

NÁVRH A REALIZACE STÍNÍCÍ ÚPRAVY TERMOBLOKU PŘESNÉHO SUCHÉHO TERMOSTATU POUŽÍVANÉHO K INKUBACI NĚKTERÝCH RADIOFARMACEUTICKÝCH KITŮ

Jiří Štěpán

KNM FN Brno a LF MU

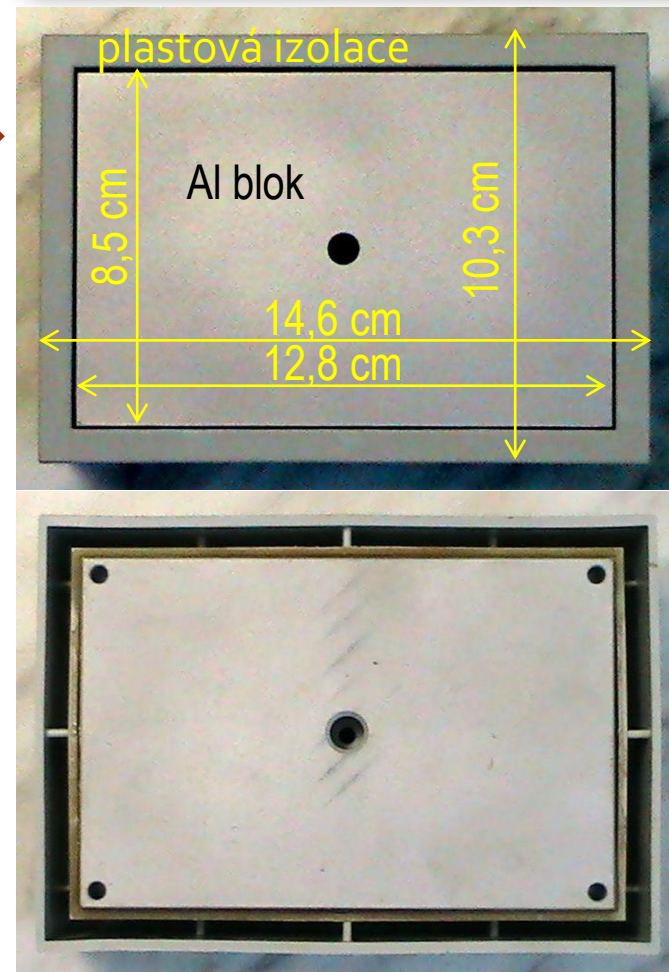
Pracovní den 24. 1. 2012: Pokroky v lékových formách, Praha – Lékařský dům

Pořádá: Sekce technologie léků České farmaceutické společnosti ČLS JEP

Cíl

- Nahradit konvenční způsob zahřívání kitů na vodní lázni zahříváním bez potřeby vody s využitím suchého termostatu s patřičně upraveným termoblokem.
- Snížení rizika mikrobiální kontaminace produktu v souvislosti s používáním velkého objemu vody.
- Snížení rozsahu případné radiační nehody při prasknutí lahvičky kitu.
- Optimalizace radiační ochrany.

Nepředvrtaný Al termoblok – pohled shora a zdola



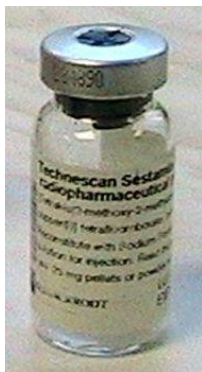
výška bloku
5,1 cm
výška plas-
tové izolace
5 cm

Úvod

Kit pro přípravu radiofarmaka
Kit pro radiofarmaceutický přípravek

ČL 2009 a doplňky 2010, 2011

- jakýkoliv přípravek rekonstituovaný a/nebo spojený s radionuklidy sloučený do konečného radiofarmaka, obvykle před jeho podáním



Ukázka kitu
Technescan Sestamibi

Mezinárodní lékopis 4. vydání
2011 (včetně 1. a 2. doplňku)

- obecně lahvička obsahující neradioaktivní složky radiofarmaceutického přípravku, obvykle ve formě sterilizovaného, validovaného produktu, do kterého je přidán příslušný radionuklid, nebo ve kterém je příslušný radionuklid rozředěn před lékařským použitím. Ve většině případů je kit vícedávková lahvička a příprava radiofarmaceutického přípravku může vyžadovat dodatečné kroky, jako **vaření, ohřívání**, filtraci a pufrování. Radiofarmaceutické přípravky pocházející z kitů jsou normálně určeny k použití do 12 hodin od přípravy.

|| Soulad s legislativou

vyhl. č. 84/2008 Sb.

O správné lékařské praxi

- § 23 odst. 2 písm. a): radiofarmaka se připravují podle
 1. Českého lékopisu (ČL),
 2. souhrnů údajů o přípravku (SPC) a příbalových informací (PIL) v případě registrovaných léčivých přípravků, nebo
 3. technologických předpisů nebo standardních operačních postupů, ve kterých jsou zohledněny předpisy pro manipulaci s radioaktivními látkami (vyhl. č. 307/2002 Sb., o radiační ochraně, ve znění pozdějších předpisů)

ČL 2009 a doplňky 2010, 2011

- Výraz „**vodní lázeň**“ znamená lázeň vroucí vody, není-li uvedena jiná teplota vody. Jiné metody zahřívání^{*)} se mohou použít za předpokladu, že nebude překročena teplota 100 °C nebo předepsaná teplota^{**)}.

^{*)} suchý termostat, mikrovlnná trouba

^{**)} zajištěno použitím stanovených výrobků s požadovanými technickými parametry (viz dále)

|| Soulad s legislativou

z. č. 22/1997 Sb., o technických požadavcích na výrobky ve znění pozdějších předpisů

- výrobce nese veškerou odpovědnost za výrobek
- u vybraných výrobků musí být posouzena shoda vlastností výrobku s požadavky technických předpisů („stanovené výrobky“ – uvedené v nař. vl. č. 173/1997 Sb. ve znění pozdějších předpisů)
- ke stanovenému výrobku musí být vydáno nebo přiloženo ES prohlášení o shodě nebo jiný dokument

- jednoúčelové laboratorní přístroje a zařízení^{*)} jsou stanovené výrobky, u kterých zkoušky při posouzení shody provádí sám výrobce nebo jejich provedení zadá

**) suchý termostat, vodní lázeň s regulací teploty*

- uvedené technické parametry přístroje garantuje výrobce ES prohlášením o shodě

||| Soulad s legislativou

**vyhl. č. 307/2002 Sb., o radi-
ační ochraně ve znění pozděj-
ších předpisů**

Příkon dávkového ekvivalentu

- na povrchu stíněného termobloku

$$\dot{H} \leq 100 \mu\text{Sv h}^{-1}$$

- ve vzdálenosti 1 m od povrchu

$$\dot{H} \leq 10 \mu\text{Sv h}^{-1}$$

- pro záření β , γ se příkon dávkového ekvivalentu rovná dávkovému příkonu
- $\dot{H} = \dot{D}$, tj. $\mu\text{Sv} = \mu\text{Gy}$

Odhad potřebné tloušťky stínění

Zjednodušení

- objem kapaliny je uvažován jako bodový zdroj (pro objemový zdroj válcového tvaru by byl značně složitější výpočet)
- vysokoenergetické fotony záření γ (140 keV) podléhají ve W stínění Comptonovu jevu – rozptýlené fotony mohou mít oproti původní energii sniženu až na 90,5 keV – lepší absorpce v Al
- je zanedbán určitý atenuační účinek materiálu (Al) termobloku a vyhřívaného bloku v termostatu
- \Rightarrow nadhodnocení potřebné tloušťky stínění

V tabulce na další straně jsou vlastnosti materiálů přicházejících do kontaktu při temperování kitu

- Pb, W – stínění
- Al – termoblok
- N₂ – ochranná atmosféra v kitu
- sklo – obal, injekční lahvička
- voda – rozpouštědlo
- pryžová zátka a hliníková pertle nejsou v kontaktu s termoblokem, nejsou uvažovány

Vlastnosti uvažovaných materiálů

	Hustota [g cm^{-3}] (pokožová tepl.)	Teplota tání [$^{\circ}\text{C}$]	Součinitel tepelné vodivosti [$\text{W m}^{-1} \text{K}^{-1}$] (pokožová tepl.)	Součinitel teplotní roztlačnosti [$\mu\text{m m}^{-1} \text{K}^{-1}$] (pokožová tepl.)	Polotloušťka pro záření γ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ [mm]
Pb	11,34	327,46	35,3	28,9	0,27
W	19,25	3422	173	4,5	0,167
Al	2,70	660,32	237	23,1	17,8
N_2	$1,251 \cdot 10^{-3}$ (při 0°C)	-	0,0258 (za klidu)	$3,66 (10^{-3} \text{K}^{-1}, \text{obj. rozt.})^{**}$	39,9 m
sklo ^{*)}	2,33	cca 1000	1,1	5,1	20,7
voda	1 (při 4°C)	-	0,6 (za klidu)	$0,18 (10^{-3} \text{K}^{-1}, \text{obj. rozt.})^{***}$	44,7

^{*)} borosilikátové, neutrální, vysoká odolnost proti vodě (třída I)

^{**)} temperování radiofarmaka: $t_0 = 20^{\circ}\text{C}$, $t_1 = 100^{\circ}\text{C}$, $p_0 = 100 \text{kPa} \Rightarrow \Delta p = 27,3 \text{kPa}$ (přetlak!)

^{***)} temperování radiofarmaka: při $\Delta t = 80^{\circ}\text{C}$ a $V_0 = 5 \text{ml}$ je $\Delta V = 72 \mu\text{l}$ (1,44 %, zanedbatelné)

Výpočty

Výpočet polotloušťky materiálu

- tyto hodnoty nejsou běžně tabulovány (kromě Pb) a lze je vypočítat z hmotnostního součinitele zeslabení pro danou energii záření γ (140 keV pro ^{99m}Tc) a hustoty materiálu absorbátoru
- μ - lineární součinitel zeslabení [cm^{-1}]
- μ/ρ - hmotnostní součinitel zeslabení [$\text{cm}^2 \text{g}^{-1}$]
- ρ - hustota [g cm^{-3}]
- $d_{1/2}$ - polotloušťka [cm]
- $\ln 2 = 0,693$

$$d_{1/2} = \frac{0,693}{\mu} \quad \mu = (\mu/\rho) \rho$$

	Pb	W	Al	N ₂	sklo	voda
μ/ρ	2,721	2,152	0,144	0,139	0,144	0,155

- Použity hodnoty μ/ρ od National Institute of Standards and Technology (NIST), USA
- výsledné hodnoty $d_{1/2}$ v mm uvedeny v tabulce na předchozí straně (pouze u olova je uvedena tabulovaná hodnota 0,27 mm, pro ostatní materiály nejsou $d_{1/2}$ běžně uváděny)

Výpočty

Dávkový příkon nestíněného zdroje ionizujícího záření

- nejmenší vzdálenost od středu lahvičky k povrchu termobloku $r = 3 \text{ cm} = 0,03 \text{ m}$
- nejvyšší uvažovaná aktivita $A = 14 \text{ GBq}$
- dávková konstanta gama $^{99\text{m}}\text{Tc}$
 $\Gamma_{^{99\text{m}}\text{Tc}, \text{vzduch}} = 14,2 \text{ } \mu\text{Gy m}^2 \text{ GBq}^{-1} \text{ h}^{-1}$
- dávkový příkon $D/t = \dot{D} = \Gamma \frac{A}{r^2}$
- po dosažení hodnot
 $\dot{D} = 220889 \text{ } \mu\text{Gy h}^{-1}$
- **2209** \times $>$ max. přípustná hodnota $100 \text{ } \mu\text{Gy h}^{-1}$

Potřebná tloušťka stínění

- násobnost zeslabení $k = \frac{I_0}{I} = 2^N$
 N je počet polotlouštěk materiálu
 I_0 , I je intenzita záření bez a s použitím stínění
 - \Rightarrow minimální počet polotlouštěk
 $N = \frac{\ln k}{\ln 2}$
 - po dosažení $k = 2209$
 $N = 11,1$ polotlouštěk $d_{1/2}$
($d_{1/2, W} = 0,167 \text{ mm}$)
- \Rightarrow Minimální tloušťka W stínění je $1,85 \text{ mm}$ \Rightarrow použito $2 \text{ mm } W$ stínění.**
(vypočtený $\dot{D} = 54,8 \text{ } \mu\text{Gy h}^{-1}$)

|| Další požadavky na stínění a termoblok

- W musí mít tloušťku 2 mm
- W stínění je válcové, stíněné je i dno!
- víčka na horní část lahviček vyčnívajících z bloku jsou také W tloušťky 2 mm
- pro dobrý přenos tepla musí povrch W válce s W dnem ležet těsně na povrchu hliníku (Al) v **původně nepředvrtaném** bloku – **průměry otvorů v bloku se rovnají vnějším průměrům W válců, W dno doseďá na dno otvoru v Al bloku, W válcová stínění tak pevně drží v Al bloku**
- aby byl dobrý přenos tepla musí lahvičky přesně v bloku sedět, tj. **průměr stíněného otvoru, ve kterém lahvička je, musí být jen nepatrně větší (cca o 0,3 mm) než průměr lahvičky** (kvůli vkládání a vytahování lahvičky), **větší meze- ra by znamenala zhoršení přeno- su tepla a pomalejší ustavení te- pelné rovnováhy mezi blokem a kitem** (termostat začne odečítat čas až po ustavení tepelné rov- nováhy)

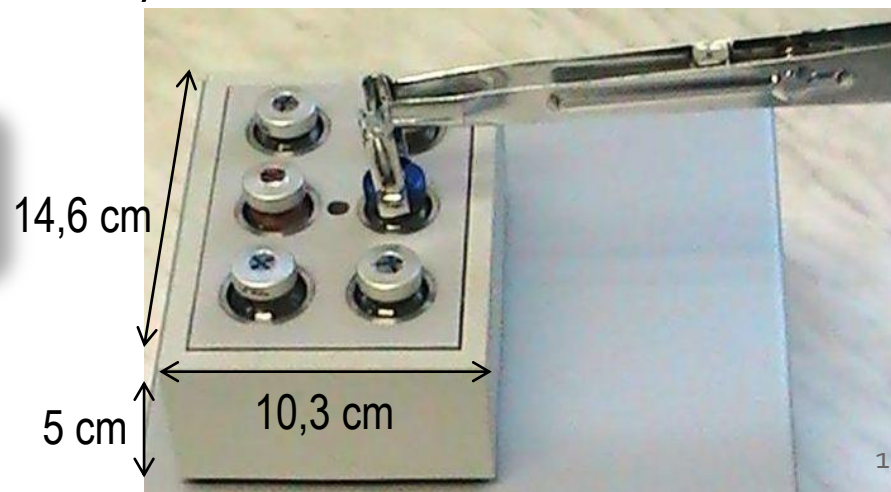
Používané lahvičky

- Mag3: průměr 23,4 mm, zanořená výška 37,0 mm, celková výška 50,1 mm
- Technescan Mag3: průměr 22,2 mm, zanořená výška 42,5 mm, celková výška 56,1 mm
- Technescan sestamibi: průměr 23,9 mm, zanořená výška 41,4 mm, celková výška 53,3 mm
- Cardiolite: průměr 24,0 mm, zanořená výška 26,0 mm, celková výška 37,6 mm
- Cardio-spect: průměr 23,4 mm, zanořená výška 36,4 mm, celková výška 50,3 mm
- Stamicis (Nanocis): průměr 25,6 mm, zanořená výška 44,0 mm, celková výška 57,0 mm

Zanořená výška odpovídá výšce lahvičky, která je ve stíněném otvoru v bloku, zbylá část lahvičky vyčnívá z bloku ven. Zanořená výška = hloubka stíněného otvoru na lahvičku v termobloku, viz obrázek.

Rozměry termobloku

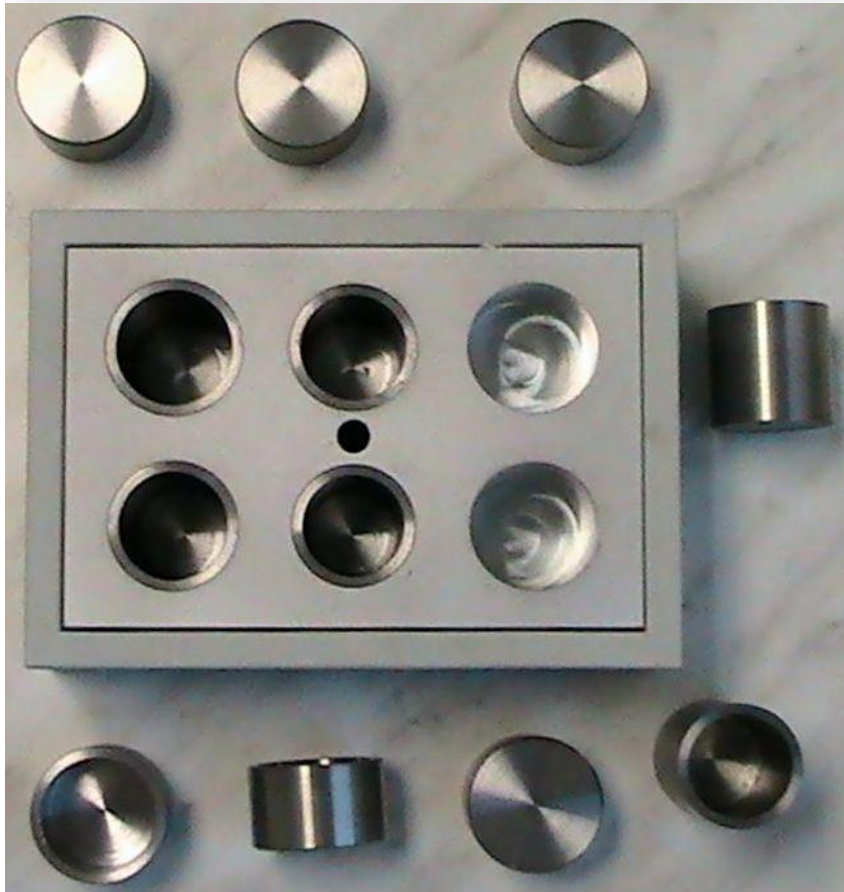
- na obr. rozměry vč. plastové izolace
- Al blok: $5,1 \times 8,5 \times 12,8$ cm



Praktická realizace (dle požadavků termoblok upravila firma VF, a.s.)

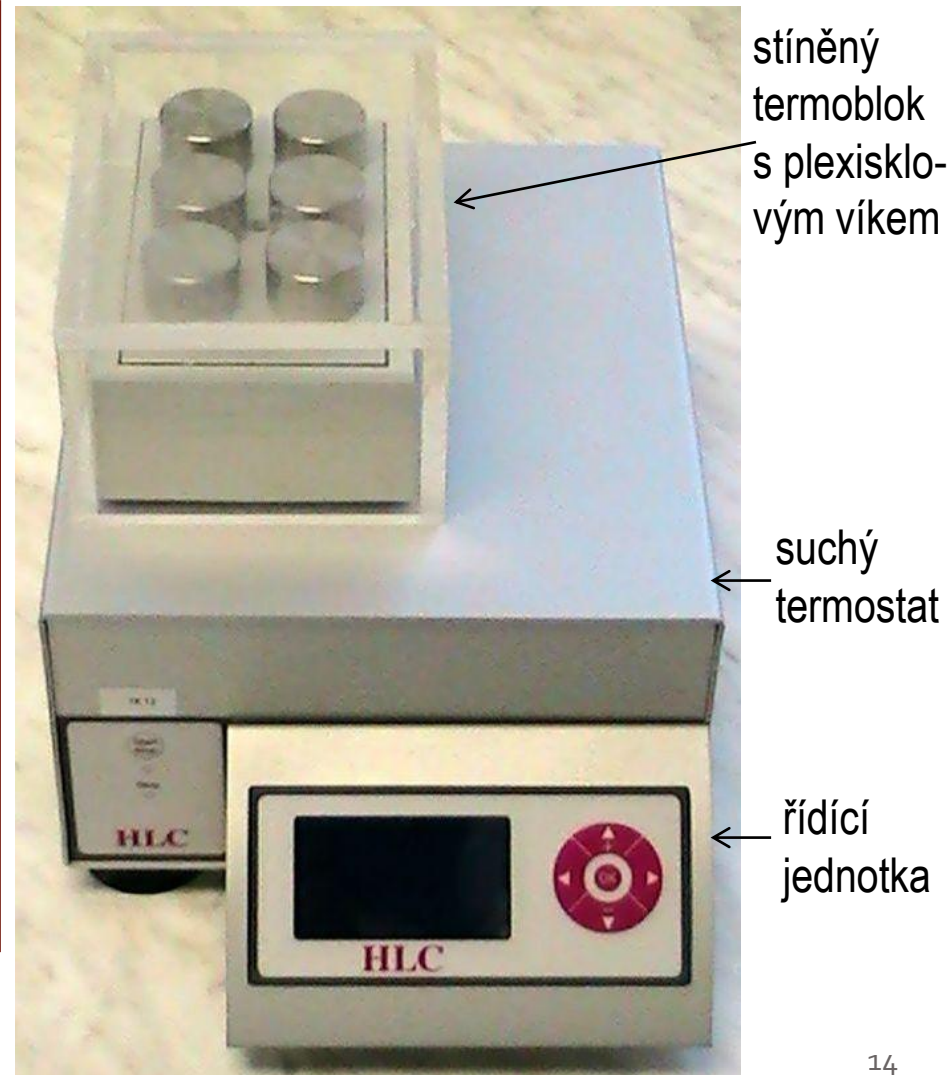
Upravený Al termoblok s válcovými W vložkami a víčky

Kity, pro které je termoblok upraven



Programovatelný chladicí-ohřívací blokový termostat HLC BioTech TK 13 s upraveným termoblokem

- vzhledem k požadavku zchlazení připravených kitů na pokojovou teplotu vybrán termostat umožňující i chlazení
- rovněž vybrán programovatelný typ termostatu – vyloučení lidské chyby (zapomenutí vypnutí ohřívání apod.)
- teplotní program umožní např. vyhřátí termobloku na 100 °C, 10 minutovou inkubaci při nastavené teplotě a poté zchlazení na 25 °C
- přidáno plexisklové víko omezující tepelné ztráty



Celkový pohled na umístění termostatu v přípravně radiofarmak



Umístění termostatu za stínící štít s olovem a s průzorem z olovnatého skla.

Naměřené hodnoty dávkového příkonu na povrchu termobloku a termostatu

Měřeno radiometrem
RP-2000 / DJ-2000A
otevřená clona

0,3 $\mu\text{Gy/h}$

4,1 $\mu\text{Gy/h}$

Přírodní pozadí ČR
0,1 – 0,3 $\mu\text{Gy/h}$

Všechny hodnoty < 100 $\mu\text{Gy/h}$

*) 20,5 $\mu\text{Gy/h}$

14 GBq
 $^{99\text{m}}\text{Tc}$

0,3 $\mu\text{Gy/h}$

1,2 $\mu\text{Gy/h}$

18,5 $\mu\text{Gy/h}$

Hodnoty 1 m od přístroje
na úrovni přír. pozadí ČR

4,0 $\mu\text{Gy/h}$

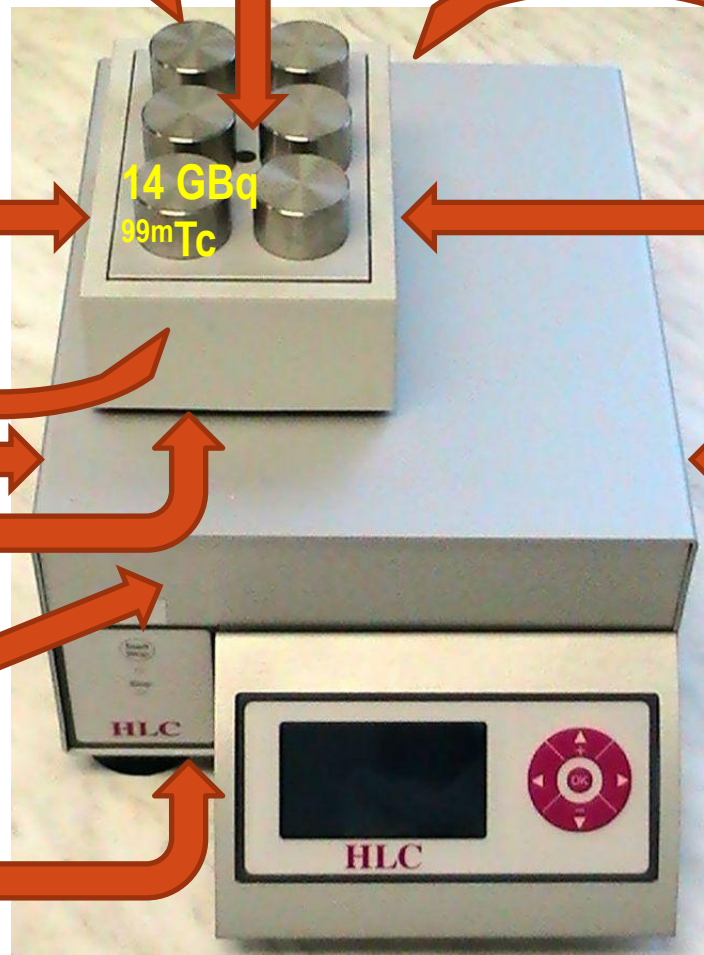
0,5 $\mu\text{Gy/h}$

24,3 $\mu\text{Gy/h}$

*) vypočtený dávkový příkon
54,8 $\mu\text{Gy/h}$ je 2,7 \times > naměřená
hodnota 20,5 $\mu\text{Gy/h}$
zdůvodněno značnými zjedno-
dušeními při výpočtu potřebné
tloušťky stínění, viz str. 7

7,4 $\mu\text{Gy/h}$

1,6 $\mu\text{Gy/h}$



|| Závěr

- Použití suchého termostatu pro přípravu léčiv je v souladu se všemi legislativními požadavky.
- Pro přípravu radiofarmak je třeba respektovat požadavek na zajištění radiační ochrany.
- Požadavek zajištění radiační ochrany je realizován pomocí přesných válcových wolframových stínících vložek vyrobených na míru pro jednotlivé kity pro přípravu radiofarmaka a pomocí wolframových válcových víček na zakrytí lahviček.
- Použití wolframu v sobě kombinuje dobré stínící a tepelně vodivostní vlastnosti tohoto materiálu.
- Přesnost provedení zajišťuje dobrý přenos tepla mezi lahvičkami a termoblokem.
- Naměřený dávkový příkon na povrchu termobloku a 1 m od něj nepřevyšuje povolené limity.
- Vyloučením vodní lázně je sníženo riziko mikrobiální kontaminace přípravků na minimum. V případě prasknutí lahvičky, je radioaktivní kontaminace omezena pouze na jednu stínící vložku, kterou lze snadno bez rizika další kontaminace prostředí dekontaminovat.
- Je zajištěna jakost, účinnost a bezpečnost připravovaných radiofarmak pro podání pacientům.

Literatura

- HUBBELL, JH, and SELTZER, SM. *Tables of X-Ray Mass Attenuation Coefficients and Mass Energy-Absorption Coefficients from 1 keV to 20 MeV for Elements Z = 1 to 92 and 48 Additional Substances of Dosimetric Interest* [online]. Version 1.4. Gaithersburg (Maryland) : The National Institute of Standards and Technology (NIST), July 12th, 2004 [cit. 24. ledna 2012]. Dostupné na World Wide Web: <<http://www.nist.gov/pml/data/xraycoef/index.cfm>>.
- KOTLÍK, Bohumír, aj. *Matematické, fyzikální a chemické tabulky pro SŠ a nižší ročníky víceletých gymnázií*. 1. vyd.

Havlíčkův Brod: Fragment, 2003. 287 s. ISBN 80-7200-521-9.

- LUNDQVIST, Hans. *Kompendium* [k přednášce *Nuclide Technique*] [online]. Uppsala (Švédsko) : Uppsala Universitet, září 2008 [cit. 24. ledna 2012]. Dostupné na World Wide Web: <<http://www.anst.uu.se/hanslund/Nuklidteknik/kompendium.pdf>>.
- Ministerstvo zdravotnictví ČR. *Český lékopis 2009, ČL 2009 – Doplněk 2010, ČL 2009 – Doplněk 2011: elektronická verze na DVD*. Praha : Grada, 2011. 1 DVD-ROM. ISBN: 859-404-924-018-0.

Literatura

- Nařízení vlády č. 173 ze dne 4. srpna 1997, kterým se stanoví vybrané výrobky k posuzování shody. In *Sbírka zákonů České republiky*. 1997, částka 61, s. 3856-3863.
- Occupational Safety & Environmental Health (OSEH). *Radionuclide Safety Data Sheets: Technetium - 99m(99mTc)* [online]. Ann Arbor (Michigan) : University of Michigan, 2010 [cit. 24. ledna 2012]. Dostupné na World Wide Web: <<http://www.oseh.umich.edu/radiation/tc99m.shtml>>
- Vyhláška č. 84 ze dne 11. března 2008 o správné lékařské praxi, bližších podmínkách zacházení s léčivy v lékárnách,

- zdravotnických zařízeních a u dalších provozovatelů a zařízení vydávajících léčivé přípravky. In *Sbírka zákonů České republiky*. 2008, částka 25, s. 1104-1125.
- Vyhláška Státního úřadu pro jadernou bezpečnost č. 307 ze dne 13. června 2002 o radiační ochraně. In *Sbírka zákonů České republiky*. 2002, částka 113, s. 6362-6540.
- WASSERMAN, Herman, and GROENEWALD, Wilhelm. Air kerma rate constants for radionuclides. *European Journal of Nuclear Medicine*, 1988, vol. 14, no. 11, p. 569-571.

|| Literatura

- World Health Organization. *The International Pharmacopoeia: Fourth Edition 2011 (incl. First and Second Supplements)* [online]. Geneva : WHO, 2011 [cit. 24. ledna 2012]. Dostupné na World Wide Web:

<<http://apps.who.int/phint/en/p/about/>>.

- Zákon č. 22 ze dne 27. února 1997 o technických požadavcích na výrobky a o změně a doplnění některých zákonů. In *Sbírka zákonů České republiky*. 1997, částka 6, s. 128-136.