

**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

 SHFU

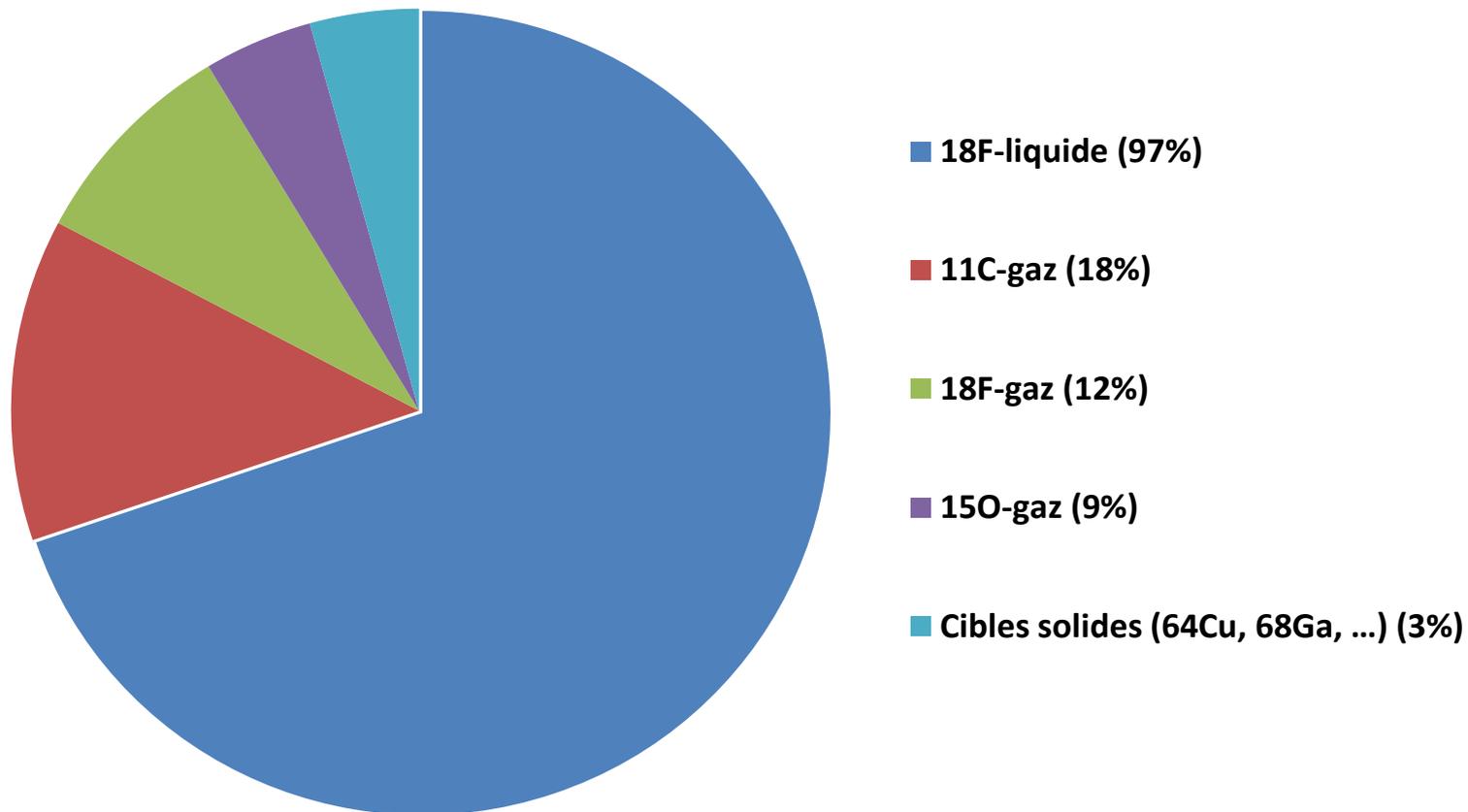
 cermap  
imagerie du vivant

 ARRONAX

 CHU  
Hôpitaux de  
Bordeaux

 Hôpitaux de Toulouse

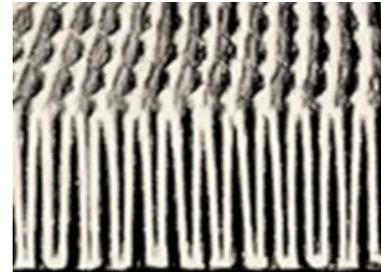
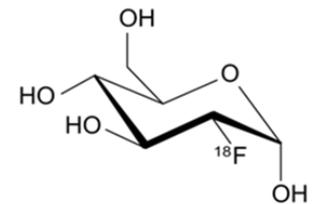
# Répartition des radionucléides produits dans la cible



# 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:  $^{18}\text{F}$  et  $^{11}\text{C}$  et du principal RN parasite  $^{13}\text{N}$

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

## ❖ 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
$^{18}\text{F}$	$\text{H}[^{18}\text{F}]\text{F}$ , $[^{18}\text{F}]\text{FSO}_2\text{CF}_3$ , $\text{CH}_3[^{18}\text{F}]\text{F}$ , $\text{CH}_2[^{18}\text{F}]\text{FBr}$ , $\text{C}_2\text{H}_4[^{18}\text{F}]\text{FBr}$ , $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$
$^{11}\text{C}$	$[^{11}\text{C}]\text{CO}$ , $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ , $[^{11}\text{C}]\text{CH}_4$ ,

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

❖ 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
$^{18}\text{F}$ liquide Cible liquide de $\text{H}_2\text{O}_2$	$^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$	$^{16}\text{O}(\text{p}, \alpha)^{13}\text{N}$	$[^{13}\text{N}]\text{N}_2$ , $[^{13}\text{N}]\text{NO}$ , $[^{13}\text{N}]\text{NO}_2$
$^{18}\text{F}$ gazeux Cible gazeuse de ( $^{20}\text{Ne}/^{18}\text{O}_2$ )	$^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$ $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$	/ $^{16}\text{O}(\text{p}, \alpha)^{13}\text{N}$	$[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ , $[^{13}\text{N}]\text{N}_2$ , $[^{13}\text{N}]\text{NO}$ , $[^{13}\text{N}]\text{NO}_2$
$^{11}\text{C}$ 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 $^{18}\text{F}$ , $^{11}\text{C}$ et $^{13}\text{N}$

## ❖ 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  $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$  ( $^{18}\text{F}$  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.

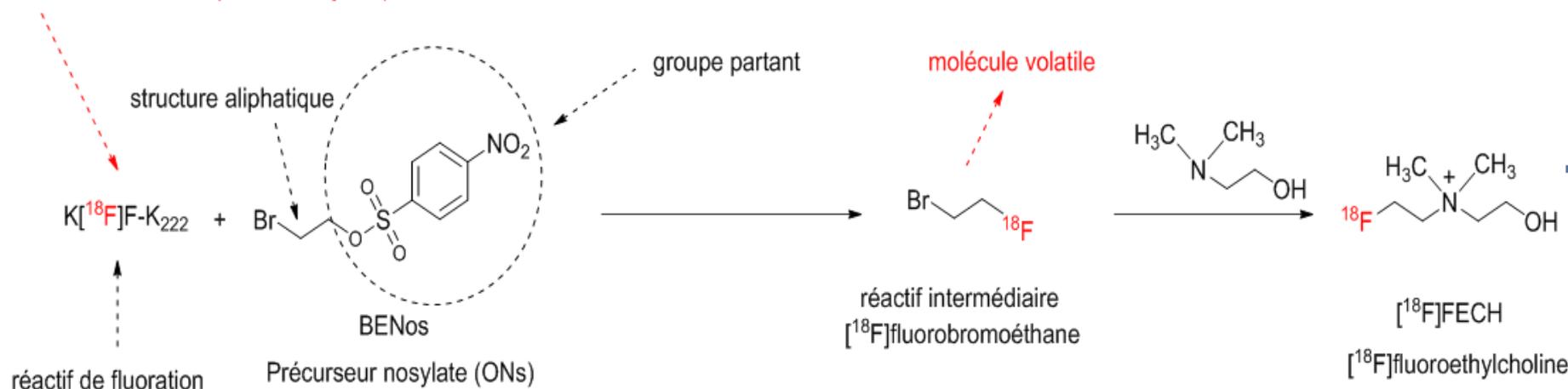
# Identification des formes Physico-chimiques pour $^{18}\text{F}$ , $^{11}\text{C}$ et $^{13}\text{N}$

## ❖ Synthèse réalisée en deux étapes

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

- Synthèse de la [ $^{18}\text{F}$ ]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)



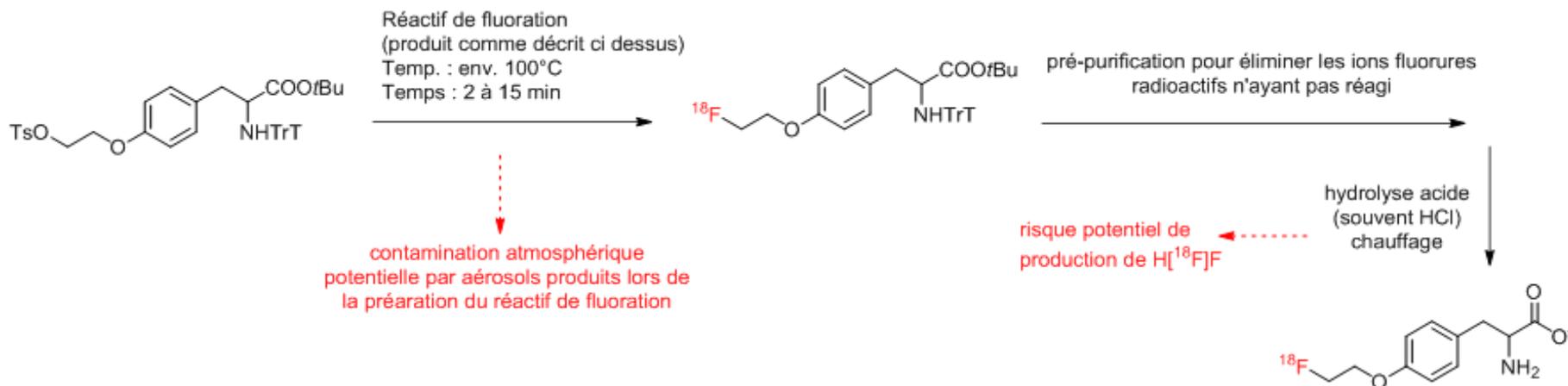
# Identification des formes Physico-chimiques pour $^{18}\text{F}$ , $^{11}\text{C}$ et $^{13}\text{N}$

## ❖ Processus de synthèse avec groupement protecteur

Certaines synthèses nécessitent la présence de groupements protecteurs: sélection du site de substitution du  $^{18}\text{F}$  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  $\text{H}[\text{}^{18}\text{F}]\text{F}$*

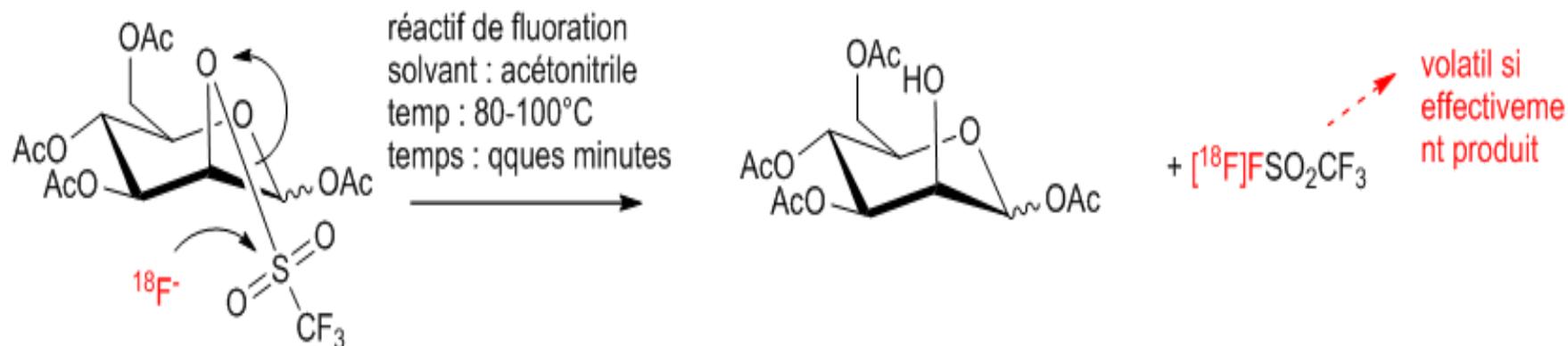
# Identification des formes Physico-chimiques pour $^{18}\text{F}$ , $^{11}\text{C}$ et $^{13}\text{N}$

## ❖ Processus de synthèse avec réaction secondaire

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

Formation d'une molécule contenant du  $^{18}\text{F}$  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  $^{18}\text{F}$ .



# Tableau de synthèse

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

# 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**