

PRODUCTION PAR CYCLOTRON D'AZOTE-13 GAZEUX
ET DE SOLUTIONS ISOTOPIQUES DE HAUTE
ACTIVITE SPECIFIQUE

G. Del Fiore^X, J. C. Depresseux^{XX}, J. M. Peters^{XXX}

Centre de Recherches du Cyclotron, Université de Liège
Sart Tilman, B-4000 Liège, Belgique

Reçu le 5 Juillet 1978

Accepté le 12 Juillet 1978

Contrary to the opinion generally admitted we show that it is possible to prepare ^{13}N in a gaseous or soluble form, with a high specific activity, using the $^{12}\text{C}(d, n)^{13}\text{N}$ reaction and an activated charcoal target.

INTRODUCTION

L'azote-13 ($T = 10$ min, marquant la molécule d'azote (^{13}N , ^{14}N), sert à l'étude de la ventilation et de la circulation régionales pulmonaires. Il s'administre en phase gazeuse ou en solution. Jusqu'à ces dernières années, sa production et son utilisation étaient l'apanage de quelques centres hospitaliers bénéficiant de l'appoint d'un cyclotron. L'extension du marché des cyclotrons compacts à usage biomédical tend à généraliser son emploi aux dépens du ^{133}Xe ($T = 5.3$ jours) sur lequel il présente, de par ses caractéristiques, des avantages appréciables^{1,2}.

- l'azote-13 est douze fois moins soluble dans le sang que le ^{133}Xe , ce qui réduit sa rétention dans les tissus thoraciques extrapulmonaires à

^XInstitut Provincial Ernest Malvoz
^{XX}Chargé de Recherche F.R.S.M.
^{XXX}Maître de Recherche F.N.R.S.

un niveau pratiquement négligeable et diminue ainsi les imprécisions dans les mesures de ventilation et de perfusion.

- la radiation γ de 511 keV (annihilation du β^+) émise par l'azote-13 permet sous les études "in vivo" de le localiser d'une manière précise et d'obtenir des images anatomiques d'une grande qualité. Ce n'est pas le cas du ^{133}Xe dont les photons de 30 et 80 keV sont plus facilement absorbés dans les tissus.

- de par sa plus courte demi-vie, de hautes activités peuvent être mises en oeuvre au prix d'une exposition relativement faible du sujet. Grâce à cette propriété, il est possible de réaliser des épreuves multiples au cours d'une seule séance.

PRODUCTION D'AZOTE-13 GAZEUX

Parmi les nombreuses réactions nucléaires produisant l'azote-13 c'est la réaction $^{12}\text{C}(d, n)^{13}\text{N}$ qui offre un maximum d'avantages: abondance isotopique élevée de l'élément cible, fonction d'excitation intéressante³, peu ou pas de réactions contaminantes, le carbone pouvant être sous la forme CO_2 , carbone graphite ou charbon actif.

Choix du matériau cible

Le CO_2 a été abondamment utilisé sous la facilité de mise en oeuvre et l'élimination aisée de la matrice. Cependant le nombre d'atomes cibles dans la molécule CO_2 n'est que de 27%, ce qui conduit à des rendements modérés et à des solutions d'azote-13 dont l'activité spécifique dépasse rarement 0.3 mCi/ml^{4,5}.

Le carbone graphite, quant à lui, présente une autre difficulté. Si l'activité induite dans cet élément est intéressante, par contre, le rendement d'extraction par un gaz inerte est faible. Cependant, certains auteurs⁶ ont montré qu'il était possible de l'augmenter en utilisant le CO_2 comme

gaz de balayage; on érode ainsi le carbone graphite suivant la réaction $\text{C} + \text{CO}_2 \rightarrow 2\text{CO}$, libérant plus d'azote-13, mais aussi malheureusement les gaz permanents et autres hydrocarbures volatils qui ont pour résultat de réduire l'activité spécifique de l'azote-13 gazeux et de ce fait celle des solutions que l'on pourrait obtenir.

Il y a le charbon actif; nous avons opté pour cette forme physique, bien que pratiquement inusitée et trop rapidement reléguée. En effet, le charbon actif doit de toute évidence, mieux s'adapter à l'extraction que le carbone graphite et conduire dès lors à un meilleur rendement pour autant qu'il subisse un traitement préalable.

Description de la cellule d'irradiation

La construction d'une telle cible s'appuie sur trois principes:

- extraction continue par un gaz de balayage au travers du matériau, dans l'axe du faisceau;
- échauffement de la couche d'arrêt au-dessus d'un seuil de température propice à la diffusion et à l'entraînement de l'azote-13 formé dans la masse;
- traitement préventif du matériau cible visant à éliminer les gaz permanents et les hydrocarbures occlus.

La cellule d'irradiation, en aluminium, se compose essentiellement d'une chambre cylindrique de 2.5 cm de diamètre et de 1 cm de profondeur, destinée à recevoir les grains de charbon actif; elle se prolonge par une cavité en forme d'entonnoir reliée à la tuyauterie d'amenée du gaz vecteur (Fig. 1). Une telle conception oblige ce dernier à balayer, dans l'axe du faisceau, l'entièreté de la couche du matériau cible et d'en extraire un maximum d'activité. Deux grilles de molybdène^x maintiennent le charbon

^xNewark Wire Cloth Co - New Jersey (100x100 mesh - 0.00275" wire diam).

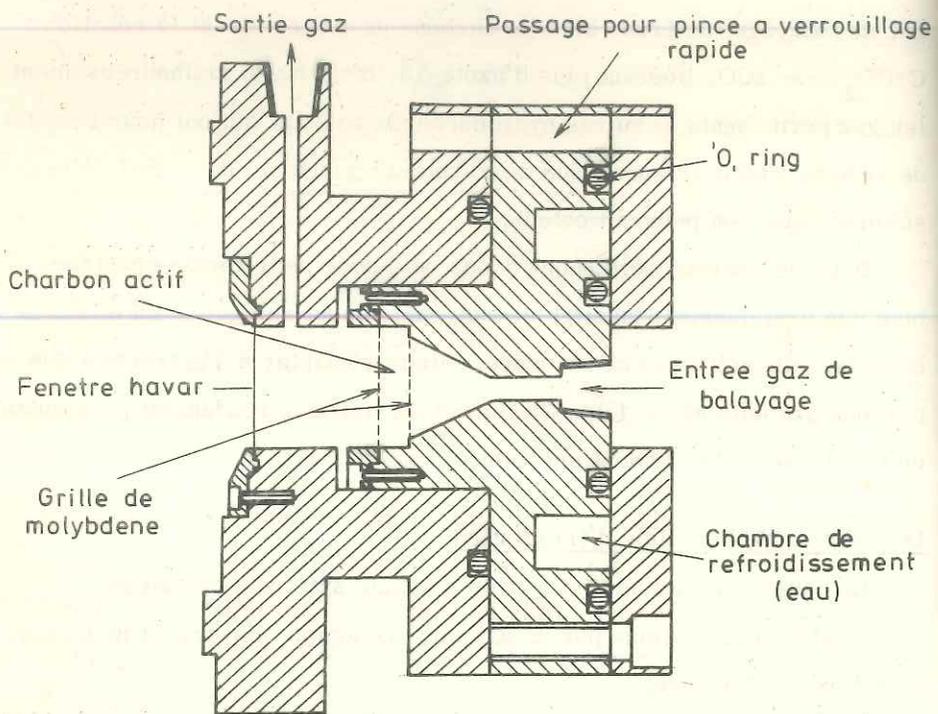


Fig. 1. Cible solide - gaz pour la production $^{13}\text{N}_2$

actif en position. Elles présentent une aire libre au travers de laquelle on n'enregistre aucune perte d'énergie du faisceau de deutons. Le choix de ce métal réfractaire a été fait en fonction des températures importantes que l'on obtient sous faisceau. Une feuille de havar^x d'épaisseur $6\ \mu$ constitue la fenêtre d'entrée et assure l'étanchéité de la chambre d'irradiation.

Traitement du charbon actif

On aura soin de prendre un matériau de haute pureté (granulométrie: 1.5 mm); de lui faire subir, avant irradiation un dégazage sous vide à 1000°C pendant environ 1 heure. On se débarrasse ainsi de la quasi totalité des gaz permanents, de la vapeur d'eau et des composés organiques volatils

^x Hamilton Watch Company - Precision Metals Divison - Lancaster, Pennsylvania.

Partie expérimentale

Conditions d'irradiation:

- . Energie du faisceau de deutons: 12.5 MeV.
- . Energie incidente sur le matériau cible: 12 MeV.
- . Courant de faisceau: variable, de 10 à 40 μA .
- . Fenêtre d'entrée du faisceau: feuille de havar de 6microns d'épaisseur.

Une charge de charbon actif, traité comme décrit ci-avant, est placée entre les deux grilles de molybdène (7 à 8 mm d'épaisseur suffisent pour dégrader l'énergie du faisceau de 12 MeV jusqu'au seuil de la réaction). L'azote-13 est récupéré, en continu, de la cible par un gaz de balayage adéquat. L'hélium ou l'anhydride carbonique conviennent parfaitement. C'est ce dernier qui est généralement préféré, car il est plus aisé de séparer $^{13}\text{N}_2$ de la matrice CO_2 que de celle d'hélium. D'autre part, les résultats obtenus avec CO_2 comme gaz vecteur sont légèrement supérieurs, du fait de la réaction d'érosion du charbon actif. La pression au niveau de la cible est de 40 torrs au-dessus de la pression atmosphérique et le débit de CO_2 , qui conduit au rendement maximum, est de 1.2 ml/sec. Le gaz actif

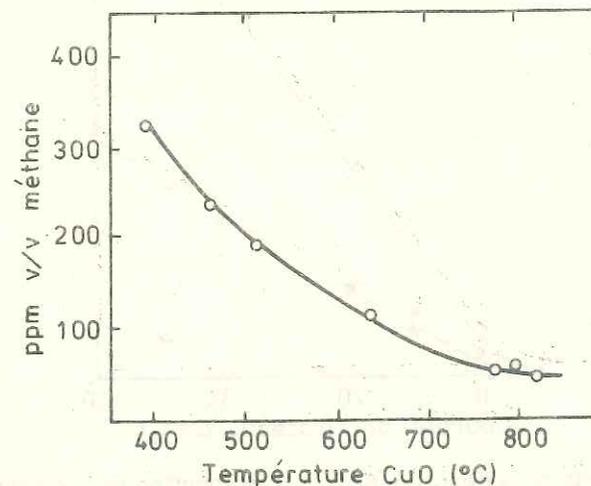


Fig. 2. Evolution de l'impureté de méthane en fonction de la température

est ensuite véhiculé dans une tuyauterie en acier inoxydable de 4 mm de diamètre vers un module de purification contenant un piège de CuO chauffé à 800°C. Celui-ci oxyde le CO, formé consécutivement à la réaction d'érosion, et le méthane, seule impureté provenant du charbon actif. La température de 800°C est la plus adéquate: le méthane est transformé intégralement en CO₂ et H₂O (Fig. 2).

Un piège de perchlorate de magnésium permet de fixer les traces d'eau. Le gaz ainsi épuré est acheminé vers la chambre d'ionisation à haute pression (20 atmosphères d'argon) où l'on mesure son activité.

Les valeurs expérimentales de la concentration radioactive en fonction du courant du faisceau sont reportées sur la Fig. 3.

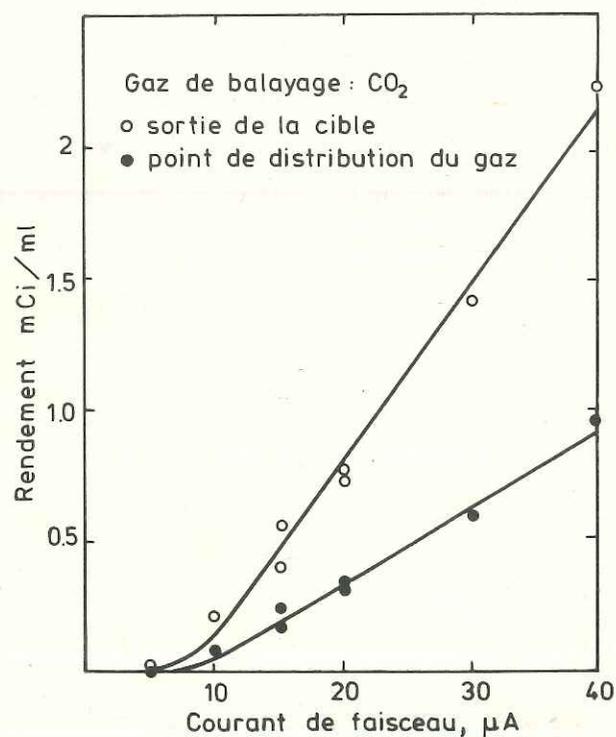


Fig. 3. Concentration radioactive de ¹³N₂ en fonction du courant de faisceau.

Les rendements en azote-13 sont de loin supérieurs à ceux qui sont obtenus à partir des matériaux cibles: CO₂ gazeux ou carbone graphite,

Analyse

Par chromatographie gazeuse, on ne détecte que de l'azote et du méthane (réduit à l'état de traces). L'analyse radiochimique ne révèle que le pic d'azote-13.

PREPARATION DE SOLUTIONS ISOTONIQUES D'AZOTE-13

Principe

L'augmentation de l'activité spécifique est réalisée par élimination de la matrice. La bulle gazeuse résiduelle qui contient l'entièreté de l'activité est amenée en contact intime avec le solvant. La quantité de ¹³N₂ qui passe dans la solution, dépend principalement de:

- la solubilité du gaz dans le solvant;
- l'activité spécifique de la bulle gazeuse;
- la concentration radioactive;
- la pression partielle du gaz à dissoudre.

La séparation de l'azote-13 et du gaz porteur CO₂ ainsi que la mise en solution se font dans l'appareillage schématisé sur la Fig. 4. Il est du type préconisé par le "Medical Research Council, Hammersmith Hospital"⁶.

Mode opératoire

Après que le système ait été purgé de ses bulles d'air, le mélange ¹³N₂ - CO₂ est véhiculé, au travers d'un filtre millipore (0.22 µm), dans la seringue B où l'on a introduit 20 ml de NaOH 5N. On fait osciller celle-ci à une vitesse telle que l'absorption de CO₂ par la soude soit à peu près constante. Après cinq minutes, on dérive le gaz vers les "waste". La

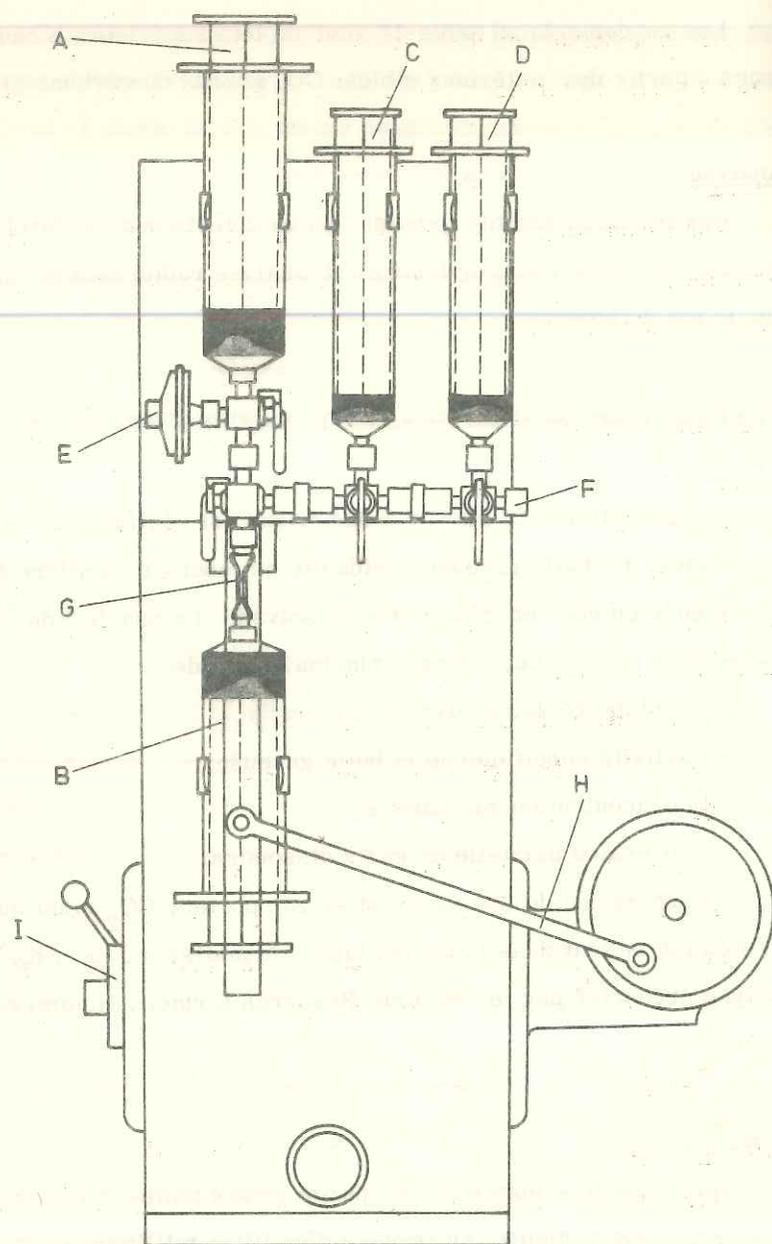


Fig. 4. Appareillage de mise en solution de $^{13}\text{N}_2$. A waste, B NaOH 5N (20 ml), C tampon phosphate (10 ml), D solution saline isotonique, E filtre millipore (0.22 μm), F robinets "Omnifit", G pivot, H bielle, I moteur à vitesse variable.)

matrice CO_2 étant supprimée, il reste, dans la seringue B, une bulle gazeuse contenant l'activité $^{13}\text{N}_2$ que l'on transfère dans le tampon phosphate (C) de manière à neutraliser les dernières traces de soude. On se débarrasse alors de la solution tampon en la faisant passer dans la seringue de NaOH 5N; puis la bulle gazeuse est envoyée vers la solution isotonique (seringue D). Cette dernière est décrochée de l'appareillage et l'on détermine l'activité de la bulle dans une chambre à ionisation. On secoue mécaniquement pendant 90 sec afin d'obtenir la meilleure dissolution possible de l'azote. L'excès $^{13}\text{N}_2$ est expulsé et la solution de nouveau mesurée.

Résultats

La bulle gazeuse recueillie après séparation de la matrice est inférieure à 0.5 ml et contient 82 mCi, pour une $E_D = 12.5$ MeV et un courant de faisceau de 20 μA . Le volume gazeux est constitué essentiellement d'azote stable. La concentration radioactive de la solution saline est de 1.5 mCi/ml. La courbe de décroissance montre qu'il n'y a qu'une seule période, celle de l'azote-13. L'élimination de $^{13}\text{N}_2$, par barbotage d'azote au travers de la solution à un débit de 250 ml/min, laisse une activité de 0.7%: il s'agit d'un résidu soluble, marqué à l'azote-13.

Les tests de pureté biologique effectués sur la solution radioactive montrent qu'elle est stérile et apyrogène.

Conclusions

La technique, que nous venons de décrire, alliant une nouvelle conception de la cellule d'irradiation avec l'emploi d'un charbon actif prétraité, nous a permis d'obtenir des rendements qui non seulement dépassent largement ceux qui sont renseignés dans la littérature⁷ à partir du même matériau cible, mais également ceux que l'on enregistre à partir d'autres formes physiques du carbone. C'est ainsi qu'à une énergie de deutons de

12.5 MeV et un courant de faisceau de 35 μ A, la concentration radioactive en azote-13 est supérieure d'un facteur 35 à la production courante⁷ et ce en utilisant du charbon actif, et vaut 30 fois celle qui provient du carbone graphite⁸. Ce dernier nécessitant des puissances élevées pour parfaire l'extraction, il faut travailler à des courants de faisceau d'environ 60 μ A pour aboutir à un résultat convenable, qui malgré tout est encore 10 fois inférieur au nôtre.

La concentration radioactive des solutions isotoniques d'azote-13 que nous fabriquons au CRC de Liège, est de 1.5 mCi/ml pour une énergie de deutons de 12.5 MeV et un courant de faisceau de 20 μ A. Bien qu'il soit possible de l'améliorer en augmentant le courant de faisceau, elle reste évidemment subordonnée au peu de solubilité de l'azote dans les solutions aqueuses (1.42 cc N₂/100 cc H₂O).

x

Nous remercions le Fonds National de la Recherche Médicale qui a soutenu financièrement cette recherche. Nous exprimons également notre gratitude à Melle N. Walch pour son aide technique et son grand dévouement.

REFERENCES

1. C. M. E. Matthews, C. T. Dollery, Clin. Sci., 28 (1964) 573.
2. C. Riviere, C. Crouzel, M. Crouzel, B.I.S.T., 220 (1976) 55.
3. O. D. Brill, L. V. Sumin, Atom. Energ., 7 (1959) 377.
4. S. C. Jones, W. M. Bucelewicz, R. A. Brissette, R. Subramanyam, B. Hoop, Int. J. Appl. Radiat. Isotopes, 28 (1977) 25.
5. J. C. Clark, P. D. Buckingham, Short-lived Radioactive Gases for Clinical Use, Butterworths, London, (1975), 193.

Int. J. Appl. Radiat. Isotopes,

Short-lived Radioactive Gases for
, (1975) 209.

Short-lived Radioactive Gases for
, (1975) 202.

ERRATA

Titre : Gazeux et non gazeaux

P. 264 - 4^e l. : dans et non sour
 19^e l. : abondamment - pour et non sour
 P. 265 - 6^e l. : il y a enfin et non il y a
 P. 269 - 1^e et 2^e l. : à et non a
 P. 271 - 19^e l. : biologique et non diologique
 P. 272 - 6^e l. : convenable