



Paper Type: Original Article



A Mathematical Model for Production and Inventory Management of Time-sensitive Pharmaceutical in a Molecular Imaging Center

Mohammad Namakshenas , Mohammad Mahdavi Mazdeh *

Faculty of Industrial Engineering, Iran University of Science and Technology, Tehran, Iran; mazdeh@iust.ac.ir

Faculty of Industrial Engineering, Iran University of Science and Technology, Tehran, Iran;
m_namakshenas@ind.iust.ac.ir

Citation:



Mahdavi Mazdeh, M., & Namakshenas, M. (2021). A mathematical model for production and inventory management of time-sensitive pharmaceutical in a molecular imaging center. *Journal of decisions and operations research*, 6(2), 174-182.

Received: 07/03/2021

Reviewed: 04/04/2021

Revised: 23/04/2021

Accept: 17/05/2021

Abstract

Purpose: The chemical attributes of Technetium-99m have made it popular for most medical imaging procedures. However, in recent years, the decay product of molybdenum-99, i.e., technetium-99m, has become expensive, and its routine availability can no longer be taken for granted. We proposed scenarios to maximize the throughput of Technetium-99m which is used to produce radiopharmaceuticals in a medical imaging center.

Methodology: We proved a recursive function to imitate the decay dynamics of Technetium-99m, which is used in 80 percent of medical imaging. Then, we proved necessary and sufficient optimality analysis for this function.

Findings: We found optimal scenarios for distributing the radiopharmaceuticals into elusion periods according to clinical considerations.

Originality/Value: We developed a rigorous mathematical model based to maximize the throughput of radiopharmaceuticals in a molecular imaging center.

Keywords: Mathematical model, Optimality conditions, Pharmaceutical management, Molecular imaging.

 Corresponding Author: mazdeh@iust.ac.ir

 10.22105/DMOR.2021.276092.1332



Licensee. **Journal of Decisions and Operations Research**. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>).



ارائه مدل ریاضی مدیریت تولید و موجودی داروهای وابسته به زمان در مرکز تصویربرداری مولکولی

محمد نمک‌شناس^{ID}، محمد مهدوی مزده*

دانشکده مهندسی صنایع، دانشگاه علم و صنعت، تهران، ایران.

چکیده

هدف: خواص شیمیایی عنصر شیمیایی تکنسیم-۹۹ منجر به تقاضای زیاد آن در رویه‌های تصویربرداری پزشکی شده است. در سال‌های اخیر، محصول واپاشی شده عنصر مولیبدنیم-۹۹ (تکنسیم-۹۹) در بازارهای جهانی به دلیل کمبود، باعث گران‌قیمت شدن این محصول شده است. در این مطالعه، سناریوهایی جهت پیشینه‌سازی خروجی تکنسیم-۹۹ ارائه می‌شود. به کمک این عنصر شیمیایی بسیاری از پرتوداروهای حوزه تصویربرداری تولید می‌شوند.

روش‌شناسی پژوهش: در این مطالعه، رابطه بازگشتی برای شبیه‌سازی رفتار واپاشی عنصر تکنسیم-۹۹ اثبات شده است. سپس، شرایط لازم و کافی بهینگی برای این تابع استخراج می‌شود.

یافته‌ها: سناریوهای بهینه برای توزیع پرتودارو در زمان‌های مناسب با توجه به شرایط کلینیکی و فیزیک هسته‌ای ارائه گردید. این سناریوها باعث استخراج بیشترین خروجی از ژنراتور تولیدکننده تکنسیم-۹۹ می‌شود.

اصالت/ارزش افزوده علمی: در این مطالعه، مدل ریاضی جهت پیشینه‌سازی استخراج پرتوداروها در مرکز تصویربرداری مولکولی ارائه گردید. این مدل ریاضی کاربردهای عملی برای پزشکان، تکنولوژیست‌ها و تکنسین‌های حوزه پزشکی هسته‌ای به همراه دارد. کلیدواژه‌ها: مدل ریاضی، شرایط بهینگی، مدیریت دارو، تصویربرداری مولکولی.

۱- مقدمه

در سال‌های اخیر تقاضای خدمات درمانی و تشخیصی در جهان و در کشور منجر به افزایش هزینه‌های بهداشت و خدمات درمانی گردیده است. سیستم‌های بهداشت و سلامت عمومی در سراسر جهان و در داخل کشور به دلیل افزایش تقاضای خدمات تشخیصی، پیچیدگی

* نویسنده مسئول

mazdeh@iust.ac.ir



انجام این خدمات، افزایش زمان انتظار بیمارها و عدم مدیریت یکپارچه این طیف مراکز، سالانه با افزایش هزینه‌ها و نارضایتی سطح خدمت‌دهی به متقاضیان روبرو است. این موضوع در مراکز تشخیصی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است.

مدیریت دارویی در چنین مراکزی با مسائل چالشی بسیاری روبرو است و همواره شاهد بروز عارضه‌هایی چون بهره‌وری پایین منابع کلینیکی و سطح نارضایتی بالای متقاضیان هستیم. ز این خدمات تخصصی پزشکی که سالانه نرخ مراجعات قابل‌توجهی را دارد، تصویربرداری مولکولی است. تصویربرداری مولکولی زی‌رشته‌ای از رادیولوژی است که به کمک پرتوداروها جهت مطالعه جزئیات ساختاری و کارکردی اعضای بدن، شناسایی بیماری در مراحل اولیه و تجویز درمان برای عضو هدف است. در علم تصویربرداری مولکولی وابستگی زیادی به نوعی پرتوایزوتوپ خاص به نام تکنسیم-۹۹ وجود دارد. پرتوایزوتوپ تکنسیم-۹۹ از واپاشی مولیبدنیم-۹۹ حاصل می‌شود. تکنسیم-۹۹ در ۸۰ درصد رویه های تصویربرداری مولکولی (حدود ۳۰ میلیون رویه در سال) در سراسر جهان استفاده می‌شود (ناگورنی و ناگورنی، ۲۰۱۲؛ رادل و همکاران، ۲۰۲۰).

کنترل تولید و موجودی تکنسیم-۹۹ ملاحظات ویژه‌ای را می‌طلبد. تکنسیم-۹۹ با نیم‌عمر حدود ۶ ساعت از طریق دستگاه‌هایی به نام ژنراتور *MT-G* به این مراکز تحویل داده می‌شود. زنجیره واپاشی مکانیسم درونی *MT-G* و نیم‌عمر کوتاه تکنسیم-۹۹، محدودیت‌های بسیار پیچیده‌ای را متحمل سیستم‌های مدیریت و نوبت‌دهی مراکز تصویربرداری پزشکی می‌کند (ناگورنی و ناگورنی، ۲۰۱۲). عدم و همکاران (۲۰۲۰) و ساثومانون و همکاران^۴ (۲۰۰۵) نشان دادند که تصدی‌گری پرتوداروها بیشترین هزینه‌ها به ازای هر رویه را شامل می‌شود. هم چنین عدم رعایت مدیریت دز پرتودارو، مخاطرات زیادی من جمله ازدیاد تشعشعات را متوجه بیمار، همراه بیمار و کادر درمان می‌کند (عدم و همکاران، ۲۰۲۱).

یک پرتودارو ترکیبی از یک کیت غیر پرتوزا با ایزوتوپ پرتوزا مانند تکنسیم-۹۹ است. ژنراتور شامل جفت ایزوتوپ‌های تکنسیم-۹۹ و مولیبدنیم-۹۹ در یک محفظه فلزی است که امکان تجزیه تکنسیم-۹۹ را از مولیبدنیم-۹۹ فراهم می‌کند. این فرایند در طول یک هفته به‌طور پیوسته تا زمانی که عملاً دوشیدن ژنراتور اقتصادی نباشد، صورت می‌گیرد. نیم‌عمر مولیبدنیم-۹۹ حدود ۶۶ ساعت است. تکنسیم با ترکیب مقداری از تکنسیم-۹۹ با کیت غیر پرتوزا بر اساس پروتکل رویه، پرتودارو را تهیه می‌کند (زول و همکاران، ۲۰۰۷). پرتوداروی تولیدشده به جریان خونی بیمار تزریق می‌شود و پس از مدتی (بسته به نوع رویه) در عضو هدف انباشته می‌شود. پس از مدتی فرایند اسکن شروع خواهد شد.

در عمل استخراج تکنسیم از ژنراتور در هر زمان دلخواهی در روز امکان‌پذیر نیست. فرایند استخراج تکنسیم از ژنراتور به عمل دوشیدن مشهور است. دقیقاً در این لحظه میزان تولید و نرخ واپاشی برابر می‌شود. به این حالت که جفت تکنسیم (ایزوتوپ دختر) و مولیبدنیم (ایزوتوپ مادر) دارای اکتیویته برابر می‌شوند، موازنه موقت گفته می‌شود. بلافاصله پس از موازنه موقت، اکتیویته تکنسیم به‌جای واپاشی با نیم‌عمر خود با نیم‌عمر مولیبدنیم کاهش می‌یابد (چری و همکاران، ۲۰۱۲). به لحاظ نظری و با استفاده از معادلاتی که بعداً^۱ تشریح می‌شود، اکتیویته تکنسیم از مولیبدنیم پس از عبور از موازنه موقت، پیشی می‌گیرد. هدف از این مطالعه پاسخ به این سؤال است که «چه زمانی بدوشیم؟» و سناریوهای دوشیدن ژنراتور را مورد بررسی قرار دهیم؛ بنابراین متغیرهای اصلی این مطالعه زمان‌های دوشیدن و مقادیر اکتیویته حاصل‌شده در این زمان‌ها است. در سراسر این مطالعه از اعلام اختصاری به شرح فهرست ذیل استفاده می‌شود.

^۱ Diagnostic Centers

^۲ Molecular Imaging

^۳ Procedure

^۴ Nagurney and Nagurney

^۵ Ruddell et al.

^۶ Molybdenum-Techetium Generator

^۷ Decay Chain

^۸ Edam et al.

^۹ Suthummanon et al.

^{۱۰} Edam et al.

^{۱۱} Zolle et al.

^{۱۲} Elution

^{۱۳} Transient Equilibrium

^{۱۴} Cherry et al.





مجموعه‌ها.

J : مجموعه کل بیماران،

K : مجموعه دوره‌های دوشیدن ژنراتور.

پارامترها.

λ_M : نرخ واپاشی مولیبدنیم-۹۹، معادل^۱

λ_T : نرخ واپاشی تکنسیم-۹۹، معادل،

ϕ : تعداد کل دفعات دوشیدن،

$A_M(0)$: میزان اکتیویته مولیبدنیم-۹۹ در زمان صفر،

u_j : میزان اکتیویته (mCi) موردنیاز برای اسکن بیمار j ام.

متغیرهای تصمیم.

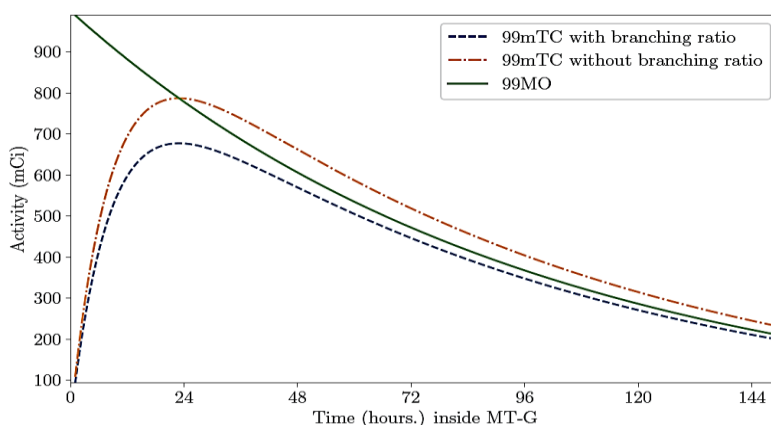
R_k : میزان اکتیویته (mCi) دوشیده شده در دوره k ام،

T_k : زمان دوشیدن دوره k ام.

معادله زیر که به فرم تقلیل یافته معادله باتمن (چری و همکاران، ۲۰۱۲) برای آجفت ایزوتوپ مادر/دختر مشهور است، موازنه موقت را بین این جفت نشان می‌دهد. متغیر $A_T(t)$ میزان اکتیویته تکنسیم در زمان t را در مقیاس میلی‌کوری (mCi) اندازه‌گیری می‌کند.

$$A_T(t) = \theta \left(e^{-\lambda_M t} - e^{-\lambda_T t} \right), \quad \theta = A_M(0) \frac{\lambda_M}{\lambda_M - \lambda_T}. \quad (1)$$

در عمل، امکان محاسبه دقیق میزان اکتیویته تکنسیم از معادله (۱) وجود ندارد چراکه ژنراتور در عمل بازدهی ۱۰۰ درصد از خود نشان نمی‌دهد. نرخ بازدهی تبدیل ایزوتوپ مولیبدنیم-۹۹ به تکنسیم-۹۹ در داخل ژنراتور به نرخ انشعاب معروف است و مقدار آن معادل^۳ $B=0.86$ است. بازدهی نظری در برابر بازدهی واقعی در نمودار شکل ۱ ترسیم شده است. مقدار تجمعی میزان اکتیویته حاصل شده در این مطالعه تفاوت قابل توجهی با مقادیر پزشکی دارد. برای این منظور، ابتدا یک رابطه‌ی بازگشتی طبق گزاره (۱) بر اساس میزان اکتیویته حاصل شده در دوره k ام توسعه داده می‌شود. سپس به کمک لم ۱ و ۲ نشان می‌دهیم که هر جواب بهینه محلی که شرایط لازم و کافی کروش-کان-تاگر (KKT) را ارضا کند، بهینه‌ی سراسری برای عبارت بیشینه‌سازی رابطه‌ی تجمعی بازگشتی نیز محسوب می‌شود.



شکل ۱- بازدهی نظری در برابر بازدهی واقعی حاصل از معادله باتمن.

Figure 1- Theoretical build-up vs practical build-up according to Bateman equation.

^۱ Decay Rate

^۲ Bateman Equation

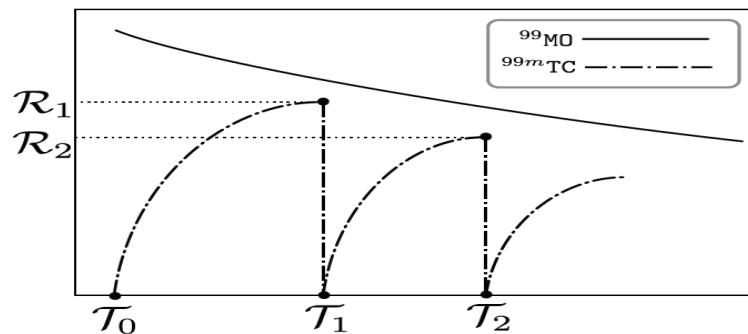
^۳ Branching Ratio

گزاره ۱. در صورتی که فرض شود در کل به میزان ϕ تعداد عمل دوشیدن انجام می‌گیرد، میزان اکتیویته دوشیده شده در مرحله k ام به صورت رابطه بازگشتی زیر قابل محاسبه است.

$$R_k = \theta e^{-\lambda_M T_{k-1}} \left(e^{-\lambda_M (T_k - T_{k-1})} - e^{-\lambda_T (T_k - T_{k-1})} \right), \quad k \in \{1, \dots, \phi\}, \quad \theta = \frac{A_M(0) B \lambda_M}{\lambda_M - \lambda_T}, \quad T_0 = 0. \quad (2)$$

اثبات. کافی است میزان اکتیویته موجود مولیدنیم-۹۹ در لحظه دوشیدن قبلی $k-1$ یعنی $A_M(0)e^{-\lambda_M T_{k-1}}$ و اختلاف زمانی دوشیدن k ام را با $k-1$ ام یعنی $(T_k - T_{k-1})$ را محاسبه کنیم و در معادله با تمن قرار دهیم.

در هر بار دوشیدن، میزان اکتیویته تکنسیم-۹۹ در داخل ژنراتور تقریباً به عدد صفر رسیده و درصدد رسیدن مجدد به موازنه موقت است (شکل ۲).



شکل ۲- نحوه رشد اکتیویته در دوشیدن‌های متوالی.

Figure 2- Activity build-up during consecutive elutions.

۲- حل مسئله

در این بخش با توجه به معیار بیشینه‌سازی مجموع، علاقه‌مندیم میزان اکتیویته تجمعی در تمامی دوره‌های دوشیدن را بیشینه کنیم، به عبارتی $(\max \sum_k R_k)$ که در رابطه (۲) مشهود است. بنابراین هدف این است که تنها متغیر این معادله (زمان‌های بهینه دوشیدن یا T) به نحوی که میزان اکتیویته تجمعی بیشینه گردد یافت شود (مدل ریاضی (۳)). در ادامه شرایط بهینگی برای معادله‌ی تجمعی $F(T)$ بررسی می‌گردد.

$$\max_{T \in R_+} F(T),$$

$$F(T) = \theta \sum_{k=0}^{\phi-1} e^{-\lambda_M T_k} \left(e^{-\lambda_M (T_{k+1} - T_k)} - e^{-\lambda_T (T_{k+1} - T_k)} \right), \quad (3)$$

$$G_k(T) = -T_k \leq 0, \quad \forall k \in \{1, \dots, \phi\}.$$

۱-۲- بررسی شرایط بهینگی

لم ۱. تابع $F(T)$ به ازای $T \in R_+$ نامحدب و نامقعر است.

اثبات. می‌توان نشان داد که تابع $F(T)$ به فرم زیر قابل تجزیه است:



$$\begin{aligned}
 F_1(T) &= \left(e^{-\lambda_M T_1} + \sum_{k=2}^{\phi} e^{-\lambda_T T_k} \right), \\
 F_2(T) &= \left(e^{-\lambda_T T_1} + \sum_{k=1}^{\phi-1} e^{-T_k(\lambda_M - \lambda_T) - \lambda_T T_{k+1}} \right), \\
 F(T) &= \theta(F_1(T) - F_2(T)).
 \end{aligned} \tag{۴}$$

روابط $e^{-\lambda_M T_1}$ ، $e^{-\lambda_T T_1}$ و $e^{-\lambda_T T_k}$ به ازای $k \in \{2, \dots, \phi\}$ همگی مثبت، دو بار مشتق‌پذیر و محدب هستند. عبارت نیز $\sum_{k=2}^{\phi} e^{-\lambda_T T_k}$ محدب است زیرا که مجموع توابع محدب، تابعی محدب است. از طرفی تحدب رابطه $\sum_{k=1}^{\phi-1} e^{-T_k(\lambda_M - \lambda_T) - \lambda_T T_{k+1}}$ بر اساس این قضیه که ضرب دو تابع محدب مثبت $e^{-T_k(\lambda_M - \lambda_T)}$ و $e^{-\lambda_T T_{k+1}}$ تابعی محدب است، تصدیق می‌شود؛ بنابراین، دو تابع $F_1(T)$ و $F_2(T)$ توابع محدبی هستند ولی قضیه‌ای پشتیبان برای تفریق دو تابع محدب از همدیگر که منجر به تابعی محدب یا مقعر می‌شود، وجود ندارد، بنابراین هیچ تضمینی وجود ندارد که $F(T)$ نیز تابعی محدب یا مقعر باشد. با توجه به موارد فوق کافی است با یک مثال نقض نشان دهیم که تابع به ازای یک جواب دلخواه نا محدب و نامقعر است، با فرض $\phi = 2$ از طریق محاسبه بردار مقادیر ویژه برای ماتریس هشین در نقاط $T_1 = 500$ و $T_2 = 500$ برحسب دقیقه داریم: $\lambda = (-0.000234, 0.00009848)$.

از طرفی شرایط لازم KKT به واسطه معادلات رابطه (۵) قابل استخراج است. بردار بهینه محلی یعنی T^* به نحوی که شرایط لازم KKT را ارضا نماید، به کمک روش‌های عددی بهینه‌سازی غیرخطی به دست می‌آید.

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial F(T^*)}{\partial T_k} + \mu_k &= 0, \quad \forall k \in \{1, \dots, \phi\}, \\
 T_k \geq 0, \mu_k \geq 0 \quad \text{or} \quad T_k > 0, \mu_k = 0, \quad \forall k \in \{1, \dots, \phi\}.
 \end{aligned} \tag{۵}$$

از طرفی شرایط کافی برای $F(T)$ بایستی بررسی شود. این امر باعث می‌شود تا بهینه‌ی محلی یافت شده ضمانت سراسری بودن را نیز داشته باشد. به کمک لم زیر این موضوع را مورد بررسی قرار می‌دهیم.

لم ۲. (شرایط کافی KKT برای مسائل محدب یا مقعر تعمیم‌یافته). مسئله بهینه‌سازی (۶) به فرم زیر را در نظر بگیرید:

$$\begin{aligned}
 \max_x \quad & f(x) \\
 \text{s.t.} \quad & g(x) \leq 0, \\
 & h(x) = 0, \\
 & x \in X.
 \end{aligned} \tag{۶}$$

به نحوی که X مجموعه‌ای باز و $g(x) = (g_1(x), \dots, g_m(x)): R^n \rightarrow R^m$ و هم‌چنین $h(x) = (h_1(x), \dots, h_l(x)): R^n \rightarrow R^l$. فرض کنید $f(x)$ تابعی شبه‌مقعر، $g(x)$ تابعی نیمه مقعر و $h(x)$ تابعی خطی است. در صورتی که \bar{x} جواب شدنی برای مسئله باشد و ضرایبی چون (u, v) وجود داشته باشند که رابطه (۷) را ارضا کنند.

$$\nabla f(\bar{x}) + \sum_{i=1}^m u_i \nabla g_i(\bar{x}) + \sum_{i=1}^l v_i \nabla h_i(\bar{x}) = 0, \tag{۷}$$

^۱ KKT Sufficient Conditions for Generalized Convex Problems

^۲ Pseudoconcave

^۳ Quasiconcave

$$u_i g_i(\bar{x}) = 0, i = 1, \dots, m.$$

بنابراین \bar{x} یک جواب بهینه سراسری برای این مسئله است.

اثبات. (بازارا و همکاران، ۲۰۱۳؛ سلیمانپور باکفایت، ۲۰۱۸؛ عدالت‌پناه، ۲۰۱۹؛ راه‌پیمایی و کیمیایی، ۲۰۱۷).

لم ۳. هر جواب بهینه محلی T^* که شرایط لازم KKT را ارضا نماید، به ازای $\lambda_T \geq \lambda_M$ الزاماً جواب بهینه سراسری برای معادله (۱) است.

اثبات. طبق قاعده شرایط کافی KKT برای مسائل مقعر تعمیم‌یافته، کافی است نشان دهیم که $F(T)$ تابعی شبه محدب است، بنابراین داریم

$$(\lambda_T - \lambda_M) e^{-(\lambda_M - \lambda_T)T_k - \lambda_T T_{k+1}} (T'_k - T_k) \leq 0 \Rightarrow F(T') \leq F(T), \quad \forall k \in \{0, \dots, \phi - 1\} \quad (۸)$$

بنابراین طبق استنتاج در رابطه (۸) و تحت فرض $\lambda_T \geq \lambda_M$ ، عبارت $(\lambda_T - \lambda_M) e^{-(\lambda_M - \lambda_T)T_k - \lambda_T T_{k+1}}$ تابعی غیر منفی است. بلافاصله استنباط می‌شود که $T'_k \leq T_k, \forall k$ و هم‌چنین $F(T)$ تابعی یکنوا و غیر کاهشی است. در نتیجه اثبات کامل است.

۲-۲- سناریوهای کلینیکی

برای ایجاد سناریوهای مناسب بردار دوشیدن، محدودیت‌های کلینیکی نیز بایستی مورد بررسی قرار گیرد. این محدودیت‌ها عبارت‌اند از:

- چرخه عمر ژنراتور یک هفته (۵ روز کاری) در نظر گرفته می‌شود، بنابراین برنامه‌ریزی برای دوشیدن ژنراتور برای افق ۵ روزه صورت می‌گیرد. پس‌ازاین مدت ژنراتور جهت شارژ مجدد به نهاد بالادستی عودت داده می‌شود.
- زمان شروع برنامه‌ریزی از ساعت ۷ صبح روز اول یعنی ساعت ۲۲/۷۸ طبق نمودار است. به عبارتی، مرکز بالادستی ژنراتور را دقیقاً در این ساعت در اختیار مرکز تصویربرداری می‌گذارد. بدیهی است که دقیقاً یک دوشیدن در این لحظه باید اتفاق بیافتد.
- تعداد دوشیدن‌ها باید بین ابتدای روز اول تا انتهای روز پنجم توزیع گردد.
- حداقل میزان اکتیویته مستخرج شده نباید کمتر از میزان آستانه مشخص باشد. این آستانه به لحاظ نظری برابر است با کمترین میزان اکتیویته لازم در مجموعه بیماران تحت پردازش است.
- در صورتی که اولین دوشیدن ساعت ۷ صبح باشد، بین ساعت ۷ الی ۱۱ دوشیدن دیگری با حداکثر میزان اکتیویته می‌تواند رخ دهد. دو دلیل برای این ملاحظه می‌توان عنوان کرد. اول اینکه بیماران در این ساعات ناشتا بوده و مطلوب است که در ساعات صبح پرتودارو را دریافت کرده و در اسرع زمان پس از اسکن، مرکز را ترک نمایند. دلیل دیگر اینکه تهیه پرتوداروها کمی زمان‌بر است. در صورتی که تکنسین دارو را برای ۱۰ بیمار از ساعت ۷ الی ۸ آماده و فرآوری نماید، بدیهی است که دوشیدن دوم در حداکثر فاصله از ساعت ۷ بایستی اتفاق بیافتد. این عمل باعث رشد اکتیویته بیشتری در داخل ژنراتور خواهد شد.

بنابراین با توجه به ملاحظات مطرح‌شده، محدودیت‌هایی به فرم زیر به مدل ریاضی (۹) بایستی اضافه شود. مدل نهایی پیشنهادی به فرم معادله (۹) بازنویسی می‌شود.

^۱ Bazaraa et al.

^۲ Soleymanpour Bakefayat

^۳ Edalatpanah

^۴ Rahpeymai and Kimiaei

^۵ روز اول برنامه‌ریزی شبانه است و روز آخر چهارشنبه در نظر گرفته می‌شود.





$$\begin{aligned}
 & \max_{T, R \in R_+} \theta \sum_{k=1}^{\phi} R_k \\
 \text{s.t. } & R_k = e^{-\lambda_M T_k} \left(e^{-\lambda_M (T_k - T_{k-1})} - e^{-\lambda_T (T_k - T_{k-1})} \right), \quad \forall k \in \{1, \dots, \phi\}, \\
 & T_k \leq \left\lceil \frac{k}{\eta} \right\rceil H + (11-7), \quad \forall k \in \{1, \dots, \phi\}, \\
 & T_k \geq \left\lfloor \frac{k}{\eta} \right\rfloor H, \quad \forall k \in \{1, \dots, \phi\}, \\
 & T_k \geq \min_{j \in J} \{u_j\}, \quad \forall k \in \{1, \dots, \phi\}, \\
 & T_0 = 0.
 \end{aligned} \tag{9}$$

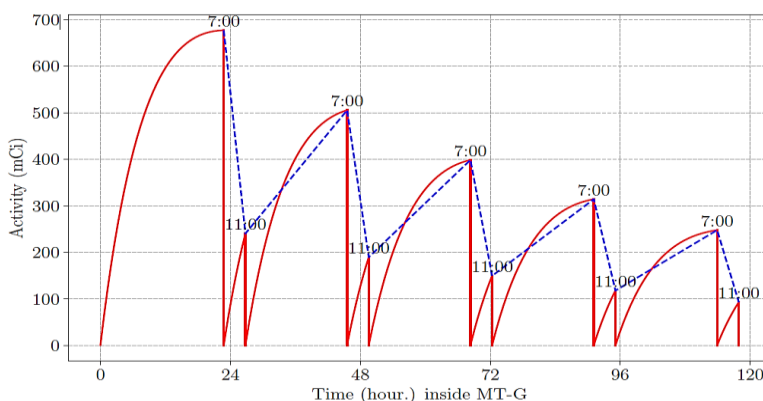
در این مدل پارامتر H معادل $\theta(\ln(\lambda_T) - \ln(\lambda_M))/(\lambda_T - \lambda_M)$ و پارامتر η برابر تعداد دوشیدن در یک روز است. دو محدودیت اول زمان‌های دوشیدن را محدود به بازه‌ی خاصی در روز کرده و محدودیت آخر تضمین می‌کند که حداقل میزان اکتیویته مستخرج شده کمتر از میزان آستانه مشخص نباشد. در گزاره‌ی پیش‌رو نشان می‌دهیم که علی‌رغم تحمیل محدودیت‌ها به مدل اصلی (۱)، هر جواب محلی که در شرط لازم KKT را صدق نماید کماکان شرط کافی تعمیم‌یافته KKT را نیز ارضا نموده و بهینه‌ی سراسری است.

گزاره ۲. هر جواب بهینه محلی T^* که شرایط کافی KKT تعمیم‌یافته را ارضا نماید، به ازای الزاماً جواب بهینه سراسری برای مسئله (۱) است.

اثبات. طبق قاعده شرایط کافی KKT برای مسائل مقعر تعمیم‌یافته، شبه مقعر بودن تابع هدف مدل ریاضی (۹) در لم ۳ اثبات گردید. واضح است که محدودیت‌های این مدل به دلیل خطی بودن، نیمه مقعر نیز هستند. اثبات کامل است.

۳- تحلیل محاسباتی و ارائه سناریوها

به‌عنوان مثال، فرض کنید $\phi = 10$ ، $A_M(0) = 1000$ و $\eta = 2$. پس از حل مدل ریاضی (۹)، زمان‌های دوشیدن بهینه در ساعات ۷ و ۱۱ صبح طبق نمودار شکل ۳ حاصل می‌شود.



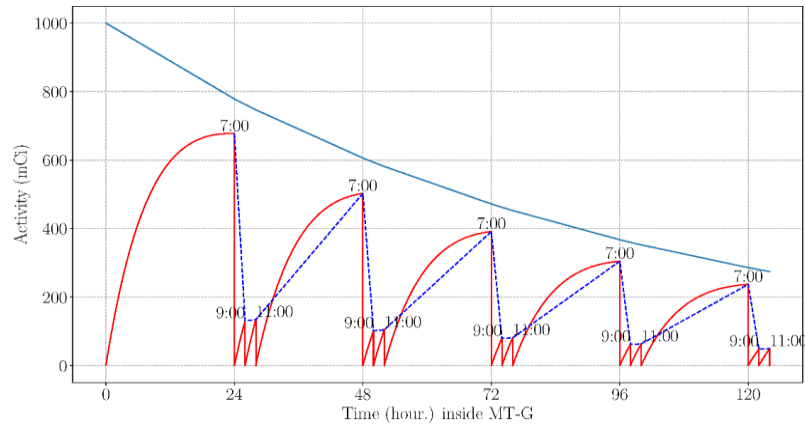
شکل ۳- زمان‌های بهینه دوشیدن تحت سناریوهای کلینیکی.
Figure 3- Optimal elution times according to clinical scenarios.

بنابراین با توجه به تحلیل‌های ارائه‌شده، چهار سناریو برای بردار دوشیدن ژنراتور $MT-G$ می‌توان ارائه داد:

^۱ مقادیر جواب بهینه محلی که شرایط KKT را ارضا نماید توسط بسته کتابخانه $scipy$ در پایتون بدست آمده است.

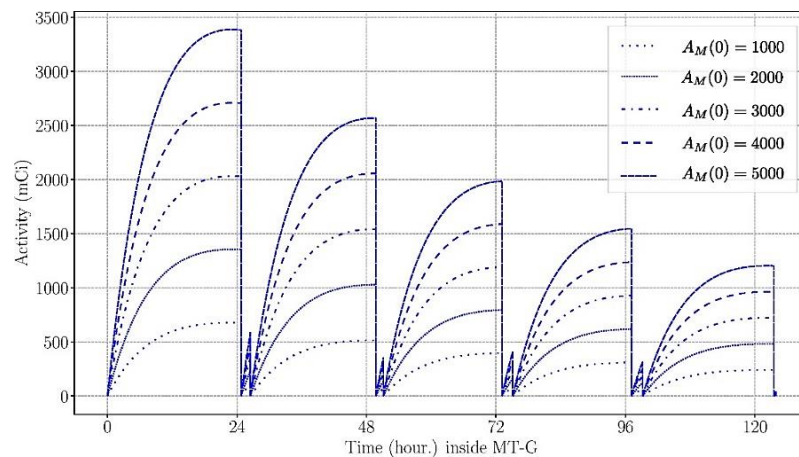
در صورتی که سیاست بر عدم پذیرش بیماران اورژانسی باشد، زمان‌های مناسب برای بردار دوشیدن بر اساس مدل ریاضی (۹) و اطلاعات نمودار شکل ۳ انتخاب می‌شود.

در صورتی که سیاست بر پذیرش بیماران اورژانسی باشد، الگوی ورود این نوع بیماران را به‌عنوان یک اختلال می‌توان در نظر گرفت. بدین ترتیب دومین الی n امین زمان دوشیدن قبل از ساعت ۱۱:۰۰ صبح تحت برنامه‌ریزی عدم قطعیت قابل بررسی است. در این مطالعه پیشنهاد می‌شود در صورت بروز اختلال یک دوشیدن بین فاصله زمانی روزانه در نظر گرفته شود. تحت این شرایط نمودار آن به‌صورت شکل ۴ خواهد بود. بایستی به این نکته توجه کرد که تعدد دوشیدن به لحاظ نظری میزان کل اکتیویته را افزایش می‌دهد ولی در عمل به‌این علت که حداقل مقدار دز کافی برای هر بیمار بایستی استخراج شود و هر دوشیدن و آماده‌سازی پرتودارو زمان بر است، تعداد دفعات دوشیدن بایستی عدد مناسبی در نظر گرفته شود. در صورتی که تعداد بیمارانی که در یک هفته بایستی نوبت‌دهی شوند کمتر از مقدار مشخصی باشند (قابل محاسبه)، می‌توان اثبات نمود که یک‌بار دوشیدن در ابتدای صبح سطح تقاضای این بیماران را ارضا می‌کند.



شکل ۴- زمان‌های بهینه دوشیدن تحت سناریوهای کلینیکی در حالت یک اختلال
Figure 4- Optimal elution times according to clinical scenarios and one perturbation

تحلیل حساسیت مدل ریاضی (۹) بر مبنای تغییر اکتیویته مولیبدنیم-۹۹ در زمان صفر در نمودار شکل ۵ بررسی شده است. در صورتی که به لحاظ عملی امکان تزریق مولیبدنیم-۹۹ در $MT-G$ با اکتیویته بیشتر با توجه صرفه‌های ناشی از مقیاس امکان‌پذیر باشد، همان‌طور که در نمودار واضح است، تفاوت اکتیویته قابل توجهی در دوشیدن‌های صبحگاهی حاصل می‌شود.



شکل ۵- تحلیل حساسیت مدل ریاضی ۹ بر مبنای تغییر اکتیویته مولیبدنیم-۹۹ در زمان صفر.
Figure 5- Mathematical model 9 sensitivity analyses based on zero activity of Molybdenum-99.

۴- نتیجه‌گیری و پیشنهادهای آتی

در علم تصویربرداری پزشکی وابستگی زیادی به نوعی پرتوداروی خاص به نام تکنسیم-۹۹ است. کنترل تولید و موجودی این پرتودارو ملاحظات ویژه‌ای را می‌طلبد. این عنصر حساس با نیم‌عمر ۶ ساعت از طریق ژنراتورهایی با ابعاد $40 \times 30 \times 30$ سانتی‌متر به این مراکز تحویل داده می‌شود. زنجیره واپاشی مکانیسم درونی این ژنراتورها، محدودیت‌های بسیار پیچیده‌ای را متحمل سیستم‌های مدیریت مراکز تصویربرداری پزشکی می‌کند. حداکثر مدت‌زمان استفاده از ژنراتور یک هفته است و سپس آن را به نهاد تأمین‌کننده فرستاده





می‌شود که هسته دستگاه جابه‌جا شود. امروزه ژنراتورهای *MT-G* مقدار زیادی (معمولاً بین ۷۰ تا ۹۰ درصد) تکنسیم-۹۹ تولید می‌کنند. در این مطالعه سناریوهایی عملی جهت مدیریت تولید و موجودی تکنسیم-۹۹ (عنصر پرکاربرد در صنعت تصویربرداری پزشکی) ارائه شد. هم‌چنین مدل ریاضی بهینه‌سازی با در نظر گرفتن محدودیت‌های کلینیکی در این‌گونه مراکز ارائه گردید. با بررسی شرایط بهینگی مسئله، جواب سراسری حل و یافته شد. در صورتی که سیاست بر عدم پذیرش بیماران اورژانسی باشد، پیشنهاد می‌گردد زمان‌های مناسب دوشیدن ساعات ۷ و ۱۱ صبح انتخاب می‌شود. در غیر این صورت، نوع اختلال در پذیرش بیماران بایستی بررسی شده و بردار مقتضی دوشیدن ارائه شود. بررسی و تحلیل عدم قطعیت (نمک‌شناس و پیشوایی، ۲۰۱۹؛ پیکانی و همکاران، ۲۰۲۰؛ پیکانی و همکاران، ۲۰۲۱) میزان اکتیویته مستخرج و هم‌چنین دوشیدن تکنسیم-۹۹ بر اساس شاخص توده‌ی بدنی بیمار از جمله پیشنهادهای برای مطالعات آتی است.

منابع

- Bazaraa, M. S., Sherali, H. D., & Shetty, C. M. (2013). *Nonlinear programming: theory and algorithms*. John Wiley & Sons.
- Cherry, S. R., Sorenson, J. A., & Phelps, M. E. (2012). *Physics in nuclear medicine e-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Edalatpanah, S. A. (2019). A nonlinear approach for neutrosophic linear programming. *Journal of applied research on industrial engineering*, 6(4), 367-373.
- Edam, A. N., Sulieman, A., Sam, A. K., Salih, I., Alkhorayef, M., & Bradley, D. A. (2020). Quality control of radiopharmaceuticals and diagnostic nuclear medicine equipment. *Radiation physics and chemistry*, 167, 108247.
- Edam, A. N., Sulieman, A., Tamam, N., Abuelhaia, E., Salih, I., Sam, A. K., ... & Bradley, D. A. (2021). Current Sudan protective practice in diagnostic nuclear medicine and patient dose. *Radiation physics and chemistry*, 178, 108997.
- Nagurney, A., & Nagurney, L. S. (2012). Medical nuclear supply chain design: A tractable network model and computational approach. *International journal of production economics*, 140(2), 865-874.
- Namakshenas, M., & Pishvae, M. S. (2019). Data-driven robust optimization. *Robust and constrained optimization: methods and applications*, 1-40.
- Peykani, P., Mohammadi, E., & Emrouznejad, A. (2021). An adjustable fuzzy chance-constrained network DEA approach with application to ranking investment firms. *Expert systems with applications*, 166, 113938.
- Peykani, P., Mohammadi, E., Saen, R. F., Sadjadi, S. J., & Rostamy-Malkhalifeh, M. (2020). Data envelopment analysis and robust optimization: A review. *Expert systems*, 37(4), e12534.
- Rahpeymaii, F., & Kimiaei, M. (2017). A Barzilai Borwein adaptive trust-region method for solving systems of nonlinear equation. *International journal of research in industrial engineering*, 6(4), 339-349.
- Ruddell, J. H., Eltorai, A. E., Tang, O. Y., Suskin, J. A., Dibble, E. H., Oates, M. E., & Yoo, D. C. (2020). The current state of nuclear medicine and nuclear radiology: workforce trends, training pathways, and training program websites. *Academic radiology*, 27(12), 1751-1759.
- Soleymanpour Bakefayat, A. (2018). Solving nonlinear optimization via Nelder-Mead optimization method. *Journal of decisions and operations research*, 3(1), 1-10. (In Persian). <https://dx.doi.org/10.22105/dmor.2018.63496>
- Suthummanon, S., Omachonu, V. K., & Akcin, M. (2005). Applying activity-based costing to the nuclear medicine unit. *Health services management research*, 18(3), 141-150.
- Zolle, I., Bremer, P. O., & Jánoki, G. (2007). Monographs of 99m Tc pharmaceuticals. In Zolle I. (eds), *Technetium-99m pharmaceuticals* (pp. 173-337). Berlin, Heidelberg: Springer.

^۱ Namakshenas and Pishvae

^۲ Peykani et al.