

# radiochimie et chimie sous rayonnement

## vivant et santé

### Comment la radioactivité peut-elle soigner les gens ?

**Résumé** La médecine nucléaire utilise des radionucléides pour des applications en imagerie (émetteurs de positons ou de photons  $\gamma$ ) et en thérapie (émetteurs  $\alpha$ ,  $\beta^-$  et d'électrons Auger). La plupart des radionucléides utilisés dans ce contexte sont produits de manière artificielle en faisant appel à la physique nucléaire et la radiochimie pour être en mesure de fournir les activités nécessaires avec une pureté suffisante. En utilisant l'exemple de la production du cyclotron ARRONAX, cet article présente l'ensemble de la chaîne de production des radionucléides médicaux en insistant sur les contraintes de physique et en présentant le panorama des techniques chimiques mises en œuvre.

**Mots-clés** Radiochimie, physique nucléaire, radionucléides, imagerie, thérapie, médecine nucléaire.

**Abstract** How can radioactivity cure people?

Nuclear medicine uses radionuclides for applications in imaging (positrons or  $\gamma$  emitters) and in therapy ( $\alpha$ ,  $\beta^-$  and Auger electrons emitters). Most of the radionuclides used in this context are produced artificially and require the knowledge of many aspects of nuclear physics and radiochemistry to be able to achieve the expected purity for necessary activities. Through the example of the production at the ARRONAX cyclotron, this article presents the entire production chain for medical radionuclides, emphasizing the constraints of physics and presenting the panorama of chemical techniques used.

**Keywords** Radiochemistry, nuclear physics, radionuclides, imaging, therapy, nuclear medicine.

La médecine utilise depuis un siècle les propriétés de désintégration des atomes radioactifs qui, notamment à forte dose, ont des effets délétères sur le vivant. Ainsi, peu de temps après la découverte du radium par Pierre et Marie Curie, celui-ci était utilisé pour soigner les cancers par apposition de sources radioactives sur les tumeurs [1]. Dans les années 1940, l'iode radioactif produit de manière artificielle commence à être utilisé pour le traitement de la thyroïde [2] mais aussi d'autres affections. Petit à petit, une nouvelle spécialité médicale, dont l'objet est l'utilisation des radionucléides en médecine, voit le jour : la médecine nucléaire. Aujourd'hui, de nombreux champs médicaux sont concernés comme la cancérologie, la cardiologie, la neurologie..., et en 2016, près de 35 millions de patients dans le monde ont bénéficié de la médecine nucléaire [2].

La médecine nucléaire intervient à la fois sur des aspects diagnostiques et thérapeutiques. Un radionucléide, selon le type de rayonnement émis lors de sa décroissance radioactive, sera utilisé en médecine nucléaire soit à des fins de diagnostic, soit de thérapie (figure 1). À l'exception de quelques éléments comme l'iode qui se fixe naturellement et préférentiellement sur la thyroïde ou le radium, analogue du calcium, sur les os, il est en général nécessaire de guider le radionucléide jusqu'à sa cible. Pour cela, ce dernier est associé à une molécule dont le rôle est de cibler spécifiquement les cellules d'intérêt. Grâce à ce radiomarquage, la radioactivité optimise son efficacité et limite ses effets délétères (meilleur contraste pour l'imagerie et préservation des tissus sains pour la thérapie). Ces molécules, dites vectrices, peuvent être de nature très différente (molécule, peptide, anticorps, fragment d'anticorps...).

#### Applications à l'imagerie

Pour le diagnostic, l'imagerie nucléaire utilise l'atome radioactif comme un traceur. Les radiations émises par le radionucléide doivent être suffisamment pénétrantes pour sortir quantitativement du corps humain et être détectées par la

caméra placée autour du patient. Les radionucléides sélectionnés sont donc des émetteurs de photons  $\gamma$  (technique de la scintigraphie ou de la tomographie par émission monophotonique, TEMP) ou de particules  $\beta^+$  (tomographie par émission de positons, TEP). Dans le premier cas, un détecteur devant lequel est placé un collimateur permet de déterminer avec précision la direction d'arrivée des photons et ainsi la reconstruction de l'image. On préfère alors travailler avec des photons d'énergie comprise entre 100 et 300 keV. Le radionucléide le plus utilisé pour ce type d'imagerie est le  $^{99m}\text{Tc}$  qui représente près de 90 % de l'ensemble des examens de médecine nucléaire réalisés dans le monde. Dans le second cas, le  $\beta^+$  (positon/antiparticule de l'électron) va interagir avec un électron présent dans le milieu environnant pour s'annihiler en émettant alors deux photons de 511 keV dans des directions opposées. En détectant simultanément cette paire de photons, des lignes de réponses sont enregistrées qui permettent, après un traitement mathématique, de reconstruire l'image. Le radionucléide le plus utilisé pour la TEP est le  $^{18}\text{F}$ , constituant de la molécule fluorodésoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG), qui est le standard diagnostique dans les cancers. Les images ainsi obtenues, qualifiées de fonctionnelles, permettent de suivre le cheminement de la molécule dans le corps et son métabolisme, et sont de nature complémentaire à celles obtenues au moyen d'un scanner (utilisation des rayons X) ou d'une IRM (imagerie par résonance magnétique) qui sont des méthodes dites morphologiques. Il est donc courant de coupler ces deux types d'imagerie pour guider la prise en charge thérapeutique.

#### Applications thérapeutiques

Pour la thérapie, on utilisera les radiations qui interagissent fortement avec la matière comme les électrons ou les particules  $\alpha$ . Le dépôt d'énergie résultant de ces interactions est à l'origine de la destruction cellulaire. Suivant la radiation émise, on aura un transfert d'énergie linéique (TEL) différent [3] : les

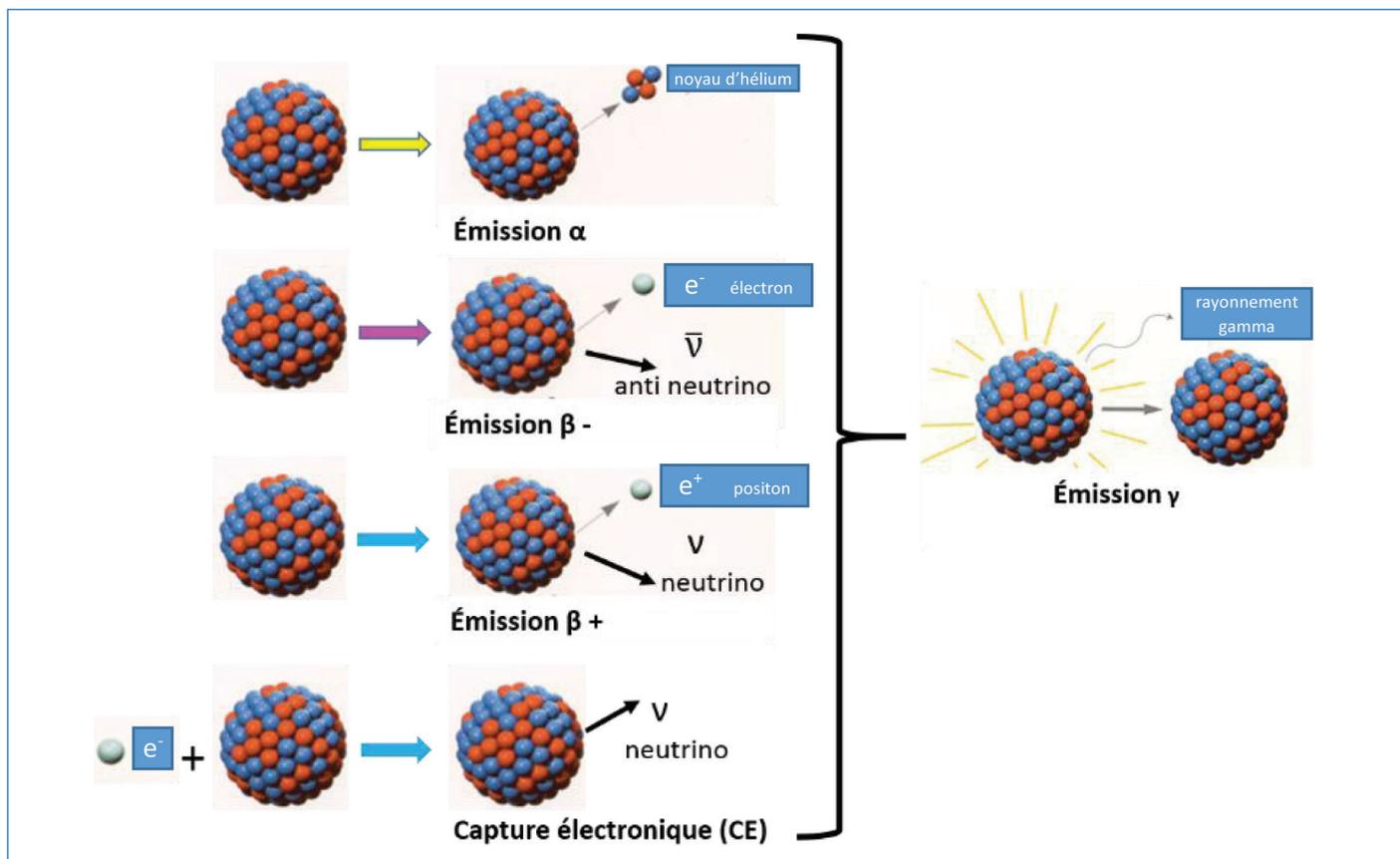


Figure 1 - Les différents mécanismes de décroissance radioactive des noyaux ( $\alpha$ ,  $\beta^-$ ,  $\beta^+$  et capture électronique (CE)) sont présentés sur la gauche. Tous peuvent conduire à un noyau fils dans un état excité d'énergie qui se désexcite notamment, par émission  $\gamma$ . Une décroissance radioactive est caractérisée par sa demi-vie, temps au bout duquel la moitié des éléments initiaux a disparu.

électrons issus d'une décroissance  $\beta^-$  ont un TEL inférieur au keV/ $\mu\text{m}$  et déposent leur énergie sur des distances de l'ordre de quelques mm, tandis que les particules  $\alpha$  ou les électrons Auger ont un TEL beaucoup plus important (plusieurs dizaines à une centaine de keV/ $\mu\text{m}$ ) et un dépôt d'énergie sur une distance plus réduite ( $< 1 \mu\text{m}$  pour les électrons Auger et quelques dizaines de  $\mu\text{m}$  pour les particules  $\alpha$ ). Les caractéristiques de ces rayonnements sont clairement complémentaires puisqu'ils permettent la destruction de tumeurs de tailles différentes. Aujourd'hui, seules les particules  $\beta^-$  sont utilisées en routine clinique. Les particules  $\alpha$  sont utilisées dans des études cliniques prometteuses utilisant par exemple  $^{225}\text{Ac}$  ou  $^{211}\text{At}$ , tandis que l'utilisation des émetteurs d'électrons Auger est encore au stade de la recherche académique.

Depuis maintenant dix ans, un nouveau paradigme est apparu en médecine, le théranostic, qui correspond à la contraction de thérapie et diagnostic. Il s'agit de tirer parti des avancées réalisées sur le ciblage en biologie pour développer conjointement les outils diagnostiques et thérapeutiques. Cela permet de sélectionner les patients qui seront répondeurs à une thérapie donnée, de caractériser la réponse attendue, d'adapter la dose à injecter avec la molécule thérapeutique et, si besoin, de suivre l'évolution du traitement. On s'engage ainsi dans une prise en charge personnalisée permettant de réduire les coûts et d'améliorer l'efficacité des traitements. Pour réaliser cela, il est intéressant d'utiliser des radionucléides isotopes d'un même élément ayant des propriétés de décroissance adaptées l'un à l'imagerie et l'autre à la thérapie. On peut citer par exemple les paires  $^{64}\text{Cu}/^{67}\text{Cu}$  et  $^{124}\text{I}/^{131}\text{I}$ . À défaut, des radionucléides d'éléments chimiquement analogues peuvent permettre de radiomarquer la même molécule

vectrice : la paire  $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$  pour laquelle un premier médicament radioactif (un radiopharmaceutique) a été produit et utilisé en routine pour le traitement clinique des tumeurs neuroendocrines [4].

Afin de permettre au médecin de recourir à ces différentes possibilités, il est indispensable de proposer un panel large de radionucléides avec des radiations émises, des propriétés chimiques et des périodes radioactives différentes de manière à répondre au mieux aux différents besoins médicaux. Compte tenu du nombre limité de sites disponibles pour le ciblage sur les cellules d'intérêt, des produits de grande pureté ou d'activité spécifique (activité de l'isotope d'intérêt divisé par la masse des isotopes de l'élément considéré, Bq/g) sont nécessaires pour ne pas saturer les sites par des molécules marquées avec des atomes stables. Nous présentons ci-après les différents aspects liés à la production des radionucléides pour les applications médicales.

### Naturel versus artificiel

Dans la nature, il existe de nombreux radionucléides ( $^{40}\text{K}$ ,  $^{238}\text{U}$ ...) qui ont des demi-vies très importantes (milliards d'années). À ces éléments s'ajoutent leurs descendants en équilibre séculaire et ceux qui sont issus de l'interaction du rayonnement cosmique avec l'atmosphère. Parmi tous ces radionucléides, il n'y en a que très peu qui ont un potentiel médical ( $^{225}\text{Ac}$  et  $^{212}\text{Pb}$ ) [5]. L'immense majorité des radionucléides d'intérêt médical est donc produite de manière artificielle grâce à des réacteurs nucléaires de recherche (comme l'ILL à Grenoble [6]) ou des accélérateurs de particules (comme celui du GIP ARRONAX [7]). Ces deux modes de production

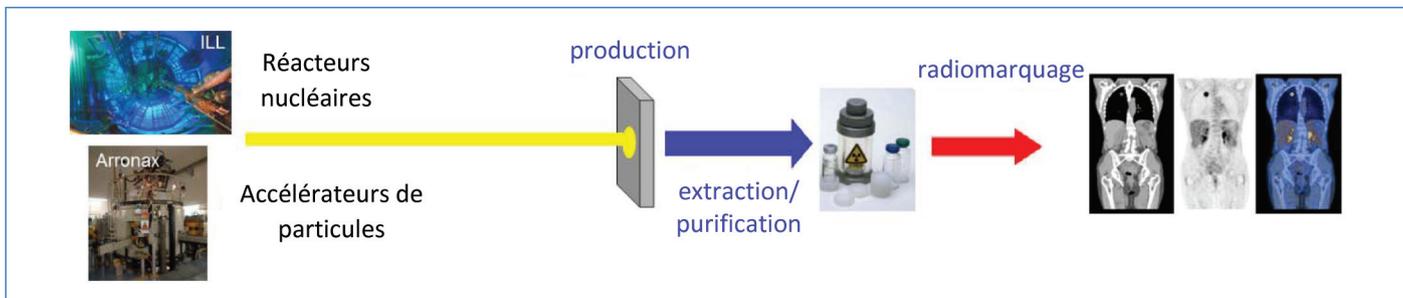


Figure 2 - Production de radionucléides pour la médecine nucléaire (principe).

sont complémentaires : la plupart des radionucléides utilisés en TEP sont produits en accélérateurs tandis que la plupart de ceux utilisés en thérapie  $\beta^-$  le sont en réacteurs nucléaires.

### Production artificielle de radionucléides

La production artificielle de radionucléides (figure 2) s'appuie sur une réaction nucléaire utilisant un projectile énergétique interagissant avec une cible. Chaque réaction nucléaire a une certaine probabilité d'advenir ; elle est représentée par sa section efficace. Les conditions d'irradiation sont alors définies de façon à optimiser la réaction d'intérêt vis-à-vis des réactions parasites. Une fois l'irradiation réalisée, il est donc nécessaire d'extraire et purifier l'élément d'intérêt des éléments constituant la cible et des contaminants qui auront été produits lors de l'irradiation. Le radionucléide purifié ainsi obtenu est alors utilisé soit directement (iode, radium...), soit comme intermédiaire pour la réaction de radiomarquage. Dans ce dernier cas, l'activité spécifique doit être suffisante afin que les atomes stables présents dans la solution finale, qui peuvent entrer en compétition lors du radiomarquage, n'empêchent pas la réaction quantitative. L'ensemble de ces étapes doit se faire dans le cadre des bonnes pratiques de fabrication (BPF, ou GMP en anglais).

### L'irradiation

Le nombre de noyaux radioactifs produits via la réaction choisie est lié aux paramètres d'irradiation par la relation suivante :

$$N = \varphi_0 * \frac{\rho * \chi}{\lambda * A} * e * N_A * (1 - \exp(-\lambda t)) * \sigma(E)$$

où  $\varphi_0$  représente le flux de projectiles,  $\rho$  la masse volumique de la cible,  $\chi$  le pourcentage d'enrichissement de la cible,  $A$  le nombre de masse de l'atome cible,  $N_A$  la constante d'Avogadro,  $\lambda$  la constante radioactive du noyau produit,  $\sigma(E)$  la section efficace (probabilité) de production pour une énergie cinétique des projectiles  $E$ ,  $e$  l'épaisseur de la cible et  $t$  la durée d'irradiation. À partir de cette équation appliquée à chacune des réactions nucléaires possibles, on peut prédire la production attendue, en optimiser les conditions et limiter, autant que faire se peut, la production des contaminants (radioactifs ou stables).

La production est proportionnelle :

- Au nombre de projectiles sur cible ; il est donc intéressant d'utiliser des installations qui maximisent ce dernier (courants élevés pour les accélérateurs ou haut flux pour les réacteurs nucléaires). Elle est également proportionnelle au nombre de noyaux cibles ( $\frac{\rho * \chi}{\lambda * A} * e * N_A$ ). Il est donc intéressant d'avoir des cibles épaisses avec un enrichissement maximum. Pour la production d'astate-211, on est dans le cas le plus favorable

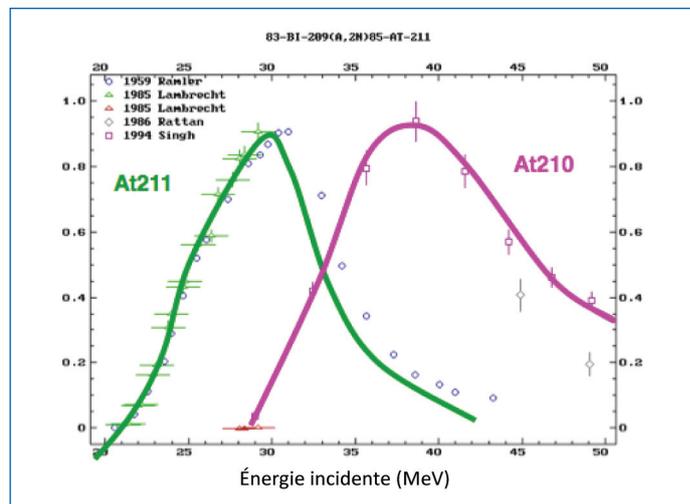


Figure 3 - Évolution des sections efficaces de production de l'astate-211 (courbe verte) et de l'astate-210 (courbe rose) en fonction de l'énergie cinétique des particules  $\alpha$  interagissant avec du bismuth.

comme le bismuth est mono-isotopique (tous les atomes de la cible sont du bismuth-209). En revanche, le nickel-64 utilisé pour produire le cuivre-64 ne représente que 0,9255% du nickel naturel. Il faut donc utiliser une cible enrichie à plus de 99% afin de favoriser l'interaction avec l'isotope de nickel d'intérêt. Les cibles réalisées à partir d'éléments non radioactifs seront favorisées pour faciliter la manipulation et limiter les risques en matière de radioprotection.

- À la durée d'irradiation, jusqu'à atteindre une saturation au bout de cinq fois la demi-vie de l'isotope d'intérêt.

- À la section efficace ; il est donc nécessaire de trouver la réaction la plus probable et de se placer dans la gamme d'énergie la plus favorable. Une attention particulière est portée à limiter en même temps la production de contaminants, notamment les isotopes de l'élément d'intérêt, impossible à séparer par les techniques chimiques conventionnelles. À titre d'exemple, la figure 3 représente la probabilité de production (section efficace) de l'astate-211 via l'irradiation d'une cible de bismuth-209 avec des particules  $\alpha$  (courbe verte) en fonction de l'énergie cinétique du projectile. Le maximum de la probabilité de production se situe autour de 30 MeV. Sur la même figure est représentée la section efficace de production de l'astate-210 à partir de la même cible. L'astate-210 décroît en polonium-210 radioactif de durée de vie longue et qui se fixe sur les os. Pour limiter la production de ce dernier tout en optimisant celle de l'astate-211, des particules  $\alpha$  d'énergie inférieure à 29 MeV sont utilisées. Dans le cas de la production du cuivre-64, l'utilisation des deutérons comme projectiles conduit à la production concomitante de cuivre-65 et de cuivre-63, réduisant ainsi l'activité spécifique

Tableau I - Principales caractéristiques du cyclotron ARRONAX [6].

	Énergie variable	Gamme en énergie	Intensité
Protons (p)	Oui	30 - 70 MeV	< 375 $\mu$ A
Deutérons (d)	Oui	15 - 35 MeV	< 50 $\mu$ A
Particules $\alpha$	Non	68 MeV	< 70 $\mu$ A

de la solution finale. En ajustant la plage en énergie des projectiles, on limite cet effet, ce qui permet d'obtenir un produit aux qualités compatibles avec une utilisation médicale.

### Les installations : exemple du cyclotron ARRONAX

Le GIP ARRONAX est un groupement d'intérêt public créé en 2008 qui regroupe huit tutelles publiques avec pour objectif de développer les activités de recherche autour de la médecine nucléaire, et en particulier la production de radionucléides non conventionnels. Nous avons acquis pour cela un accélérateur de type cyclotron, mis en service en 2010, dont les caractéristiques sont présentées dans le *tableau I*.

Le cyclotron ARRONAX (*figure 4*) permet d'accélérer plusieurs types d'ions (p, d,  $\alpha$ ) à haute énergie (jusqu'à 70 MeV). C'est assez peu conventionnel pour les accélérateurs biomédicaux qui, en général, accélèrent des protons jusqu'à 18 MeV. Cela nous permet d'explorer une gamme de réactions nucléaires étendue et ainsi de produire de nombreux radionucléides exotiques. La possibilité offerte d'irradier à haute intensité permet de produire des radionucléides en quantité suffisante pour permettre la réalisation d'études cliniques. Afin d'accompagner nos partenaires dans cette voie, nous avons mis en place une pharmacie sur le site en partenariat avec le CHU de Nantes, permettant de fabriquer des radiomédicaments stériles injectables à l'homme [8].

Notre liste de priorités de production regroupe des radionucléides d'intérêt pour l'imagerie et la thérapie avec un focus particulier sur les paires théranostiques ( $^{64}\text{Cu}/^{67}\text{Cu}$ ,  $^{44}\text{Sc}/^{47}\text{Sc}$ ,  $^{155}\text{Tb}/^{152}\text{Tb}/^{149}\text{Tb}$ ), les générateurs ( $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ ,  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ) et les émetteurs  $\alpha$  ( $^{211}\text{At}$ ).

### Étape 2 : extraction et purification

Une fois la cible irradiée, le radionucléide d'intérêt doit être isolé de la cible et des impuretés présentes issues des divers matériaux utilisés ou produits lors de l'irradiation. Différentes voies peuvent être envisagées en fonction de la nature de la cible et des différents éléments chimiques présents. Certains protocoles s'appuient sur les propriétés physiques (distillation sèche ou humide) comme la purification de l'astate-211 ou du ruthénium-97. La cible irradiée est conditionnée afin de permettre la volatilisation spécifique du radionucléide d'intérêt. Sous entraînement gazeux, ce dernier est ensuite condensé dans la solution souhaitée [9-10].

Lorsque les différences de propriétés physiques ne permettent pas de mettre en place facilement une séparation des différents éléments ou que la transposition en enceintes blindées peut s'avérer compliquée, des techniques chimiques plus courantes sont utilisées comme l'extraction liquide-liquide ou la chromatographie. Sous certaines conditions, l'affinité d'un élément chimique pour une phase donnée au regard des autres éléments présents va permettre de l'isoler. La difficulté tient principalement au fait qu'il faut séparer l'élément constitutif de la cible en quantité macroscopique, de l'élément d'intérêt à l'état de trace. Pour cela, des scénarios en deux étapes sont développés dans la mesure du possible. La première étape consiste à éliminer le matériau de la cible. La seconde va quant à elle permettre d'écarter les dernières traces d'impuretés présentes avec le radionucléide d'intérêt. Cette approche est utilisée aussi bien pour des radionucléides



Figure 4 - Vue du cyclotron ARRONAX dans sa casemate. L'accélérateur mesure 4 m de haut et 4 m de diamètre. Les murs de la casemate sont épais de 3,7 m afin de protéger les personnels des radiations produites lors de son fonctionnement.

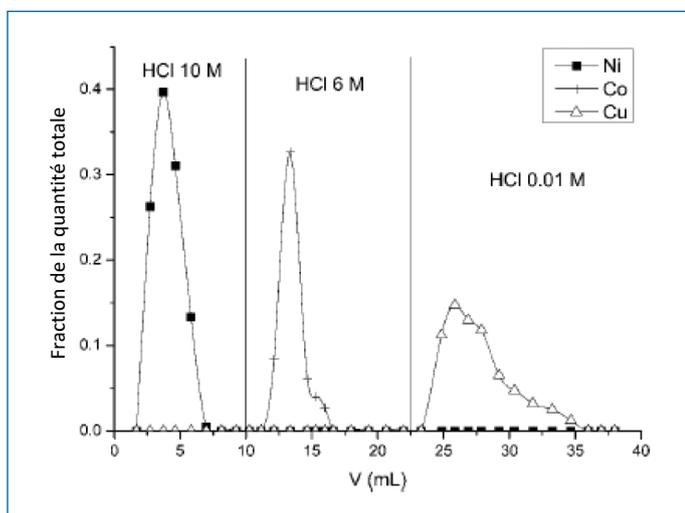


Figure 5 - Profil d'élution d'une purification de cuivre-64 produite à partir de l'irradiation par des deutons ou des protons d'une cible de nickel-64 enrichie [13].

produits en routine comme le strontium-82 [11] que pour ceux encore à l'étude comme le cuivre-64 [12]. Une autre alternative consiste à réaliser deux purifications successives similaires comme pour la production de cuivre-64 à partir de nickel-64 [13-14]. Dans ce cas, la purification est réalisée une deuxième fois après évaporation à sec de la solution de cuivre et reprise dans le milieu adéquate (figure 5).

Enfin, quand les périodes respectives s'y prêtent, il s'avère très intéressant de produire le radionucléide « père » que l'on fixera ensuite sur un support solide afin d'obtenir un générateur. Quelques générateurs sont utilisés en médecine nucléaire soit en routine, soit dans des études cliniques [15-18]. Il faut alors parfaitement maîtriser la chimie des deux radionucléides vis-à-vis du support et de la solution utilisée. En effet, la co-élution (« breakthrough » en anglais) même partielle de l'élément « père » avec le nucléide d'intérêt, compte tenu de sa période radioactive, poserait problème pour une utilisation en médecine nucléaire.

Toutes ces contraintes imposent une très bonne compréhension de la chimie de tous les éléments potentiellement nombreux présents dans une cible irradiée afin de définir les conditions de purification.

Une fois les radionucléides produits et purifiés, l'ultime étape consiste à assurer la qualité du produit fini. Pour cela, les techniques d'analyse chimique traditionnelles sont utilisées. En général, des techniques d'analyse élémentaires – spectrométrie d'émission optique ou de masse à plasma à couplage inductif (ICP-OES ou ICP-MS respectivement), spectrométrie d'absorption atomique (AAS) – permettent de s'assurer de la pureté chimique, et les techniques chromatographiques, de la spéciation des espèces (pureté radiochimique). À cela s'ajoutent des techniques nucléaires (spectrométrie gamma, spectrométrie alpha...) afin de s'assurer de la pureté radiochimique des produits.

## Vers des traitements personnalisés

La médecine nucléaire utilise les radiations émises par des radionucléides pour faire de l'imagerie et de la thérapie. Depuis quelques années, en couplant ces deux modalités, elle permet de mettre en œuvre le concept de « théranostic » au profit des patients : identification des patients répondeurs, stratification des patients, adaptation de la dose injectée à la

réponse de chacun et suivi du traitement. Cette personnalisation des traitements n'est rendue possible que parce que le nombre de radionucléides disponibles s'est accru grâce à un travail important des physiciens nucléaires et des radiochimistes, permettant au médecin de choisir celui qui sera le plus adapté à son application et son vecteur (type de radiation, demi-vie, propriétés chimiques, pureté...). Un premier produit théranostic a obtenu une autorisation de mise sur le marché pour les tumeurs neuroendocrines en 2016 et plusieurs sont en développement, notamment pour le cancer de la prostate.

Le cyclotron ARRONAX\* (Accélérateur pour la Recherche en Radiochimie et Oncologie à Nantes Atlantique) est soutenu par le CNRS, l'Inserm, l'INCA, l'Université de Nantes, la Région des Pays de Loire, l'État français et l'Union européenne. Ce travail est soutenu par les projets d'investissement d'avenir de l'Agence nationale de la recherche à travers les programmes ANR-11'EQPx-0004, ANR11-LABX-18-01 et ANR-16-IDEX-007.

\*[www.ARRONAX-nantes.fr](http://www.ARRONAX-nantes.fr)

- [1] <http://culturesciences.chimie.ens.fr/content/le-radium-d%C3%A9couverte-utilisation-et-danger>
- [2] [www.laradioactivite.com/site/pages/MedecineNucleaire.htm](http://www.laradioactivite.com/site/pages/MedecineNucleaire.htm) (et lien inclus).
- [3] S. Aghevlian *et al.*, Radioimmunotherapy of cancer with high linear energy transfer (LET) radiation delivered by radionuclides emitting  $\alpha$ -particles or Auger electrons, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2017**, *109*, p. 102-18, <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.12.003>
- [4] [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lutathera](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lutathera)
- [5] [www.terrapower.com/our-work/other-technologies/medical-isotopes](http://www.terrapower.com/our-work/other-technologies/medical-isotopes); [www.oranomed.com](http://www.oranomed.com)
- [6] [www.ill.eu/fr](http://www.ill.eu/fr)
- [7] F. Haddad *et al.*, ARRONAX, a high-energy and high-intensity cyclotron for nuclear medicine, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2008**, *35*, p. 1377-87, <https://doi.org/10.1007/s00259-008-0802-5>
- [8] A. Vidal *et al.*, ARRONAX cyclotron: setting up of in-house hospital radiopharmacy, *BioMed Res. Int.*, **2020**, *1572841*, <https://doi.org/10.1155/2020/1572841>
- [9] S. Lindegren *et al.*, Dry-distillation of astatine-211 from irradiated bismuth targets: a time-saving procedure with high recovery yields, *Appl. Radiat. Isot.*, **2001**, *55*, p. 157-60, [https://doi.org/10.1016/S0969-8043\(01\)00044-6](https://doi.org/10.1016/S0969-8043(01)00044-6)
- [10] E. Baulieu *et al.*, *Ruthenium and other Non-Platinum Metal Complexes in Cancer Chemotherapy*, Springer, **1989**.
- [11] C. Alliot *et al.*,  $^{82}\text{Sr}$  purification procedure using Chelex-100 resin, *Appl. Radiat. Isot.*, **2013**, *74*, p. 56-60, <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2012.10.020>
- [12] S. Mirzadeh, F.F. Knapp, Spontaneous electrochemical separation of carrier-free copper-64 and copper-67 from zinc targets, *Radiochim. Acta*, **1992**, *57*, p. 193-99, <https://doi.org/10.1524/ract.1992.57.4.193>
- [13] C. Alliot *et al.*, One step purification process for no-carrier-added  $^{64}\text{Cu}$  produced using enriched nickel target, *Radiochim. Acta*, **2011**, *99*, p. 627-30, <https://doi.org/10.1524/ract.2011.1821>
- [14] C. Alliot *et al.*, Cyclotron production of high purity  $^{44\text{m},44}\text{Sc}$  with deuterons from  $^{44}\text{CaCO}_3$  targets, *Nucl. Med. Bio.*, **2015**, *42*, p. 524-29, <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2015.03.002>
- [15] *Technetium-99 Pharmaceuticals*, I. Zolle (ed.), Springer, **2007**.
- [16] A. Morgenstern *et al.*, Bismuth-213 and actinium-225: generator performance and evolving therapeutic applications of two generator-derived alpha-emitting radioisotopes, *Curr. Radiopharm.*, **2012**, *5*, p. 221-27, <https://doi.org/10.2174/187447101205030221>
- [17] D.V. Filosofov *et al.*, A  $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$  radionuclide generator for potential application of  $^{44}\text{Sc}$ -based PET-radiopharmaceuticals, *Radiochim. Acta*, **2010**, *98*, p. 149-56, <https://doi.org/10.1524/ract.2010.1701>
- [18] P.P. Boldyrev *et al.*,  $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$  generator for nuclear medicine, *Atomic Energy*, **2012**, *111*, p. 422-27, <https://doi.org/10.1007/s10512-012-9513-x>

Cyrille ALLIOT, ingénieur de recherche, Inserm et GIP ARRONAX, et Ferid HADDAD, professeur des universités, Subatech et GIP ARRONAX.

\* [alliot@arronax-nantes.fr](mailto:alliot@arronax-nantes.fr); [haddad@subatech.in2p3.fr](mailto:haddad@subatech.in2p3.fr)