

IRSN

INSTITUT
DE RADIOPROTECTION
ET DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE

Faire avancer la sûreté nucléaire

Etude sur les effluents gazeux générés par les installations françaises fabriquant des radio-pharmaceutiques au moyen d'un cyclotron

Formes Physico-chimiques des radionucléides émis

Congrès National de Radioprotection 2019
du 18 au 20 juin 2019

S. VAN RYCKEGHEM
IRSN PSE-Santé/SER/UES

Implantation des sites en France

➤ 34 établissements

➤ RN à période courte : cyclotrons à proximité des hôpitaux

Domaine
industriel


Groupe CURIUM

 CYCLOPHARMA


Advanced
Accelerator
Applications

PETNET



Domaine
de la recherche



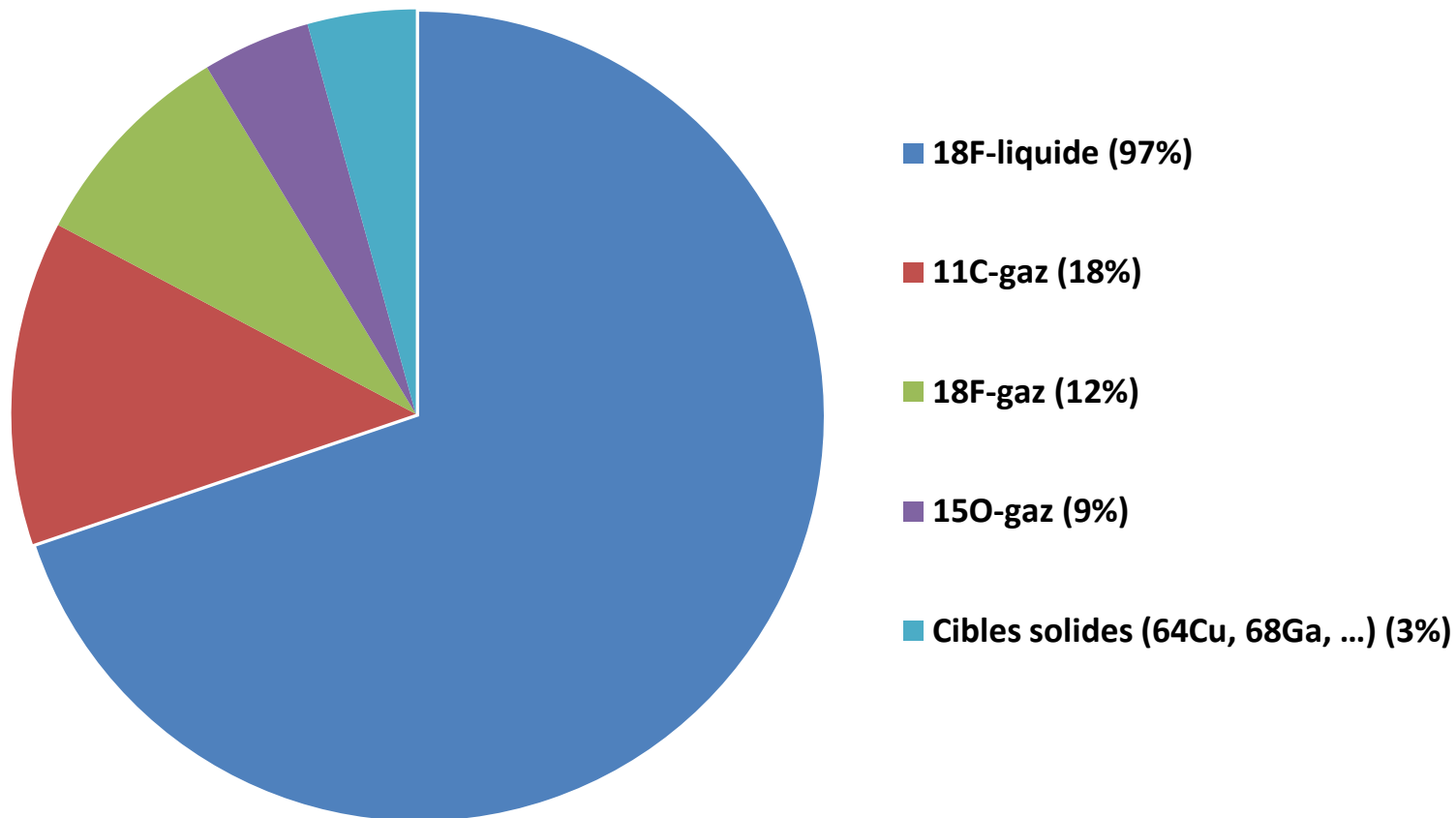

imagerie du vivant







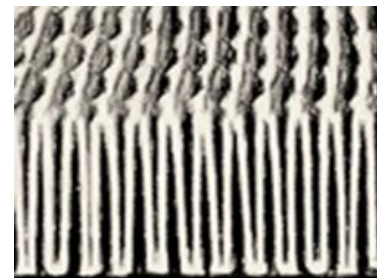
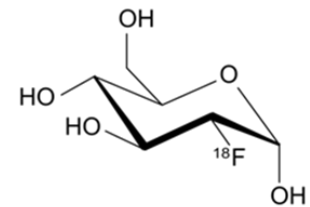
Répartition des radionucléides produits dans la cible



Etat des lieux → Synthèse

L'état des lieux a montré :

- ❖ une hétérogénéité des moyens de mesures utilisés et d'autres paramètres qui influencent directement l'évaluation des rejets (émissaires, mesure/calcul du débit d'air, méthode de comptabilisation des rejets, ...) → les valeurs estimées pour les rejets sont-elles représentatives ?
- ❖ une méconnaissance des RN parasites émis → RN parasites non totalement pris en compte dans les études d'impact.
- ❖ une méconnaissance des formes physico-chimiques des RN émis
- ❖ des moyens de limitation globalement identiques dans des installations de productions et de rejets différents → Les moyens de limitation des rejets en place sont-ils réellement adaptés aux rejets ?



Etat des lieux → Suite

Demande de l'ASN :

Demande d'études complémentaires sur les moyens de mesure, les moyens de limitation, le terme source, les formes physicochimiques des RN émis, ...

FOCUS :

Identification des formes physicochimiques des deux principaux radionucléides produits: ^{18}F et ^{11}C et du principal RN parasite ^{13}N

Identification des formes Physico-chimiques pour ^{18}F , ^{11}C et ^{13}N

❖ Etude qualitative pilotée par l'IRSN / UES

Adapter au mieux les moyens de limitation au type de rejets générés

❖ Groupe de travail (GT-A.2)

- IRSN : [l'UES](#).
- Exploitants : [SHFJ](#), [AAA](#), [CYCLOPHARMA](#), [CIS-BIO](#), [PETNET-SOLUTIONS](#).
- Experts de l'IRSN en « Chimie/Confinement » du : [SCA](#), [LTR](#), [LRTOX](#).

❖ Recherche bibliographique

RN	Forme physico-chimique citée dans la bibliographie
^{18}F	$\text{H}[^{18}\text{F}]\text{F}$, $[^{18}\text{F}]\text{FSO}_2\text{CF}_3$, $\text{CH}_3[^{18}\text{F}]\text{F}$, $\text{CH}_2[^{18}\text{F}]\text{FBr}$, $\text{C}_2\text{H}_4[^{18}\text{F}]\text{FBr}$, $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$
^{11}C	$[^{11}\text{C}]\text{CO}$, $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$, $[^{11}\text{C}]\text{CH}_4$,

Identification des formes Physico-chimiques pour ^{18}F , ^{11}C et ^{13}N

❖ Les rejets sont différents selon l'étape du processus qui les génère (irradiation de la cible / radiochimie, ...)

❖ Phase d'irradiation de la cible

Résultats d'analyse des réactions principales et secondaires dans la cible :

RN	Réaction principale	Réaction secondaire	Forme physico-chimique identifiée
^{18}F liquide Cible liquide de H_2O_2	$^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$	$^{16}\text{O}(\text{p}, \alpha)^{13}\text{N}$	$[^{13}\text{N}]\text{N}_2$, $[^{13}\text{N}]\text{NO}$, $[^{13}\text{N}]\text{NO}_2$
^{18}F gazeux Cible gazeuse de ($^{20}\text{Ne}/^{18}\text{O}_2$)	$^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$ $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$	/ $^{16}\text{O}(\text{p}, \alpha)^{13}\text{N}$	$[^{18}\text{F}]\text{F}_2$, $[^{13}\text{N}]\text{N}_2$, $[^{13}\text{N}]\text{NO}$, $[^{13}\text{N}]\text{NO}_2$
^{11}C gaz Cible gazeuse de $^{14}\text{N}_2$	$^{14}\text{N}(\text{p},\alpha)^{11}\text{C}$	$^{16}\text{O}(\text{p}, \alpha)^{13}\text{N}$	$[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$, $[^{11}\text{C}]\text{CO}$, $[^{11}\text{C}]\text{CH}_4$, $[^{13}\text{N}]\text{N}_2$, $[^{13}\text{N}]\text{NO}$, $^{13}\text{N}]\text{NO}_2$

Identification des formes Physico-chimiques pour ^{18}F , ^{11}C et ^{13}N

❖ Avant la synthèse : activation chimique du réactif $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$

Etape antérieure à la fluoration: commune aux radio-pharmaceutique à partir d'ions $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ (^{18}F en milieu aqueux très fortement solvaté, très peu réactif).

→ Activation systématique des ions $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ (avant le radio-marquage).

→ Formes générées :

- principalement du $\text{H}[^{18}\text{F}]\text{F}_{\text{gaz}}$
- de potentiels aérosols émis lors du séchage du réactif et dont la composition n'est pas connue.

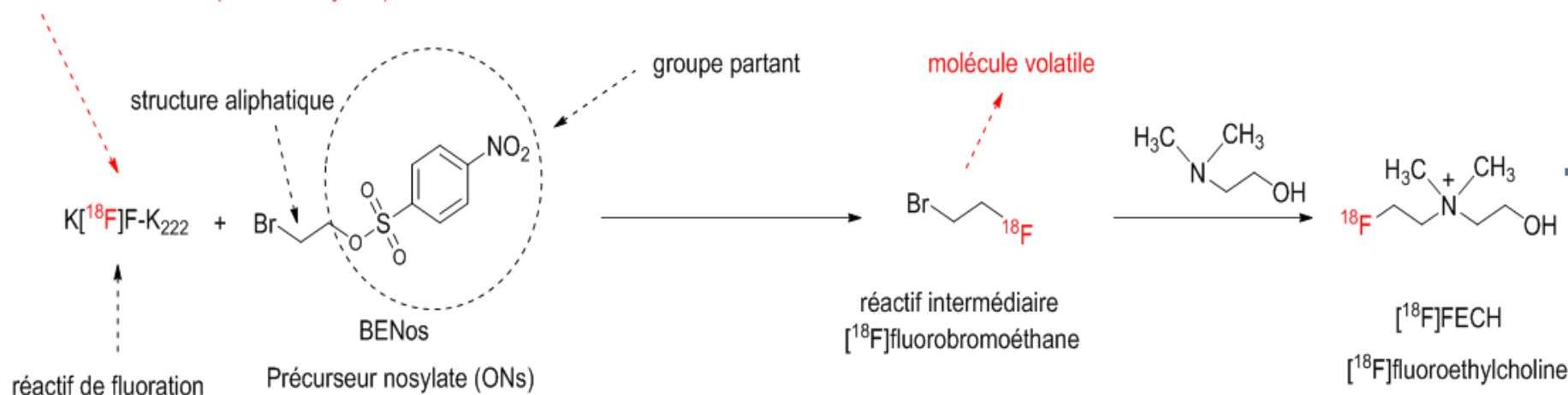
Identification des formes Physico-chimiques pour ^{18}F , ^{11}C et ^{13}N

❖ Synthèse réalisée en deux étapes

Formation d'une molécule intermédiaire contenant le ^{18}F et généralement volatile

- Synthèse de la [^{18}F]fluoroéthyl-choline : Identifiée, lors de l'état des lieux, parmi les molécules dont la synthèse génère le plus de rejets.

risques d'aérosols pendant la préparation du réactif de fluoration (comme toujours)



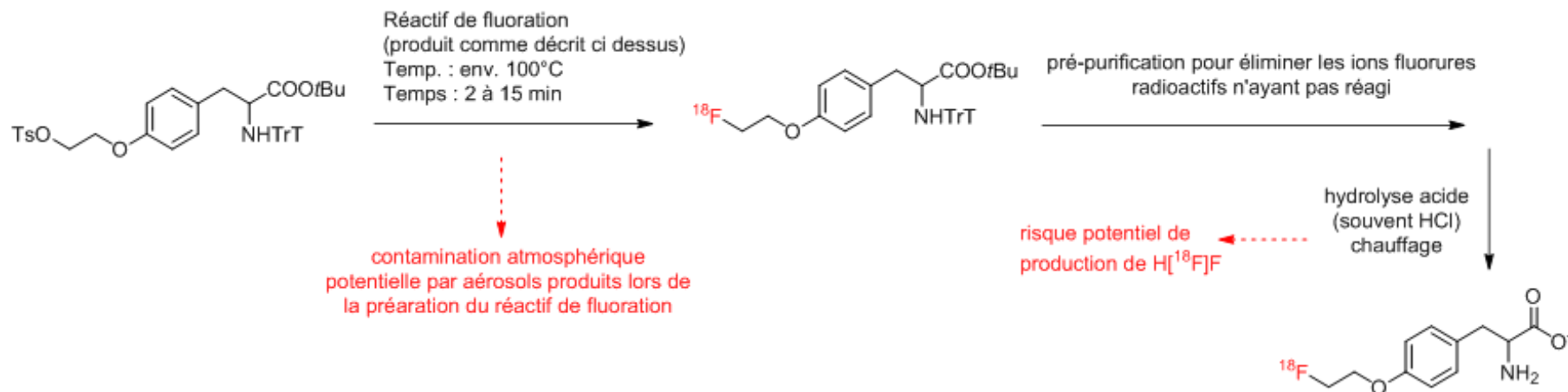
Identification des formes Physico-chimiques pour ^{18}F , ^{11}C et ^{13}N

❖ Processus de synthèse avec groupement protecteur

Certaines synthèses nécessitent la présence de groupements protecteurs: sélection du site de substitution du ^{18}F sur le précurseur

Nécessité de réaction de « déprotection » par hydrolyse. Si hydrolyse acide: émission de $[\text{}^{18}\text{F}]\text{HF}$.

➤ Synthèse du $[\text{}^{18}\text{F}]\text{FET}$ fluoroéthyl tyrosine.



L'étape de pré-purification, antérieure à la déprotection, devra être systématique afin de diminuer la probabilité de formation de $\text{H}[\text{}^{18}\text{F}]\text{F}$

Identification des formes Physico-chimiques pour ^{18}F , ^{11}C et ^{13}N

❖ Processus de synthèse avec réaction secondaire

Certaines synthèses se font avec des « groupements partants », qui peuvent réagir avec le ^{18}F : réaction secondaire non souhaitée :

Formation d'une molécule contenant du ^{18}F généralement sous forme gazeuse.

- Synthèse du $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ avec un précurseur de type « Triflate (OTf) » (tétra-o-acétyl-mannose-triflate) → $[^{18}\text{F}]\text{FSO}_2\text{CF}_3$, forme gazeuse très volatile du ^{18}F .

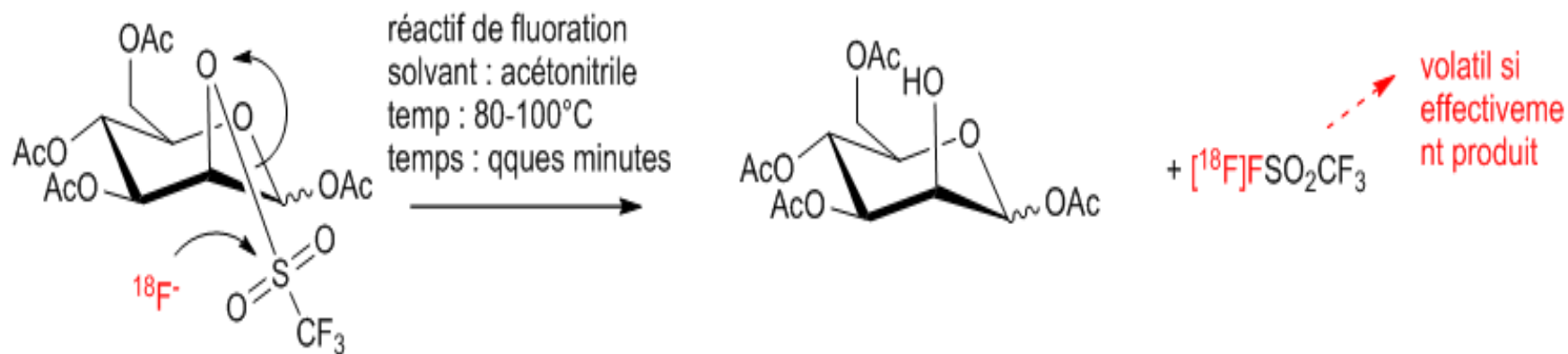


Tableau de synthèse

Cible irradiée	Forme gazeuse (T-ébullition)	Forme aérosol (T-ébullition)
Production de radio-pharmaceutiques marqués au ^{18}F Cible liquide $\text{H}_2[^{18}\text{O}]\text{O}$	$[^{13}\text{N}]\text{N}_2$, $[^{13}\text{N}]\text{NO}$, $[^{13}\text{N}]\text{NO}_2$, $\text{H}[^{18}\text{F}]\text{F}$, $\text{CH}_3[^{18}\text{F}]\text{F}$, $[^{18}\text{F}]\text{FSO}_2\text{CF}_3$, $\text{CH}_2[^{18}\text{F}]\text{FBr}$, $\text{CH}_2[^{18}\text{F}]\text{FI}$	Aérosols non caractérisés
	$[^{18}\text{F}]\text{FC}_4\text{H}_7$, $\text{C}_9\text{H}_{11}[^{18}\text{F}]\text{FO}_3\text{S}$, $\text{C}_2\text{H}_4[^{18}\text{F}]\text{FI}$, $\text{C}_2\text{H}_4[^{18}\text{F}]\text{FBr}$, $\text{C}_8\text{H}_9[^{18}\text{F}]\text{FO}_3\text{S}$, $\text{C}_9\text{H}_{11}[^{18}\text{F}]\text{FO}_3\text{S}$, $\text{C}_9\text{H}_8[^{18}\text{F}]\text{FO}_2\text{I}$ dont la forme (gazeuse ou aérosol) n'a pas été déterminée	
Production de radio-pharmaceutiques marqués au ^{18}F Cible gazeuse ($^{20}\text{Ne}/^{18}\text{O}_2$)	$[^{18}\text{F}]\text{F}_2$, $[^{13}\text{N}]\text{N}_2$, $[^{13}\text{N}]\text{NO}$, $[^{13}\text{N}]\text{NO}_2$, $\text{H}[^{18}\text{F}]\text{F}$, $\text{CH}_3[^{18}\text{F}]\text{F}$	/
Production de radio-pharmaceutiques marqués au ^{11}C Cible gazeuse de (N_2)	$[^{13}\text{N}]\text{N}_2$, $[^{13}\text{N}]\text{NO}$, $[^{13}\text{N}]\text{NO}_2$, $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$, $[^{11}\text{C}]\text{CO}$, $[^{11}\text{C}]\text{CH}_4$, $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$, $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{OH}$	/
	$[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{OTf}$ (94 à 99° C avec OTf: CF_3SO_3^-) dont la forme (gazeuse ou aérosol) n'a pas été déterminée	

Conclusion / Perspectives

- ❖ Formes libérées sous forme gazeuse en sortie d'enceinte de synthèse puis transformées en aérosols le long de leur parcours vers l'émissaire de rejets → la mise en place d'un THE suffit pour les arrêter
- ❖ Formes libérées sous forme gazeuse en sortie d'enceinte de synthèse et qui restent sous forme gazeuse. filtres THE inefficaces → Nécessité de mettre en place des systèmes de limitation plus adaptés ?
 - filtres à charbon,
 - pièges à froid,
 - ...
- ❖ Etudes en cours/à venir : modélisation en champs proche / mesures in situ
- ❖ Participation à l'élaboration d'une norme ISO : ISO 16640 surveillance des rejets des installations utilisant un cyclotron pour la fabrication de radio-pharmaceutiques