

Селективность лазерной фотоионизации радионуклида ^{177}Lu для медицинского применения

И.В.Агеева, А.Б.Дьячков, А.А.Горкунов, А.В.Лабозин, С.М.Миронов, В.Я.Панченко, В.А.Фирсов, Г.О.Цветков, Е.Г.Цветкова

Рассмотрена селективность, получаемая при лазерной фотоионизации радионуклида ^{177}Lu по трехступенчатой схеме $5d6s^2D_{3/2} - 5d6s6p^4F_{5/2}^o - 5d6s7s^4D_{3/2} - (53375 \text{ см}^{-1})_{1/2}^o$, с точки зрения задачи выделения радионуклида для медицинского применения. Исследованы селективность, достигаемая по различным каналам фотоионизации, а также влияние многофотонных процессов и спектра лазерного излучения на селективность фотоионизации.

Ключевые слова: лазерная фотоионизация, радионуклид ^{177}Lu , трехступенчатая схема.

1. Введение

Статья посвящена разработке лазерного фотоионизационного метода получения радионуклида ^{177}Lu для медицинского применения. В результате распада ^{177}Lu (период полураспада 6.7 сут) выделяется бета-излучение с энергией ~ 500 кэВ и эффективным радиусом воздействия в тканях менее 2 мм, которое считается наиболее подходящим для лечения небольших опухолей и метастаз, оказывая минимальное воздействие на здоровые органы и ткани. Сопутствующее мягкое гамма-излучение с энергией 113 и 208 кэВ позволяет осуществлять диагностику (визуализацию), проводить дозиметрический анализ и оптимизировать процесс лечения в каждом конкретном случае, реализуя принципы персонализированной медицины.

В настоящее время существуют два основных метода получения данного радионуклида, основанные на облучении изотопно-обогащенного вещества потоком нейтронов в атомном реакторе. В первом методе используется высокое сечение захвата нейтрона (~ 2065 барн) ядром ^{176}Lu (природная концентрация 2.6%). В интенсивном нейтронном потоке ($\sim 2 \times 10^{15} \text{ см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$) при использовании высокообогащенного ^{176}Lu возможно выделение ^{177}Lu с концентрацией $\sim 60\%$ [1]. В умеренных нейтронных потоках ($\sim 10^{14} \text{ см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$) концентрация ^{177}Lu достигает 20% [2]. Недостатком этого метода является присутствие в продукте метастабильного изомера $^{177\text{m}}\text{Lu}$ с периодом полураспада $T_{1/2} = 160$ сут, что осложняет хранение радиоактивных отходов, образующихся в процессе лечения пациентов [3]. При получении ^{177}Lu вторым методом применяется мишень из высокообогащенного ^{176}Yb (при-

родная концентрация 12.6%), который при захвате нейтрона переходит в ^{177}Yb ($T_{1/2} = 1.9$ ч) с дальнейшим распадом с образованием ^{177}Lu . Отделение ^{177}Lu от иттербиевого носителя осуществляется химическими методами. Концентрация радионуклида, выделяемого этим методом, достигает теоретического предела, равного $\sim 100\%$ [4]. Дополнительным достоинством метода является практическое отсутствие $^{177\text{m}}\text{Lu}$ в конечном продукте. Однако сечение захвата нейтронов ядром ^{176}Yb составляет 2.5 барн, что требует использования больших нейтронных потоков – свыше $10^{14} \text{ см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$. Кроме того, эффективность использования обогащенного ^{176}Yb крайне невелика ($\sim 10^{-4}$), что существенно увеличивает стоимость продукта.

При использовании лазерного метода выделения ^{177}Lu облучению нейтронами подвергается мишень из металлического природного лютетия, в результате чего образуется смесь изотопов ^{175}Lu (97.4%), ^{176}Lu (2.6%), ^{177}Lu и $^{177\text{m}}\text{Lu}$. Концентрация ^{177}Lu в зависимости от интенсивности нейтронного потока и длительности облучения может варьироваться в пределах 0.001%–1%, и радионуклид может быть извлечен из облученной мишени методом лазерной селективной фотоионизации. Суть лазерного метода состоит в том, что облученная металлическая мишень испаряется в вакууме при температуре 1700 °С, поток атомов мишени проходит через зону, заполненную лазерным излучением, в которой происходит селективная фотоионизация. Фотоионы $^{177}\text{Lu}^+$ извлекаются электрическим полем и поступают на коллектор продукта, в то время как атомы других изотопов, оставаясь нейтральными, продолжают путь по прямолинейной траектории на коллектор отвала. Оптическая трехступенчатая схема фотоионизации лютетия с использованием лазеров на красителях (ЛК), накачиваемых лазерами на парах меди, предложена в [5]. Сверхтонкая структура первого перехода радионуклида исследована в работе [6], в которой впервые реализована селективная фотоионизация ^{177}Lu и получена селективность $\sim 10^5$. В [7] экспериментально показано, что предложенная схема позволяет достигать высоких степеней извлечения радионуклида за счет фотоионизации. Структура второго и третьего переходов в ^{177}Lu детально изучена в [8].

В настоящей работе исследуется вопрос о селективности фотоионизации ^{177}Lu с учетом дальнейшего медицин-

И.В.Агеева, Е.Г.Цветкова. Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Россия, 123182 Москва, пл. Акад. Курчатова, 1; Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

А.Б.Дьячков, А.А.Горкунов, А.В.Лабозин, С.М.Миронов, В.Я.Панченко, В.А.Фирсов, Г.О.Цветков. Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Россия, 123182 Москва, пл. Акад. Курчатова, 1; e-mail: Tsvetkov_GO@nrcki.ru, glebtsvetkov@mail.ru

Поступила в редакцию 23 апреля 2019 г.

ского применения полученного радиоизотопа. Следует отметить, что до сегодняшнего дня не выработаны четкие требования к доле радиоактивных атомов ^{177}Lu в лютеции, используемом в медицине. Дело в том, что ^{177}Lu применяется во многих медицинских методиках, большинство из которых находится в стадии разработки. В основе этих методик лежит так называемая таргетная терапия, использующая средства целевой доставки лекарственных средств. При этом лекарственный препарат представляет собой весьма крупную молекулу с молекулярным весом более 100 кДа. Молекула состоит из векторной части, обеспечивающей специфичность к определенным структурным элементам больных тканей, и хелатирующей части, предназначенной для надежного удержания атомов радионуклида. В качестве вектора используются моноклональные антитела (радиоиммунная терапия) или рецепторно-специфические белки (пептидная рецепторная радиоиммунная терапия). Благодаря наличию векторной части, при введении лекарственного препарата в кровоток пациента, наблюдается накопление препарата преимущественно в патологических тканях, клетки которых в большей степени, по сравнению с нормальными тканями, экспрессируют тот или иной антиген на своей поверхности. Накопление радиофармпрепарата можно контролировать, регистрируя мягкое гамма-излучение ^{177}Lu методами сцинтиграфии или резонансной гамма-томографии.

Наиболее распространенным хелатирующим агентом является 1,4,7,10-тетраазоциклододецил-1,4,7,10-тетрауксусная кислота (ДОТА). Структура этой молекулы представляет собой квадратную антипризму, в основании располагается квадрат, образованный четырьмя атомами азота, занимающими места №1, 4, 7 и 10 в цикле из 12 вершин. Остальные вершины цикла заняты атомами углерода, входящими в состав групп CH_2 . Второе основание антипризмы состоит из квадрата, в вершинах которого находятся атомы кислорода, входящие в состав уксусной кислоты CH_2COOH . Над кислородным основанием расположена молекула воды. В процессе хелатирования один атом лютеция образует 7–9 координационных связей с атомами азота и кислорода, располагаясь внутри структурного каркаса молекулы.

Одним из важнейших параметров является среднее число хелатирующих агентов, присоединяемых к одному вектору. Увеличение числа хелаторов позволяет увеличить удельную активность препарата или, сохраняя удельную активность, понизить требования к удельной активности радионуклида, используемого для радиоактивного мечения. Например, в работе [9] показано, что увеличение числа ДОТА-агентов до четырех при соединении с моноклональным антителом Ритуксимаб не оказывает влияния на иммунореактивность, т.е. способность последнего селективно соединяться с антигенами, экспрессируе-

Табл. 1. Медицинские методики с использованием ^{177}Lu .

Антитело	Хелатное соединение	Число хелаторов на одно антитело	Опухоль (показания)	Концентрация ^{177}Lu (%)	Литература
Анти-CD20 (Ритуксимаб)	p-SCN-Bz-DOTA	4	Неходжкинские лимфомы	43.8	[9]
	DOTA-NHS-ester	4.9 ± 1.1		37.5	[10]
	p-NCS-benzyl-DOTA	6		31.9	[11]
Anti-L1-CAM	DOTA	2.5	Нейробластомы Почечноклеточные карциномы Карциномы яичников и эндометрия	60.2	[11]
	DOTA	7		28.0	[12]
		12		17.5	
CC-49	DOTA-CC49	5.53	Аденокарциномы ЖКТ, яичников, эндометрия, молочной железы	14	[13]
	MeO-DOTA-CC49	2.51		34.1	
	CHX-A'-DTPA	2.1		60.0	
	C-DOTA	1.1		66.6	
Антигенасцин 81C6 mAb	PA-DOTA	0.7	Глиома	87.7	[14]
	ch81C6-NHS-DOTA	4.0		96.3	
	ch81C6-MeO-DOTA	4.5		43.8	
	C-DOTA	3.1		40.1	
cG250	MeO-DOTA	2.7	Карцинома почек	52.4	[15]
	^{177}Lu -cDTPA-cG250	1–3		57.4	
	^{177}Lu -SCN-Bz-DTPA-cG250			90–53.5	
^{177}Lu -DOTA-cG250				[16]	
A33 (huA33)	CHX-AU-DTPA	4	Карцинома молочной железы	43.8	[17]
Hu3S193	^{177}Lu -CHX-A'-DTPA-hu3S193	3	Колоректальная карцинома	53.5	[18]
J-591	DOTA	5	Рак простаты	36.9	[19]
MOv18	^{177}Lu -DOTA-MOv18	2	Рак простаты	68.4	[20]
Pertuzumab	benzyl-CHX-A'-DTPA	2	Карцинома яичников	68.4	[21]
Trastuzumab (Херцептин)	DOTA-NHS	5.5–6	Карцинома молочной железы	68.4	[22]
	1B4M-DTPA	5		34.2–31.9	[23]
				36.9	[24]

мыми на поверхности раковых клеток. С другой стороны, увеличение числа DOTA-агентов до восьми приводит к 50%-ному снижению иммунореактивности Ритуксимаба. Таким образом, в каждом конкретном случае, по-видимому, требуется оптимизация числа хелатирующих агентов, присоединяемых к конкретной векторной части.

В подавляющем большинстве существующих и разрабатываемых методик среднее число хелаторов на один вектор измеряется различными способами и приводится в литературе, что позволяет сделать оценку необходимой концентрации радиоактивных атомов в используемом препарате радионуклида.

При наличии n хелаторов в молекуле конъюгата долю молекул p , в которых все атомы окажутся нерадиоактивными, можно рассчитать по формуле

$$p = (1 - C_{177})^n, \tag{1}$$

где C_{177} – концентрация ^{177}Lu в препарате радионуклида. Отсюда получаем

$$C_{177} = 1 - p^{1/n}. \tag{2}$$

В табл.1 представлена информация о ряде опубликованных медицинских методик с использованием ^{177}Lu и указанием среднего числа хелаторов на один вектор. Там же приведены значения C_{177} , рассчитанные по формуле (2) при $p = 0.1$.

Из данных табл.1 следует, что подавляющее большинство методик может быть реализовано с применением препарата лютеция с концентрацией ^{177}Lu , не превышающей 60%.

2. Экспериментальная установка и схема фотоионизации

Исследования проводились на установке, предназначенной для экспериментов по лазерной фотоионизацион-

ной спектроскопии в узких коллимированных атомных пучках с возможностью определения изотопного состава фотоионов. Установка состоит из вакуумной камеры с системой откачки, испарителем и квадрупольным масс-спектрометром MS-7302. Атомный пучок, формируемый испарителем, попадает в источник ионов масс-спектрометра. Для резонансного возбуждения и ионизации атомов используется излучение трех импульсных одноименных ЛК со спектральной шириной линии генерации 100–120 МГц (FWHM), накачиваемых лазерами на парах меди. Лазерные пучки пересекают атомный пучок непосредственно в ионизационной камере источника ионов. Направления атомного и лазерного пучков, а также ионно-оптической оси масс-спектрометра взаимно ортогональны. Регистрация ионов в масс-спектрометре проводится вторично-электронным умножителем. Для контроля длины волны генерации ЛК применяются прецизионные измерители длин волн. Управление установкой и регистрация данных осуществляются в режиме on-line. Программное обеспечение, реализованное в среде LabView (National Instruments), выполняет необходимые действия: принимает данные от измерителей длин волн, сигналы от вторично-электронного умножителя и с помощью блока сопряжения изменяет управляющее напряжение, переключая либо стабилизируя каждый ЛК по длине волны генерации. Технические параметры и особенности экспериментальной установки детально изложены в работе [6].

Облучение образца природного металлического лютеция проводилось в сухом канале исследовательского реактора ИР-8 (НИЦ «Курчатовский институт») в течение двух суток в потоке нейтронов $3 \times 10^{13} \text{ см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$. На момент проведения эксперимента (спустя семь дней после завершения облучения) концентрация ^{177}Lu , измеренная методами гамма-спектроскопии, составила $(3.4 \pm 0.4) \times 10^{-5}$.

Схема фотоионизации, использованная в эксперименте, представлена на рис.1. Основное состояние $5d\ 6s^2\ ^2D_{3/2}$ (энергия $E = 0$) расщеплено на четыре подуровня ($F = 2, 3, 4, 5$). При температуре испарения 1700°C равновесная на-

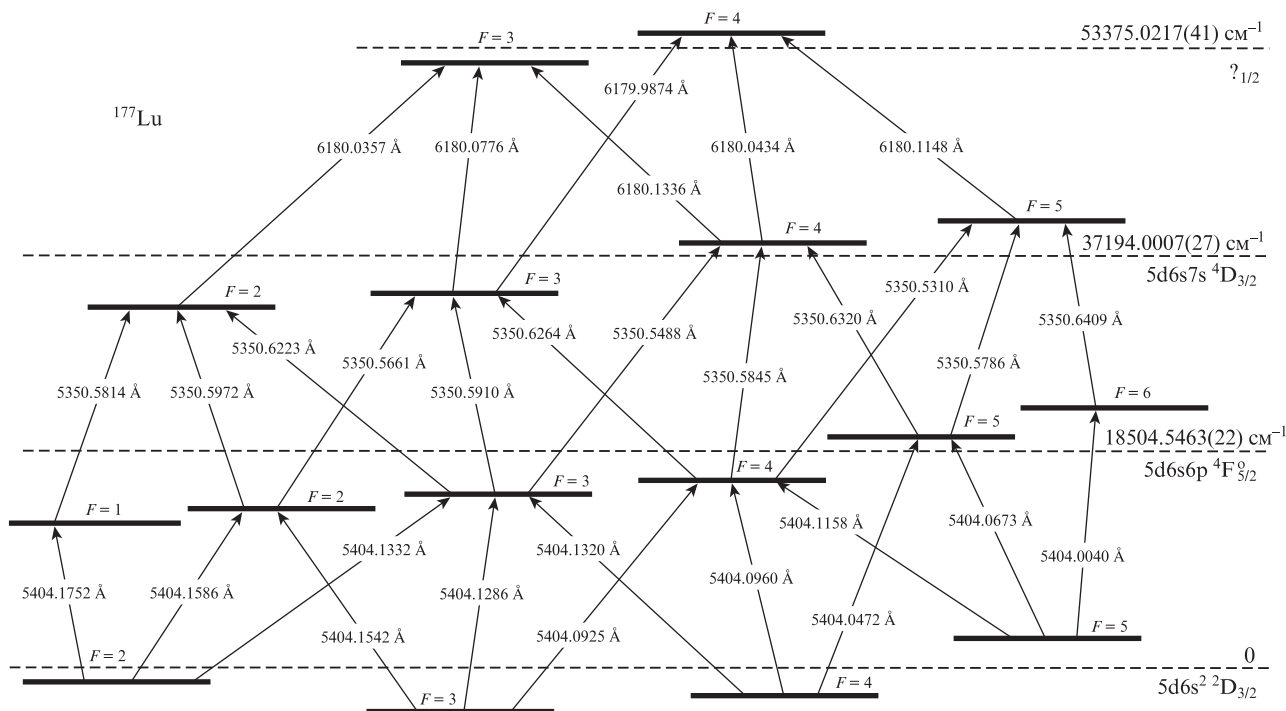


Рис.1. Схема фотоионизации ^{177}Lu [8].

селенность нижнего уровня равна ~0.7, при этом населенность каждого подуровня пропорциональна его статистическому весу 2F + 1. В соответствии с правилами отбора для дипольных переходов, из каждого состояния возможен переход с ΔF = 0, ±1. Таким образом, существует большое число каналов фотоионизации с конкретным набором подуровней, которые будут различаться как по частотам переходов, так и по доле атомов ¹⁷⁷Lu, вовлекаемых в процесс фотоионизации.

3. Селективная фотоионизация ¹⁷⁷Lu

Селективность в случае лазерного метода разделения изотопов есть отношение вероятностей фотоионизации целевого и нецелевых изотопов. Очевидно, что для эффективного выделения изотопа с начальной концентрацией 10⁻⁴–10⁻⁵ селективность процесса его ионизации должна превышать 10⁵. Эксперименты по лазерной фотоионизации изотопов ¹⁵⁰Nd и ⁶³Ni [25,26], а также результаты лазерного выделения ¹⁷⁶Yb и ¹⁶⁸Yb [27] показывают, что для достижения селективности ~10⁵ необходимо, чтобы возбуждение целевого изотопа было селективным на всех ступенях схемы фотоионизации (изотопический сдвиг на всех переходах превышал 0.5–1 ГГц).

Для достижения максимальной селективности процесса лазерной фотоионизации ¹⁷⁷Lu в настоящей работе были определены и исследованы каналы ионизации с наибольшими изотопическими сдвигами на всех ступенях возбуждения, проведена оценка влияния на селективность нерезонансных двухфотонных процессов, определен допустимый уровень усиленного спонтанного излучения в пучках ЛК.

3.1. Выбор каналов ионизации

Поскольку изотопы лютеция ¹⁷⁵Lu, ¹⁷⁶Lu, ¹⁷⁷Lu и ^{177m}Lu имеют ненулевой спин ядра, селективность возбуждения, наряду с величинами изотопических сдвигов, определяется сверхтонкой структурой переходов. Из-за сверхтонкого расщепления уровней трехступенчатой схемы 5d 6s² 2D_{3/2}–5d 6s 6p ⁴F_{5/2}–5d 6s 7s ⁴D_{3/2}–(53375 см⁻¹)_{1/2} ионизация любого изотопа может проходить по 44 собственным частотным каналам возбуждения/ионизации. Очевидно, что существует вероятность наложения частот переходов для целевого и нецелевых изотопов на разных ступенях возбуждения, что неизбежно ведет к снижению селективности для данного канала ионизации. Наложение ряда линий целевого изотопа ¹⁷⁷Lu на линии ¹⁷⁵Lu и ¹⁷⁶Lu первой ступени наглядно продемонстрировано в работе [6]. На основе анализа сверхтонкой структуры переходов всех ступеней схемы были определены наиболее селективные каналы возбуждения ¹⁷⁷Lu, представленные в табл.2. Для каждой схемы в табл.2 указаны ближайшие каналы возбуждения изотопов ¹⁷⁵Lu, ¹⁷⁶Lu, ^{177m}Lu и частотные расстояния до переходов в ¹⁷⁷Lu на всех ступенях ионизации. Для ^{177m}Lu приведена расчетная оценка для первой ступени согласно [28].

Наиболее селективными по отношению к ¹⁷⁵Lu (содержание 97.4%) оказались пять каналов ионизации со схожими частотными сдвигами. Для каждого из этих каналов ближайшим являлся аналогичный канал ионизации ¹⁷⁵Lu, а расстояния до линий ¹⁷⁵Lu на ступенях составили в среднем 1.2, –0.6 и 0.2 ГГц. Это объясняется

Табл.2. Селективные каналы фотоионизации ¹⁷⁷Lu (по компонентам сверхтонкой структуры).

Каналы ионизации ¹⁷⁷ Lu, F→F	Канал возбуждения и сдвиг частоты (МГц)		
	¹⁷⁵ Lu	¹⁷⁶ Lu	^{177m} Lu
5–6–5–4	5–6–5–4	7.5–8.5–7.5–6.5	13–14
	1192; –587; 212	–904; –1948; –3550	575
5–5–5–4	5–5–5–4	6.5–7.5–7.5–6.5	12–12
	1192; –618; 212	257; –1446; –3550	–31
4–5–4–3	5–5–4–3	8.5–8.5–7.5–6.5	13–13
	–873; –618; 267	1058; –1980; –2074	–10
4–3–4–3	4–3–4–3	7.5–6.5–7.5–6.5	10–10
	1222; –618; 267	1048; 493; –2074	–226
3–4–3–4	4–4–3–4	8.5–7.5–6.5–7.5	12–12
	863; –587; 212	–401; –2316; 1587	–514
2–3–4–3	2–3–4–3	7.5–6.5–7.5–6.5	10–10
	1202; –618; 267	1171; 493; –2074	–103
2–1–2–3	2–1–2–3	5.5–5.5–6.5–6.5	10–9
	1233; –629; 244	1685; 2232; –3935	1664

подобием сверхтонких структур ¹⁷⁵Lu и ¹⁷⁷Lu, имеющих одинаковые ядерные спины (I = 7/2) и близкие значения магнитных дипольных моментов: μ¹⁷⁷ = 2.2384(14)μ_N [29], μ¹⁷⁵ = 2.2323(11)μ_N [30]. Очевидно, что каналы ионизации 3–4–3–4 и 4–5–4–3 (табл.2) менее селективны из-за присутствия на первой ступени близкой линии возбуждения ¹⁷⁵Lu на один с ¹⁷⁷Lu подуровень с другого нижнего подуровня. На переходах 2→2, 3→2, 4→4, 5→4 частотное расстояние до ближайших линий ¹⁷⁵Lu и ¹⁷⁶Lu не превышает 100 МГц, поэтому соответствующие каналы ионизации не рассматривались.

Сверхтонкая структура ¹⁷⁶Lu (2.6%) отличается от структуры целевого изотопа ¹⁷⁷Lu (I = 7, μ¹⁷⁶ = 3.169(5)μ_N [29]). В результате при относительно небольшом сдвиге частот на первом переходе (0.3–0.4 ГГц) существуют каналы ионизации со сдвигами 2–3 ГГц на последующих ступенях (5–5–5–4 и 3–4–3–4, табл.2).

По отношению к изомеру ^{177m}Lu каналы 5–6–5–4, 3–4–3–4 и 2–1–2–3 селективны на первой ступени. Другие каналы (табл.2) также могут оказаться селективными. Дело в том, что содержание изомера крайне мало и, следовательно, требования к селективности фотоионизации ¹⁷⁷Lu снижаются – она может быть на несколько порядков меньше. Из-за различий в сверхтонких структурах изотопов (I = 23/2, μ^{177m} = 2.337(13)μ_N [31]) существует вероятность того, что переходы второй и/или третьей ступени окажутся селективными.

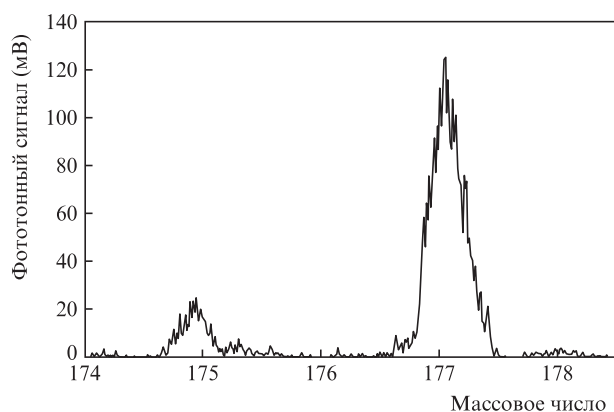
Следует отметить канал ионизации 4–3–4–3, где рядом с линией первой ступени 4→3 на расстоянии 120 МГц находится линия 2→3. При настройке частоты генерации лазера, например между этими линиями, при спектральной ширине линии генерации 100–150 МГц (FWHM) в режиме насыщения перехода возможен перевод атомов на подуровень с F = 3 одновременно с двух нижних подуровней с F = 4 и 2. Относительные населенности данных подуровней равны 0.28 и 0.16, поэтому доля атомов, участвующих в процессе фотоионизации, может быть увеличена до 44%.

По наиболее селективным каналам ионизации из табл.2 была проведена лазерная фотоионизация ¹⁷⁷Lu. Начальная концентрация целевого изотопа в испаряемом образце составляла (3.4±0.4)×10⁻⁵. Средние плотности мощности излучения лазеров были близки к уровням насыщения переходов [6] и составляли для ступеней 3, 3 и 2000 мВт/см².

Табл.3. Селективная фотоионизация ^{177}Lu по разным каналам ионизации.

Канал фотоионизации ^{177}Lu , $F \rightarrow F$	Относительная населенность нижнего подуровня	Концентрация фотоионов ^{177}Lu	Селективность S^{**} (10^5)
5–6–5–4	0.34	0.80(2)	1.2(2)
5–5–5–4	0.34	0.90(1)	2.7(3)
4–3–4–3	0.28	0.92(1)	3.4(5)
2–3–4–3	0.16	0.88(2)	2.2(4)
(4+2)–3*–4–3	0.16 + 0.28	0.93(1)	4.0(6)

* Частота излучения лазера для первой ступени была настроена между переходами 4 → 3 и 2 → 3.
 ** $S = C_p(1 - C_f)/[(1 - C_p)C_f]$, где C_p – содержание фотоионов ^{177}Lu , а C_f – начальная концентрация ^{177}Lu .

Рис.2. Масс-спектр фотоионов при селективной ионизации ^{177}Lu по каналу 5–6–5–4.

Импульсы лазеров для второй и третьей ступеней были задержаны относительно импульса для первой ступени на время, равное длительности лазерного импульса (~ 20 нс). Результаты эксперимента сведены в табл.3. Для всех каналов ионизации концентрация фотоионов ^{176}Lu не превысила 0.01–0.02.

Масс-спектр фотоионов при селективной ионизации ^{177}Lu по каналу 5–6–5–4 приведен на рис.2.

3.2. Влияние на селективность нерезонансного двухфотонного поглощения

В экспериментах было обнаружено, что селективность процесса фотоионизации существенно возрастает при задержке лазерных импульсов для второй и третьей ступеней на время, равное длительности лазерного импульса (~ 20 нс). Влияние двухфотонных процессов на селективность заключается в том, что вероятность двухфотонного перехода зависит в большей степени от величины отстройки суммы энергий квантов от энергии верхнего уровня, нежели от величин отстроек индивидуальных переходов [32]. Например, из табл.2 следует, что при точной настройке первого перехода 5 → 6 для ^{177}Lu для соответствующего перехода ^{175}Lu расстройка составляет 1192 МГц. Для второго перехода 6 → 5 расстройка равна –587 МГц. В случае ступенчатого резонансного процесса переходы происходят независимо и селективность первого перехода, достигаемая за счет спектрального контраста лазерного излучения, умножается на аналогичную селективность второго перехода. Напротив, в случае двухфотонных про-

Табл.4. Влияние многофотонных процессов на селективность фотоионизации ^{177}Lu по каналу 5–6–5–4.

Временная конфигурация импульсов на ступенях	Формула для селективности	Концентрация фотоионов ^{177}Lu (%)	Селективность (10^5)
$\lambda_1 \rightarrow \lambda_2 \rightarrow \lambda_3$	$S = S_1 S_2 S_3$	95(1)	5.5(4)
$\{\lambda_1, \lambda_2\} \rightarrow \lambda_3$	$S = S_{12} S_3$	90(1)	2.6(3)
$\lambda_1 \rightarrow \{\lambda_2, \lambda_3\}$	$S = S_1 S_{23}$	80(2)	1.2(2)
$\{\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3\}$	$S = S_{123}$	67(1)	0.6(1)

Примечания: S_i – селективность резонансного одноступенчатого процесса; S_{ij} – селективность процесса при совмещении во времени лазерных импульсов для i -й и j -й ступеней с возможностью двухфотонных переходов; стрелки обозначают наличие временной (20 нс) задержки между импульсами для соответствующих ступеней; в фигурных скобках указаны импульсы, которые совмещены во времени.

цессов вероятность нежелательной фотоионизации ^{175}Lu будет в значительной степени определяться отстройкой суммы энергий квантов от энергии второго возбужденного состояния, которая в данном случае составляет 605 МГц. Таким образом, совмещение импульсов во времени открывает возможность двухфотонных переходов, что повышает вероятность нежелательной фотоионизации ^{175}Lu и снижает конечную селективность процесса.

Экспериментальное исследование влияния двухфотонных процессов на селективность фотоионизации было проведено для канала ионизации 5–6–5–4 (табл.4). По формулам и значениям селективности из табл.4 нетрудно получить следующие соотношения: $S_1 S_2 / S_{12} = 2.1$ и $S_2 S_3 / S_{23} = 4.6$. Это означает, что совмещение во времени импульсов для первой и второй ступеней приводит к снижению селективности в 2.1 раза, а совмещение импульсов для второй и третьей ступеней снижает селективность в 4.6 раза по сравнению с резонансными одноступенчатыми процессами. Таким образом, влияние двухфотонных процессов проявляется в наибольшей степени для второго и третьего переходов. Этот факт можно объяснить тем, что расстройка по сумме энергий квантов для второй и третьей ступеней (375 МГц) значительно меньше, чем для первой и второй ступеней (605 МГц), при этом естественная ширина верхнего автоионизационного уровня составляет 730 МГц [8].

3.3. Усиленное спонтанное излучение ЛК

Деселектирующее влияние усиленного спонтанного излучения (УСИ) возможно, если в спектр УСИ пучка ЛК для какой-либо ступени попадают длины волн переходов в возбужденные состояния из основного или нижних метастабильных атомных состояний с соответствующим вовлечением в процесс ионизации нецелевых изотопов. Ранее в экспериментах по лазерной фотоионизации ^{177}Lu по схеме $5d\ 6s^2\ ^2D_{3/2} (E=0) \rightarrow 5d\ 6s\ 6p\ ^4F_{3/2} (18505\ \text{см}^{-1}) \rightarrow 5d\ 6s\ 7s\ ^4D_{3/2} (37194\ \text{см}^{-1}) \rightarrow (53375\ \text{см}^{-1})_{1/2}^0$ было обнаружено сильное влияние на селективность процесса УСИ пучка для третьей ступени схемы фотоионизации (618 нм) [33]. Несмотря на то что спектр усиленного спонтанного излучения ЛК (600–620 нм, краситель SR640) не содержал длину волны перехода первой ступени (540 нм), в спектре присутствовало излучение с длиной волны 606 нм, переводящее атомы в первое возбужденное состояние с нижне-

Табл.5. Влияние усиленного спонтанного излучения ЛК для третьей ступени на селективность фотоионизации ^{177}Lu .

Число проходов через фильтр-зеркало	Уровень УСИ* (%)	Концентрация фотоионов ^{177}Lu (%)	Селективность (10^4)
–	15	9(2)	0.3(1)
1	0.6	67(2)	6(1)
2	0.06	80(2)	12(2)

* При средней выходной мощности ЛК (618 нм) ~ 4 Вт.

го метастабильного уровня ($E = 1994 \text{ см}^{-1}$, населенность ~ 0.2): $5d6s^2 D_{5/2} \rightarrow 5d6s6p^4 F_{5/2}$. Предложенный в работе [33] способ спектральной фильтрации (размещение между задающим генератором и усилителем ЛК зеркала с высоким пропусканием на длине волны генерации и высоким отражением в области максимальной люминесценции красителя) позволил снизить уровень УСИ в 25 раз (до 0.6%) и, как следствие, достичь селективности 10^5 . Тем не менее причиной появления примерно половины фотоионов нецелевого изотопа ^{175}Lu являлась фоновая подложка. Для дальнейшего снижения уровня УСИ в ЛК для третьей ступени использовался двойной проход через фильтр-зеркало, в результате чего без существенных потерь в выходной мощности этого ЛК удалось снизить уровень УСИ до 0.06%. В табл.5 приведены результаты экспериментов по фотоионизации ^{177}Lu , выполненных для трех различных по уровню УСИ условий. Эксперименты проводились для канала 5–6–5–4, импульсы лазеров для второй и третьей ступеней были совмещены и задержаны относительно импульса для первой ступени на ~ 20 нс.

В случае двойного прохода фотоионный сигнал нецелевого изотопа ^{175}Lu при перекрытии пучка для первой ступени не наблюдался, следовательно при достигнутом уровне $\sim 0.1\%$ деселектирующее влияние УСИ практически отсутствует.

4. Выводы

Анализ литературы показывает, что в подавляющем большинстве современных медицинских методик может быть использован лютеций с концентрацией ^{177}Lu около 60%. Селективность фотоионизации ^{177}Lu , достигнутая в экспериментах, соответствует этому значению. Особое внимание обращает на себя случай, когда все импульсы лазерного излучения совмещены во времени и имеют интенсивности, соответствующие насыщению переходов. Ранее в работе [7] в этих условиях для канала 5–6–5–4 была достигнута эффективность фотоионизации целевого изотопа 70%. В настоящей работе в тех же условиях для канала 5–6–5–4 получена концентрация ^{177}Lu , равная 67% (селективность $0.6(1) \times 10^5$). Вместе с тем имеется весьма значительный резерв по увеличению начальной концентрации ^{177}Lu за счет увеличения времени облучения и интенсивности нейтронного потока.

Обнаружен ряд каналов фотоионизации, которые не уступают по селективности и эффективности фотоионизации каналу 5–6–5–4. Это в первую очередь совмещенный канал (4 + 2)–3–4–3 и канал 5–5–5–4, которые требуют более детального изучения. Наличие селективных каналов, осуществляющих фотоионизацию не только с подуровня с $F = 5$, но также с подуровней с $F = 2, 4$, открывает возможность достижения на промышленной установке степени извлечения ^{177}Lu около 50% при одновремен-

ном использовании каналов фотоионизации с подуровней с $F = 2, 4, 5$.

Значительное влияние на селективность фотоионизации оказывают многофотонные и, в частности, двухфотонные процессы. Максимальная селективность $5.5(4) \times 10^5$ достигнута при последовательном воздействии импульсов для первой, второй и третьей ступеней, когда многофотонные процессы невозможны. При совмещении импульсов во времени, селективность снижается, причем в наибольшей степени из-за двухфотонных процессов на второй и третьей ступенях. В этих условиях требуется деликатная оптимизация интенсивностей для всех трех ступеней фотоионизации.

В лазере для третьей ступени реализован режим, в котором УСИ практически не влияет на селективность фотоионизации ^{177}Lu .

Авторы выражают благодарность С.С.Арзуманову, Ю.Н.Панину, Ю.В.Вязовецкому и Д.Ю.Чувилину за помощь в подготовке образца ^{177}Lu .

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №17-13-01180).

- Toporov Y.G., Tarasov V.A., Andreyev O.I., Zotov E.A., Gavrilov V.D., Kupriyanov A.L., Kuznetsov R.A. *Proc. IAEA Headquarters* (Vienna, Austria, 2006).
- Pillai M., Chakraborty S., Das T., Venkatesh M., Ramamoorthy N. *Appl. Radiat. Isot.*, **59**, 109 (2003).
- Henkelmann R., Hey A., Buck O. *Physics for Health in Europe* (CERN, 2010).
- Banerjee S., Pillai M.R.A., Knapp F.F. *Chem. Rev.*, **115**, 2934 (2015).
- Дьячков А.Б., Ковалевич С.К., Лабозин А.В., Лабозин В.П., Миронов С.М., Панченко В.Я., Фирсов В.А., Цветков Г.О., Шаталова Г.Г. *Квантовая электроника*, **42**, 953 (2012) [*Quantum Electron.*, **42**, 953 (2012)].
- D'yachkov A.B., Firsov V.A., Gorkunov A.A., Labozin A.V., Mironov S.M., Panchenko V.Y., Semenov A.N., Shatalova G.G., Tsvetkov G.O. *Appl. Phys. B*, **121**, 425 (2015).
- Дьячков А.Б., Горкунов А.А., Лабозин А.В., Миронов С.М., Панченко В.Я., Фирсов В.А., Цветков Г.О. *Квантовая электроника*, **48**, 1043 (2018) [*Quantum Electron.*, **48**, 1043 (2018)].
- D'yachkov A.B., Gorkunov A.A., Labozin A.V., Mironov S.M., Tsvetkov G.O., Panchenko V.Y., Firsov V.A. *Opt. Spectrosc.*, **125**, 839 (2018).
- Forrer F., Chen J.F.M., Powell P., Lohri A., Müller-Brand J., Moldenhauer G., Maecke H.R. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **36**, 1443 (2009).
- Massicano A.V.F., Pujatti P.B., Alcarde L.F., Suzuki M.F., Spencer P.J., Araújo E.B. *Curr. Radiopharm.*, **9**, 54 (2016).
- Guleria M., Das T., Kumar C., Rohit S., Amirdhanayagam J., Sarm H.D., Dash A. *Anticancer. Agents Med. Chem.*, **18**, 146 (2018).
- Knogler K., Grünberg J., Novak-Hofer I., Zimmermann K., Schubiger P.A. *Nucl. Med. Biol.*, **33**, 883 (2006).
- Mohsin H., Jia F., Sivaguru G., Hudson M., Shelton T., Hoffman T., Cutler C., Ketring A., Athey P., Simón J., Frank R., Jurisson S., Lewis M. *Bioconjugate Chem.*, **17**, 485 (2006).
- Milenic D.E., Garmestani K., Chappell L.L., Dadachova E., Yordanov A., Ma D., Schlom J., Brechbiel M.W. *Nucl. Med. Biol.*, **29**, 431 (2002).
- Yordanov A.T., Hens M., Pegram C., Bigner D.D., Zalutsky M.R. *Nucl. Med. Biol.*, **34**, 173 (2007).
- Hens M., Vaidyanathan G., Zhao X.-G., Bigner D.D., Zalutsky M.R. *Nucl. Med. Biol.*, **37**, 741 (2010).
- Brouwers A.H., Eerd-Vismale J., Frielink C., Oosterwijk E., Oyen W.J.G., Corstens F.H.M., Boerman O.C. *J. Nucl. Med.*, **45** (2), 327 (2004).
- Almqvist Y., Steffen A.-C., Tolmachev V., Divgi C.R., Sundin A. *Nucl. Med. Biol.*, **33**, 991 (2006).
- Burvenich I., Lee F., O'Keefe G., Makris D., Cao D., Gong S., Rigopoulos A., Allan L., Brechbiel M., Liu Z., Ramsland P., Scott A. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging Res.*, **6**, 26 (2016).

20. Vallabhajosula S., Nikolopoulou A., Jhanwar Y.S., Kaur G., Tagawa S.T., Nanus D.M., Bander N.H., Goldsmith S.J. *Curr. Radiopharm.*, **9**, 44 (2016).
21. Zacchetti A., Coliva A., Luison E., Seregini E., Bombardieri E., Giussani A., Figini M., Canevari S. *Nucl. Med. Biol.*, **36**, 759 (2009).
22. Persson M., Tolmachev V., Andersson K., Gedda L., Sandström M., Carlsson J. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **32**, 1457 (2005).
23. Rasanah S., Rajabi H., Babaei M.H., Daha F.J. *Nucl. Med. Biol.*, **37**, 949 (2010).
24. D'Huyvetter M.V., Vincke C., Xavier C., Aerts A.I., Baatout S.D., Muyldermans S., Caveliers V., Devoogdt N., Lahoutte T. *Theranostics*, **4**, 708 (2014).
25. Бабичев А.П., Григорьев И.С., Григорьев А.И., Доровский А.П., Дьячков А.Б., Ковалевич С.К., Кочетов В.А., Кузнецов В.А., Лабозин В.П., Матрахов А.В., Миронов С.М., Никулин С.А., Песня А.В., Тимофеев Н.И., Фирсов В.А., Цветков Г.О., Шаталова Г.Г. *Квантовая электроника*, **35**, 879 (2005) [*Quantum Electron.*, **35**, 879 (2005)].
26. Цветков Г.О., Дьячков А.Б., Горкунов А.А., Лабозин А.В., Миронов С.М., Фирсов В.А., Панченко В.Я. *Квантовая электроника*, **47**, 48 (2017) [*Quantum Electron.*, **47**, 48 (2017)].
27. Hyunmin P., Duck-Hee K., Yongho C., Sungmo N., Tak-Soo K., Jaemiri H., Yorigjoo R., Do-Young J., Cheol-Jung K. *J. Korean Phys. Soc.*, **49**, 382 (2006).
28. Georg U., Borchers W., Keim M., Klein A., Lievens P., Neugart R., Neuroth M., Rao P.M., Schulz C. *Eur. Phys. J. A*, **3**, 225 (1998).
29. Petersen F.R., Shugart H.A. *Phys. Rev.*, **126**, 252 (1962).
30. Brenner T., Büttgenbach S., Rupprecht W., Träber F. *Nucl. Phys. A*, **440**, 407 (1985).
31. König C., Hinfurtner B., Hagn E., Zech E., Eder R. *Phys. Rev. C*, **54**, 1027 (1996).
32. Баранов В.И. *Изотопы: свойства, получение, применение* (М.: ИздАт, 2000).
33. Дьячков А.Б., Горкунов А.А., Лабозин А.В., Миронов С.М., Панченко В.Я., Фирсов В.А., Цветков Г.О. *Квантовая электроника*, **46**, 574 (2016) [*Quantum Electron.*, **46**, 574 (2016)].