

ВЛИЯНИЕ ПРИМЕСЕЙ СТРОНЦИЯ И КАЛЬЦИЯ НА ПРОИЗВОДИТЕЛЬНОСТЬ МЕДИЦИНСКОГО ГЕНЕРАТОРА $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$

© 2023 г. В. М. Чудаков^а, *, С. В. Шатик^б, Б. Л. Жуйков^а

^а Институт ядерных исследований РАН,
117312, Москва, пр. 60-летия Октября, д. 7а

^б Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Федерального агентства
по высокотехнологической медицинской помощи,
197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70

*e-mail: tchoudakov@mail.ru

Поступила в редакцию 22.02.2023, после доработки 22.06.2023, принята к публикации 26.06.2023

Генератор $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ используется для получения радиофармацевтического лекарственного препарата – раствора хлорида рубидия-82 при ПЭТ-диагностике. В работе исследовано влияние количества стабильных стронция и кальция, поступивших на сорбент на основе гидратированного диоксида олова из исходного раствора стронция-82 или из элюента (0.9% NaCl) при использовании генератора, на максимальный объем кондиционного раствора, который можно получить из генератора. Показано, что этот объем определяется величиной $C_{\text{Sr}} + 0.11C_{\text{Ca}}$, где C_{Ca} и C_{Sr} – мольное содержание кальция и стронция в 1 г сорбента. Полученные результаты позволяют значительно увеличить производительность, а также надежность используемых генераторов.

Ключевые слова: радионуклидный генератор, стронций-82, рубидий-82, элюент, элюирование, радиоактивные примеси, неактивные примеси.

DOI: 10.31857/S0033831123050076, **EDN:** XTIBZW

Генератор $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ предназначен для многократного получения стерильного и апиrogenного раствора – радиофармацевтического лечебного препарата (РФЛП) с радионуклидом ^{82}Rb («Рубидия хлорид, ^{82}Rb из генератора»). Генератор включает в себя колонку с сорбентом, как правило, на основе гидратированного оксида олова(IV) в α -форме с сорбированным на нем радионуклидом ^{82}Sr ($T_{1/2} = 25.55$ сут) активностью от 1800 до 5920 МБк [1], распадающемся в короткоживущий ^{82}Rb ($T_{1/2} = 76$ с), который в процессе эксплуатации генератора вымывают с сорбента и вводят в организм пациента в виде $^{82}\text{RbCl}$ в физиологическом растворе (0.9% NaCl).

В США широко используется американский генератор CARDIOGEN[®] [2], также известен канадский генератор RUBI-FILL[®] [3].

В России в Институте ядерных исследований РАН (ИЯИ РАН) разработаны генераторы ГР-01 и

ГР-02 [1, 4], которые были зарегистрированы и применялись в Российском научном центре радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова (РНЦРХТ) [5–7]. На основе лицензии от ИЯИ РАН французская фирма NAOGEN PHARMA начинает производство генераторов RUBIGEN[®] [8].

Получаемый из генератора РФЛП с ^{82}Rb используют при проведении диагностических процедур методом позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ), для изучения перфузии миокарда и других процессов в кардиологии [9]. ПЭТ с применением генератора является одним из самых эффективных методов кардиологической диагностики. Генератор используют также для определения целостности гематоэнцефалического барьера и визуализации новообразований в головном мозге в нейроонкологии [7, 10], он перспективен для диагностики рака простаты [11] и ряда других заболеваний [5].

Активность ^{82}Rb в РФЛП, получаемого из генератора за один цикл элюирования и вводимого в пациента, составляет обычно от 700 до 2500 МБк [1]. Соотношение активностей радиоактивных изотопов стронция и рубидия в каждой порции РФЛП является определяющей характеристикой получаемого раствора. Попадание радиоизотопов стронция в значительных количествах в организм пациента недопустимо, потому что стронций (как аналог кальция) аккумулируется в костной ткани, и в результате облучается костный мозг. По существующим требованиям [2], РФЛП с ^{82}Rb может содержать примесь ^{82}Sr не более 0.01 кБк на 1 МБк ^{82}Rb , а также примесь сопутствующего радиоактивного ^{85}Sr ($T_{1/2} = 64.9$ сут) не более 0.1 кБк на 1 МБк ^{82}Rb в порции элюата, вводимой в организм пациента (определяется как «предел эксплуатации» – Expiration limit). Элюат, полученный из генератора рубидия-82 до достижения предела эксплуатации, считается кондиционным. Максимальный объем кондиционного раствора, который можно получить из генератора (определяется здесь как его производительность), влияет на количество пациентов, которых можно обследовать с помощью одного генератора, хотя это количество, конечно, зависит еще от многих других факторов (режима эксплуатации генератора, способности детектирующей аппаратуры, диагноза, методики, массы тела и др.). Максимальный объем кондиционного элюата составляет в генераторах разных производителей от 17 [2] до 30 л [3, 6]. С целью снижения вероятности попадания в пациента чрезмерного количества радиоизотопов стронция для генератора CARDIOGEN® установлены дополнительные ограничения: даже если не достигнут предел эксплуатации генератора, его клиническое применение прекращается по достижении объемом полученного элюата 17 л, или если с даты изготовления генератора прошло 42 сут. Кроме того, предусматривается более частый контроль за содержанием радиоизотопов стронция в элюате из генераторов: для CARDIOGEN® – либо когда достигается объем элюата 14 л, либо в получаемом растворе достигается еще допустимое, но уже достаточно высокое содержание радиоизотопов стронция – 0.002 кБк ^{82}Sr /1 МБк ^{82}Rb или 0.02 кБк ^{85}Sr /1 МБк ^{82}Rb («предел предупреждения» – Alert limit) [2]. В реальных образцах ^{82}Sr , используемых в последнее время для зарядки генераторов, исходное

соотношение активностей ^{82}Sr и ^{85}Sr – порядка 1, поэтому пределы предупреждения и эксплуатации для ^{82}Sr более существенны, чем для ^{85}Sr .

Максимальный объем кондиционного элюата зависит от многих факторов, один из которых – содержание стабильных стронция и кальция, поступивших на сорбент в процессе приготовления генератора или при его клиническом применении.

Источником присутствия стабильного стронция на колонке может являться используемый при зарядке генератора раствор $^{82}\text{SrCl}_2$, если удельная активность ^{82}Sr в нем недостаточно высокая. Существующее требование для удельной активности – не менее 925 МБк/мг представляется недостаточно обоснованным, хотя в реальности удельная активность часто во много раз выше и доходит до сотен ГБк/мг. При этом содержание кальция в этом растворе строго не регламентируется, и при большом содержании кальция предел эксплуатации генератора может достигаться даже при сравнительно высокой удельной активности ^{82}Sr .

Влияние примесей в элюенте на работу генератора также ранее подробно не исследовалось, хотя в описании [12] содержится рекомендация US Food and Drug Administration (FDA) – при эксплуатации генератора CARDIOGEN-82® применять физиологический раствор без добавок и консервантов, в состав которого входит только хлорид натрия определенного класса. Эта рекомендация появилась вскоре после того, как в организме трех пациентов, проходивших обследование с использованием генератора CARDIOGEN-82®, обнаружили избыточное количество ^{82}Sr и ^{85}Sr [13]. В работе [14] исследовался выход ^{82}Rb из генератора в течение всего установленного срока эксплуатации, однако влияние различных факторов на максимальный объем получаемого кондиционного элюата не рассматривалось.

Цель данной работы – изучить влияние примесей кальция и стронция, поступивших на сорбент из исходного раствора хлорида стронция-82 или из элюента, используемого при эксплуатации генератора, на максимальный объем кондиционного элюата и на основе этого определить ограничения содержания этих примесей для достижения максимальной производительности и надежности генераторов, используемых как за рубежом, так и в России [15].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Сорбент, используемый в генераторе, приготавливали на основе гидратированного оксида олова(IV) в α -форме, поставляемого компанией ITRI, Middlesex (Великобритания). Методика подготовки сорбента описана в [4].

Корпуса генераторных колонок изготавливали, как описано в [4], из стандартных деталей, поставляемых фирмой Swagelok® (материал – нержавеющая сталь SS 316). Использовали колонки четырех видов, характеристики которых приведены в табл. 1. Большинство экспериментов проводили со стандартной колонкой (объем сорбента 1.6 см³).

Стронций-82 получали на линейном ускорителе ИЯИ РАН [16], облучая мишени из металлического рубидия в оболочке из нержавеющей стали протонами в диапазоне энергий примерно 40–100 МэВ. ⁸²Sr выделяли из облученных мишеней в Лос-Аламосской национальной лаборатории (Нью-Мексико, США), в ГНЦ Физико-энергетический институт (Обнинск, Россия) или в ИЯИ РАН с помощью различных методов [17–20]. Конечный продукт представлял собой ⁸²SrCl₂ в растворе 0.01–0.1 М HCl с известным содержанием неактивных примесей. Содержание стронция в поставляемом растворе определяется удельной активностью ⁸²Sr, которая менялась в диапазоне от 22 до 270 ГБк/мг, а массовое содержание кальция менялось от минимального (0.1 от содержания стронция) до максимального (20 раз выше содержания стронция).

Активность выделенных из мишени ⁸²Sr и ⁸⁵Sr, их активность в генераторных колонках и в элюате определяли путем γ -спектрометрических измерений с полупроводниковым детектором из особо чистого германия ORTEC GEM15P4-70. ⁸²Sr опре-

деляли по γ -линии 776.5 кэВ от дочернего ⁸²Rb, а ⁸⁵Sr – по линии 514.0 кэВ. Активность ⁸²Sr в экспериментах, как правило, составляла около 0.3 МБк, но в некоторых экспериментах (с генераторами, используемыми в клинической практике) – до 5.9 ГБк.

Для изучения влияния содержания кальция и стронция, поступивших на колонку, на максимальный объем получаемого кондиционного элюата с ⁸²Rb сначала через колонку пропускали со скоростью 0.5–1.5 мл/ч буферный раствор (TRIS-HCl, pH 7.2–7.4), содержащий стабильный и радиоактивный стронций (⁸²Sr и ⁸⁵Sr), а также кальций. При этом концентрация стронция в растворе менялась в диапазоне 12–60 мкг/мл, а кальция – 120–440 мкг/мл. При приготовлении растворов использовали реактивы класса чистоты х.ч.

При использовании генератора ⁸²Rb ГР-01, в соответствии с техническими условиями на его изготовление [21] и требованиями фармакопеи в РФ [22], элюентом служит раствор «хлорида натрия 0.9% для инфузии» (pH от 5.0 до 7.5) без дополнительных компонентов.

Содержание примесей в элюентах, использовавшихся в данной работе, а также, для сравнения (см. Результаты и обсуждение), некоторых других коммерческих образцов «натрия хлорид 0.9% раствор для инфузий» приведены в табл. 2. Анализ обессоленной воды и коммерческих образцов изотонических растворов проводили методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ICAP-61, Thermo Jarrell Ash, США) и масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (X-7 ICP-MS, Thermo Elemental, США). Относительное стандартное отклонение в обоих случаях не превышало 0.3. Теми же методами анализирова-

Таблица 1. Характеристики колонок генератора ⁸²Rb и начальное распределение ⁸²Sr в колонках разного размера при содержании в каждой колонке стабильного Sr – 1.14 мкмоль, Ca – 11.4 мкмоль

Номер колонки	Длина трубки колонки, см	Внутренний диаметр трубки колонки, см	Объем колонки, см ³	Масса сухого сорбента, г	Толщина слоя сорбента с ⁸² Sr при начальном распределении, мм	Часть колонки с начальным распределением ⁸² Sr, %
1	2.7	0.40	0.34	0.8	12.3	46
2*	2.7	0.86	1.6	3.8	2.7	10
3	5.4	0.84	3.0	7.1	2.9	5.4
4	4.8	1.15	5.0	11.8	1.5	3.1

* Стандартная колонка.

Таблица 2. Содержание щелочноземельных элементов в различных изотонических растворах (0.9% NaCl).

Марка, производитель	Содержание элемента, мкг/л			
	Mg	Ca	Sr	Ba
Раствор NaCl в обессоленной воде, данная работа	9	32	<0.3	<1.0
Sodium Chloride 0.9% w/v Intravenous Infusion BP (B. Brown Melsungen AG, Germany), данная работа	<3	8	<0.2	<0.3
Натрия хлорид буфус. «Растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций», RENEVAL, Новосибирск	—	<150	2.0	<0.9
«Растворитель для приготовления лекарственных форм», SOLOPHARM, СПб	—	<150	0.9	<0.9
«Для инъекций», SOLOPHARM, СПб	—	170	<4	<10
«Для инъекций», SOLOPHARM, г. Тверь	—	460	<4	<10
Раствор Рингера для инъекций	—	90000	—	—

ли растворы аммиака и хлорида натрия, применявшиеся при изготовлении генераторов ^{82}Rb .

Исследование вымывания стронция с сорбента проводили, пропуская через генераторную колонку раствор 0.9% NaCl со скоростью 10 мл/мин. При этом осуществлялся регулярный контроль содержания радиоактивного и стабильного стронция в элюате. Концентрация стронция в элюате в процессе вымывания сначала была очень низкой (вымывается только ^{82}Rb), потом концентрация стронция резко возрастала, а по окончании вымывания стронция – падала. Вымывание стронция считали завершенным, когда его концентрация в элюате становилась ниже 10 мкг/л.

Контроль за концентрацией катионов стабильного стронция в элюате из генераторных колонок проводили с помощью двухпроекционного плазменно-оптического эмиссионного спектрометра с индуктивно связанной плазмой (OPTIMA 7000 DV, Perkin Elmer) с диапазоном длин волн 160–900 нм, спектральное разрешение при 200 нм составляло 0.007 нм. Чувствительность определения стронция этим методом составляла 8 мкг/л. Содержание кальция в элюате не определяли.

Отношение активности ^{82}Sr к активности ^{82}Rb в элюате определяли измерением активности порции элюата (20 мл) сразу после пропускания каждого литра полученного раствора (это в основном ^{82}Rb) и измерением этой порции через час – после полного распада ^{82}Rb (таким образом, оставались только радиоизотопы стронция и ^{82}Rb , равновесный со ^{82}Sr).

При нанесении стронция и его вымывании из генераторной колонки использовали программиру-

емые шприцевые насосы для медицинского применения Terefusion TE-311 или Cole-Parmer-74900-25.

Нанесение разного количества стабильного стронция на колонку (для последующего изучения его вымывания изотоническим раствором 0.9% NaCl), проводили следующим образом: через стандартную генераторную колонку (объем сорбента 1.6 см³, масса сухого сорбента 3.8 г) предварительно пропускали раствор хлорида стронция (концентрация Sr 10 мг/мл) в буферной смеси с TRIS-HCl (pH 7.2–7.4) со скоростью 1.5 мл/ч. При этом содержание стронция на выходе из колонки контролировали в каждой порции элюата объемом 0.1 мл. Считали, что колонка насыщена стронцием, когда он появлялся в элюате в концентрации более 10 мкг/л.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе изготовления и применения генератора используют растворы, содержащие в качестве примесей двухзарядные катионы различных элементов, которые могут конкурировать с ионами $^{82}\text{Sr}^{2+}$, снижая эффективность их сорбции. В частности, в используемом нами солянокислом растворе ^{82}Sr , полученного от разных поставщиков, содержание кальция менялось от 36 до 220 мкг/мл; стронция – от 6 до 15 мкг/мл; бария – от 5 до 5.5 мкг/мл; магния – от 0.2 до 2.5 мкг/мл. Именно такие растворы мы использовали для зарядки 20 генераторов ГР-01 и ГР-02 при проведении лабораторных, доклинических и медицинских клинических исследований [1, 4, 7].

В исходных растворах для зарядки генераторов суммарное содержание Ca, Sr, Mg и Ba составля-

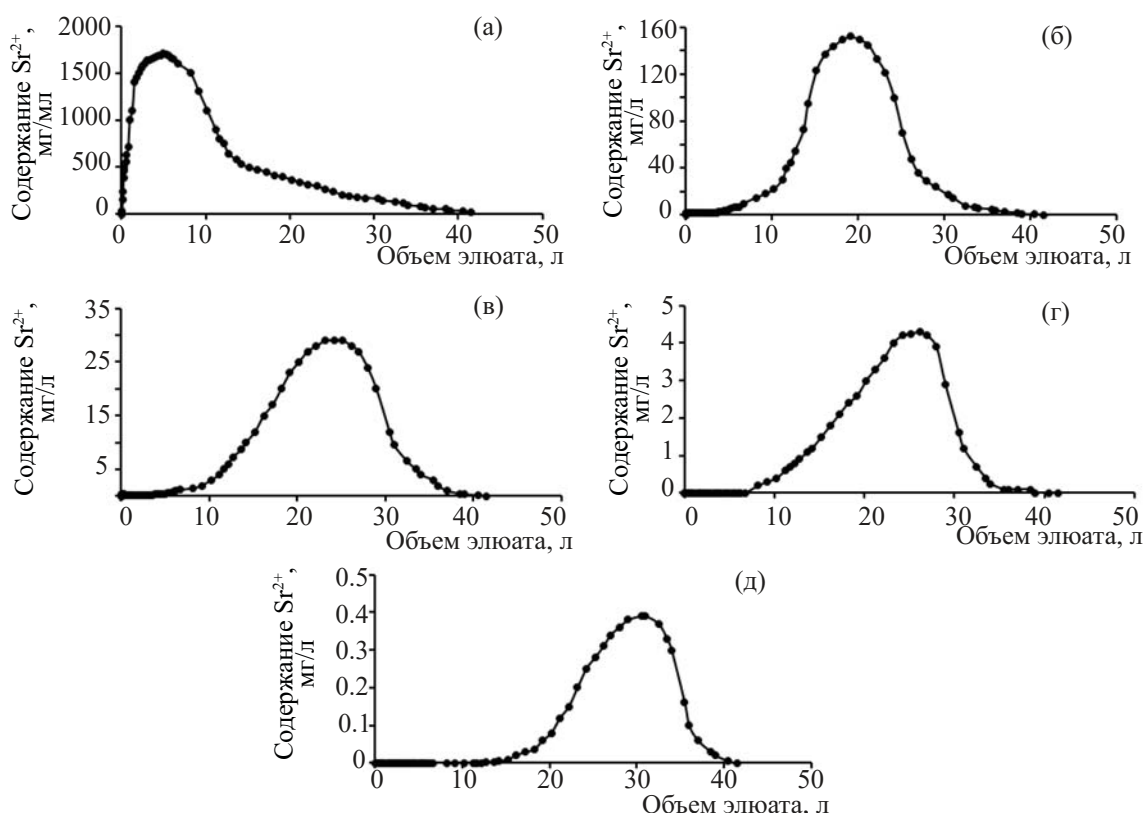


Рис. 1. Содержание стронция в элюате в зависимости от объема пропущенного раствора (0.9% NaCl) через стандартную колонку. Стронций предварительно нанесен на сорбент в количестве, мг: (а) 23, (б) 2.3, (в) 0.6, (г) 0.3, (д) 0.1.

ло не менее 85% от общего содержания элементов, образующих в растворе многозарядные ионы. При этом суммарная доля кальция и стронция составляла от 70% до 97% от общего содержания щелочно-земельных металлов в растворе. Присутствие Mg и Ba также может влиять на работу сорбента. Однако содержание магния составляло лишь около 0.5% от общего содержания ионов щелочноземельных металлов, что во много раз меньше, чем содержание кальция (до 80%). Содержание бария – около 0.3% – намного меньше, чем содержание стронция (5–9%). Поэтому мы пока ограничились изучением влияния кальция и стронция.

Положение и ширина сорбционной зоны ^{82}Sr в колонке без добавления носителя наиболее подробно изучены в нашей работе [1]. В присутствии носителя продвижение стронция по колонке ускоряется. При этом ширина сорбционного пика стронция, как показал эксперимент, в присутствии 0.3 мг носителя примерно в 1.4 раза больше, чем при минимальном содержании носителя (менее 30 мкг).

Вымывание стронция из колонок с различным содержанием стронция. На рис. 1, (а)–(д) показана концентрация стронция в элюате в зависимости от пропущенного объема раствора при разном содержании стронция, предварительно нанесенного на колонку в процессе приготовления. Видно, что для полного вымывания стронция с сорбента в колонках с разным количеством стронция на сорбенте требуется примерно одинаковый объем элюата (около 42 л). То есть исходный фронт адсорбированного в начале колонки стронция полностью выходит из колонки при пропускании данного объема раствора.

Таким образом, 42 л – это предельно достижимый объем элюата при любом, даже минимальном содержании стронция, который можно получить из колонки объемом 1.6 см³ (в колонках с большим количеством сорбента объем раствора, необходимый для вымывания всего стронция, будет очевидно больше). Однако наличие жестких ограничений на содержание радиоизотопов стронция в РФЛП приводит к тому, что при клиническом применении

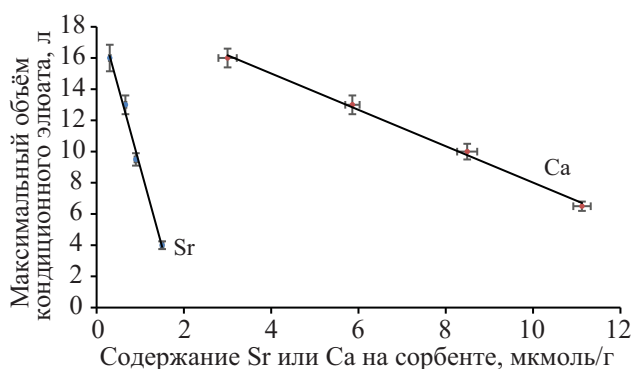


Рис. 2. Зависимость максимального объема кондиционного элюата из генератора ^{82}Rb от содержания на сорбенте стронция (при $C_{\text{Ca}} = 3.0$ мкмоль/г) и кальция (при $C_{\text{Sr}} = 0.3$ мкмоль/г) в стандартной колонке

генератора вымывание из него даже сравнительно небольшой части имеющегося ^{82}Sr должно быть исключено, так как его попадание в кровеносную систему пациента недопустимо. Поэтому максимальный объем кондиционного элюата, полученного из генератора, будет всегда меньше объема, необходимого для полного вымывания стронция (см. ниже).

Влияние содержания стабильного стронция и кальция в сорбенте на максимальный объем полученного из генератора кондиционного элюата. Стронций и кальций могут влиять с различной эффективностью на максимальный объем кондиционного элюата, полученного из генератора. На рис. 2 представлена зависимость максимального объема кондиционного элюата (V) из генератора со стандартной колонкой до достижения предела эксплуатации от содержания на сорбенте катионов стронция C_{Sr} (при неизменном содержании кальция 3.0 мкмоль/г) и кальция C_{Ca} (при неизменном содержании стронция 0.3 мкмоль/г).

В обоих случаях эта зависимость является линейной: $V = aC + b$ (где C – концентрация кальция или стронция на сорбенте). Обработка по методу наименьших квадратов дает следующие значения коэффициентов a и b : для кальция $a = -1.11$ л·г/мкмоль, $b = 19.3$ л ($r^2 = 0.9996$); для стронция $a = -10.14$ л·г/мкмоль, $b = 19.3$ л ($r^2 = 0.9984$). Экстраполяция этой линейной зависимости позволяет заключить, что при отсутствии кальция и при концентрации стронция на сорбенте $C_{\text{Sr}} = 0.3$ мкмоль/г предел эксплуатации генератора должен достигаться при пропуске 19.3 л раствора, и при полном отсутствии стабильного стронция при таком же объ-

еме пропущенного раствора 19.3 л предел эксплуатации будет достигаться при содержании кальция $C_{\text{Ca}} = 3.0$ мкмоль/г. Из соотношения коэффициентов a для стронция и кальция следует, что влияние концентрации кальция в мольных единицах на объем получаемого кондиционного элюата в среднем составляет 0.11 от влияния концентрации стронция. Слабое влияние кальция на сорбцию стронция на других сорбентах ранее отмечалось в литературе [23]. Это, по-видимому, объясняется различием ионных радиусов стронция и кальция. Те активные центры на сорбенте, которые наиболее подходят по ионному радиусу для сорбции катионов стронция, в меньшей степени блокируются ионами кальция.

Исходя из этого результата, показательна будет зависимость максимального объема кондиционного элюата от величины $C_{\text{Sr}} + 0.11C_{\text{Ca}}$ (мкмоль на 1 г сухого сорбента). На рис. 3 показана такая зависимость для стандартной генераторной колонки, полученная на основе данных разных экспериментов. Она позволяет оценить получаемый объем кондиционного элюата до достижения предела эксплуатации при различном количестве кальция и стронция, поступивших на сорбент. Как показано выше, объем кондиционного элюата, полученный из стандартной колонки, не может быть выше 42 л даже при минимальном содержании стронция и кальция на сорбенте.

Влияние объема колонки на максимальный объем получаемого кондиционного элюата (РФЛП). На рис. 4 приведены значения отноше-

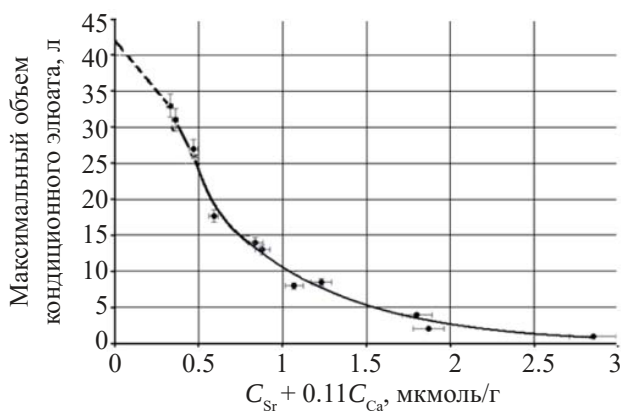


Рис. 3. Зависимость максимального объема кондиционного элюата из генератора от величины $C_{\text{Sr}} + 0.11C_{\text{Ca}}$, где C_{Sr} и C_{Ca} (мкмоль/г) – содержание стронция и кальция на сорбенте в стандартной генераторной колонке в расчете на 1 г сухого сорбента.

ния активностей ^{82}Sr и ^{82}Rb в элюате в зависимости от пропущенного объема раствора для четырех колонок с разным объемом и массой сорбента. В данных экспериментах для зарядки генератора использовали хлоридный раствор, который содержал 11 МБк ^{82}Sr и 1.14 мкмоль стабильного стронция для каждой колонки, и в этот раствор дополнительно вносили десятикратное количество кальция (11.4 мкмоль); при этом массовое отношение Ca/Sr составило 4.6 – достаточно типичное в реальных растворах, используемых для зарядки медицинских генераторов. Как видно из рис. 4, с момента начала элюирования до достижения отношения активностей ^{82}Sr и ^{82}Rb , соответствующего пределу предупреждения, происходит сначала постепенное, а потом резкое увеличение содержания ^{82}Sr в элюате. После достижения предела предупреждения предел эксплуатации во всех колонках достигался при пропускании дополнительно не более 2–3 л раствора. Поэтому после достижения предела предупреждения целесообразно более частое тестирование элюата на содержание радиостронция – при последующем пропускании каждые 0.5 л раствора, чтобы избежать попадания недопустимого количества ^{82}Sr и ^{85}Sr в организм пациента.

Как видно из рис. 4, производительность генератора ^{82}Rb зависит от объема колонки и массы сорбента. На рис. 5 показана зависимость максимального объема кондиционного элюата, который можно получить из генератора, от объема генераторной колонки для четырех разных колонок (характеристики колонок указаны в табл. 1). Как видно, эта зависимость носит линейный характер. Можно предположить, что точка пересечения экстраполированной линии с осью абсцисс соответствует объему того слоя сорбента, в котором ^{82}Sr распределяется сразу после зарядки генератора. Тогда этот слой составляет около 0.16 см³ (0.6 г).

Начальное распределение ^{82}Sr в разных колонках, рассчитанное из этих данных, показано в табл. 1. Как видно, ^{82}Sr изначально занимает почти половину колонки с малым объемом сорбента (0.34 см³), предел эксплуатации генератора по стронцию возможен вскоре после начала эксплуатации, поэтому ее использование ненадежно даже с небольшой активностью и небольшим периодом эксплуатации. Оптимальный объем сорбента – 1.6 см³. При длительном использовании при прокачке большого

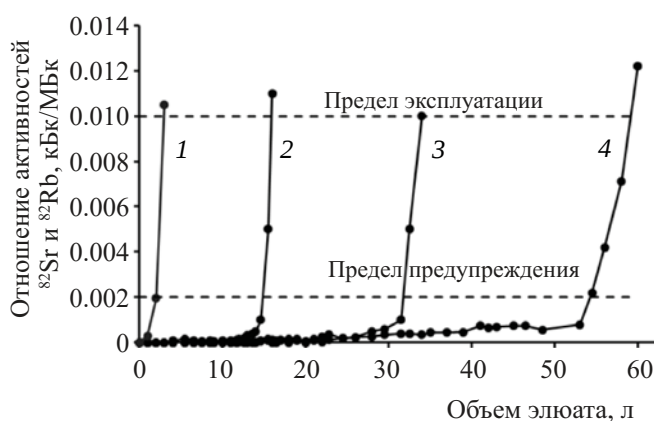


Рис. 4. Отношение активностей ^{82}Sr и ^{82}Rb в элюате в зависимости от пропущенного объема раствора (0.9% NaCl) для колонок с разным объемом и массой сорбента. 1 – 0.34 см³ (0.8 г); 2 – 1.6 см³ (3.8 г); 3 – 3.0 см³ (7.1 г); 4 – 5.0 см³ (11.8 г). Количество Sr в каждой колонке 1.14 мкмоль; количество Ca – 11.4 мкмоль.

объема элюента и наличии большого числа подготовленных пациентов целесообразно использовать генератор с большей активностью и объемом сорбента до 5 см³.

Зависимость максимального объема кондиционного элюата от удельной активности ^{82}Sr . Как показано выше, количество неактивного стронция влияет на максимальный объем кондиционного элюата в большей степени, чем количество кальция. Содержание неактивного стронция в основном определяется удельной активностью используемого ^{82}Sr в поставляемом хлоридном растворе, которая может быть разной в зависимости от метода и условий получения радионуклида.

По существующим в настоящее время требованиям, приведенным в спецификациях производителей, эта удельная активность должна быть не менее 925 МБк/мг [24, 25]. Однако, если раствор с такой низкой удельной активностью будет реально использоваться при изготовлении генератора ^{82}Rb со стандартной начальной активностью ^{82}Sr 3700 МБк и стандартной генераторной колонкой, то на сорбент поступит 4 мг стабильного стронция (12 мкмоль/г). Тогда достижение предела эксплуатации будет происходить в самом начале процесса элюирования (рис. 3), и с помощью такого генератора можно получить менее 1 л кондиционного элюата даже при минимальном содержании кальция. А при удельной активности около 10 ГБк/мг, т.е. в 10 раз больше, чем установлено действующими

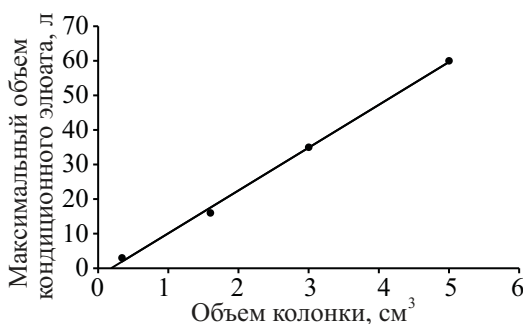


Рис. 5. Максимальный объем кондиционного элюата из генераторов с колонками различного объема. Количество Sr в каждой колонке 1.14 мкмоль; Ca – 11.4 мкмоль. Параметры колонок см. табл. 1.

требованиями, можно будет получить всего лишь несколько литров кондиционного элюата, что является недостаточным для эффективной эксплуатации генератора.

На рис. 6 приведен рассчитанный на основании зависимости, приведенной на рис. 3, максимальный объем кондиционного элюата в зависимости от удельной активности ^{82}Sr (стандартная колонка с начальной активностью ^{82}Sr 3.7 ГБк) при различном соотношении содержания стронция и кальция в исходном растворе. Видно, что получить 17 л кондиционного элюата (предел для американского генератора CARDIOGEN®) при минимальном содержании кальция (массовое отношение кальция и стронция 0.1) возможно, если удельная активность ^{82}Sr в растворе $^{82}\text{SrCl}_2$ не менее 30 ГБк/мг, а при максимальном содержании кальция (отношение кальция и стронция 20) – не менее 90 ГБк/мг. Чтобы обеспечить получение 30 л кондиционного элюата (как установлено для генераторов ГР-01 и ГР-02) при минимальном содержании кальция, удельная активность ^{82}Sr должна быть не менее 65 ГБк/мг, а при максимальном содержании кальция – не менее 180 ГБк/мг.

В табл. 3 приведено несколько примеров – расчетный максимальный объем кондиционного элюата, который может быть получен из генераторов при разных значениях содержания стронция (определяемых удельной активностью ^{82}Sr) в генераторных колонках разного объема и с разной типичной начальной активностью. Причем соотношение массового содержания кальция и стронция здесь приведены как достаточно типичное (4.6), так и максимальное (18), реально встречающееся в растворах, поставляемых для зарядки медицинских генераторов.

Влияние содержания кальция и стронция в элюенте, используемом при эксплуатации генератора, на максимальный объем получаемого РФЛП. Катионы кальция и стронция всегда присутствуют также в элюенте – изотоническом растворе (0.9% NaCl), применяемом при вымывании ^{82}Rb в процессе клинического применения генератора. Основным источником этих примесей – твердый хлорид натрия, используемый при приготовлении этого раствора элюента (вода высокой чистоты обычно доступна, так же маловероятно поступление примесей из материала используемых сосудов).

В табл. 2 приведено определенное нами содержание щелочноземельных элементов в разных растворах элюентов, использованных в данной работе, а также некоторых других медицинских растворах для инъекций (0.9% NaCl), реализуемых в России. Как видно, определяющим является содержание в этих растворах кальция, так как содержание стронция в этих растворах более чем на два порядка меньше. Содержание магния и бария также не столь существенно.

На рис. 7 показана зависимость максимального объема кондиционного элюата от содержания кальция в используемом элюенте при разном содержании стронция, которое определяется удельной активностью исходного раствора $^{82}\text{SrCl}_2$ и активностью генератора (вычислено из усредненных экспериментальных данных рис. 3). При высокой удельной активности ^{82}Sr увеличение ее значения

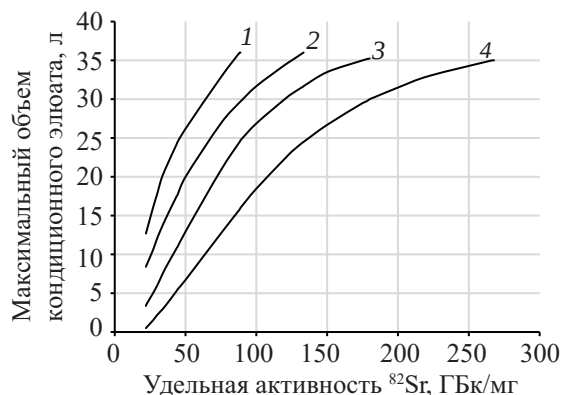


Рис. 6. Максимальный объем кондиционного элюата из генератора (стандартный объем колонки, активность ^{82}Sr в генераторе 3.7 ГБк) в зависимости от удельной активности ^{82}Sr при разном массовом отношении Ca/Sr в исходном растворе хлорида стронция-82. Ca/Sr: 1 – 0.1, 2 – 5, 3 – 10, 4 – 20.

Таблица 3. Предельные значения удельной активности ^{82}Sr в исходном хлоридном растворе, необходимые для получения определенного объема кондиционного элюата из генераторов с разной активностью ^{82}Sr и объемом колонки при различном соотношении кальция и стронция

Объем колонки, см ³	Активность ^{82}Sr , ГБк	Массовое отношение Ca/Sr	Удельная активность ^{82}Sr , ГБк/мг	Максимальный объем кондиционного элюата, л
1.6	1.1	18	27	17
1.6	1.1	18	45	30
1.6	3.7	18	90	17
1.6	3.7	18	180	30
1.6	3.7	4.6	37	18
3.0	3.7	4.6	37	33
5.0	3.7	4.6	37	60

сравнительно мало влияет на значение максимального объема кондиционного раствора (рис. 6 и 7).

Из табл. 2 и рис. 7 следует, что далеко не каждый коммерческий изотонический раствор приемлем для использования с генератором ^{82}Rb . Если для приготовления изотонического раствора (0.9% NaCl) использовать, например, фармацевтический хлорид натрия, производимый фирмой PanReas AppliChem ITW Reagents (Италия) [26], содержащий щелочноземельные элементы (очевидно, в основном кальций) в количестве до 0.005%, то тогда содержание кальция в полученном изотоническом растворе будет 460 мкг/л, и, как видно из рис. 7, при удельной активности ^{82}Sr 90 ГБк/мг получить из генератора более чем 17 л кондиционного раствора будет невозможно, а при более высокой удельной активности можно будет получить не более 24 л кондиционного элюата. Если же применять раствор для инъекций с большим содержанием кальция, достижение предела эксплуатации может происходить в самом начале эксплуатации генератора. Например, при использовании в качестве элюента растворов Рингера, в каждом литре которого содержится несколько десятков миллиграммов Ca [27], невозможно получить даже 1 л кондиционного элюата, поскольку предел эксплуатации будет достигнут сразу после нескольких первых инъекций (всего 50–100 мл).

Зависимость максимального объема кондиционного элюата от содержания кальция в элюенте, приведенная на рис. 7, определена в предположении, что весь кальций из этого раствора будет поглощаться сорбентом. В то же время нельзя исключить, что в режиме элюирования при высокой скорости подачи раствора 0.9% NaCl (от 10 до 100 мл/мин)

кальций не так эффективно дезактивирует центры адсорбции, как в условиях зарядки генератора (раствор другого состава и подается с гораздо меньшей скоростью не более 1.5 мл/ч). В растворе 0.9% NaCl содержание катионов натрия гораздо выше содержания катионов кальция, и дезактивированные центры адсорбции могут регенерироваться путем катионного обмена кальция на натрий. Поэтому возможно, что в результате будет приемлемо несколько большее содержание кальция в элюенте. Этот вопрос требует дополнительного исследования.

Но в любом случае для достижения стабильных результатов при работе с генератором можно рекомендовать использовать для элюирования изотонический раствор одного производителя с минимальным содержанием кальция. Использование изотонических растворов с большим содержанием кальция может привести к попаданию радиоактивного стронция в организм пациента.

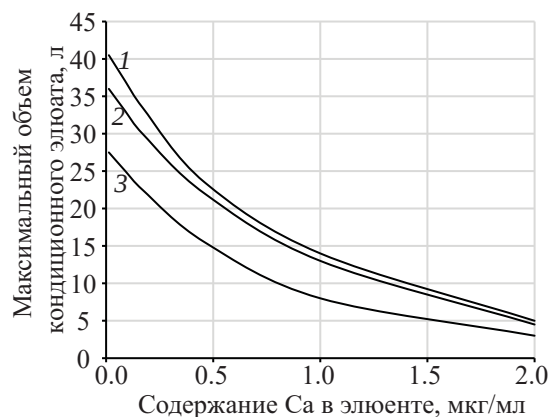


Рис. 7. Расчетные значения максимального объема кондиционного элюата из генератора (стандартная колонка) при различном содержании Ca в элюенте (0.9% NaCl). Активность ^{82}Sr в генераторе 3.7 ГБк (100 мКи). Удельная активность ^{82}Sr , ГБк/мг: 1 – 270, 2 – 180, 3 – 90.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлены пределы содержания кальция и стронция (определяемый удельной активностью ^{82}Sr) в растворах, используемых при изготовлении и использовании генератора $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$. Максимальный объем кондиционного раствора, получаемого из генераторов с разным объемом сорбента, определяется величиной мольной концентрации $C_{\text{Sr}} + 0.11C_{\text{Ca}}$. В частности, для получения 30 л раствора РФЛП из стандартного генератора 1.6 см³ с активностью 3.7 ГБк эта величина не должна превышать 0.33 мкмоль в расчете на 1 г сухого сорбента. Установлены ограничения для удельной активности ^{82}Sr , используемого при изготовлении генератора, а также ограничения для содержания кальция в элюенте, используемом при эксплуатации генератора (изотонический раствор – 0.9% NaCl). Данные ограничения будут внесены в документацию на производство генераторов ГР-01(02) (Россия) и RUBIGEN® компании NAOGEN PHARMA (Франция).

Полученные данные позволяют значительно повысить производительность и надежность генераторов, уже используемых за рубежом и в России, а также разработать генераторы с более высокой производительностью с объемом получаемого кондиционного элюата до 60 л.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность С.В. Ермолаеву и другим сотрудникам Лаборатории радиоизотопного комплекса ИЯИ РАН за ценные замечания и помощь в проведении экспериментов, В.К. Карандашеву (АСИЦ ИПТМ РАН) за проведение анализа исходных растворов.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено с использованием оборудования Центра коллективного пользования ИЯИ РАН (соглашение с Минобрнауки № 14.621.21.0014, уникальный идентификатор работ RFMEF162117X0014).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чудаков В.М., Жуйков Б.Л., Ермолаев С.В., Коханюк В.М., Мостова М.И., Зайцев В.В., Шатик С.В., Костеников Н.А., Рыжкова Д.В., Тютин Л.А. // *Радиохимия*. 2014. Т. 56. С. 455. Chudakov V.M., Zhuikov B.L., Ermolaev S.V., Kokhanyuk V.M., Mostova M.I., Zaitsev V.V., Shatik S.V., Kostenikov N.A., Ryzhkova D.V., Tyutin L.A. // *Radiochemistry*. 2014. Vol. 56, N 5. P. 535.
2. CARDIOGEN-82® Rubidium Rb 82. 43-8200H. Revised October 2020. <https://www.bracco.com/us-en-2020-11-24-spc-cardiogen-82>
3. RUBY-FILL® (Rubidium Rb-82 Generators) and Elution System. [https://www.draximage.com/products/USA/ruby-fill-\(rubidium-rb-82-generator\)-and-elution-system](https://www.draximage.com/products/USA/ruby-fill-(rubidium-rb-82-generator)-and-elution-system)
4. Жуйков Б.Л., Чудаков В.М., Коханюк В.М. Патент РФ № 2546731. 2013.
5. Гранов А.М., Тютин Л.А., Глостанова М.С. Рыжкова Д.В., Костеников Н.А., Ходжибекова М.М., Станжевский А.А., Пищик В.Г., Аветисян А.О., Штуковский О.А., Мостова М.И., Зайцев В.В., Шатик С.В., Жуйков Б.Л. // *Медицинская визуализация*. 2013. N 2. С. 75.
6. Костеников Н.А., Жуйков Б.Л., Чудаков В.М., Илющенко Ю.Р., Шатик С.В., Зайцев В.В., Сысоев Д.С., Панфиленко А.Ф., Станжевский А.А. // *Лучевая диагностика и терапия*. 2017. № 3 (8). С. 5. <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2017-3-5-13>
7. Kostenikov N.A.; Zhuikov B.L., Chudakov V.M., Ilyushenko Yu.R., Shatik S.V., Zaitsev V.V., Sisoev D.S., Stanzhevskiy A.A. // *Brain Behav*. 2019. Vol. 9. P. 316. <https://doi.org/10.1002/brb3.1212>
8. NAOGEN PHARMA. RUBIGEN®. <https://www.naogen-pharma.com/en/our-products/>
9. Chatal J-F, Rouzet F, Haddad F, Bourdeau C, Mathieu C, Le Guludec D. // *Front. Med*. 2015. Vol. 2. P. 65. <https://doi.org/10.3389/fmed.2015.00065>
10. Brooks D.J., Beaney R.P., Lammertsma A.A., Leenders K.L., Horlock P.L., Kensett M.J., Marshall J., Thomas D.G., Jones T. // *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 1984. N 4. P. 535. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.1984.78>
11. Jochumsen M.R., Tolbod L.P., Pedersen B.G., Nielsen M.M., Hoyer S., Flokaer J., Borre M., Bouchelouche K., Sorensen J. // *J. Nucl. Med*. 2019. Vol. 60. P. 1059. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.219188>
12. CardioGen-82® (Rubidium Rb82 Generator). Bracco Imaging. <https://cardiogen.com/cardiac-pet/>

13. *Suleiman O.H.* // FDA Update: The Strontium/Rubidium Generator. U.S. Food and Drug Administration. Nuclear Regulatory Commission's Advisory Committee on Medical Use of Isotopes. April 16–17, 2012. <https://www.nrc.gov/docs/ML1210/ML12101A274.pdf>
14. *Ahmadi A, Klein R, Lewin H.C., Beanlands R.S.B., deKemp R.S.B.* // J. Nucl. Cardiol. 2020. Vol. 27, N 5. P. 1728–1738. <https://doi.org/10.1007/s12350-020-02200-6>
15. *Чудаков В.М., Шатик С.В., Жуйков Б.Л.* Пат. RU 2765983 С1. 30.03.2021.
16. *Zhuikov B.L., Kokhanyuk V.M., Konyakhin N.A., Vincent J.* // Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. A. 1999. Vol. 438. P. 173.
17. *Жуйков Б.Л., Коханюк В.М., Глуценко В.Н., Пилипенко С.И., Кавхута Г.А., Винсент Д., Кэкетт М.* // Радиохимия. 1994. Т. 36, № 6. С. 494. *Zhuikov B. L., Kokhanyuk V. M., Gluschenko V.N., Pilipenko S.I., Kavkhuta G.A., Vincent J., Cackette M.* // Radiochemistry. 1994. Vol. 36, N 6. 548.
18. *Phillips D.R., Peterson E.J., Taylor W.A., Jamriska D.J., Hamilton V.T., Kitten J.J., Valdez F.O., Salazar L.L., Pitt L.R., Heaton R.C., Kolsky K.L., Mausneret L.F.* // Radiochim. Acta. 2000. Vol. 88. P. 149. <https://doi.org/10.1524/ract.2000.88.3-4.149>
19. *Жуйков Б.Л., Коханюк В.М., Винсент Д.С.* // Радиохимия. 2008. Т. 50, № 2. С. 162.
20. *Жуйков Б.Л., Ермолаев С.В., Коханюк В.М.* Пат. RU 2356113. 2008.
21. Регистрационное удостоверение на медицинское изделие № РЗН 2014/1669 от 01.07.2014 г. Генератор рубидия-82 ГР-01 (ГР-02) по ТУ 9452-025-05627150-2012.
22. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания. Фармсубстанции минерального происхождения. ФС.2.2.0014. Натрия хлорид.
23. *Суетина А.К., Белоконова Н.В., Воронина А.В.* Разработка и апробация высокочувствительного метода определения Sr-90 в природных водах // Актуальные проблемы развития технических наук: сборник статей участников XXIV Областного конкурса научно-исследовательских работ «Научный Олимп» по направлению «Технические науки». – Екатеринбург: Уральский федеральный университет, 2021. С. 137–142. <http://hdl.handle.net/10995/106026>
24. Strontium-82 Radiochemical Strontium Chloride Solution. Sr-82 Fact Sheet. MDS Nordion. Canada. NM01 10. Can. Rev. 05|04. www.nordion.com
25. Strontium-82. Product Catalog. National Isotope Development Center, Oak Ridge National Laboratory, 1996–2013.
26. Sodium Chloride (USP, BP, Ph, Eur.). PanReac AppliChem ITW Reagents. CODE 141659. CAS 7647-14-5. <https://itwreagents.com/italy/en/product/sodium-chloride-usp-bp-ph-eur-jp-pure-pharma-grade/141659>
27. *Маиковский М.Д.* Лекарственные средства 15-е изд. М.: Новая волна, 2005. С. 681.

Effect of Strontium and Calcium Admixtures on Productivity of $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ Medical Generator

V. M. Chudakov^{a,*}, S. V. Shatik^b, B. L. Zhuikov^a

^a Institute for Nuclear Research of Russian Academy of Sciences, Moscow, 117312 Russia

^b Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technology, St. Petersburg, 197758 Russia

*e-mail: tchoudakov@mail.ru

Received on February 22, 2023; revised on June 22, 2023; accepted on June 26, 2023

The $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ generator is used to produce a medical radiopharmaceutical rubidium-82 chloride in saline solution for PET investigation. In this work, we studied the effect of the amount of stable strontium and calcium delivered to the sorbent (hydrated tin dioxide), on the maximum volume of radiopharmaceutical solution that can be obtained from the generator. Sr and Ca may be delivered to the sorbent from the initial solution of strontium-82 or from the eluent (0.9% NaCl) during medical application of the generator. It is shown that this volume depends on the value $C_{\text{Sr}} + 0.11C_{\text{Ca}}$, where C_{Sr} and C_{Ca} – molar concentrations of the elements in 1 g of the sorbent. The obtained results make it possible to increase significantly the productivity and reliability of the used generators.

Keywords: radionuclide generator, strontium-82, rubidium-82, eluent, elution, radioactive impurities, non-radioactive impurities