

Livres blancs sur le Cuivre 64 et les émetteurs alpha

Ali Ouadi, IPHC, Strasbourg

Assemblée Générale GDR Mi2B 3-4 septembre 2015, Marseille, France

GDR MI2B - Pole Radionucléides pour l'imagerie et la thérapie

- Faciliter les échanges entre chercheurs / ingénieurs
- Mettre en commun certains moyens de recherche
- Développer en commun des projets de recherche
- Organiser la formation des chercheurs
- Diffuser une information de qualité auprès des milieux scientifiques et du public.
 - Liste des plateformes de productions et d'études des radio-isotopes sur le site du GDR
 - Livres blancs sur le Cu-64, émetteurs alpha



Livre blanc Cuivre 64

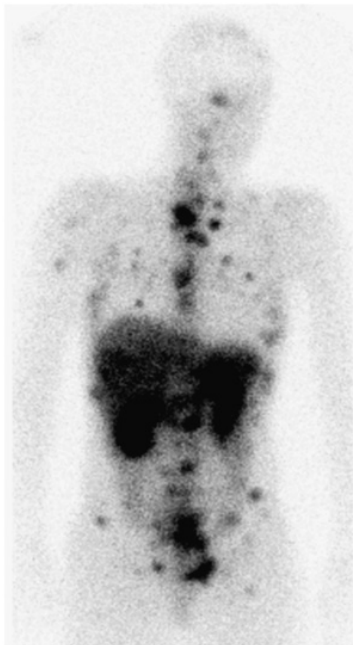


Intérêt du cuivre-64 pour l'imagerie TEP

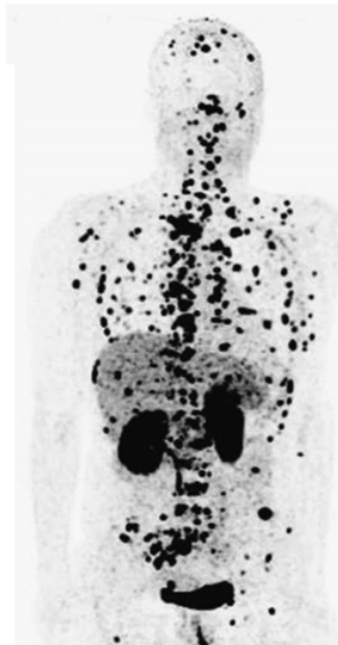
- Sa période physique permet une imagerie TEP sur des temps longs
- Imagerie quantitative
- Chimie de coordination bien établie
- Energie moyenne du positon émis est comparable à celle du fluor-18

Produits en phase clinique

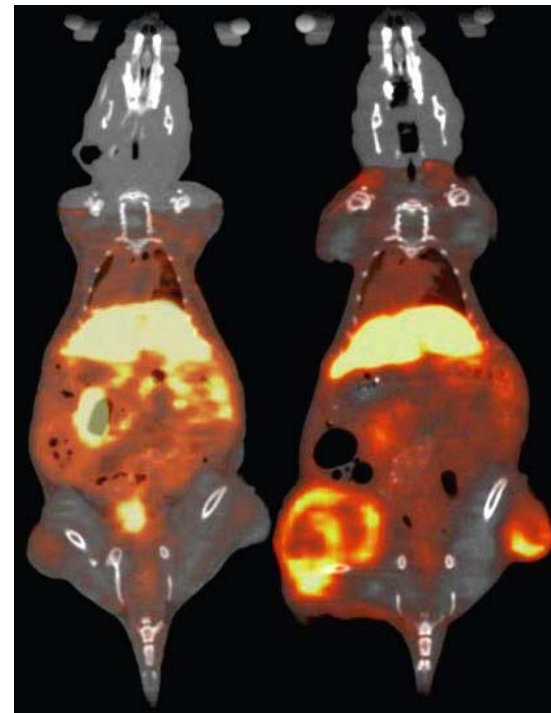
- ^{64}Cu -ATSM (hypoxie)
- $^{64}\text{CuCl}_2$
- ^{64}Cu -octréotate (récepteurs somatostatine)
- ^{64}Cu -trastuzumab (cancer sein métastatique)
- ^{64}Cu Bombesine



^{111}In -DTPA-octreotide



^{64}Cu -DOTATATE

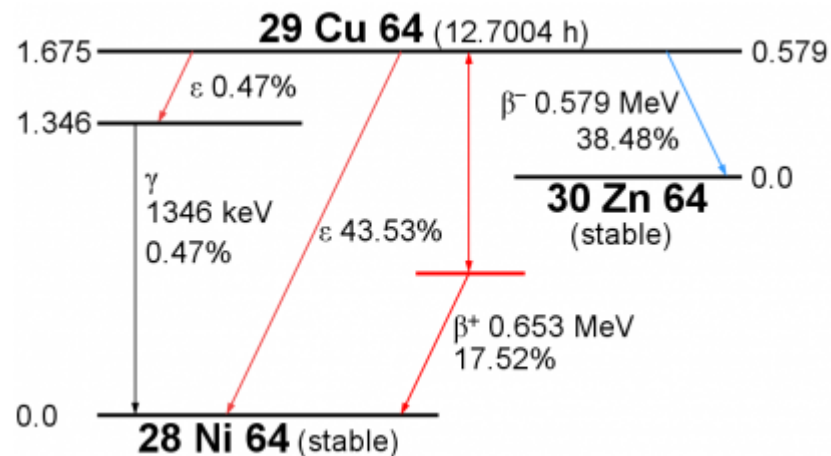


^{64}Cu -trastuzumab

**Comparaison entre octréotide
marqué au In-111 et Cu-64**

Caractéristiques physique

- La période radioactive du ^{64}Cu de 12,7 h
- Décroît selon trois modes de désintégration :
 - β^+ dans **17,60%** des cas
 - **Capture électronique** dans **43,9%** des cas
 - β^- dans **38,5%** des cas



Les différentes voies de production :

Voie de production	cible	Abondance Isotopique Naturelle	Projectile	Energie Projectile (MeV)
$^{64}\text{Ni} (p,n)$	^{64}Ni	0,9255 %	Proton	12 - 8
$^{64}\text{Ni} (d,2n)$	^{64}Ni	0,9255 %	Deutéron	16 – 12
$^{64}\text{Zn} (p,x)$	^{64}Zn	49,17 %	proton	
$^{64}\text{Zn} (n,p)$	^{64}Zn	49,17 %	Neutron rapide	3-20
$^{63}\text{Cu}(n,g)$	^{63}Cu	69.15%	Neutron thermique	25e-9

Purification

- ^{64}Ni (p, n) ^{64}Cu
- Energie de protons d'environ 12 MeV
- Production de ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{62}Cu
- Production de ^{55}Co , ^{57}Co , ^{61}Co
- Même à partir de ^{64}Ni hautement enrichi

Purification

- Précipitation, extraction, électrodéposition, échanges ions
- Méthode de choix : échange anionique en milieu HCl
- Processus 2 colonnes nécessaire
- Processus 1 colonne souhaitable

Aspect logistique

- Période physique du cuivre-64 permet sa distribution dans des centres éloignés du site de production
- Possibilité d'utiliser les cyclotrons biomédicaux utilisés pour la production du fluor-18
 - permet d'imaginer un déploiement aisé
 - F-18 le matin
 - Cu-64 l'après midi

Offre du GDR MI2B

- Production concertée de Cuivre-64 basée sur plusieurs sites de productions académiques répartis sur le territoire français
- Accompagner la recherche préclinique et clinique autour des radiopharmaceutiques marqué au cuivre-64 par le biais de partenariat de recherche

Offre du GDR MI2B

- Plusieurs centres de production :
 - CEMHTI, CYRCé, GIP ARRONAX
- Qualité clinique ou préclinique selon les besoins

Livre blanc émetteurs alpha



Caractéristiques

- Parcours moyen dans les tissus biologiques :
 - 50 à 100 μm pour les particules alpha
 - Quelques mm pour les particules béta
- Transfert d'énergie linéique (TEL)
 - Elevé pour les particules alpha (20 à 100 $\text{keV}/\mu\text{m}$)
 - Faible pour les particules béta (0.2 $\text{keV}/\mu\text{m}$)



Confère à l'irradiation alpha
une plus grande cytotoxicité

Les générateurs

- **Actinium-225 / Bismuth-213**
 - Résultats encourageants
 - Période courte
 - Cascade d'émission alpha
- **Plomb-212 / Bismuth-212**
 - Générateur *in vivo*
 - Relargage du Bi-212

Radium-223 et Thorium-227

- **Radium-223**
 - Propriétés physiques non favorables
 - Xofigo®
- **Thorium-227**
 - 5 alpha émis
 - Études précliniques
 - Aucune étude clinique avec anticorps

Terbium-149

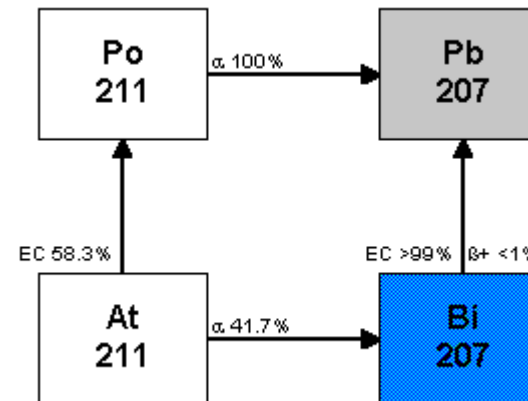
- Réactions de spallation à ISOLDE au CERN
- Plusieurs projets en cours
- Etudes précliniques prometteuses
- Pas d'étude clinique en cours
- Tb-161; Tb-155, Tb-152

Astate-211

- Premières études précliniques début 1980
- Première étude clinique RIT en 2008
- Atouts:
 - Période, un seul alpha émis, X de 80 keV, peu de γ associé, produit par cyclotron
- Difficultés:
 - Chimie insuffisamment connue
 - Co-production de At-210 (décroit vers le Po-210)

Caractéristiques physiques

- Période de 7.21 h
- Décroissance:
 - Alpha dans 41.70%
 - CE dans 58.30%



- Photons X 80 keV
- Photons de hautes énergies (669-892 keV)

Voies de production

- Production directe

- $\alpha + {}^{209}\text{Bi} \rightarrow {}^{211}\text{At} + 2n$ ${}^{209}\text{Bi}$: seul isotope « stable »

- Epaisseur de 10-100 μm
 - Fabrication de cible par dépôt sous vide

- Production indirecte

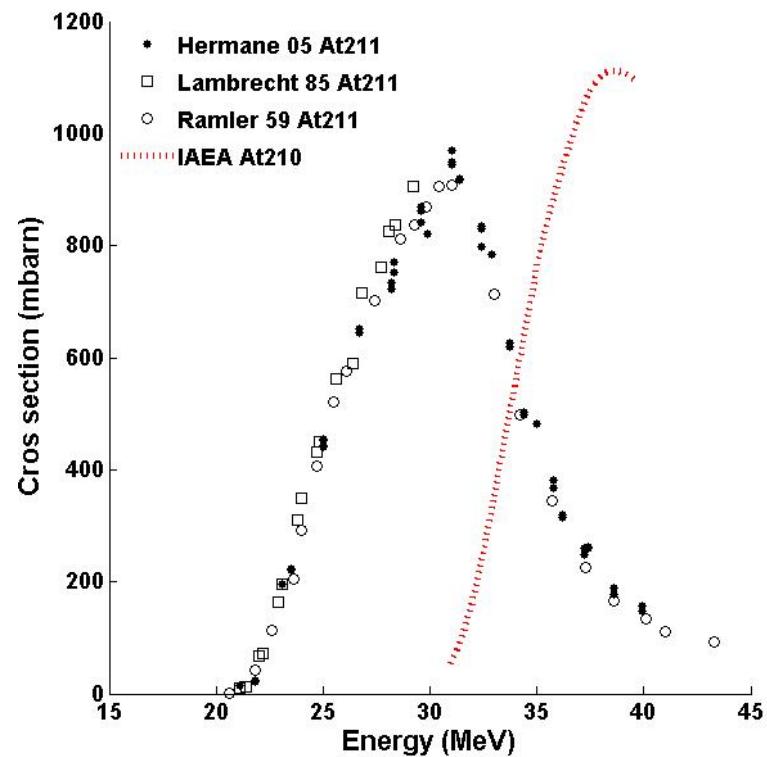


Voies de production

Isotope	Reaction channel	Energy threshold (MeV)	$T_{1/2}$
^{212}At	$^{209}\text{Bi}(\alpha, n)$	15.6	0.314 s
^{211}At	$^{209}\text{Bi}(\alpha, 2n)$	20.7	7.214 h
^{210}At	$^{209}\text{Bi}(\alpha, 3n)$	28.6	8.1 h
^{209}At	$^{209}\text{Bi}(\alpha, 4n)$	35.9	5.41 h

Principales caractéristiques des isotopes d'astate qui peuvent être produits

Voies de production



Evolution en énergie des sections efficaces de production de l'astate-210 et de l'astate-211

Aspect logistique

- Période physique de l'astate 211 permet sa distribution à l'échelle d'un pays
- Au-delà:
 - Mettre en place réseau de producteur
 - Déplacer les patients

Offre du GDR MI2B

- Plusieurs centres de production :
 - CEMHTI, GIP ARRONAX ,GANIL (2016)
- Qualité clinique ou préclinique selon les besoins

Emetteurs alpha d'intérêts pour les applications médicales

Radio-isotope	Demi-vie	Mode de production	Disponibilité
Actinium-225	10 j	Retraitement du Th-229	Difficilement disponible à partir des stocks.
		Proton + radium-226	Complicé car nécessite l'utilisation d'une cible radioactive.
		Proton + thorium-232	En développement. Nécessite un faisceau de proton d'énergie > 100 MeV.
Astatine-211	7.2 h	Alpha + bismuth-209	Produit en accélérateur avec des caractéristiques rares (faisceaux alpha)
Plomb-212 /Bismuth-212	10.4 h/60.5 min	Extraction à partir du thorium-232	Stock important de Thorium-232 disponible Usine de séparation en opération à Limoges une autre en cours de construction à Caen
Thorium-227	18.7 j	$n + {}^{226}\text{Ra} \rightarrow \gamma + {}^{227}\text{Ra} \rightarrow {}^{227}\text{Ac} \rightarrow \text{Thorium-227}$	Nécessite l'utilisation d'un réacteur nucléaire et d'une cible radioactive de radium-226.
Terbium-149	4.1 h	Réaction de spallation avec des protons (>0.5 GeV)	Peu de sites disponibles dans le monde
		Proton + gadolinium-152	Faisceau de proton 70 MeV (non testé) Difficulté d'approvisionnement en ${}^{152}\text{Gd}$ enrichi. Nécessite séparation en masse pour assurer pureté radionucléidique



Merci pour votre attention