

37

PREPARATION DE GAZ RADIOACTIFS A COURTE PERIODE ET DE  
MOLECULES ORGANIQUES MARQUEES, EN VUE D'APPLICATIONS  
MEDICALES

J.M. PETERS (+) , J.C. DEPRESSEUX (++) , G. DEL FIORE (+++)  
et L. QUAGLIA (++++)

(+) Maître de recherches F.N.R.S.

(++) Chargé de recherches F.N.S.M., Maître de Conférences.

(+++) Chercheur

(++++) Chercheur qualifié F.N.R.S.

## INTRODUCTION

Les progrès récents réalisés au Centre de Recherches du Cyclotron (C.R.C.) mettent actuellement à proximité immédiate un cyclotron à usage médical, des unités de radiochimie et de chimie organique et un ensemble de recherches médicales appliquées. Plusieurs programmes d'investigations y sont en cours, notamment dans le domaine des utilisations des gaz radioactifs à courte vie, émetteurs de positrons.

L'allusion de plus en plus fréquente dans la littérature médicale à des méthodologies appliquant ces indicateurs et le fait que ce type de recherches est développé à l'Université de Liège justifie cet exposé de radiochimie médicale dans une revue pour praticiens.

## INTERET DES GAZ RADIOACTIFS A COURTE PERIODE EMBETTEURS DE POSITRONS

Depuis ces dernières années, les gaz radioactifs à courte période acquièrent une importance croissante dans les recherches médicales.

L'oxygène-15, l'azote-13 et le carbone-11 ont en effet la précieuse propriété d'être les seuls isotopes radioactifs à courte vie des trois éléments principaux qui constituent les molécules organiques.

Cette courte période ( $O^{15}$  : 2.06 min,  $C^{11}$  : 20.4 min,  $N^{13}$  : 10 min). permet d'en administrer d'assez fortes activités chez l'homme, avec des doses absorbées de rayonnement acceptables et, en outre, de réaliser des explorations successives au cours d'une même séance d'examen.

L'intérêt de ces trois éléments est accru par le fait qu'ils sont émetteurs de positrons, c'est-à-dire que leur décroissance radioactive s'accompagne de l'émission d'un électron positif qui, après un très court parcours, s'annihile avec un électron négatif, avec émission de deux photons gamma de 511 KeV géométriquement opposés. La détection en coïncidence de cette paire de photons est réalisée dans des conditions de haute résolution spatiale et de haute sensibilité et permet une correction des mesures pour l'auto-atténuation. Cette détection est la base des techniques de tomographie transaxiale par émission. Ces dispositifs construisent une image tomographique quantitative de la distribution des indicateurs émetteurs de positrons dans les organismes auxquels ils ont été administrés et en fournissent, en quelque sorte, une autoradiographie (Depresseux, 1977).

Les propriétés chimiques de l'oxygène-15, de l'azote-13 et du carbone-11 en font des éléments uniques pour le marquage de molécules biologiques, par biosynthèse ou organosynthèse, sans introduction d'hétéroatomes et, donc, sans aucune altération de leurs

propriétés biochimiques. Des marquages aussi délicats que celui de métabolites (glucides divers, lipides, acides aminés, polypeptides, bases pyrimidiques et puriques, etc.), d'hormones, de neurotransmetteurs et de drogues diverses sont possibles et déjà réalisées. La haute activité spécifique des marquages permet même d'envisager l'étude de distribution de substances toxiques injectées à dose infime (héroïne, muscarine, etc.).

Ces réalisations et ces perspectives représentent un potentiel d'information énorme, tant en recherche fondamentale qu'en médecine clinique et en thérapeutique (Tableau I). Leur concrétisation comporte un ensemble d'exigences sur les plans technique et méthodologique, et, plus particulièrement la proximité de trois unités : un cyclotron à utilisation médicale prioritaire, une unité de radiochimie et de chimie organique et une unité de clinique, voire d'hospitalisation temporaire, équipée de détecteurs et de systèmes de traitement d'information appropriés. Cette ~~infra~~structure ne sera fonctionnelle que par le travail de spécialistes multidisciplinaires animés d'un étroit esprit d'équipe et d'une volonté de construire une méthodologie commune. Un dialogue permanent entre médecin, chimiste, ingénieur et informaticien est la condition du succès de ce type d'entreprise scientifique.

Ces éléments sont réunis au centre de Recherches du Cyclotron de l'Université de Liège. La méthode de production d'oxygène-15, d'azote-13, de carbone-11 et de composés dérivés sont présentes ici, plus particulièrement dans la perspective de leur application médicale.

## METHODES DE PRODUCTION

### Réactions nucléaires

Les réactions nucléaires utilisées au C.R.C. pour la production d'azote, de carbone et d'oxygène ont été choisies en tenant compte des caractéristiques techniques du cyclotron, de l'exigence de hauts rendements de production et de la nécessité de réduire toute contamination par d'autres éléments.

L'oxygène-15 est produit par irradiation d'azote-14 par des deutrons, l'azote-13 par bombardement de carbone naturel 12 par des deutrons et le carbone-11 par l'action de protons sur de l'azote-14. Ces réactions sont résumées dans le tableau II.

### Types de cibles

Dans la majorité des préparations, des cibles gazeuses ont été utilisées de préférence à des cibles solides, car les premières sont d'une manipulation plus sûre sur le plan de l'hygiène des radiations, elles permettent un meilleur contrôle des paramètres d'irradiation et, enfin, les séparations chimiques longues et dangereuses des cibles solides y sont remplacées par une extraction continue du radioélément produit par balayage gazeux en cours même d'irradiation, et les produits indésirables peuvent être piégés sur la ligne même de cette production continue (Del Fiore et Coll., 1978).

Pour la production de  $^{13}\text{N}_2$ , la méthode la plus satisfaisante est celle utilisant une cible de charbon actif ( $^{12}\text{C}$ ), soutenue par un treillis de molybdène (Del Fiore et Coll., 1978 b).

### Equipement de production

L'équipement de production comporte plusieurs unités successives implantées dans des locaux voisins (Del Fiore et Coll., 1978) (Figure 1).

La logette d'irradiation reçoit le terminal du faisceau du cyclotron et abrite le module d'irradiation ainsi que la plus grande partie des circuits de circulation et de traitement chimique des gaz radioactifs. Elle est inaccessible dans l'irradiation.

Le laboratoire de traitement est le lieu de commande à distance et de contrôle du fonctionnement de la rampe à gaz. De là partent les gaz à irradier et là arrivent les gaz traités pour retour à la pression atmosphérique, mesure d'activité et contrôle. Une hotte blindée pour recevoir, en dérivation, les radioéléments marqués, pour synthèse inorganique, organosynthèse ou biosynthèse.

Le local d'applications médicales est voisin du laboratoire de traitement, dont il est séparé par un blindage. Il est équipé d'un ensemble de détection gamma, et notamment d'une unité de comptage en coïncidence. Cette proximité des locaux de production, de

contrôle, de préparation et d'application est rendue indispensable par la courte période des isotopes utilisés.

Un pneumatique transportera les radioéléments dans le local où sera installé prochainement un tomographe transaxial par émission.

Le module d'irradiation a été conçu en vue de la fabrication successive de gaz différents, souvent imposée par l'utilisation médicale. Le terminal du faisceau, sous vide moléculaire, est équipé pour permettre un réglage et un contrôle à distance des paramètres d'irradiation. L'impact du faisceau peut être observé sur un cristal de quartz amovible. Un quadripôle assure le centrage du faisceau.

Les diverses cibles sont amovibles, sont fixées sur un chariot de roulement et s'adaptent hermétiquement au terminal par l'intermédiaire d'un anneau isolant. Ce système de cibles interchangeable assure une souplesse maximum dans l'utilisation de routine du système, lorsque des radioéléments différents sont nécessaires.

#### Contrôles chimique, radiochimique et radiopharmaceutique

Un contrôle rapide, fiable et permanent de la radioactivité et de la pureté chimique des substances produites est indispensable, non seulement en vue des marquages biochimiques et de la qualité des études par indicateurs, mais surtout en vue de la sécurité de l'administration chez l'homme des substances marquées.

Le contrôle de pureté chimique est réalisé par chromatographie gazeuse avec détection ultrasonique. La pureté radiochimique est testée par passage de l'effluent de chromatographie sur cristal à scintillation, avec spectromètre gamma. Un prélèvement des gaz permet aussi de mesurer les périodes de décroissance radioactive des constituants et de contrôler les détections sur cristal GeLi. Les rendements de production sont mesurés sur la ligne de production, par une chambre à ionisation à haute sensibilité.

Sur le plan radiopharmaceutique, tous apaisements seront obtenus, d'une part, par des contrôles périodiques de la stérilité des gaz et liquides et de l'apyrogénicité des solutions et, d'autre part, par l'utilisation de gaz et solutions à usage médical, par le respect de précautions de stérilité dans les manipulations et par le contrôle strict de la nature et du dosage chimiques des substances produites.

## RESULTATS

### Molécules produites et préparées

Les composés moléculaires actuellement produits au C.R.C. de

l'Université de Liège sont les suivantes :

- $^{15}_0$ ,  $^{15}_C$   $^{15}_O$  et  $^{15}_C$   $^{15}_O$  gazeux;
- $^{13}_N$   $^2$  gazeux et dissout en solution physiologique,  $^{13}_N$   $^3$  dissout;
- $^{11}_C$   $^2$  et  $^{11}_C$   $^2$  gazeux.

En outre, le <sup>11</sup>C-glucose, marqué en position aléatoire sur les atomes de sa chaîne aliphatique, est produit par photosynthèse, et purifié.

Enfin, des précurseurs d'organosynthèses sont <sup>en</sup> les préparations :  
<sup>11</sup>C- acide cyanhydrique, <sup>11</sup>C-acétylène, <sup>11</sup>C-aldéhyde formique,  
<sup>11</sup>C-acétate et <sup>11</sup>C-méthanol.

### Rendements de production et impuretés

L'utilisation médicale impose que ces radioéléments soient produits avec de hauts rendements : un délai suffisant doit être laissé pour les synthèses d'indicateurs organiques et pour leurs contrôles; en outre, les activités spécifiques des indicateurs doivent être suffisantes pour ne devoir les administrer au patient qu'à des doses traceuses.

Le tableau III résume les valeurs satisfaisantes de rendement obtenues au C.R.C. de Liège, et montre que les impuretés chimiques et radiochimiques de ces préparations sont compatibles avec la réalisation de marquages biochimiques spécifiques et d'examen de bonne qualité et qu'elles ne compromettent pas la sécurité des utilisations in vivo.

### RESUME

---

Les auteurs exposent les nombreux intérêts fondamentaux des gaz radioactifs à courte période, émetteurs de positrons, pour la recherche médicale et ils en résument les principales applications

actuelles.

La méthode de production d'oxygène-15, d'azote-13 et de carbone-11 et de leurs dérivés à faible poids moléculaire est décrite, et l'accent est mis sur les aspects méthodologiques particuliers, imposés par les applications médicales, mis au point au laboratoire de radiochimie médicale du Centre de Recherches du Cyclotron de l'Université de Liège.

Les résultats obtenus sur le plan de la pureté chimique et radiochimique, de la qualité radiopharmaceutique et des rendements de production permettent la réalisation de mesures de la cinétique de ces indicateurs chez l'homme et l'élaboration de synthèses inorganiques et organiques <sup>ainsi que</sup> de biosynthèses.

BIBLIOGRAPHIE

1. DEL FIORE G., PETERS J.M., DEPRESSEUX J.C., BARTSCH P.  
et GONDA S. :

Rapport interne C.R.C.

Université de Liège, Liège, 1977

2. DEL FIORE G., DEPRESSEUX J.C. et PETERS J.M. :

Production par cyclotron d'azote-13 gazeux et de solutions isotoniques de haute activité spécifique. Radiochem. Radionucl. Letters, 1978, 35: 263-274.

3. DEL FIORE G., DEPRESSEUX J.C. et PETERS J.M. :

Production by cyclotron of oxygen-15, nitrogen-13 and carbon-11, for biomedical applications. J. belge Radiol., 1979, sous presse.

4. DEPRESSEUX J.C. :

The positron emission tomography and its applications.

J. belge Radiol., 1977, 60: 483-500.

15 O 2	- mesure de l'extraction d'oxygène du sang vers divers organes
15 C O 2	- mesure des compartiments aqueux régionaux - mesure de l'oedème pulmonaire régional
15 11 C O et CO	- mesure des pools sanguins régionaux
11 CO 2	- mesure de la circulation pulmonaire régionale - mesure des shunts circulatoires gauche-droite
13 N 2	- mesure de la ventilation et de la circulation pulmonaire régionale
13 NH 3	- mesure des débits sanguins régionaux
11 C Glucose et 11 C déoxyglucose	- mesure du métabolisme glucidique régional
11 C acides aminés	- mesure de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique aux acides aminés
11 C palmitate	- mesure du métabolisme lipidique régional du myocarde
11 C dopa	- détection des groupes neuronaux dopaminérgiques
11 C	- mesure de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique.

TABEAU I

Quelques applications médicales des radioéléments gazeux à courte vie, émetteurs de positrons.

Elément produit	15 O	13 N	11 C
Formes moléculaires	15 O gazeux 2 15 C O gazeux 2 15 C O gazeux	13 N gazeux 2 13 N dissous 2 13 NH dissous 3	11 CO gazeux 2 11 CO gazeux
Réaction nucléaire	14 N (d,n) 15 O	12 C ((d,n) 13 N	14 N (p,n) 11 C
Etat de la cible	gazeux	gazeux	solide gazeux
Energie de la particule incidente	6.3 KeV	6.3 KeV	5-12 KeV 8 KeV
Courant sur cible	10.5 uA	20 uA	40 nA 15 uA

TABLEAU II

Paramètres des réactions nucléaires utilisées pour la production  
d'oxygène-15, d'azote-13 et de carbone-11.

Préparations	Rendements obtenus	Impuretés chimiques	Impuretés radiochimiques
$^{15}_2\text{O}$ gazeux	2.20 mCi.sec <sup>-1</sup>	$\text{CO}_2$ (0.06 %)	$^{11}\text{C}$ (0.0076 %)
$^{15}_2\text{C O}$ gazeux	1.80 mCi.sec <sup>-1</sup>	$\text{H}_2\text{O}$	$^{15}\text{O}$ (0.3 %)
			$^{15}\text{C O}$ (0.3 %)
			$^{13}_2\text{N}$ (0.3 %)
$^{15}_2\text{C O}$ gazeux	1.66 mCi.sec <sup>-1</sup>	$\text{H}_2\text{O}$	$^{13}_2\text{N}$ (0.3 %)
		hydrocarbures	
$^{13}_2\text{N}$ gazeux	1 mCi.sec <sup>-1</sup>	$\text{CH}_4$ (traces)	
$^{13}_2\text{N}$ dissous	1 mCi.cm <sup>-3</sup>		
$^{13}_3\text{NH}$ dissous	0.5 mCi.cm <sup>-3</sup>		$^{13}\text{HC N}$ (2 %)
			$^{13}_3\text{CH NH}$ (2 %)
			$^{13}_2\text{C H NH}$ (2 %)
$^{11}_2\text{CO}$ gazeux	0.25 mCi.sec <sup>-1</sup>	$\text{O}_2$ (0.1 %)	$^{14}_2\text{O}$ (6 %)
$^{11}_2\text{CO}$ gazeux	0.2 mCi.sec <sup>-1</sup>	$\text{H}_2$	$^{15}_2\text{O}$

TABLEAU III : Rendements obtenus pour diverses molécules produites, avec indications des impuretés chimiques et radiochimiques.