

Production par cyclotron d'oxygène 15, d'azote 13 et de carbone 11, en
vue d'applications biomédicales.

G. DEL FIORE*, J.C. DEPRESSEUX**, J.M. PETERS***.

Abstract

The production and the medical use of the short-lived radioisotopes of the three principal elements in the biosphere, 13 nitrogen, 15 oxygen and 11 carbon, require the vicinity of a cyclotron, of radiochemistry laboratories and of a suitably equipped medical unit. The fundamental scientist and the physician must work on a mutual comprehensive basis.

This article describes the methodological and practical aspects of the production by cyclotron of the ¹⁵O gases and discusses the specifications that result from their medical application.

* Chercheur , ** Chargé de Recherches FRSM, *** Maîtres de Recherches FNRS.
Centre de Recherches du Cyclotron, Université de Liège, Bât. B30 - SART TILMAN
4000 LIEGE - BELGIQUE.

Introduction

Depuis une quinzaine d'années, les gaz radioactifs à courte période prennent une importance croissante en médecine nucléaire. L'oxygène 15, l'azote 13 et le carbone 11 y ont un large éventail d'applications, qui tiennent à la fois à leurs propriétés chimiques et biologiques et aux possibilités offertes par leur mode de détection "in vivo".

La détection en coïncidence de la paire de photons gamma opposés, d'une énergie de 511 keV, qui résultent de l'annihilation des positrons émis par ces éléments est réalisée dans des conditions de haute résolution spatiale et de haute sensibilité, avec une correction rigoureuse des mesures pour l'autoatténuation (1). Cette détection est aussi la base de systèmes de tomographie transaxiale par émission (4,5), qui fournissent, tranche par tranche, l'image quantitative de la distribution de l'élément émetteur de positrons, dans l'organisme auquel il a été administré.

L'oxygène 15 et l'azote 13 sont déjà d'utiles traceurs physiologiques sous leur forme moléculaire, mais la propriété la plus précieuse de ces trois corps est qu'ils sont les seuls radioisotopes à courte vie des trois éléments les plus répandus de la biosphère, ce qui permet le marquage de nombreux métabolites, sans modification de leurs propriétés physiologiques ni biochimiques (voir bibliographie, ref.4).

L'oxygène 15 sous forme moléculaire permet l'étude de l'extraction de O_2 du sang dans divers organes, notamment le cerveau. La circulation sanguine dans les poumons et les échanges de l'anhydride carbonique à leur niveau peuvent être mesurés avec $C^{15}O_2$ et $^{11}CO_2$; l'eau échangeable régionale et, en particulier, l'oedème pulmonaire, avec $H_2^{15}O$.

L'azote 13 inhalé sous forme moléculaire est également un moyen d'étudier les volumes pulmonaires. $^{13}NH_3$, injecté par voie intraveineuse, se distribue dans l'organisme proportionnellement aux débits sanguins

régionaux, d'où la possibilité de mesurer ces derniers, par exemple au niveau du cerveau et du myocarde. Ce radioélément sert aussi à marquer diverses molécules d'intérêt métabolique et, notamment, des acides aminés.

Le carbone 11 offre des possibilités très larges de marquage de substances utiles aux études physiologiques (^{11}CO hématis pour la détermination des volumes sanguins régionaux, etc), aux études métaboliques (^{11}C -hexoses, ^{11}C -acides gras, ^{11}C -acides aminés, ^{11}C -catécholamines, etc) et aux études pharmacodynamiques (^{11}C -chlorpromazine, etc).

Malgré l'intérêt actuel et potentiel de ces radioéléments pour la recherche biologique et médicale, leur développement a été freiné jusqu'à présent par leur mode de production - bombardement par particules chargées - et par leur très courte période de décroissance, empêchant tout transport à distance du lieu de production : un cyclotron, laboratoire de chimie nucléaire et une unité clinique équipée des moyens d'investigation adéquats doivent être réunis sur un même site.

Ces conditions d'exploitation ont été étudiées et sont réalisées au Centre de Recherches du Cyclotron de l'Université de Liège; il apparaît utile d'en exposer les aspects radiochimiques dans une revue de radiologie et de médecine nucléaire, car le développement médical croissant auquel sont appelés ces types de travaux établit un dialogue étroit entre le radiochimiste et le médecin.

Méthode

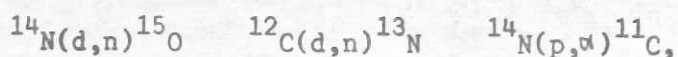
Les principales caractéristiques nucléaires de l'oxygène 15, de l'azote 13 et du carbone 11 sont les suivantes :

- très courte période de décroissance radioactive (^{15}O : 124 sec; ^{13}N : 598 sec; ^{11}C : 1224 sec)

4.

- décroissance par émission de positrons (β^+), avec émission secondaire de deux photons γ de 0,511 MeV, en opposition géométrique.

Un grand nombre de réactions nucléaires différentes sont susceptibles d'être utilisées pour la production de ces radioisotopes. Les bilans énergétiques et les seuils des réactions, l'abondance isotopique des noyaux cibles, le type de fonction d'excitation et la plus ou moins grande facilité de se débarrasser des contaminants nucléaires ont justifié le choix des réactions :



irradiation d'une cible d'azote ${}^{14}\text{N}$ par des deutons pour produire l'oxygène 15, irradiation du carbone 12 par des deutons pour produire l'azote ${}^{13}\text{N}$ et, enfin, irradiation de l'azote ${}^{14}\text{N}$ par des protons pour produire le carbone 11.

Chaque fois que cela était réalisable, des cibles gazeuses ont été conçues, de préférence à des cibles solides, par suite des avantages suivants, offerts par les premières :

- il n'y a aucune nécessité de manipuler la cible irradiée pour en extraire le radioélément;
- les séparations chimiques longues et dangereuses sont évitées par l'élimination des produits indésirables sur des pièges;
- le parcours dans la cible des particules chargées incidentes et le rendement de production peuvent être déterminés avec précision;
- le choix des énergies d'entrée et de sortie des particules chargées permet de fortement diminuer ou d'éliminer les réactions contaminantes, tout en encadrant un maximum de la courbe de la section efficace de l'élément-cible.

Pour la production de ${}^{13}\text{N}$, les meilleurs rendements ont été obtenus avec une cible de charbon actif ${}^{12}\text{C}$, soutenue par un treillis de molybdène.

Equipement de production

Le cyclotron utilisé est du type compact à énergie variable (CGR-MeV), ^{accélèrent notamment} des protons de 2.5 à 21 MeV, sous des courants de 20 à 70 μ A et des deutons de 3 à 13 MeV sous des courants de 20 à 100 μ A.

Le dispositif de production des gaz radioactifs occupe deux locaux contigus (fig. 1). La logette d'irradiation reçoit le transport de faisceau de particules venant du cyclotron et l'équipement de base du terminal (module d'irradiation). Elle comprend en outre une partie très importante de la rampe à gaz, dont le fonctionnement est contrôlé à distance par le jeu de vannes électromagnétiques de manière à réduire les risques d'irradiation du personnel.

Le laboratoire de traitement, voisin, abrite :

- un module d'amenée des gaz, qui envoie les différents gaz à irradier vers la cible;
- un module de distribution des gaz radioactifs qui les livre à pression atmosphérique, mesure les activités et contrôle les débits avant l'utilisation en zone d'exploitation médicale;
- un module de commande, de régulation et de mesure, avec une unité d'analyse chimique de radiochromatographie;
- un module de marquage, en dérivation, installé sous hotte blindée et destiné à la fabrication éventuelle de molécules marquées, directement à partir des gaz radioactifs.

Le local d'applications médicales est séparé du laboratoire de traitement par un blindage de 50 cm de béton compact; il est aménagé pour l'accueil des patients et comporte un équipement de comptage γ en coïncidence.

La figure n° 2 schématise l'équipement de base du terminal du faisceau et une cible gazeuse (2).

Le terminal du faisceau est composé de deux segments. Le premier est une boîte à vide connectée à une pompe turbomoléculaire. Elle comprend une jauge à vide et une sonde à fils tournants, qui permet d'apprécier le profil du faisceau. Elle est isolée des dispositifs en aval par une vanne électropneumatique qui protège le vide du cyclotron, en cas d'ouverture à l'air libre.

Le second segment est une boîte parallélépipédique, munie d'ouvertures circulaires, qui contient des organes de réglage et de contrôle du faisceau. Un cristal de quartz escamotable reçoit le faisceau et permet d'observer son impact; une cible, également amovible, mesure l'intensité du faisceau.

Un diaphragme constitué de 4 segments en graphite parcourus par des courants réglables assure le centrage du faisceau. Les segments sont pourvus de refroidisseurs à ailettes, avec système de refroidissement par conduction thermique. La boîte parallélépipédique est obturée par une fenêtre métallique, suffisamment mince pour être traversée par le faisceau avec une perte minimum d'énergie et d'intensité et assez résistante pour supporter une différence de pression de 2 à 3 kg.cm⁻².

Les diverses cibles, amovibles, s'adaptent au terminal du faisceau par l'intermédiaire d'une bride identique à celle du porte-fenêtre ci-dessus, fermée de la même manière.

Lorsque les deux brides sont serrées par l'intermédiaire d'un anneau isolant, elles délimitent entre elles une chambre dans laquelle peut circuler un gaz de refroidissement (hélium refroidi par air liquide).

La cible, différente pour chaque gaz à préparer, est fixée sur un chariot qui glisse le long d'un chemin de roulement, ce qui permet un ajustement précis et immédiat des brides. Elle est refroidie par circulation d'eau désionisée et isolée électriquement.

Ces dispositions facilitent au maximum les manipulations de changement de cible, si les séances successives d'examens médicaux nécessitent la production de radioéléments différents.

Paramètres de production

Les méthodes de production sont résumées par la figure 1 et leurs paramètres, fixés expérimentalement ^{sont précisés dans} les tableaux I, II et III pour trois groupes de préparations : [$^{15}\text{O}_2$, C^{15}O_2 , C^{15}O], [$^{13}\text{N}_2$, $^{13}\text{N}_2$ en solution, $^{13}\text{NH}_3$ en solution] et [$^{11}\text{CO}_2$, ^{11}CO].

Les valeurs rapportées des rendements de production correspondent aux intensités de courant de faisceau qui sont spécifiées et les activités obtenues sont proportionnelles à ces intensités. Pour les solutions isotoniques d'azote, il faut aussi tenir compte, dans le calcul du rendement, de la technique de mise en solution du radioélément. Les débits de gaz conduisant à la plus haute concentration radioactive ont été déterminés par le calcul et vérifiés par l'expérience (3). Les fenêtres de cibles utilisées ont toléré sans dommage des courants de faisceau allant jusqu'à 40 μA .

Les molécules sont obtenues sous forme de gaz ($^{15}\text{O}_2$, C^{15}O , C^{15}O_2 , $^{13}\text{N}_2$, ^{11}CO , $^{11}\text{CO}_2$) ou de solutions isotoniques ($^{13}\text{N}_2$, $^{13}\text{NH}_3$). Les activités spécifiques sont égales ou supérieures à celles de la littérature. Le rendement de production de ^{13}N par une cible solide (tableau III) est particulièrement favorable.

Les composés marqués par le carbone 11 sont d'un grand intérêt, car ils sont utilisés, soit en vue de biosynthèses, comme celle conduisant au marquage de ^{11}C -glucose, soit en vue de synthèses organiques. Ces dernières sont réalisées à partir de précurseurs, tels que le ^{11}C -acide cyanhydrique, le ^{11}C -acétaldéhyde, le ^{11}C -

contrôle des gaz radioactifs produits

L'utilisation des gaz radioactifs en vue de marquages biochimique et leur application médicale imposent de pouvoir contrôler aisément et à la demande leur pureté chimique et radiochimique et de pouvoir mesurer facilement les rendements de production.

L'échantillonnage se fait en dérivation de la ligne principale par une vanne d'injection ultra-rapide qui évite toute contamination par l'air ambiant.

La pureté chimique est contrôlée par un appareil de chromatographie gazeuse avec détecteur ultrasonique, qui est parfaitement adapté à la détection des gaz permanents et permet l'utilisation de divers gaz vecteurs.

La pureté radiochimique des constituants du mélange gazeux ainsi séparés par chromatographie est testée par détection de leur radioactivité grâce à une sonde de NaI, avec spectrométrie gamma. Par un jeu de robinets, il est possible de piéger un des constituants gazeux pour mesurer sa période de décroissance radioactive.

Les rendements de production sont mesurés en continu au moyen d'une chambre d'ionisation remplie d'argon sous 20 atmosphères, dont la sensibilité au rayonnement γ de 0,4 à 1 MeV est de 35 à 50 fois meilleure que celle d'une même chambre sous pression atmosphérique. La réponse est égale à $1,64 \cdot 10^{12}$ $\mu\text{Ci}/\text{A}$, à 1 % près. Les concentrations radioactives sont exprimées en mCi/ml et les débits d'activité en mCi/s. Une mesure par un détecteur à Ge-Li, sur des échantillons prélevés à la seringue en fin de parcours des gaz, permet de confirmer ces mesures de radioactivité spécifique et d'analyser les courbes de décroissance radioactive de contaminants éventuels, corroborant ainsi partiellement les résultats de la radiochromatographie et apportant d'utiles informations sur les contaminants à très courtes périodes.

"Le contrôle radiopharmaceutique porte sur la stérilité des gaz et solutions, assurée par le respect des conditions aseptiques de travail et par l'utilisation de solutions et de gaz stériles à usage médical. L'apyrogénicité des solutions est contrôlée périodiquement sur animal. Le contrôle des traceurs ne permet que des contrôles a posteriori. L'atotoxicité des marqueurs est assurée par la présence de détecteurs appropriés dans les circuits

Conclusion

L'oxygène 15, l'azote 13 et le carbone 11 sont d'intéressants traceurs biologiques et médicaux, soit sous leur forme moléculaire, soit par marquage de métabolites, de transmetteurs chimiques ou d'agents pharmacologiques.

Leur mode de production et leur courte vie exigent la proximité d'un cyclotron, d'un laboratoire de radiochimie et d'une unité de recherches biologiques ou d'applications médicales.

La réalisation concrète des nombreuses applications potentielles de ces trois radioéléments implique qu'ils soient produits avec des rendements élevés, sous des conditions strictes de pureté chimique et radiochimique et sous une forme stérile et apyrogène. La méthode décrite ici permet d'atteindre ce triple objectif et, notamment, des niveaux de radioactivité spécifique autorisant la réalisation de biosynthèses ou de synthèses organiques, suivies de séparations chimiques et de contrôles de pureté. En effet, si les molécules réalisées apportent par elles seules un matériel considérable pour les applications biomédicales, elles sont en outre, pour la plupart, des précurseurs de choix pour la fabrication de molécules plus complexes.