» кат. № 4097300		1
	Удлинитель 200 см	РУ ФСЗ 2007/00002 «B/Braun» кат. № 4097190	-	1
9	Удлинитель 75 см	РУ ФСЗ 2007/00002 «B/Braun» кат. №4097173	-	1
11	Коннектор с возвратным клапаном	РУ ФСЗ 2007/00002 «B/Braun» кат. № 415062	-	1*
4	Емкость с «Натрия хлоридом, раствором для инфузий 0,9 %»	РУ ЛС-001564 «B/Braun»	500,0	1
6,8	Комби-стоппер - универсальные заглушки с наружной и внутренней резьбой (заглушки)**	РУ ФСЗ 2007/00008 «B/Braun» кат. № 495101, № 4495152	-	2

Примечание: * индивидуальное медицинское оборудование, сменяемое после каждого пациента;
 ** заглушки устанавливаются непосредственно на «вход» и «выход» генератора при его хранении.

Допускается использование одноразовых медицинских изделий других марок с аналогичными характеристиками.

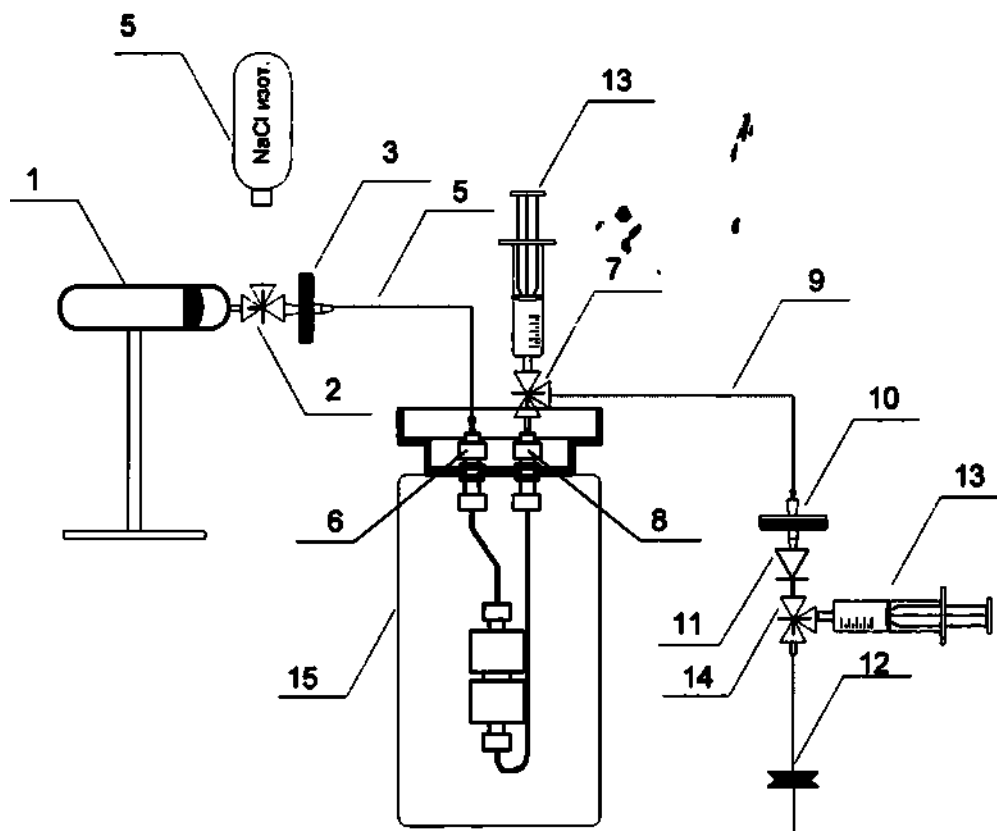


Рис.1 Схема линий для элюирования генератора и введения РФП.

В начале каждого рабочего дня подготавливают инъекционную шприцевую систему (1) в соответствии с прилагаемой к ней инструкцией. Собирают линии для элюирования и введения РФП. Линии собирают из стерильных медицинских изделий.

4.1.2. Линия транспортировки элюента к генератору.

К выходу инъекционной шприцевой системы подсоединяют стерильный трехходовой кран (2), к свободным выходам крана подсоединяют инъекционный стерилизующий фильтр (3) и емкость с элюентом «Натрия хлоридом, раствором для инфузий 0,9 %» (стерильным физиологическим раствором), вместимостью 500 мл (4). К инъекционному стерилизующему фильтру (3) подсоединяют стерильный удлинитель (5) длиной от 30 до 200 см с внутренним диаметром $1,5 \div 3$ мм. Из собранной системы удаляют воздух. Непосредственно

после этого с «Входа» (6) генератора снимают заглушку и подсоединяют к нему свободный конец удлинителя (5).

Линия для элюирования генератора многоразовая, замену линии производят в начале рабочего дня, а также после использования 500 мл элюента. Инъекционный стерилизующий фильтр (3) меняют после 100 мл пропущенного через него элюата.

4.1.3. Линия введения РФП.

К «Выходу» (8) генератора подсоединяют стерильный трехходовой кран (7), к свободным выходам крана подсоединяют удлинитель (9) длиной 75 см и внутренним диаметром 0,9 мм, стерильный шприц (13), заранее наполненный стерильным элюентом. На свободный конец удлинителя (9) устанавливают стерилизующий фильтр (10), соединенный с однонаправленным клапаном (11), который соединяют со стерильным трехходовым краном (14), ко второму выходу которого подсоединяют стерильную иглу-бабочку (12), к третьему - шприц, предназначенный для заполнения элюентом иглы-бабочки. Собранную линию с помощью шприца промывают элюентом до полного удаления пузырьков воздуха.

Удлинитель (9) заменяют в начале рабочего дня. Инъекционный стерилизующий фильтр (10) меняют через каждые 100 мл пропущенного элюента.

Однонаправленный клапан (11), трехходовой кран (14) и стерильная игла-бабочка (12) используются индивидуально для каждого пациента.

4.2. Калибровка элюирования генератора.

Накануне запланированного исследования пациентов проводят калибровку элюирования генератора. Работу начинают с проведения предварительного расчета необходимых параметров элюирования для получения необходимой диагностической дозы.

В равновесном состоянии генератора активность рубидия-82 равна активности «материнского» радионуклида.

Активность порции элюата зависит от активности «материнского» радионуклида в генераторе на момент элюирования, скорости и времени элюирования и объема линии транспортирования элюата. Очень важно использовать линию введения препарата пациенту, состоящую из стандартных элементов, с минимальным объемом, который должен воспроизводиться с точностью до 0,1 мл. Даже при неизменных параметрах элюирования изменение объема линии элюирования от генератора к пациенту приведет к существенному изменению активности порции элюата.

Расчет проводят, исходя из активности «материнского» радионуклида в генераторе на дату элюирования. Затем проводят калибровку, т.е. подбор скорости и времени элюирования, которые обеспечивают введение пациенту требуемой дозы в соответствии с Инструкцией по медицинскому применению. Для калибровки проводят следующие операции:

- Генератор элюируют при параметрах (скорость, время), выбранных при первичной оценке, собирая элюат во флакон для лекарственных средств, помещенный в измерительную камеру.
- Одновременно с началом элюирования начинают измерение активности, поступающей во флакон.
- Измерения проводят с максимально возможной частотой (обычно каждые 3 ÷ 5 секунд), регистрируя время проведения каждого измерения в течение всего элюирования и после его окончания, до тех пор, пока значение активности во флаконе не начнет уменьшаться.

Используя полученные данные, проводят расчет суммарной элюированной активности (A_S) с учетом распада рубидия-82 во время элюирования.

$$A_S = \sum_1^i (A_i - A_{i-1} * e^{(-\ln(2)*\Delta t_i/76)})/K$$

где:

A_i - результат i -того измерения активности элюата, МБк;

A_{i-1} - результат предыдущего измерения активности элюата, МБк;

Δt_i - временной промежуток между двумя последовательными измерениями активности, с;

K – поправочный коэффициент, ($K=1,03$ при измерении активности при помощи дозкалибратора на канале фтор-18, $K=0,548$ - на канале кобальт-60).

Если полученное значение не соответствует требуемому для диагностической процедуры значению, то в условия элюирования вводят коррективы (увеличивают скорость и время, в случае недостаточной активности, и наоборот) и определяют активность в элюате при скорректированных условиях. Время элюирования составляет 12 ± 6 с.

Скорость элюирования не должна превышать 90 мл/мин

Рекомендуется периодически проводить калибровку элюирования генератора по нескольким точкам. Для чего вышеуказанным способом определяют значения активности элюата при различных скоростях и объеме элюата полученным данным строят номограмму. Следует помнить, что при одних и тех же условиях элюирования активность элюата через сутки будет на 2,7 % меньше, что связано с распадом материнского радионуклида.

5 Порядок работы

5.1. **Ежедневно** перед использованием генератора проводят технологическую промывку, для чего пропускают через генератор 50 мл элюента со скоростью 10 - 20 мл/мин, собирая элюат во флакон вместимостью 50 мл, расположенный в контейнере для радиоактивных веществ КТ1-20. Элюат выдерживают в контейнере до уменьшения радиоактивности до фоновых значений, после чего удаляют, как нерадиоактивные отходы.

5.2. **Ежедневно** перед началом исследования пациентов проводят испытание элюата на содержание в нем радионуклидных примесей стронция-82 и стронция-85. Для этого проводят элюирование генератора с выполнением условий (скорость и время элюирования), выбранных при калибровке генератора (см. п. 4.2 настоящего Руководства). Непосредственно после элюирования измеряют активность полученной порции элюата в МБк ($A_{изм}$).

Порцию элюата выдерживают не менее одного часа и определяют остаточную активность, которая представляет собой суммарную активность радионуклидных примесей ($A_{пр}$) в кБк.

Активность стронция-82 (A_{Sr}^{82}) рассчитывают по формуле:

$$A_{Sr}^{82} = \frac{A_{пр}}{1 + (^{85}Sr/^{82}Sr)_0 \cdot K_{п} \cdot 0,478}, \text{ кБк},$$

Активность стронция-85 (A_{Sr}^{85}) рассчитывают по формуле:

$$A_{Sr}^{85} = A_{Sr}^{82} \cdot (^{85}Sr/^{82}Sr)_0 \cdot K_{п}, \text{ кБк},$$

где:

$(^{85}Sr/^{82}Sr)_0$ - соотношение активностей стронций-85 и стронций-82 на момент паспортизации генератора;

$K_{п}$ - поправочный коэффициент, соответствующий промежутку времени t между датами паспортизацией материнского радионуклида и зарядкой генератора (см. таблица 3);

0,478 – поправочный коэффициент эффективности регистрации излучения стронция-85 дозкалибратором.

Для расчета содержания радионуклидных примесей используют активность элюента, пересчитанную на окончание элюирования. ($A_{ЕОЕ.}$) по формуле:

$$A_{ЕОЕ} = A_{изм} \cdot \exp(\ln(2) \cdot t/T_{1/2})$$

Содержание радионуклидной примеси стронция-82 рассчитывают, разделив A_{Sr}^{82} на $A_{ЕОЕ}$, кБк/МБк.

Содержание радионуклидной примеси стронция-85 рассчитывают, разделив A_{Sr}^{85} на $A_{ЕОЕ}$, кБк/МБк.

Таблица 4.

Количество дней после паспортизации ге- нератора	K_n (поправочный коэффициент)	Количество дней после паспортизации «материнского» радионуклида	K_n (поправочный коэффициент)
0	1,00	16	1,31
1	1,02	17	1,34
2	1,03	18	1,36
3	1,05	19	1,38
4	1,07	20	1,41
5	1,09	21	1,43
6	1,11	22	1,46
7	1,13	23	1,48
8	1,15	24	1,51
9	1,17	25	1,53
10	1,19	26	1,56
11	1,21	27	1,59
12	1,23	28	1,61
13	1,25	29	1,64
14	1,27	30	1,67
15	1,31		

5.3 Введение РФП «Рубидия хлорид, ^{82}Rb из генератора» пациенту.

Перед введением препарата пациенту на выходе линии транспортировки элюата заменяют однонаправленный клапан (11), стерильную иглу-бабочку (12) и трехходовой кран (14), с помощью шприца заполняют его элюентом (см. рис.1). Дозирование и введение препарата пациенту проводят в соответствии с Инструкцией по медицинскому применению радиофармпрепарата «Рубидия хлорид, ^{82}Rb из генератора», действующей в медицинском учреждении - потребителе.

Время между элюированиями не менее 15 мин.

В процессе эксплуатации ведут учет количества элюента, пропущенного через генератор. Гарантированный объем элюата за время эксплуатации генератора должен быть 15 л. При превышении указанного объема генератор признается не годным для дальнейшей эксплуатации.

6. Правила хранения

Хранение генератора должно осуществляться в специально оборудованном помещении с системой защиты от несанкционированного доступа в соответствии с ГОСТ 15150-69, НРБ-99/2009 и ОСПОРБ-99/2010.

7. Меры предосторожности

7.1. При медицинском использовании генератор может быть размещен в дополнительной защите, обеспечивающей величину мощности эквивалентной дозы гамма-излучения не более 0,012 мЗв/час в любой точке на поверхности дополнительной защиты.

7.2. При работе с генератором скорость элюирования не должна быть выше 90 мл/мин.

7.3. Не использовать генератор при превышении объема элюата (15 л.)

7.4. Не использовать генератор, если соотношение активностей стронция-85 и стронция-82 превышает 5,0.

7.5. Не использовать генератор после назначенного срока службы (60 дней).

7.6. Не разбирать генератор у потребителя. После истечения назначенного срока службы генератор подлежит возврату с целью утилизации на предприятии-изготовителе, если в Договоре поставки не указано иное, или в специализированную организацию, занимающуюся утилизацией радиоактивных веществ.

7.7. Транспортировку генераторов в охранной таре проводят специализированные транспортные организации.

7.8. С целью сохранения стерильности генератора в период его эксплуатации в конце каждого рабочего дня следует в асептических условиях заглушать вход и выход генератора с помощью стерильных заглушек, разгерме-

тизацию генератора проводить также в асептических условиях непосредственно перед сборкой линии элюирования.



ПЕРЕЧЕНЬ

документов, на которые даны ссылки в настоящем Руководстве

НДП	Нормативный документ предприятия «Внутренний стандарт качества препарата «Рубидия хлорид, ^{82}Rb из генератора»
ТУ 9452-025-05627150-2012	«Генератор рубидия-82» (ГР-01 и ГР-02)
РУ ЛС-001564 «В/Braun»	«Натрия хлорид, раствор для инфузий 0,9 %»
ТУ 9641-025-00480678-99	Флаконы для лекарственных средств вместимостью 20 – 50 мл
ГОСТ 15150-69	Машины, приборы и другие технические изделия. Исполнение для различных климатических районов. Категории, условия эксплуатации, хранения и транспортирования в части воздействия климатических факторов внешней среды
ОСПОРБ-99/2010 СП.2.6.1.799-99	Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности
НП-053-04	Правила безопасности при транспортировании радиоактивных материалов
НРБ-99/2009 СП.2.6.1.758-99	Нормы радиационной безопасности

МЕТОДИКА
определения выхода целевого радионуклида рубидия-82
при элюировании генератора

Определение выхода целевого радионуклида (^{82}Rb) из генератора проводят путем его элюирования раствором натрия хлорида с помощью шприцевого или перистальтического насоса, обеспечивающего скорость потока не менее 20 мл/мин при давлении до 170 кПа. Собирают порцию элюата, полученную при элюировании генератора со скоростью 10 мл/мин в течение 1 мин, фиксируют время (t_0) окончания элюирования, измеряют радиоактивность (A_t^{Rb82}) по статье «Радиофармацевтические препараты» (ГФ XII, ч.1, с. 456, ОФС 42-0073-07) с помощью радиометра на момент времени (t). Пересчитывают измеренную активность на момент окончания элюирования по формуле:

$$A_0^{Rb82} = A_t^{Rb82} * EXP(\ln(2) * (t - t_0) / T_{1/2}) ,$$

где $T_{1/2} = 76,38$ с

Определяют отношение активности элюата к активности «материнского» радионуклида в генераторе, пересчитанного на момент окончания элюирования, выраженное в %.

Зам. директора по научной работе
ФГБУ «РНЦРХТ»

/Л.А.Тютин/
(Ф.И.О.)

15.04.2013