

## ОПТИМИЗАЦИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАДИОНУКЛИДНЫХ ГЕНЕРАТОРОВ В ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЕ

Б.Я. Наркевич<sup>1</sup>, Ю.В. Лысак<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва

<sup>2</sup> Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ, Москва

В современной ядерной медицине все шире применяются радионуклидные генераторы (РГ), позволяющие непосредственно в клинических условиях синтезировать различные диагностические и терапевтические радиофармпрепараты. При этом отмечается тенденция постоянного возрастания как ассортимента производимых на РГ радионуклидов, так и стоимости самих РГ и синтезируемых с их помощью радиофармпрепаратов. Предложен подход к повышению эффективности использования РГ на основе оптимизации временных режимов элюирования радионуклидов с учетом клинической специфики эксплуатации РГ. Разработана компьютерная программа, позволяющая для 11 различных РГ рассчитывать оптимальные значения времени элюирования по задаваемым врачом-радиологом значениям вводимой больным активности того или иного терапевтического радиофармпрепарата.

Ключевые слова: радионуклидные генераторы, режимы элюирования, оптимизация, радионуклидная терапия

### Введение

В настоящее время отмечается постоянное возрастание ассортимента радиофармпрепаратов (РФП) различного назначения, которые синтезируются с использованием радионуклидных генераторов (РГ) и широко применяются для радионуклидной диагностики и радионуклидной терапии различных заболеваний, прежде всего онкологических. РГ позволяют в стационарных условиях клиники получать дочерние радионуклиды в процессе радионуклидного распада материнских радионуклидов. Основные преимущества подобных систем заключаются в возможности их транспортировки на большие расстояния к месту непосредственного клинического использования, а также в отсутствии необходимости наличия реактора или ускорителя в непосредственной близости к медицинскому учреждению для наработки необходимых радионуклидов. К другим достоинствам РГ относится также просто-

та их эксплуатации средним медицинским персоналом при надежном обеспечении радиационной безопасности процессов как транспортировки, так и эксплуатации РГ.

Короткоживущие радиоизотопы с эмиссией гамма-квантов и позитронов, производимые при помощи РГ, широко используются в радионуклидной диагностике, тогда как генерирующие бета- и альфа-излучения радионуклиды нашли применение в радионуклидной терапии [1, 2]. Интерес к генераторным радионуклидам терапевтического назначения теперь характеризуется устойчивой тенденцией постоянного возрастания благодаря разработкам препаратов адресной доставки к патологическим мишеням – так называемых таргетных агентов, таких как антитела, пептиды и др. В качестве примеров необходимо выделить следующие основные направления использования генераторных радиоизотопов в современной клинической практике радионуклидной терапии:

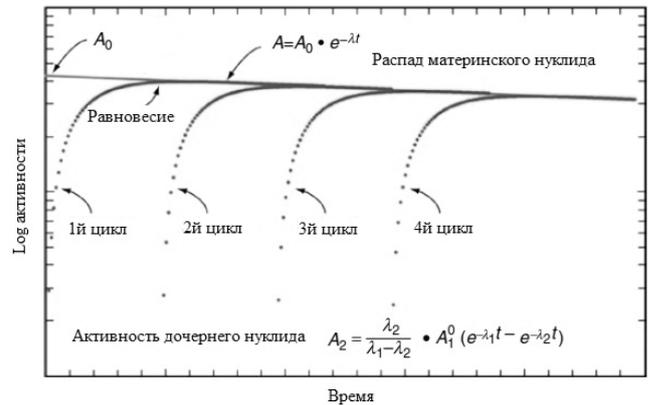
1. Для лечения больных нейроэндокринными первичными и метастатическими опухолями внутривенно вводят  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC;  $^{90}\text{Y}$ -DOTATATE,  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-лантреотид и другие радиофармпрепараты (генераторы  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ ).
2. Меченные тем же радионуклидом  $^{90}\text{Y}$  моноклональные антитела позволяют выполнять радиоиммунотерапию больных лимфомами различной этиологии.
3. Путем внутриартериального введения под рентгеновским контролем  $^{90}\text{Y}$ -микрофер или  $^{188}\text{Re}$ -липидола (получают на РГ  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ ) производят радиоэмболизацию первичного рака и метастазов в печени.
4. Все более широкое распространение получает паллиативная радионуклидная терапия костных метастазов рака молочной и предстательной желез с внутривенным введением  $^{223}\text{Ra}$ -хлорида (генераторы  $^{227}\text{Ac}/^{223}\text{Ra}$  и  $^{227}\text{Th}/^{223}\text{Ra}$ ) или  $^{188}\text{Re}$ -ОЭДФ,  $^{188}\text{Re}$ -золедроновой кислоты. При этом имеются сообщения не только об устойчивом устранении болевого синдрома, но и о противоопухолевой активности данных радиофармпрепаратов.
5. Аналогичным образом, не менее чем на полгода подавляется болевой синдром у больных артритами различной этиологии, при проведении так называемой радиосиноэктомии путем внутрисуставного введения  $^{90}\text{Y}$ -коллоида (цитрата, силиката, гидроскида железа, оксалата кальция),  $^{188}\text{Re}$ -коллоида (сульфида), после чего курс радиосиноэктомии можно снова неоднократно повторять.

Кинетика процессов радиоактивного распада и накопления активности описывается известными экспоненциальными зависимостями, которые позволяют детально описывать относительные изменения значений активности материнского и дочерних радионуклидов. В любой момент времени  $t$  активность  $A$  зависит от числа атомов  $N$  следующим образом:

$$N = \lambda \cdot N \quad (1)$$

$$A = A_0 e^{-\lambda t}, \quad (2)$$

где  $\lambda$  – постоянная распада радионуклида;  $A_0$  – начальная активность радионуклида;  $N$  и  $A$  – количество атомов и активность нуклидов в любой момент времени  $t$  соответственно;  $N_0$  и  $A_0$  – соответствующие их значения в начальный момент времени  $t=0$ . Период времени, в течение которого активность радионуклида умень-



**Рис. 1.** Характерная кривая кинетики активностей материнского и дочернего нуклидов в радионуклидных генераторах [3]

шается в 2 раза, называется периодом полураспада:

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda}. \quad (3)$$

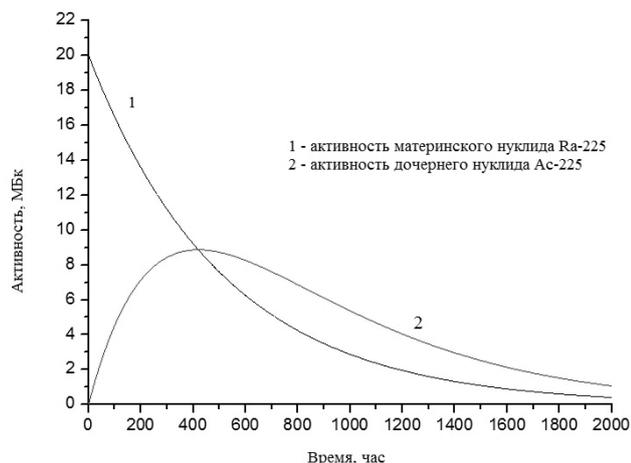
Активность дочернего радионуклида  $A_2$  в любой момент времени может быть получена согласно выражению:

$$A_2 = \frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} \cdot A_1^0 (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}), \quad (4)$$

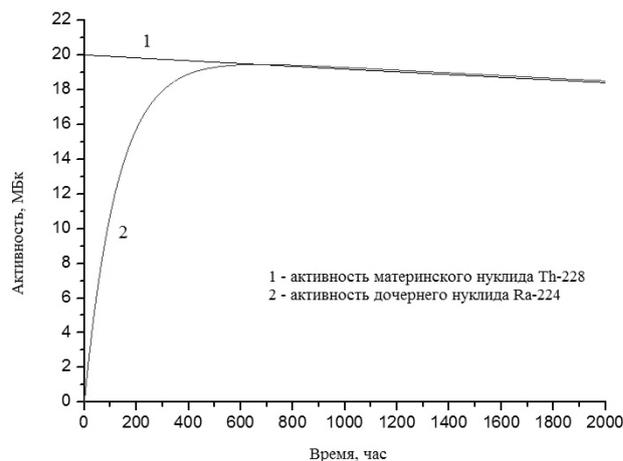
где  $A_1^0$  – начальное значение активности материнского радионуклида.

Характерный вид кривой накопления активности дочернего радионуклида после неоднократных процедур элюирования генератора в соответствии с уравнением (4) показан на рис. 1. Следует отметить, что такая простая структура кривой имеет место только для РГ, в которых при распаде материнского нуклида сразу получается дочерний радионуклид клинического назначения (например, для самых распространенных диагностических РГ типа  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ). Если конечный дочерний радионуклид клинического назначения получается в результате цепочки последовательных радиоактивных превращений, то кривая на рис. 1 и соответствующее уравнение (4) существенно усложняются.

Соотношение между периодами физического полураспада материнского и дочернего радионуклидов в простых РГ определяет вид равновесия, устанавливающегося в процессе радиоактивного распада изотопов. Существует три возможных типа равновесия:



**Рис. 2.** Кривая кинетики активностей материнского и дочернего радионуклидов для терапевтического генератора  $^{225}\text{Ra}/^{225}\text{Ac}$



**Рис. 3.** Кривая кинетики активностей материнского и дочернего радионуклидов для терапевтического генератора  $^{228}\text{Th}/^{224}\text{Ra}$

1. Подвижное равновесие, которое устанавливается в случае, когда период полураспада материнского радионуклида больше периода полураспада дочернего элемента ( $T_{1/2(1)} > T_{1/2(2)}$ ), но эти периоды сопоставимы между собой. В этом случае с момента наступления равновесия активность дочернего нуклида превышает активность материнского. Подобный вид равновесия наблюдается в генераторной системе  $^{225}\text{Ra}/^{225}\text{Ac}$  (для  $^{225}\text{Ra}$   $T_{1/2} = 4,8$  сут, для  $^{225}\text{Ac}$   $T_{1/2} = 10,0$  сут) – см. рис. 2.

2. Секулярное (вековое) равновесие – случай значительного превышения периода полураспада материнского радионуклида по сравнению с периодом полураспада дочернего ( $T_{1/2(1)} \gg T_{1/2(2)}$ ). Активности материнского и дочернего нуклидов становятся равными по достижению равновесного состояния. Данный случай является наиболее выгодным с точки зрения клинической и экономической эффективности эксплуатации генератора и обеспечивает возможность неоднократного элюирования генератора на протяжении длительного периода времени. Производство короткоживущих элементов, находящихся в данном типе равновесия с материнским изотопом, является золотым стандартом производства и эксплуатации радионуклидных генераторов. Пример данного вида равновесия для РГ  $^{228}\text{Th}/^{224}\text{Ra}$  (для  $^{228}\text{Th}$   $T_{1/2} = 1,91$  лет, для  $^{224}\text{Ra}$   $T_{1/2} = 3,66$  сут) представлен на рис. 3.

3. Отсутствие динамического равновесия наблюдается в случае, когда период полураспада материнского радионуклида меньше, чем период полураспада дочернего ( $T_{1/2(1)} < T_{1/2(2)}$ ). Этот случай РГ не используется для клинических целей.

Повышение эффективности клинического использования РГ может быть адекватно выполнено только на базе того или иного критерия оптимизации временных режимов получения элюата в течение всего интервала времени эксплуатации РГ. Однако в литературе отсутствует общепринятый подход к решению проблемы оптимизации использования РГ, особенно предназначенных для приготовления радиофармпрепаратов терапевтического назначения. В частности, в работе [4] предложено несколько подходов к оптимизации временных режимов работы РГ на основе следующих критериев: 1) элюирование в момент достижения максимальной величины активности дочернего радионуклида  $A_2$ ; 2) элюирование в момент достижения максимального значения отношения  $\frac{A_2}{N_2/A_2}$ , где  $N_2$  есть полное число атомов дочернего радионуклида, а физический смысл отношения  $N_2/A_2$  представляет собой удельную активность этого радионуклида; 3) элюирование в момент достижения максимального значения отношения  $\frac{A_2}{t/A_2}$ , которое характеризует более высокую скорость накопления  $A_2$ , чем скорость возрастания линейной функции  $f(t)=t$  в начале работы РГ.

В клинической практике наиболее часто применяется режим элюирования в соответствии с первым из перечисленных критериев. При этом значение оптимального момента времени элюирования вычисляется по простой формуле:

$$t_{\max} = \frac{\ln \frac{\lambda_2}{\lambda_1}}{\lambda_2 - \lambda_1}. \quad (5)$$

Аналогичные формулы для второго и третьего критериев гораздо более громоздки и не обладают наглядностью формулы (5).

Экономическая эффективность использования генераторов непосредственно связана с суммарным выходом дочернего радионуклида на протяжении всего времени эксплуатации РГ, который определяется суммой полученных при каждом элюировании активностей радионуклида и протоколом применяемых в данной клинике технологий приготовления различных радиофармпрепаратов с этим радионуклидом. Таким образом, для конкретной конструкции генераторной системы интервал времени накопления активности дочернего нуклида до момента следующего элюирования в соответствии с установленной схемой определяет не только удельную радиоактивность раствора дочернего нуклида, но и экономическую эффективность эксплуатации генератора. Следовательно, важным аспектом экономически выгодного использования системы является оптимизация времени получения раствора дочернего нуклида в зависимости от требуемой активности приготовленного радиофармпрепарата.

При этом объем внутривенно вводимой больному порции радиофармпрепарата не должен превышать 3–5 мл, чтобы вместо инъекции в локтевую вену не пришлось прибегать к инфузионному введению радиофармпрепарата через капельницу. В свою очередь, это накладывает ограничение на минимально допустимое значение удельной активности вводимой порции и, тем самым, на общую продолжительность эксплуатации каждого конкретного РГ.

Один из существующих подходов к решению задачи оптимизации режима использования РГ был предложен авторами работы [5]. Он основан на формировании функции оптимизации времени элюирования генератора в виде отношения активности дочернего радионуклида и коэффициента, характеризующего период времени, за который происходит увеличение активности дочернего нуклида на единицу (не-

обходимого для прироста единицы активности дочернего радионуклида). Значение оптимального времени элюирования генератора определялось положением стационарной точки выбранной функции и было рассчитано для нескольких характерных соотношений периодов полураспада материнского и дочернего радионуклидов.

Однако данный подход, так же как и остальные три критерия оптимизации, указанные выше, непригодны для реальных клинических условий подразделения радионуклидной терапии. Дело в том, что все они основаны на предположении наличия неограниченного непрерывного потока пациентов, регулярно поступающих в клинику для проведения радиодиагностических исследований и (или) радионуклидной терапии. И если для радионуклидной диагностики в крупных клиниках это условие более-менее выполняется, то для подразделений радионуклидной терапии это не так. У них всегда имеется лишь ограниченное число коек для госпитализации больных, а продолжительность пребывания конкретного больного на «активной» койке зависит от целого ряда неформализуемых клинических факторов, т.е. варьирует плохо предсказуемым образом.

Целью данной работы является разработка программного приложения для повышения эффективности использования РГ путем оптимизации временного режима их элюирования с учетом специфики клинических условий реальных подразделений радионуклидной терапии.

## Материал и методы

С точки зрения авторов, наиболее удачный метод организации физико-технического и радиофармацевтического обеспечения курсов радионуклидной терапии – расчет даты и продолжительности госпитализации пациента в отделение радионуклидной терапии на основании заранее определенной врачом-радиологом величины активности радиофармпрепарата. В соответствии с физическими характеристиками материнского и дочернего радионуклидов возможно рассчитать период времени, по истечении которого активность дочернего радионуклида достигнет требуемой величины. В случае, когда цепочка распада материнского элемента представлена двумя или тремя нуклидами, подобная задача довольно тривиальна. Однако в случае, когда радиоактивный рас-

Таблица 1

## Радиационно-физические характеристики радионуклидных генераторов терапевтического назначения

Генераторная система	Основной метод получения материнского нуклида	Материнский радионуклид		Дочерний радионуклид	
		$T_{1/2(1)}$	Основной тип распада	$T_{1/2(2)}$	Основной тип распада
$^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$	В результате распада	10 сут	$\alpha$	45,6 мин	$\beta^-$ , $\alpha$
$^{227}\text{Ac}/^{223}\text{Ra}$	Реакторный	21,7 лет	$\beta^-$	11,4 сут	$\alpha$
$^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$	Реакторный	69,4 сут	$\beta^-$	16,98 ч	$\beta^-$
$^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$	Реакторный	28,5 лет	$\beta^-$	2,67 сут	$\beta^-$
$^{227}\text{Th}/^{223}\text{Ra}$	В результате распада	18,7 сут	$\alpha$	11,4 сут	$\alpha$
$^{225}\text{Ra}/^{225}\text{Ac}$	Реакторный	14,9 сут	$\beta^-$	10 сут	$\alpha$
$^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$	В результате распада	10,4 ч	$\beta^-$	60,55 мин	$\alpha$
$^{228}\text{Th}/^{224}\text{Ra}$	В результате распада	1,9 лет	$\alpha$	3,7 сут	$\alpha$
$^{223}\text{Ra}/^{211}\text{Pb}$	В результате распада	11,43 сут	$\alpha$	36,1 мин	$\beta^-$
$^{166}\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$	Реакторный	81,5 ч	$\beta^-$	26,8 ч	$\beta^-$
$^{229}\text{Th}/^{225}\text{Ac}$	В результате распада	7340 лет	$\alpha$	10 сут	$\alpha$

пад сопровождается образованием большего количества дочерних элементов, подобные расчеты становятся довольно громоздкими.

В связи с этим был разработан код программы на языке программирования C Sharp (C#), позволяющей оценивать дату госпитализации пациента в соответствии со временем накопления требуемой величины активности дочернего радионуклида в генераторе. При этом были рассмотрены 11 видов различных РГ терапевтического назначения. Некоторые из них уже используются в отечественных и зарубежных клиниках ( $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ ,  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ ,  $^{223}\text{Ra}/^{211}\text{Pb}$ ), тогда как другие имеют хорошие перспективы для внедрения в клиническую практику по результатам проводимых в настоящее время доклинических и клинических испытаний. Основные характеристики этих РГ представлены в табл. 1.

Отметим, что дочерние радионуклиды в генераторах  $^{223}\text{Ra}/^{211}\text{Pb}$ ,  $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$  и  $^{227}\text{Ac}/^{223}\text{Ra}$  получают не непосредственно в результате распада материнского радионуклида, а путем последовательного радиоактивного превращения нескольких промежуточных нуклидов.

При наличии определенных клинических показаний растворы материнских радионукли-

дов для РГ  $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$ ,  $^{223}\text{Ra}/^{211}\text{Pb}$ ,  $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ ,  $^{225}\text{Ra}/^{225}\text{Ac}$  и  $^{227}\text{Th}/^{223}\text{Ra}$  могут также быть непосредственно введены большим, что позволяет использовать эти РГ как *in vitro*, т.е. традиционным образом, так и *in vivo*, т.е. проводить радионуклидную терапию путем "размещения" РГ непосредственно в теле больного [6].

## Результаты и обсуждение

На рис. 4 приведен вид входного окна программы. Оно разделено на две части, левая из которых служит для визуализации процесса распада материнского нуклида и циклов элюирования генератора на кривой распада дочернего радионуклида, а правая служит полем запроса набора пользовательских параметров, среди которых указаны тип используемого генератора, начальная активность материнского радионуклида на момент введения в эксплуатацию РГ и набор из трех активностей дочернего радионуклида, требуемых для изготовления радиофармпрепарата для трех пациентов, ожидающих начала лечения.

По истечении рассчитанного периода времени, необходимого для генерации требуе-

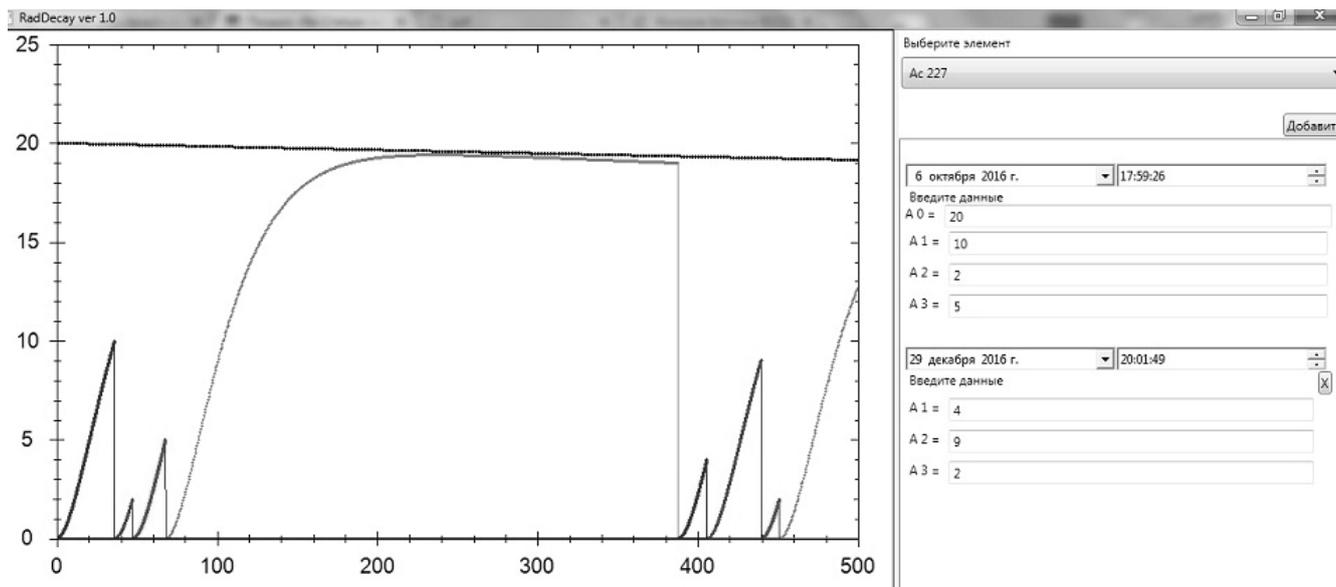


Рис. 4. Вид входного окна программы

мой величины активности радиофармпрепарата, предписанной врачом-радиологом, оценка момента времени последующего элюирования генератора может быть проведена повторно для следующей группы пациентов с индивидуальными предписаниями. Подобный цикл действий осуществляется до тех пор, пока мощность генератора не будет полностью исчерпана по критерию минимально допустимой удельной активности дочернего радионуклида.

Важным моментом при эксплуатации РГ в терапевтических отделениях и при изготовлении радиофармпрепарата является необходимость учета интервала времени, требуемого для синтеза радиофармпрепарата на основании полученного в результате “дойки” генератора раствора дочернего радионуклида. Длительность этого временного интервала зависит от используемой технологии синтеза радиофармпрепарата и профессионализма сотрудника, занимающегося данной задачей.

В условиях клинического стационара возможны ситуации, когда осуществление процедуры радионуклидной терапии в четко обозначенный временной интервал становится невозможным в силу различных причин: резкого изменения клинического состояния пациента, сбоев в транспортном сообщении при госпитализации пациентов из других регионов, финансовых или семейных обстоятельств пациента и т.д. В этом случае необходимо провести оценку доступной к моменту поступления пациента на

лечение активности дочернего радионуклида в генераторе. Для этой цели было разработано приложение в программе MatLab, вид которого представлен на рис. 5.

Приложение запрашивает набор входных параметров, включающих в себя дату ввода генераторной системы в эксплуатацию, активность материнского радионуклида на этот момент времени и даты предыдущего и последующего элюирования генератора. Результатом работы приложения является расчет величины активности дочернего радионуклида к заданному моменту времени, а его применение значительно облегчает процесс оценки мощно-

Рис. 5. Вид входного окна приложения для расчета доступной к определенному моменту времени активности дочернего радионуклида

сти генератора, доступной для дальнейшей его эксплуатации.

Описанный подход к схеме элюирования РГ в отделениях радионуклидной терапии позволяет избежать нецелесообразного получения излишней величины активности дочернего радионуклида в случае “дойки” генератора в момент достижения точки максимума на кривой радиоактивного распада дочернего элемента в каждом из последующих циклов элюирования. Также будут исключены случаи потери фракции радиофармпрепарата при ежедневном режиме получения радиоактивного раствора.

## Выводы

1. Применение радионуклидных генераторов для синтеза терапевтических радиофармпрепаратов в подразделениях радионуклидной терапии характеризуется рядом специфических ограничений, обусловленных наличием неформализуемых клинических факторов.
2. Вследствие указанной специфики традиционный подход на основе известного критерия максимизации активности дочернего радионуклида оказывается несостоятельным.
3. Повышения эффективности использования радионуклидных генераторов можно добиться путем расчета даты и продолжительности госпитализации пациента в отделение радионуклидной терапии на основании заранее определенной врачом-радиологом величины активности радиофармпрепарата для данного пациента.

4. Разработанное программное обеспечение позволяет на основе клинически приемлемого критерия оптимизировать режимы работы радионуклидных генераторов терапевтического назначения.

## Список литературы

1. Костылёв В.А., Наркевич Б.Я. Медицинская физика. Учебное пособие. – М.: Медицина. 2008. 464 с.
2. Knapp F.F., Dash A. Radiopharmaceuticals for Therapy. – New Delhi: Springer. 2016. 347 pp.
3. Roesch F., Knapp F.F. 40 Radionuclide Generators // In: Handbook of Nuclear Chemistry. 2011. P. 1936–1967. DOI 10.1007/978-1-4419-0720-2\_4.
4. Le V.S., Phuc-Hien Do Z., Le M.K. et al. Methods of increasing the performance of radionuclide generators used in nuclear medicine: Daughter nuclide build-up optimization, elution-purification-concentration integration, and effective control of radionuclidic purity // Molecules. 2014. Vol. 19. P. 7714–7756.
5. Le V.S. Gallium-68 generator integrated system: Elution-purification-concentration integration // Rec. Res. Can. Res. 2013. Vol. 194. P. 43–75.
6. Edem P.E., Fonslet J., Kjaer A. et al. *In vivo* radionuclide generators for diagnostics and therapy // Bioinorganic Chemistry and Applications. Vol. 2016. Article ID 6148357, 8 pp. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6148357>.

## OPTIMIZATION OF RADIONUCLIDE GENERATORS IN NUCLEAR MEDICINE

B. Ya. Narkevich<sup>1</sup>, Yu. V. Lysak<sup>2</sup>

<sup>1</sup> N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

<sup>2</sup> National Research Nuclear University MEPhI, Moscow, Russia

In modern nuclear medicine, radionuclide generators (RG) are increasingly being used, which allow the synthesis of various diagnostic and therapeutic radiopharmaceuticals directly in clinical conditions. At the same time, there is a tendency for a constant increase in both the assortment of radionuclides produced in the RG, and the cost of the RG themselves and the radiopharmaceuticals synthesized with their help. An approach is proposed to increase the efficiency of using the RG on the basis of optimizing the time regimes for eluting radionuclides, taking into account the clinical specifics of the operation of the RG. A computer program has been developed that allows for 11 different RGs to calculate the optimal elution times according to the values given by the patient to the activity of a therapeutic radiopharmaceutical administered by the patient.

Key words: *radionuclide generators, elution modes, optimization, radionuclide therapy*

E-mail: [narvik@yandex.ru](mailto:narvik@yandex.ru)