

(12)

# PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 2278/92

(51) Int.Cl.<sup>6</sup> : G21G 4/08

(22) Anmeldetag: 17.11.1992

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 8.1994

(45) Ausgabetag: 25. 4.1995

(56) Entgegenhaltungen:

DE-A1-3329133 GB-A- 2244554  
JP-A2-1/148185

(73) Patentinhaber:

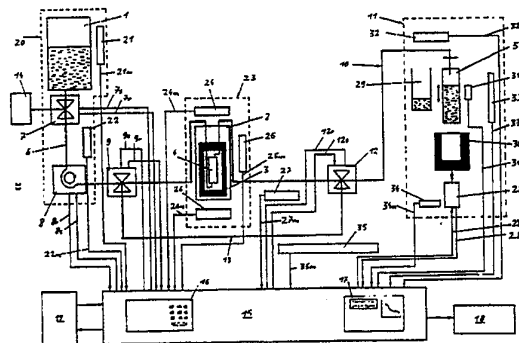
CREMISA MEDIZINTECHNIK GES.M.B.H.  
A-3500 KREMS/DONAU, NIEDERÖSTERREICH (AT).

(72) Erfinder:

SCHÜTZ PETER WOLFGANG DR.  
MAUTERN, NIEDERÖSTERREICH (AT).  
VOGT GERD DIPL.ING.  
LANGENLOIS, NIEDERÖSTERREICH (AT).  
JUNGMANN MANFRED DIPL.ING.  
HINTERBRÜHL, NIEDERÖSTERREICH (AT).

(54) VERFAHREN ZUM GEWINNEN UND DOSIEREN ZUMINDEST EINES RADIOAKTIVEN TOCHTERNUKLIDS AUS EINEM MUTTERNUKLID

(57) Ein Verfahren zum Gewinn eines radioaktiven Tochterprodukts aus einem Mutterprodukt sowie eine entsprechende Vorrichtung mit einem Vorratsgefäß (1) für ein Elutionsmittel, mit einem über eine erste Leitung (6) mit dem Vorratsgefäß verbindbaren Generator (2), mit einer über eine zweite Leitung (10) mit dem Ausgang des Generators (2) verbundenen Abfüllstation (11), die zum Aufnehmen und Abfüllen zumindest eines Eluatgefäßes (5) eingerichtet ist, mit zumindest einer Radioaktivitätsmeßeinrichtung (31) mit steuerbaren Ventilen (7, 9, 12) für die erste und die zweite Leitung und mit einer programmierbaren Steuereinheit (15) die zur Steuerung des Eluivorganges in Abhängigkeit von programmierten Parametern und von den Eluivorgang betreffenden Signalen eingerichtet ist, wobei dem Eluatgefäß (5) eine mit der Steuereinheit (15) verbundene Aktivitätsmeßeinrichtung (31) benachbart und zugeordnet ist und die Steuereinheit (15) zur Unterbrechung des Eluivorganges bei Erreichen einer vorgegebenen Aktivität, insbesondere durch Betätigung zumindest eines steuerbaren Ventils (7), und/oder einer steuerbaren Pumpe (8) eingerichtet ist.



Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zum Gewinnen und Dosieren zumindest eines radioaktiven Tochternuklids aus einem Mutternuklid, bei welchem ein flüssiges Elutionsmittel durch eine das Mutternuklid und dessen Zerfallsprodukt(e) enthaltende Generatorsäule geleitet und danach in ein Eluatgefäß gefüllt wird.

- 5 Ebenso bezieht sich die Erfindung auf eine Vorrichtung zum Gewinnen zumindest eines radioaktiven Tochternuklids aus einem Mutternuklid, mit einem Vorratsgefäß für ein Elutionsmittel, mit einem über eine erste Leitung mit dem Vorratsgefäß verbindbaren Generator, der in einer Generatorsäule das Mutternuklid und dessen Zerfallsprodukte enthält, mit einer über eine zweite Leitung mit dem Ausgang des Generators verbundenen Abfüllstation, die zum Aufnehmen und Abfüllen zumindest eines Eluatgefäßes eingerichtet ist, mit zumindest einer Radioaktivitätsmeßeinrichtung mit steuerbaren Ventilen für die erste und zweite Leitung  
10 und mit einer programmierbaren Steuereinheit, die eine Eingabeeinheit sowie eine Anzeigeneinheit aufweist und die zur Steuerung des Eluiervorganges in Abhängigkeit von programmierten Parametern und von den Eluiervorgang betreffenden Signalen eingerichtet ist.

- Bekannte Generatoren zur Herstellung nuklearmedizinischer Diagnostika, zum Beispiel von  $^{99m}\text{Tc}$ ,  
15 bestehen gewöhnlich aus einer strahlenschutztechnisch abgeschirmten Generatorsäule, in der das Mutternuklid (z.B.  $^{99}\text{Mo}$ ) an ein geeignetes Material (z.B.  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) adsorbiert ist. Aufgrund des radioaktiven Zerfalls des Mutternuklides kann mit Hilfe des Eluierprozesses durch diese Anordnung das Tochternuklid gewonnen werden.

- Bisher wurde beim Eluieren eines Nuklids meist so vorgegangen, daß ein handelsüblicher Nuklidgenerator in eine Bleiabschirmung gestellt und mit einem, üblicherweise eine  $\text{NaCl}$ -Lösung enthaltenden, Vorratsbehälter für ein Elutionsmittel verbunden wird, mit dessen Hilfe das Tochternuklid in ein, üblicherweise über eine nadelförmige Verbindung mit dem Ausgang des Generators verbundenes, Eluatgefäß abgefüllt wird. Das bleiummantelte Eluatgefäß wird dann vom Generator abgenommen, mit Hilfe manueller Bestimmung die Aktivität des Roh-Eluates bestimmt, der notwendige Dilutionsfaktor berechnet und das Roh-Eluat  
20 zu einer gebrauchsfertigen Lösung weiter verdünnt und dem Patienten injiziert.

- Die üblichen Elutionsprozesse verschiedener Radionuklide mit handelsüblichen Generatoren bringen Probleme mit sich. Nach den derzeit gültigen pharmakologischen Vorschriften muß für ein Eluat für medizinische Anwendung die Sterilität und Pyrogenfreiheit der Patientenlösung garantiert werden.

- Entsprechend den geltenden pharmakologischen Bestimmungen (europäische Pharmakopoe bzw. Äquivalente) muß weiters sichergestellt sein, daß ein gebrauchsfertiges Patienteneluat nur  $^{99m}\text{Tc}$  enthält und keine Verunreinigung durch das Mutternuklid  $^{99}\text{Mo}$  oder andere Zerfallsprodukte der Molybdän-Zerfallsreihe aufweist.  
30

- Dies kann derzeit nur durch eine Sequenz von Bestimmungen durchgeführt werden, durch die eine unkontrollierbare Strahlenbelastung des Personals entsteht und die Möglichkeit der Laboratoriumskontamination nicht vernachlässigt werden kann. Obwohl der jeweils verantwortliche Leiter eines nuklearmedizinischen Laboratoriums und das Personal angehalten sind, die geltenden Strahlenschutzvorschriften im Umgang mit Radionukliden einzuhalten, um die Strahlenexposition des Personals zu minimieren und eine mögliche Kontamination des Laboratoriums auszuschließen, kann diese Forderung wegen der umständlichen Prozeduren nicht mit absoluter Sicherheit garantiert werden.  
35

- Ferner ist zu bedenken, daß derzeit die Aktivität des konzentrierten Stammeluates mit dazu geeigneten Geräten bestimmt und für jeden Applikationsfall das dafür benötigte Dilutionsvolumen berechnet werden muß. Selbst wenn zu diesem Zweck dem Stand der Technik entsprechende Mittel (z.B. Rechenggeräte) eingesetzt werden, sind Eingabe- bzw. Berechnungsfehler durch das Personal nicht auszuschließen. Wie erwähnt, muß die Patienten- bzw. applikationsfertige Lösung manuell durch Dilution des Stammeluates  
40 hergestellt werden. Manipulationsfehler können auch auf dieser Stufe nicht ausgeschlossen werden.

- Wegen der Halbwertszeit von Molybdän und wegen der bekannten Tatsache, daß die berechneten Mengen an  $^{99m}\text{Tc}$  wegen der auftretenden Strahlenreduktion des  $^{99m}\text{Tc}$  bei den derzeit handelsüblichen Generatoren oft deutlich unterschritten werden, erschöpft sich bei zwei- bis dreimaliger Elution pro Tag die praktisch verwendbare Generatorleistung innerhalb einer Woche nach Anlieferung bzw. innerhalb von etwa  
50 10, maximal 14 Tagen nach Beschickung. Dies bedingt den wöchentlich wiederkehrenden Ankauf von chromatographischen 99-Molybdän/ $^{99m}\text{Tc}$ -Technetium-Generatoren in jeder nuklearmedizinisch diagnostischen Untersuchungseinheit.

- Um diese Ausbeuteeinbußen zu verhindern, wurden mehrere Möglichkeiten beschrieben. Man kann z.B. ein Oxidationsmittel wie Wasserstoffperoxid oder Natriumhypochlorid zusetzen, das das reduzierte Technetium wieder zum Pertechetat oxidiert. Der Nachteil dieses Verfahrens besteht darin, daß solche Oxidantien vor der Verwendung der Eluate für die Markierung bestimmter Substanzen wieder zerstört werden müssen.  
55 Ein anderes Verfahren ist z.B. der Zusatz von Kupfer-(II)-Salz. Jedoch ist es bei diesem Verfahren zwingend, den Gehalt an Kupferionen wegen der möglichen Schädigung des Patienten so niedrig wie

möglich zu halten, um den physiologischen Ionen-Serumspiegel und die damit verbundenen physiologischen Abläufe im Körper des Patienten nicht negativ zu beeinflussen.

Ein anderer Weg zur Verbesserung der Ausbeute besteht in der Trocknung der Generatorsäule durch ein geeignetes insbesondere oxidierendes Gas.

5 Ein einfacher Generator zur Gewinnung eines Tochternuklids aus einem Mutternuklid geht aus der GB-PS 1,186,587 als bekannt hervor. Hier wird die in einer Bleiabschirmung befindliche Generatorsäule von oben nach unten von dem Elutionsmittel durchflossen, wobei sowohl das Elutionsmittelgefäß als auch das Eluatgefäß im Prinzip Injektionsspritzen sind, deren Nadeln Gummistöpsel der abgeschirmten Generatorsäule durchstoßen.

10 Da mittels der oben beschriebenen Vorrichtung lediglich ein einfaches manuelles Eluieren ohne irgendeine aktivitätsspezifische Dosierung möglich ist, wurden verbesserte Systeme geschaffen, die ein sicheres und benutzerfreundliches Eluieren ermöglichen sollen. So zeigt z.B. die US-PS 3 655 981 eine Elutionsvorrichtung, bei welcher das Eluatgefäß von einem Gummistöpsel verschlossen und evakuiert ist. Eine gegen Federkraft betätigbare Nadel, die über eine Schlauchleitung an die Generatorsäule angeschlossen ist, kann den Gummistöpsel durchdringen, wobei gleichzeitig die bis dahin abgeklemmte Schlauchleitung freigegeben wird, sodaß nun auf Grund des Vakuums in dem Eluatgefäß Elutionsmittel durch die  
15 Generatorsäule gesaugt wird. Auch bei dieser Einrichtung, bei welcher auf eine wirksame Strahlenschutzschirmung der Generatorsäule Wert gelegt wird, ist eine aktivitätsabhängige Dosierung nicht möglich, d.h. das Eluat muß nach Messung seiner Aktivität weiterverdünnt werden, was eine zusätzliche Strahlenbelastung  
20 des Personals mit sich bringt.

Für ein derartiges Verdünnen einer bereits gewonnenen Eluatmenge wurden eigene, weitgehend automatisch arbeitende Geräte entworfen, beispielsweise die Vorrichtung nach der US-PS 3 997 784. Bei diesem programmgesteuerten Gerät wird ein durchsichtiger Vorratsbehälter für das Eluat verwendet, dessen Inhalt über ein System von Schlauchleitungen und gesteuerten Ventilen verdünnt und in ein  
25 Eluatgefäß abgefüllt wird. Es werden sowohl die Aktivität des Eluats im Vorratsbehälter als auch des verdünnten Eluats im Eluatgefäß mittels Zählsonden bestimmt. Obzwar hier eine Automatisierung des Verdünnungsvorganges möglich ist, wird auf den eigentlichen Eluivorgang nicht Bedacht genommen. Das Eluieren mittels einer Generatorsäule und das Abfüllen des Eluats in den Vorratsbehälter muß getrennt erfolgen, wodurch nicht nur eine weitere Strahlenbelastung für das Personal gegeben ist, sondern auch eine  
30 potentielle Quelle bakterieller Verunreinigungen des Gesamtsystems geschaffen wird. Neben einer Strahlenschutzschirmung der - von der Vorrichtung getrennten - Generatorsäule muß insbesondere auch der Eluatvorratsbehälter geschirmt werden, wofür zum Teil Bleiglas verwendet wird, sodaß sich ein hohes Gesamtgewicht des Systems ergibt.

Die US-PS 4 472 299 beschreibt ein Gerät zum Eluieren, bei welchem über ein Dreiwegventil zunächst  
35 Elutionsmittel in einen Zwischenbehälter gesaugt wird. Nach Umschalten des Dreiwegventils wird das Elutionsmittel aus dem Zwischenbehälter durch die Generatorsäule in das evakuierte Eluatgefäß gesaugt, das ein so großes Volumen besitzt, daß auch noch Luft durch die Generatorsäule angesaugt wird, um diese zu trocknen. Die Verwendung des Zwischenbehälters für das Elutionsmittel vergrößert die Gefahr einer bakteriellen Kontamination. Eine aktivitätsabhängige Dosierung ist hier nicht beschrieben und das zusammen mit Luft in dem Eluatgefäß befindliche Eluat ist offensichtlich nicht unmittelbar zur Applikation an  
40 einem Patienten vorgesehen.

Aus der DE-A1-33 29 133 geht eine besondere Art der Aktivitätsmessung von Säulen-Eluaten hervor, bei der zur Analyse ein Teil des Eluatstromes abgezweigt, dieser Teilstrom mit einer Szintillatorflüssigkeit vermischt und das Gemisch einer Meßzelle zugeführt wird. Zur Erreichung guter Meßergebnisse und einer  
45 guten Durchmischung erfolgt die Zugabe der Szintillatorflüssigkeit synchron mit dem Takt der Abzweigung des analytischen Teilstromes des Eluates. Eine darüber hinausgehende, die vorliegende Erfindung berührende Offenbarung ist in dem Dokument nicht enthalten.

Die GB-A-2 244 554 befaßt sich mit dem Problem des statistischen Fehlers bei Messungen der Radioaktivität eines Eluates in einer Durchflußzelle, wobei Ausgangspunkt des entsprechenden Verfahrens  
50 die Erfassung von Fraktionen einer Radiochromatographie ist. Zur Lösung des Problems wird ein Ventil vorgeschlagen, welches den Eluatstrom zu ein oder zwei Meßdetektoren umleitet, sodaß dort eine statische Messung über eine längere Zeitdauer erfolgen kann. Das Schalten des genannten Ventiles kann in Abhängigkeit von dem Ausgangssignal eines stromauf gelegenen Durchflußdetektors erfolgen, welcher Radioaktivitätsspitzen (peaks) erfaßt. Die Meßdetektoren können bzw. müssen nach jedem Meßvorgang  
55 gespült werden, wozu eine eigene Spüleinrichtung vorgesehen ist. Somit soll die Aktivität eines jeweils eintreffenden "peaks" gemessen werden, nicht jedoch ist an eine Steuerung des Elutionsmittelflusses in Abhängigkeit von der Aktivität in einem Eluatgefäß gedacht.

Ein Verfahren sowie eine Vorrichtung der eingangs genannten Art gehen aus der EP-B1-0 141 800 als bekannt hervor. Gemäß diesem Dokument wird die Generatorsäule programmgesteuert mit einer vorbestimmbaren Elutionsmittelmenge durchspült und das so erhaltene Eluat wird in einem Zwischenbehälter aufgefangen. Es wird nun die Aktivität des Eluats im Zwischenbehälter gemessen und danach eine  
5 vorbestimmte Eluatmenge in ein Eluatgefäß, nämlich eine Durchstichampulle abgegeben.

Durch das bekannte Verfahren bzw. die entsprechende Vorrichtung soll erreicht werden, daß das Personal während und danach des Eluiervorganges keiner Strahlenbelastung ausgesetzt wird.

Als nachteilig an dieser bekannten Vorrichtung ist jedoch anzusehen, daß das Eluat zunächst in einem besonderen Zwischenbehälter aufgefangen und erst von diesem in das Eluatgefäß, von dem aus die  
10 Applikation am Patienten erfolgt, übergeführt wird. Dieses Konzept bringt eine Anzahl weiterer Leitungen und Ventile mit sich, wodurch die Sterilisation bzw. Keimfreiheit des gesamten Systems bedeutend erschwert wird. Weiters ist die bekannte Vorrichtung in ihrer Gesamtheit strahlengeschirmt, wodurch sich ein extrem hohes Gewicht des Gerätes ergibt. Der verwickelte Aufbau führt auch dazu, daß bei Auftreten einer bakteriellen Kontamination ein einfacher Austausch kontaminierter Komponenten sehr erschwert oder  
15 unmöglich ist, d.h. daß in einem solchen Fall das gesamte, überaus schwere Gerät zur Herstellerfirma gebracht werden muß. Ähnliche Probleme ergeben sich im Falle einer radioaktiven Kontamination im Geräteinneren.

Es ist demnach eine Aufgabe der Erfindung, ein Verfahren und eine Vorrichtung zu schaffen, welche frei von den beschriebenen Nachteilen bekannter Geräte sind. Insbesondere soll bei einfachem Dosieren  
20 der gesamte Eluiervorgang in einem System erfolgen, bei welchem die Gefahr einer bakteriellen Kontamination besonders gering und die Strahlenbelastung des Bedienungspersonals minimiert ist.

Diese Aufgabe kann mit einem Verfahren der eingangs genannten Art gelöst werden, bei welchem erfindungsgemäß während des Eluiervorganges die jeweilige Aktivität des in dem bereits im Eluatgefäß befindlichen Eluats gemessen und der Elutionsmittelfluß bei Erreichen eines Sollwertes der Aktivität  
25 beendet wird.

Ebenso läßt sich zur Lösung der Aufgabe eine Vorrichtung der eingangs genannten Art heranziehen, bei welcher erfindungsgemäß dem Eluatgefäß eine mit der Steuereinheit verbundene erste Aktivitätsmeßeinrichtung benachbart und zugeordnet ist und die Steuereinheit zur Unterbrechung des Eluiervorganges bei Erreichen einer vorgegebenen Aktivität, insbesondere durch Betätigung zumindest eines steuerbaren  
30 Ventils eingerichtet ist.

Weitere zweckmäßige Merkmale der Erfindung gehen aus den abhängigen Verfahrens- bzw. Vorrichtungsansprüchen hervor.

Die Erfindung samt anderer Vorteile ist im folgenden an Hand einer beispielsweise Ausführungsform näher erläutert und in der Zeichnung dargestellt. Die einzige Figur dieser Zeichnung zeigt in schematischer  
35 Weise eine Vorrichtung zum Gewinn eines radioaktiven Tochternuklids aus einem Mutternuklid.

Die Vorrichtung nach der Erfindung besitzt ein Vorratsgefäß 1, in dem sich ein Elutionsmittel üblicherweise eine NaCl-Lösung befindet, ferner einen Nuklidgenerator 2 mit einer innerhalb einer Abschirmung 3, insbesondere einer Bleiabschirmung untergebrachten Generatorsäule 4 sowie ein Eluatgefäß 5. Der Nuklidgenerator 2 muß hier nicht näher beschrieben werden, er kann dem Stand der Technik gemäß ausgebildet sein oder eine Konstruktion aufweisen, die in der AT-Patentanmeldung A 1731/92 der Anmelderin vom 28.  
40 August 1992 näher dargelegt ist.

Von dem Ausgang des Vorratsgefäßes 1 führt eine erste Leitung 6 zu dem Eingang des Generators 2, wobei nach dem Vorratsgefäß 1 ein erstes gesteuertes Dreiweg- und Absperrventil 7 für die Leitung 6 vorgesehen ist. Auf dieses Ventil folgt eine Pumpe 8, vorzugsweise eine Schlauchpumpe, und zwischen  
45 dieser Pumpe 8 und dem Nuklidgenerator 2 ist ein zweites gesteuertes Dreiwegventil 9 vorgesehen.

Von dem Nuklidgenerator 2 führt eine zweite Leitung 10 zu dem Eluatgefäß 5 bzw. zu einer Abfüllstation 11, in welcher sich dieses Eluatgefäß 5 befindet. Zwischen Nuklidgenerator 2 und Abfüllstation 11 ist der zweiten Leitung 10 ein drittes gesteuertes Dreiwegventil 12 zugeordnet.

Der Nuklidgenerator 2 ist mittels einer Bypaßleitung 13 überbrückbar, die von dem zweiten Dreiwegventil 9 zu dem dritten Dreiwegventil 12 geführt ist. Mit Hilfe des ersten Dreiwegventils 7 ist die erste Leitung 6 an eine Gasquelle 14, wie eine Luftpumpe, ein Druckgasgefäß od.dgl. anschließbar.  
50

Die Vorrichtung enthält weiters eine programmierbare Steuereinheit 15, welche den Ablauf des gesamten Eluiervorganges in Abhängigkeit verschiedener Parameter steuert, was weiter unten näher beschrieben wird. Diese Steuereinheit 15 besitzt ein Dateneingabefeld 16 sowie ein Anzeigefeld 17 und kann beispielsweise an einen Drucker 18 angeschlossen sein oder einen Drucker enthalten.  
55

Der Steuereinheit 15 ist ein externer Wechselspeicher 19 zugeordnet, der beispielsweise für die jeweils verwendete Generatorsäule spezifische Kenndaten, insbesondere über Art und Aktivität der Mutter- und Tochternuklide, enthält. Der Wechselspeicher 19 kann beispielsweise als Magnetkarte oder als steckbare

Chipkarte etc. ausgebildet sein.

Die bereits erwähnten Leitungen 6, 10, 13 sind zweckmäßigerweise als sterile Einwegartikel, bzw. solche Schläuche ausgebildet. Die Ventile 7, 9, 12 sind mit Vorteil so ausgebildet, daß sie keine mit dem Schlauchinhalt in Berührung kommende Teile besitzen, insbesondere sind sie als Schlauchklemmventile ausgebildet, deren Funktion durch Abklemmen der Schläuche mittels elektromechanischer Antriebe erfolgt. Da die Ventile 7, 9, 12 zweckmäßigerweise Rückmelder für ihre jeweilige Position besitzen, sind diese Ventile nicht nur über Steuerleitungen 7s, 9s, 12s sondern auch über Rückmeldeleitungen 7r, 9r, 12r mit der Steuereinheit 15 verbunden. Auch die Schlauchpumpe 8 besitzt eine Steuerleitung 8s und eine Rückmeldeleitung 8r.

Im vorliegenden Ausführungsbeispiel sind der Vorratsbehälter 1, das erste Ventil 7 und die Pumpe 8 in einem Fördermodul 20 der Vorrichtung enthalten. Dies schließt jedoch nicht aus, daß das Vorratsgefäß 1 auch außerhalb der Vorrichtung vorgesehen werden kann. Innerhalb des Fördermoduls 20 ist ein dem Vorratsgefäß 1 zugeordneter Volumsdetektor 21 vorgesehen und über eine Meldeleitung 21m an die Steuereinheit 15 angeschlossen. Stromab des ersten Ventils 7 ist der ersten Leitung 6 ein Durchflußindikator 22, der z.B. auf optoelektronischer Basis arbeitet, zugeordnet und über eine Leitung 22m mit der Steuereinheit 15 verbunden.

Der Nuklidgenerator 2 ist im vorliegenden Beispiel in einem Generatormodul 23 enthalten. Innerhalb dieses Moduls 23 ist eine Codesensoreinrichtung 24 vorgesehen und über eine Leitung 24m an die Steuereinheit 15 angeschlossen. Diese Sensoreinrichtung 24 erfaßt z.B. auf elektromechanischem oder optoelektronischen Wege eine Codierung der Generatorsäule 4 oder eines Säulenträgers, die insbesondere für das verwendete Mutter(Tochter)nuklid und die Aktivität kennzeichnend ist.

Im Generatormodul 23 ist ferner eine Aktivitätsmeßeinrichtung 25 zur Erfassung der jeweiligen Aktivität der Generatorsäule vorgesehen und über eine Leitung 25m mit der Steuereinheit 15 verbunden. Die Meßeinrichtung 25 kann als Halbleiterstrahlendetektor ausgebildet sein oder ein Zählrohr verwenden. Schließlich enthält das Generatormodul 23 noch einen Leckdetektor 26, der bei Flüssigkeitsaustritt innerhalb des Generatormoduls ein entsprechendes Signal über eine Leitung 26m an die Steuereinheit 15 liefern kann.

Stromab der Generatorsäule 2 ist der zweiten Leitung 10 ein Nuklidreinheitssensor 27 zugeordnet, der insbesondere dazu eingerichtet ist, bei Auftreten unerwünschter Nuklide in der Leitung 10, z.B. bei einem Molybdändurchbruch - falls ein  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Generator verwendet wird -, ein Signal über eine Meldeleitung 27m an die Steuereinheit 15 zu liefern.

Die Abfüllstation 11 enthält einen Antrieb 28, der über eine Steuerleitung 28s und eine Rückmeldeleitung 28r mit der Steuereinheit 15 verbunden ist. Dieser Antrieb dient z.B. zum Absenken oder Anheben eines Eluatgefäßes 5 oder zum zusätzlichen Weiterbefördern von Eluatgefäßen bei Serienabfüllung oder zum Bewegen des z.B. mit einer Durchstichnadel versehenen Endes der dritten Leitung 10, beispielsweise auch über einen Abfallbehälter 29 oder auch zum Heben und Senken einer Strahlenabschirmung 30 für Eluatgefäße 5 und/oder Abfallbehälter 29. Der Begriff "Antrieb" beinhaltet natürlich auch mehrere Antriebe mit unterschiedlichen Funktionen.

In der Abfüllstation 11 ist dem Eluatgefäß 5 eine Aktivitätsmeßeinrichtung 31 zugeordnet und über eine Leitung 31m mit der Steuereinheit 15 verbunden. Eine weitere Aktivitätsmeßeinrichtung 32 kann stromauf des Eluatgefäßes 5 der zweiten Leitung 10 zugeordnet und über eine Meldeleitung 32m mit der Steuereinheit verbunden sein. Auch kann die Abfüllstation 11 eine Volumsmeßeinrichtung 33 enthalten, die über eine Meldeleitung 33m ein dem Eluatvolumen im Gefäß 5 entsprechendes Signal an die Steuereinheit 15 zu liefern vermag. Schließlich enthält die Abfüllstation einen Leckdetektor 34, der Flüssigkeitsaustritte innerhalb der Abfüllstation über eine Leitung 34m an die Steuereinheit 15 meldet.

Auch den Leitungsabschnitten der Leitungen 6, 10, 13, die außerhalb des Fördermoduls 20, des Generatormoduls 23 bzw. der Abfüllstation 11 verlaufen, kann zumindest ein Leckdetektor 35 zugeordnet und über eine Meldeleitung 35m mit der Steuereinheit 15 verbunden sein. Derartige Leckdetektoren 35 können z.B. in einer Bodenwanne des Gehäuses der Vorrichtung angeordnet sein.

Es ist noch zu erwähnen, daß die zweite Leitung 10 mit Vorteil innerhalb einer nicht gezeigten Strahlenabschirmung angeordnet sein kann, da diese Leitung während des Eluivorganges ein radioaktives Nuklid führt. Der Leitungsabschnitt der zweiten Leitung 10 zwischen dem dritten Ventil 12 und ihrem Ende in der Abfüllstation 11 sollte möglichst kurz gehalten werden, da dieser Abschnitt nach dem Ende eines Eluivorganges noch immer einen Rest an Eluat enthält.

Im folgenden wird die Funktionsweise der Vorrichtung näher beschrieben, wobei weitere Merkmale der Erfindung hervorgehoben werden.

Zunächst wird ein Nuklidgenerator 2 oder eine Einheit Generatorträger-Generator in die Vorrichtung eingesetzt und an die Leitungen 6 und 10 angeschlossen. Ebenso wird ein Vorratsgefäß 1 mit sterilem

Elutionsmittel eingesetzt und angeschlossen. In die Abfüllstation werden ein oder mehrere Eluatgefäße 5 sowie ein Abfallbehälter 29 eingesetzt und der Wechselspeicher 19 wird mit der Steuereinheit 15 in Verbindung gebracht.

Nach Einschalten der Vorrichtung führt die Steuereinheit 15 zunächst eine Plausibilitätskontrolle durch, d.h. es wird ein Vergleich der auf dem Wechselspeicher 19 abgelegten, Generator- und nuklidspezifischen Daten mit den durch die Codesensoreinrichtung 24 festgestellten Daten des Generators 2 durchgeführt. Fällt dieser Vergleich negativ aus, so erfolgt eine Sperre des Systems und an das Anzeigefeld 17 wird eine Nachricht geliefert, die sich auf die Ursache der Sperre bezieht und einen möglichen Hinweis zur Fehlerbehebung enthält. Bei Datenübereinstimmung gibt hingegen die Steuereinheit 15 den nächsten Schritt zur Durchführung des Eluiervorganges frei.

Bei einer Fehlfunktion der Vorrichtung erfolgt in der Steuereinheit eine Aufzeichnung über die Ursache der Systemsperre, über den Zeitpunkt der Systemsperre, über eine Behebung der Sperre etc. Die entsprechenden Daten können über den Wechselspeicher 21 von befugten Personen abgerufen und/oder über den Drucker in Form eines Protokolls ausgegeben werden. Dies gilt für alle auftretenden Fehlermöglichkeiten, von welchen andere noch weiter unten beschrieben werden.

Der nächste Schritt besteht darin, daß die Steuereinheit 15 auf dem Anzeigefeld 17 eine Aufforderung zur Eingabe der gewünschten Eluatdaten vorgibt. Sollte noch kein Eluatgefäß 5 in der Abfüllstation 11 eingesetzt sein, ergeht auch eine Aufforderung ein oder mehrere Eluatgefäße einzusetzen. Über das Dateneingabefeld können nun die gewünschten Eluatdaten, vor allem die Aktivität und gegebenenfalls das Volumen betreffend, eingegeben werden.

Nach Bestätigung der eingegebenen Daten durch die Bedienungsperson wird durch die Steuereinheit die Durchführbarkeit der Forderung überprüft, insbesondere durch Messung des verfügbaren Elutionsmittelvolumens mittels des Volumsdetektors 21, durch Messung der aktuellen Aktivität der Generatorsäule 4 mittels der Aktivitätsmeßeinrichtung 25 und gegebenenfalls durch Feststellen der Funktionsbereitschaft der Abfüllstation 11.

Hierauf bewirkt die Steuereinheit 15 über die Steuerleitungen 7s, 9s und 12s, daß sämtliche drei Ventile 7, 9 und 12 in ihre Hauptdurchlaßrichtung geschaltet werden. Nach Überprüfung der Ventilstellung mit Hilfe entsprechender Signale an den Rückmeldeleitungen 7r, 9r und 12r wird die Schlauchpumpe 8 über die Steuerleitung 8s in Bewegung gesetzt und hierdurch Elutionsmittel von dem Gefäß 1 über das Ventil 7 und das Ventil 9 zu der Generatorsäule 4 geliefert.

Sofort zu Beginn der Förderung durch die Pumpe 8 überprüft die Steuereinheit 15 mittels des Durchflußindikators 22, ob tatsächlich ein Elutionsmittelfluß vorhanden ist, wobei klar ist, daß der Durchflußindikator 22 auch stromab der Pumpe 8 angeordnet sein kann. Wird hier eine Störung des Elutionsmittelflusses festgestellt, so gibt die Steuereinheit eine Fehlermeldung ab und sperrt das System etc., was bereits oben allgemein beschrieben wurde.

Bei ungestörtem Fluß wird das Elutionsmittel durch die Generatorsäule 4 gefördert und schwemmt dort das Tochternuklid, z.B.  $^{99m}\text{Tc}$  aus. Das Eluat gelangt über die zweite Leitung 10 und durch das dritte Dreiwegventil 12 zur Abfüllstation 11.

Mittels der Leckdetektoren 26, 34 und 35 überprüft die Steuereinheit 15 ständig, ob Flüssigkeitsaustritte erfolgen, was auf Grund undichter Verbindungen, fehlerhaft angeschlossener Verbindungsmittel oder plötzlich auftretender Materialfehler der Fall sein könnte. Wird ein Austritt nichtradioaktiven Elutionsmittels und/oder radioaktiven Eluats festgestellt, so erfolgt in der bereits beschriebenen Weise eine Fehlermeldung, Systemsperre etc. Es kann auch vorgesehen sein, daß eine auf Grund des Austritts radioaktiver Flüssigkeiten erfolgte Systemsperre nur durch besondere Maßnahmen wieder aufgehoben wird, z.B. durch Eingabe eines bestimmten Codes oder durch Verwendung bestimmter Wechselspeicher (Codekarten), die beispielsweise nur von Sicherheitspersonal oder Wartungstechnikern geführt werden.

Mit Hilfe des Nuklidreinheitssensors 27 wird unmittelbar am Ausgang des Generators 2 überprüft, ob ein unerwünschter Übergang des Mutternuklids oder ein Übergang unerwünschter Zerfallsprodukte in die Eluatflüssigkeit statt findet. Zu diesem Zweck geeignete Sensoren sind bekannt. Beispielsweise kann mit Hilfe geeigneter, vor eine Radioaktivitätsmeßeinrichtung gesetzter Filter eine bestimmte spektrale Empfindlichkeit vorgegeben werden. Falls das Eluat Verunreinigungen der genannten Art über einem gewissen tolerierbaren Ausmaß enthält, erfolgt eine Fehleranzeige, ein Abbruch des Eluiervorganges und Systemsperre, Aufzeichnung in einem Protokoll etc., wie bereits oben beschrieben.

Während des Eluiervorganges wird laufend die Aktivität des in den Eluatbehälter 5 eingebrachten Eluats mittels der Aktivitätsmeßeinrichtung 31 gemessen und in der Steuereinheit 15 mit der zuvor eingegebenen, gewünschten Aktivität des Eluats verglichen. Bei Erreichen dieser Aktivität stoppt die Steuereinheit den Antrieb der Pumpe 8 und damit den Elutionsmittelfluß. Außerdem kann mittels der Volumsmeßeinrichtung 33 zusätzlich das Gesamtvolumen der Flüssigkeit in dem Eluatgefäß 5 gemessen

und bei Überschreiten eines vorgegebenen Wertes der Elutionsmittelfluß gestoppt werden.

Da in den meisten Fällen eine Verdünnung des in dem Eluatgefäß 5 befindlichen Eluats auf ein bestimmtes Applikationsvolumen gewünscht ist, wird mittels der Ventile 9 und 12 auf die Bypableitung 13 umgeschaltet und nach dieser Umschaltung seitens der Steuereinrichtung 15 die Pumpe 8 erneut in Betrieb  
 5 genommen. Nun wird - bei Umgehung des Generatormoduls 23 - über die Bypableitung 13 reines Elutionsmittel in das Eluatgefäß 5 gefördert, bis das gewünschte Gesamtvolumen erreicht wird. Hierzu vergleicht die Steuereinheit 15 das mittels der Volumsmeßeinrichtung 33 festgestellte Ist-Volumen mit einem vorbestimmten Soll-Volumen.

Werden bei der Messung des Volumens des radioaktiven Eluats bzw. der bereits verdünnten Eluatflüssigkeit Abweichungen über bestimmte Toleranzgrenzen hinaus ermittelt, so gibt die Steuereinheit 15 eine  
 10 entsprechende Anzeige bzw. Warnung über das Anzeigefeld 17, das selbstverständlich auch akustische Anzeigen beinhalten kann, aus. Gegebenenfalls kann die Frage an den Benutzer gestellt werden, ob der Vorgang trotz der Volumsabweichungen zu Ende geführt oder abgebrochen werden soll. Der Benutzer kann dann eine Weiterführung des Vorganges durch Eingabe eines entsprechenden Befehles über das Datenein-  
 15 gabefeld 16 verlangen oder einem Abbruch zustimmen.

Bei extremen Volumsabweichungen wird allerdings seitens der Steuereinheit 15 die Option einer Weiterführung des Vorganges zweckmäßigerweise nicht angeboten, sondern ein automatischer Abbruch mit Fehlermeldung etc. durchgeführt. Dies gilt insbesondere, falls ein Flüssigkeitsüberlauf aus dem Eluatgefäß  
 20 5 erfolgt, der mittels des Leckdetektors 34 an die Steuereinheit 15 gemeldet wird. Wie bei anderen Fehlern erfolgt eine Protokollaufzeichnung und es wird die Möglichkeit gegeben, sämtliche auf den Fehler bezogenen Daten über den Wechselspeicher 19 durch befugte Personen abzurufen.

Die der zweiten Leitung 10 stromauf des Eluatgefäßes 5 zugeordnete Aktivitätsmeßeinrichtung 32 ist im vorliegenden Fall zur Erhöhung der Sicherheit vorgesehen. Die Steuereinheit 15 ist zur Integration des über  
 25 die Meldeleitung 32m einlangenden Signales eingerichtet und weiters dazu, den Eluiervorgang bei Erreichen eines vorbestimmten Integrationswertes zu unterbrechen und/oder ein Warnsignal abzugeben.

Wie bereits eingangs erwähnt, kann die Generatorausbeute erhöht werden, falls die Generatorsäule 4 durch ein geeignetes Gas, das auch oxidierend wirken kann, nach dem Eluiervorgang getrocknet wird. Bei der Vorrichtung nach der Erfindung schaltet die Steuereinheit 15 nach Abschluß des oben beschriebenen Eluiervorganges und nach Entnahme des Eluatgefäßes 5 eine Gasquelle 14 über das Dreiwegventil 7 an die  
 30 erste Leitung 6 und die Dreiwegventile 9 und 12 in ihre Hauptdurchlaßrichtung. Dem Antrieb 28 in der Abfüllstation 11 wird der Befehl erteilt, einen Abfallbehälter 29 dem Ende der zweiten Leitung 10 zuzuordnen und die Pumpe 8 wird eingeschaltet. Die in den Leitungen und in der Generatorsäule 4 befindlichen Flüssigkeitsreste werden hiedurch mittels des Gases ausgeblasen und gelangen in den Abfallbehälter 29 und die Generatorsäule 4 wird getrocknet. Als Gas kommt z.B. Sauerstoff, Luft oder  
 35 Stickstoff oder Luft in Frage. Die Gasquelle 14 kann eine Druckgasflasche sein, ebenso kann auch - über geeignete Filter - Umgebungsluft angesaugt werden. Das Gas kann auch über ein eigenes Gebläse statt über die Pumpe gefördert werden.

#### Patentansprüche

- 40 1. Verfahren zum Gewinnen und Dosieren zumindest eines radioaktiven Tochternuklids aus einem Mutternuklid, bei welchem ein flüssiges Elutionsmittel durch eine das Mutternuklid und dessen Zerfallsprodukt(e) enthaltende Generatorsäule geleitet und danach in ein Eluatgefäß gefüllt wird,  
**dadurch gekennzeichnet, daß**  
 45 während des Eluiervorganges die jeweilige Aktivität des in dem bereits im Eluatgefäß befindlichen Eluats gemessen und der Elutionsmittelfluß bei Erreichen eines Sollwertes der Aktivität beendet wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß** die augenblickliche Aktivität des zu dem Eluatgefäß fließenden Eluats gemessen und durch Integration dieser Augenblicksaktivität ein für die  
 50 Aktivität des bereits dem Eluatgefäß zugeführten Eluats repräsentatives Signal gewonnen wird, welches z.B. bei Auftreten von Fehlern zusätzlich zum Beenden des Elutionsmittelflusses herangezogen wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet, daß** das Volumen des jeweils in dem Applikationsgefäß befindlichen Eluates gemessen bzw., z.B. aus einer Flüssigkeitspegelmessung,  
 55 bestimmt wird und der Elutionsmittelfluß bzw. bei Zuführung eines nichtaktiven Verdünnungsmittels zu dem Eluat in dem Applikationsgefäß der Zufluß des Verdünnungsmittels bei Erreichen eines Sollwertes des Volumens beendet wird.

4. Vorrichtung zum Gewinnen zumindest eines radioaktiven Tochternuklids aus einem Mutternuklid, mit einem Vorratsgefäß (1) für ein Elutionsmittel, mit einem über eine erste Leitung (6) mit dem Vorratsgefäß verbindbaren Generator (2), der in einer Generatorsäule (4) das Mutternuklid und dessen Zufallsprodukte enthält, mit einer über eine zweite Leitung (10) mit dem Ausgang des Generators (2) verbundenen Abfüllstation (11), die zum Aufnehmen und Abfüllen zumindest eines Eluatgefäßes (5) eingerichtet ist, mit zumindest einer Radioaktivitätsmeßeinrichtung (31) mit steuerbaren Ventilen (7, 9, 12) für die erste und die zweite Leitung und mit einer programmierbaren Steuereinheit (15), die ein Eingabefeld (16) sowie ein Anzeigefeld (17) aufweist und die zur Steuerung des Eluiervorganges in Abhängigkeit von programmierten Parametern und von den Eluiervorgang betreffenden Signalen eingerichtet ist,  
**dadurch gekennzeichnet**, daß  
dem Eluatgefäß (5) eine mit der Steuereinheit (15) verbundene Aktivitätsmeßeinrichtung (31) benachbart und zugeordnet ist und die Steuereinheit (15) zur Unterbrechung des Eluiervorganges bei Erreichen einer vorgegebenen Aktivität, insbesondere durch Betätigung zumindest eines steuerbaren Ventils (7) und/oder einer steuerbaren Pumpe (8), eingerichtet ist.
5. Vorrichtung nach Anspruch 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine der zweiten Leitung (10) zugeordnete, weitere Aktivitätsmeßeinrichtung (32) mit der Steuereinheit (15) verbunden ist und die Steuereinheit (15) zur Integration des Ausgangssignales dieser Aktivitätsmeßeinrichtung (32) und zur Unterbrechung des Eluiervorganges und/oder zur Abgabe eines Warnsignales bei Erreichen eines vorbestimmten Integrationswertes eingerichtet ist.
6. Vorrichtung nach Anspruch 4 oder 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß dem Eluatgefäß (5) eine mit der Steuereinheit (15) verbundene Volumsmeßeinrichtung (33) bzw. eine Flüssigkeitspegelmeßeinrichtung zugeordnet ist und die Steuereinheit bei Erreichen eines vorbestimmten Volumens bzw. Flüssigkeitspegels zur Unterbrechung des Zuflusses zu dem Eluatgefäß, z.B. mittels eines steuerbaren Ventiles (7), eingerichtet ist.
7. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß dem Vorratsgefäß (1) und/oder dem Generator (2) und/oder der Abfüllstation (11) und/oder den zugehörigen Leitungen (6, 10) ein oder mehrere, an die Steuereinheit (15) angeschlossene Leckdetektoren (35) zugeordnet sind und die Steuereinheit bei Feststellung eines Leckzustandes zur Abgabe eines Warnsignales und/oder zur Unterbrechung des Eluiervorganges eingerichtet ist.
8. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß stromab der Generatorsäule (2) der zweiten Leitung (10) ein an die Steuereinheit (15) angeschlossener Nuklidreinheitssensor (27) zugeordnet ist und die Steuereinheit zur Abgabe eines Warnsignales und/oder zur Unterbrechung des Eluiervorganges eingerichtet ist, falls in der zweiten Leitung ein anderes Nuklid als das gewünschte Tochternuklid auftritt.
9. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß stromab des Vorratsgefäßes (1) der ersten Leitung (6) ein mit der Steuereinheit (15) verbundener Durchflußindikator (22) zugeordnet ist und die Steuereinheit (15) bei zu Beginn oder während des Eluiervorganges fehlendem Eluiermittelfluß zur Abgabe eines Fehlersignales eingerichtet ist.
10. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 9, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Generator (2) eine Codesensoreinrichtung (24) besitzt, die an die Steuereinheit (15) angeschlossen und einer Codierung der Generatorsäule (2) oder eines Säulenträgers zugeordnet ist, und die Steuereinheit (15) zum Vergleich der Codierung mit einer in sie eingegebenen Codierung und zur Unterbindung des Eluiervorganges bei Nichtübereinstimmen der Codierung der Generatorsäule mit der eingegebenen Codierung eingerichtet ist.
11. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 10, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Generatorsäule (2) eine an die Steuereinheit (15) angeschlossene Aktivitätsmeßeinrichtung (25) zugeordnet ist und die Steuereinheit (15) zur Steuerung des Eluiervorganges in Abhängigkeit von der aktuellen Aktivität der Generatorsäule eingerichtet ist.
12. Vorrichtung nach einem der vorgehenden Ansprüche 4 bis 11, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Steuereinheit (15) ein externer, austauschbarer, z.B. steckbarer Wechselspeicher (19) zugeordnet ist,

der für eine jeweilige Generatorsäule (2) spezifische Kenndaten, insbesondere über Art und Aktivität der Mutter- und Tochternuklide enthält und die Steuereinheit (15) zum Vergleich der in dem Wechselspeicher (19) enthaltenen Kenndaten mit über ihr Eingabefeld (16) eingegebenen Daten sowie zur Steuerung des Eluivorganges in Abhängigkeit von diesem Vergleich eingerichtet ist.

5

13. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 12, **dadurch gekennzeichnet**, daß stromab des Vorratsgefäßes (1) ein steuerbares erstes Mehrweg- und Absperrventil (7) für die erste Leitung (6) vorgesehen ist, über welches die erste Leitung (6) wahlweise an das Vorratsgefäß (1) oder an eine Gasquelle (14) anschließbar ist.

10

14. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 13, **dadurch gekennzeichnet**, daß stromauf des Generators (2) ein steuerbares zweites Mehrwegventil (9) für die erste Leitung (6) und stromab des Generators ein steuerbares drittes Mehrwegventil (12) für die zweite Leitung (10) vorgesehen sind, und der Generator (2) mittels des zweiten und des dritten Mehrwegventils (9, 12) und einer Bypaßleitung (13) überbrückbar ist.

15

15. Vorrichtung nach Anspruch 13 oder 14, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Ventile (7, 9, 12) keine mit dem Eluiermittel oder dem Eluat in Berührung kommende bewegte Teile aufweisen, insbesondere als Schlauchklemmventile ausgebildet sind.

20

16. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 13 bis 15, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Ventile (7, 9, 12) einen mit der Steuereinheit (15) verbundenen Positionsrückmelder besitzen.

25

17. Vorrichtung nach Anspruch 14, **dadurch gekennzeichnet**, daß zwischen dem ersten Umschalt- und Absperrventil (7) und dem zweiten Umschaltventil (9) eine über die Steuereinheit (15) steuerbare Pumpe (8) für die erste Leitung (6) vorgesehen ist.

30

18. Vorrichtung nach Anspruch 17, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Pumpe (8) keine mit dem Eluiermittel in Berührung kommende bewegte Teile aufweist, insbesondere als Schlauchpumpe ausgebildet ist.

35

19. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 18, **dadurch gekennzeichnet**, daß die erste und die zweite Leitung (6, 10) als sterile Einwegartikel, insbesondere als derartige Schläuche ausgebildet sind.

40

20. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 15 bis 19, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Bypaßleitung (13) als steriler Einwegartikel, insbesondere als derartiger Schlauch ausgebildet ist.

Hiezu 1 Blatt Zeichnungen

45

50

55

Ausgegeben  
Blatt 1

25. 4.1995

Int. Cl.<sup>6</sup>: G21G 4/08

