

PREMIER CONGRÈS EUROPÉEN
DE BIOPHARMACIE ET PHARMACOCINÉTIQUE

FIRST EUROPEAN CONGRESS
OF BIOPHARMACEUTICS AND PHARMACOKINETICS

Clermont-Ferrand 1,2,3 Avril 1981



volume 1

BIOPHARMACIE / BIOPHARMACEUTICS



TECHNIQUE et DOCUMENTATION



PREMIER CONGRÈS EUROPÉEN
DE BIOPHARMACIE ET PHARMACOCINÉTIQUE

FIRST EUROPEAN CONGRESS
OF BIOPHARMACEUTICS AND PHARMACOKINETICS

comptes-rendus
proceedings



sous le Patronnage de la FIP



© Technique et Documentation
11, rue Lavoisier — 75008 Paris - 1981
ISBN : 2-85206-109-0
« Collection » 110-4 Volume I

La loi du 11 mars 1957 n'autorisant, aux termes des alinéas 2 et 3 de l'article 41, d'une part, que les « copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective » et, d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration, « toute représentation ou reproduction intégrale, ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants-droit ou ayants-cause, est illicite » (alinéa 1^{er} de l'article 40). Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait donc une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du Code Pénal.

NOTICE TO THE READERS :

At the end of each paper written in French, you will find an English summary.



volume 1

biopharmacie / biopharmaceutics

sous la direction de // edited by

J.M. AIACHE

J. HIRTZ

COLLECTIF
EDITIONS Lavoisier - Paris 1991
0901-8028-2 - MH
Format A4 - 400 pages

Le premier congrès européen de Biopharmacie et de Pharmacokinétique a été organisé par l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale et l'Institut National de la Recherche Chimique à Paris en octobre 1990. Ce congrès a été suivi d'un colloque international sur la pharmacokinétique et la pharmacodynamique qui a réuni des chercheurs et praticiens de nombreux pays. Les deux journées ont été consacrées à la théorie et à la pratique de la pharmacokinétique et de la pharmacodynamique.

Technique et Documentation
11, rue Lavoisier, 75384 Paris Cedex 08

tables des matières

- SÉANCE D'OUVERTURE :	
Conférence inaugurale par le Professeur G. MEYNIEL, Doyen de la Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand :	
« La place la pharmacocinétique dans la mise au point de nouveaux médicaments ».	1
- CONFÉRENCE PLÉNIÈRE :	
Développements récents en biopharmacie : P. SPEISER (Suisse).	26
- SYMPOSIUM : Nouvelles formes pharmaceutiques :	
L'application des critères pharmacocinétiques à la sélection des médicaments incorporés dans les formes pharmaceutiques à libération contrôlée : R. CADORNIGA (Espagne).	36
Controlled delivery via the oral and rectal route : A.-H. BECKETT (Great-Britain).	49
Long-acting oral dosage forms : H.-K. HESS (Switzerland).	50
Exigences d'ordre technique et légal pour les formes à action prolongée : F. JAMINET (Belgique).	60
"Chlorothiazide-Polyvinylpyrrolidone (PVP) interactions : influence on membrane permeation (everted rat intestine) and dissolution". O'DRISCOLL K.M. and CORRIGAN O.I.	71
"Biopharmaceutic and pharmacokinetic considerations in defining the therapeutic equivalence of different sources of the same drug substance". <u>RHODES C.T.</u> and <u>GREENE D.S.</u>	80
<u>SHOZO MURANISHI</u>	
"Profil de dissolution et prévision des taux sanguins d'une forme à action prolongée de théophylline. Comparaison avec des résultats "in vivo". <u>GUEURTEN D.</u> , <u>DRESSE A.</u> et <u>JAMINET F.</u>	83
"Therapeutic plasma levels of phenytoin in epileptic patients as a function of absorption rate". <u>CABANA B.E.</u> , <u>PURICH E</u> and <u>HUNT J.</u>	91
"Une application de l'étude de l'absorption passive simulée : le choix d'une référence pour un essai clinique en double aveugle". <u>GUYOT-HERMANN A.M.</u> et <u>LEFEBVRE C.</u>	102
"Biodisponibilité relative d'une forme à action prolongée d'indométhacine par comparaison à une forme à action immédiate". <u>ASTIER A.</u> , <u>RENAT B.</u> , <u>PETITJEAN O</u> et <u>FREDJ G.</u>	109
"Drug release from griseofulvin-poloxamer 188 solid dispersions". <u>FRÖMMING K.H.</u> and <u>HEYER K.</u>	114
"Etude de la biodisponibilité d'un stéroïde à usage topique à partir de différentes formes galéniques" <u>ZUBER M.</u> , <u>CHEMTOB C.</u> , <u>CHAUMEIL J.C.</u> , <u>BARBIER A.</u> , <u>GIRARD J.</u> , et <u>SAGON J.</u>	119
"Etude Pharmacocinétique de l' heptaminol chez l'homme, biodisponibilité d'un comprimé retard". <u>CHANOINE F.</u> , <u>ROVEI V.</u> , et <u>STROLIN BENEDETTI M.</u>	110

"A model for self regulating drug delivery system"	
<u>ALHAIQUE F., MARCHETTI M., RICCIERI F.M. and SANTUCCI E.</u>	134
"Etude de la biodisponibilité chez l'homme de l'indométacine administrée sous de nouvelles formes galéniques".	
<u>ROCA R., AIACHE J.M., et KANTELIP J.P.</u>	141
"Vehicle effects on ophthalmic bioavailability : the influence of various viscous vehicles on the activity of pilocarpine in rabbit and man".	
<u>SAETTONE M.F., GIANNACCINI B., SAVIGNI P. and TENEGGI A.</u>	151
"Pharmacokinetic profile of sustained release amitriptyline as compared to conventional tablets".	
<u>JORGENSEN A.</u>	156
"Application des techniques à flux continu et du ballon de Poole aux différentes formes galéniques destinées à la voie orale - Etude des comprimés".	
<u>BROSSARD D., ARNAUD P., POELMAN M.C. et CHAUMEIL J.C.</u>	161
"Pharmacokinetics of metronidazole after application on different routes".	
<u>NITSCHE V. and MASCHER H.</u>	169
"The correlation between "in vitro" dissolution and "in vivo" disposition of sustained release theophylline tablets".	
<u>JONKMAN J.H.G., BERG W.Chr., KOËTER G.H., GRIMBERG N., SCHOENMAKER R., DE ZEEUW R.A. and DE VRIES K.</u>	182
"Passage placentaire in vitro : étude comparative de 4 anti-inflammatoires".	
<u>AKBARALY J.P., LENG J.J., BRACHET-LIERMAIN A., WHITE P. et LACLAU B.</u>	192
"Diurnal variation in excretion of acetylsalicylic acid under steady state conditions".	
<u>EDGAR B., BOGENTOFT C. and LAGERSTRÖM P.O.</u>	203
"Rectal motility and bioavailability".	
<u>TUKKER J.J., DE BLAEY C.J. and CHARBON G.A.</u>	204
"Bioavailability and pharmacological activity of micronized and non-micronized spironolactone in healthy men".	
<u>MC INNES G.T., ASBURY M.J., RAMSAY L.E., HARRISON I.R. and SHELTON J.R.</u>	212
"Influence de l'ingestion d'aliments sur la biodisponibilité du cephachlor".	
<u>LLABRES M., VILA J.L., MARTINEZ R. et CONCHEIRO A.</u>	222
"Mise en forme pâteuse de l'acide azelaïque : étude de la libération et de la diffusion à travers diverses membranes".	
<u>MAR U.U., MICHAUD P., ROUFFIAC R., JANEAU D. et BAZEX J.</u>	230
"Rectal infusion of drugs with an osmotic delivery system".	
<u>DE LEEDE L.G.J., DE BOER A.G. and BREIMER D.D.</u>	239
"Bypass of the liver of high-clearance drugs following rectal administration to rats".	
<u>DE BOER A.G., DE LEEDE L.G.J., ROOS P.J., ROOZEN C.P.J.M. and BREIMER D.D.</u>	244
"Pharmacocinétique de la vincamine chez l'homme après administration unique et répétée par voie orale".	
<u>SADO P.A., MAINCENT Ph., LE VERGE R. et DEVISSAGUET J.Ph.</u>	248

"Etude biopharmaceutique de formes galéniques à action prolongée de disopyramide chez l'animal".	259
<u>GIBASSIER D.</u> , LE VERGE R., SADO P.A. et DEVISSAGUET J.Ph.	
"Simulated absorption of drugs - The relevance of lipid phase composition".	268
<u>BETTINETTI G.P.</u> , <u>CARAMELLA C.</u> , COLOMBO P., CONTE U., GIORDANO F and LA MANNA A.	
"Influence de la formulation sur la libération in vitro de la diprophylline à partir de comprimés à matrice vinylique".	278
<u>BROSSARD C.</u> , CARSTENSEN J.T., LEFORT DES YLOUSES D. et DU-CHENE D.	
"Comprimés à libération prolongée : mécanisme prépondérant de libération d'un traceur à partir de matrices de glycérides totaux ou partiels".	290
<u>DOELKER C.</u> et <u>DOELKER E.</u>	
"Bioavailability of a long lasting formulation of dihydroergotamine in man".	298
<u>THEBAULT J.J.</u> , AIACHE J.M., DARBEAU D. et LE BASTARD B.	
"A comparative bioavailability study of ampicillin - trihydrate and anhydrous ampicillin".	307
<u>PRIMOZIC S.</u> , KOZJEK F., KARBA R. and MRHAR A.	
"Comparative evaluation of in vitro and in vivo drug release of depot-preparations".	316
<u>MOELLER H.</u>	
"Utilisation des isotopes stables dans les études de biodisponibilité : application à deux formes retard de ketotifene".	326
<u>JULIEN-LAROSE C.</u> , VOGES R., LAVENE D., GUILLAUME M.F. et KIECHEL J.R.	
"Pharmacocinétique de deux dérivés ergotés : la co-dergocrine et la dihydroergotamine. Biodisponibilité comparative de différentes formulations par rapport aux formes solutions".	334
<u>HUMBERT H.</u> , LAVENE D., GUILLAUME M.F. et KIECHEL J.R.	
"Un procédé de détermination de la vitesse de dissolution de principes actifs ayant tendance à s'agglomérer".	341
<u>GUYOT-HERMANN A.M.</u> et <u>LEBLANC D.</u>	
"Influence du type et de la concentration en carboxymethylamidon sur la biodisponibilité de l'aspirine en comprimés".	352
<u>ROBERT H.</u> , TAPE L.G. et <u>GUYOT-HERMANN A.M.</u>	
"Etude biopharmaceutique de sels de vincamine après administration orale chez l'homme".	364
<u>DUBRAY M.</u> , AIACHE J.M. et SIBAUD Y.	
"Use of continuous ultrafiltration for characterization of drug-protein interactions : analysis using a constrained model".	373
<u>GREENE D.S.</u> , SCHWARTZ P.A. and RHODES C.T.	
"Bioavailability of four oestradiol suspensions with different particle-sizes - in vivo/in vitro correlation".	380
<u>KVORNING I.</u> and <u>STRID CHRISTENSEN M.</u>	
"Effect of absorption and elimination rates on the maintenance time of therapeutic drug levels : derivation of an equation for this time and its application".	383
<u>MACHERAS P.</u> and <u>ROSEN A.</u>	
"Biodisponibilité des suppositoires d'aminophylline - Incidence sur le plan clinique".	389
<u>THIERCELIN J.F.</u> , SANSON L., POWELL J.R. and RIEGELMAN S.	

"Etude de la biodisponibilité relative de la sulfinpyrazone après administration orale".	
<u>AIACHE J.M.</u> , <u>LANQUETIN M.</u> , <u>HAZARD M.C.I.</u> et <u>FORICHON J.</u>	399
"Biopharmaceutical quality of nasal medication ; the influence of drugs and additives on ciliary movement".	
<u>VAN DE DONK H.J.M.</u> , <u>ZUIDEMA J.</u> and <u>MERKUS F.W.H.M.</u>	406
"Rectal administration of theophylline in humans and in animals".	
<u>MOERMAN E.J.</u> , <u>VAN AERDE P.</u> and <u>LAMONT H.</u>	415
"Comparative pharmacokinetics of oral and rectal formulations of metronidazole in man".	
<u>KAHELA P.</u> , <u>JÄRVENSIVU P.</u> , <u>HOISALO O.</u> and <u>ANTTILA M.</u>	416
"Drug release from hydrophilic suppositories".	
<u>ELARASH K.</u> , <u>MARRIOTT C.</u> and <u>OLLIFF C.J.</u>	420
"Intragastric hydrolysis of digoxin - Biopharmaceutical implications".	
<u>BERGDAHL B.</u> , <u>BOGENTOFF C.</u> , <u>JONSSON U.E.</u> and <u>MAGNUSSON J.O.</u>	427
"Evaluation biopharmaceutique chez l'homme de la forme capsule molle : exemples de la spironolactone et de l'allopurinol".	
<u>MAINCENT P.</u> , <u>GIBASSIER D.</u> , <u>DROUET A.</u> et <u>DEVISSAGUET J.Ph.</u>	428
"Plasma concentration profiles of metoprolol achieved after administration of oral osmotic controlled-release systems (OROS)".	
<u>GODBILLON J.</u> , <u>RICHARD J.</u> , <u>GERARDIN A.</u> , <u>MOPPERT J.</u> , <u>LEROY D.</u> and <u>THEEUWES F.</u>	437
"Influence of food and diet on gastrointestinal absorption of diclofenac sodium, sulfinpyrazone, cefroxadin and cefalexin".	
<u>SIOUFI A.</u> , <u>GODBILLON J.</u> , <u>LECAILLON J.B.</u> , <u>FEBVRE N.</u> , <u>SOUPPART C.</u> and <u>GOSSET G.</u>	447
"Influence du tiémonium sur l'absorption gastro-intestinale de l'aspirine".	
<u>PRADAT S.</u> , <u>AIACHE J.M.</u> , <u>POGNAT J.F.</u> , <u>AIACHE S.</u> , <u>LU SI NANG</u> et <u>KANTELIK J.P.</u>	456
"Pharmacokinetics of three S-R theophylline tablets".	
<u>FAGERSTRÖM P.O.</u> and <u>HEINZ L.</u>	467
"Osmotically-controlled indomethacin delivery in man".	
<u>ROGERS J.D.</u> , <u>LEE R.B.</u> , <u>WEBSTER P.R.</u> , <u>FERGUSON R.K.</u> , <u>DAVIES R.O.</u> , <u>THEEUWES F.</u> and <u>KWAN K.C.</u>	473
"Influence of hydroxypropyl cellulose (HPC) polymer inserts on tear film break-up time".	
<u>GAUTHERON P.</u> , <u>LOTTI V.</u> , <u>LE DOUAREC J.C.</u> , <u>COHEN E.M.</u> , <u>MAZUEL C.</u> and <u>KONIECZNY J.</u>	474
"Etude biopharmaceutique des comprimés de type matrice plastique : influence de la solubilité du principe actif et de la nature du polymère sur la vitesse de dissolution".	
<u>FESSI H.</u> , <u>MARTY J.P.</u> , <u>CARSTENSEN J.T.</u> et <u>PUISIEUX F.</u>	475
"Etude comparative des biodisponibilités de deux spécialités d'alphamethylldopa".	
<u>DAVID P.</u> et <u>CHERON J.M.</u>	481
"Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of an OROS drug delivery system for the beta-adrenoceptor blocker, metoprolol, in healthy volunteers".	
<u>JOHN V.A.</u> , <u>GOLDSBOROUGH S.</u> , <u>JACK D.</u> and <u>KENDALL M.J.</u>	486
"In vitro release properties of nitrofurantoin suppositories".	
<u>KISLALIOGLU S.</u>	496
"Etude de la disponibilité cutanée de l'alphachymotrypsine en pommade par la mesure de son activité anti-inflammatoire".	
<u>MORIN J.</u> , <u>AIACHE J.M.</u> , <u>BASTIDE J.</u> et <u>FIALIP J.</u>	505
"Etude comparative de l'encapsulation dans les liposomes de nitroso-urées".	
<u>VASSON M.P.</u> , <u>COLOMBAT A.</u> , <u>MADELMONT J.C.</u> , <u>MOREAU M.F.</u> , <u>GODENECHE D.</u> et <u>DELATTRE J.</u>	513

PLACE DE LA PHARMACOCINETIQUE DANS LA
MISE AU POINT DE NOUVEAUX MEDICAMENTS.

G. MEYNIEL
Unité I.N.S.E.R.M. 71
B.P. 184
63005 CLERMONT-FERRAND CEDEX

Les progrès scientifiques et techniques réalisés, pendant la dernière décennie, ont permis la mise au point de méthodes spécifiques, reproductibles et sensibles pour doser les médicaments et leurs métabolites chez l'homme. Elles nécessitent, certes, encore des prélèvements de liquides biologiques ou de tissus humains mais confirment déjà la validité des modèles mathématiques décrivant l'évolution du médicament et de ses principaux métabolites actifs dans l'organisme.

Ces méthodes doivent permettre :

- par leur spécificité : de mesurer le produit à doser sans que des substances endogènes ou exogènes puissent interférer.
- par leur reproductibilité : d'atteindre les paramètres quantitatifs et de déterminer les intervalles de confiance.
- par leur sensibilité : d'observer au cours de cinétiques rapides de quantités de plus en plus faibles de médicaments ou de leurs métabolites.

Les données expérimentales obtenues sur l'animal avec des molécules marquées par des isotopes à vie longue (^{14}C , ^3H) préparent la phase de pharmacocinétique humaine. Le choix est ainsi orienté vers les méthodes conventionnelles les plus appropriées pour diminuer les difficultés liées aux caractères physicochimiques des molécules à doser et aux contraintes de certains paramètres pharmacocinétiques (intensité de la clairance, importance du volume de distribution des médicaments). Actuellement, les principales techniques utilisées se subdivisent en trois groupes :

- méthodes chromatographiques : chromatographie en couche mince, chromatographie en phase gazeuse et surtout chromatographie liquide à haute performance.
- méthodes spectroscopiques : spectrophotométrie ultra-violette, spectrofluorescence, absorption atomique et spectrométrie de masse.
- méthodes radioimmunologiques et immuno-enzymologiques.

Malgré la sensibilité et la spécificité de ces méthodes d'analyse et de dosage bien des progrès restent à faire pour pouvoir suivre le devenir d'une molécule ou de ses produits de biotransformation, dans les organismes vivants depuis l'absorption jusqu'aux phases d'élimination et pour cerner les mécanismes d'action au niveau des sites récepteurs. Ce sont pourtant les objectifs que l'on doit atteindre dans le domaine de la pharmacocinétique humaine (2,19,20).

Les chercheurs possédant ces molécules marquées peuvent choisir des méthodes à employer en pharmacologie humaine mais ne peuvent éliminer toutes les erreurs qui découlent souvent de l'extrapolation de modèles, *in vitro* ou animaux, à l'homme et qui sont liés à des spécificités d'espèce biochimiques ou immunologiques. L'utilisation sur l'homme sain de molécules marquées par des isotopes à vie longue est généralement limitée par des considérations d'éthique et des données radiobiologiques. Elle l'est parfois par des impossibilités techniques dues à l'insuffisance de sensibilité des méthodes de détection mais aussi par des contraintes réglementaires archaïques.

Le carbone, l'oxygène, l'azote, constituants fondamentaux des molécules organiques, éléments essentiels de nombreux médicaments, offrent une gamme d'isotopes stables ou d'isotopes radioactifs émetteurs β à vie longue difficilement utilisables sur l'homme. Ils possèdent aussi des radio-isotopes à vie brève produits par les cyclotrons.

Bien que la possibilité de l'utilisation de cyclotrons pour la production d'isotopes à vie courte soit apparue dès la découverte de la radioactivité artificielle par I. et F. JOLIOT-CURIE (1934), leur champ d'application se limitait initialement à l'analyse par radioactivation. Ce n'est qu'avec la construction de petits cyclotrons à usage médical, pouvant être implantés dans une enceinte hospitalière, que les radioisotopes à vie brève ont suscité un grand intérêt dans le domaine des sciences biologiques et médicales. L'essor de ce nouveau type d'investigation ne saurait être limité que par des considérations économiques car sur le plan technique le nombre des molécules susceptibles d'être utilisées apparaît, en effet, comme pratiquement illimité. Sur plus de 1200 radioéléments connus, une trentaine seulement ont trouvé des applications en biomédecine et parmi eux, 10 seulement sont d'un usage très courant (1,24).

Or, plus de la moitié de ces radioéléments ont une période inférieure à une heure et environ le tiers, une période comprise entre une heure et 24 heures. Les trois quarts des radioéléments connus sont donc difficilement utilisables quand leur lieu de production est éloigné de leur lieu d'application. Cela explique l'essor pris par l'implantation des cyclotrons à usage médical, pendant la dernière décennie, dans de nombreux pays (23).

Accélérateur de particules (protons ou deutons), les cyclotrons permettent de fabriquer des radioéléments à vie courte essentiellement émetteurs β^+ . La gamme des éléments pouvant être produits est fonction de l'énergie fournie par l'accélérateur. Avec des cyclotrons d'énergie maximum 10 MeV, il est possible d'obtenir les radioéléments suivants : ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , tandis que des cyclotrons, d'énergie maximum 40 MeV et plus permettent de produire des isotopes plus lourds tels ^{123}I . Les isotopes à vie courte ouvrent une ère nouvelle de la Médecine Nucléaire.

Lorsqu'on se préoccupe de l'apport possible des cyclotrons dans le domaine de la pharmacologie clinique et plus particulièrement de la pharmacocinétique humaine, on pense essentiellement à la production des trois radioisotopes des éléments constitutifs de la matière biologique ^{15}O , ^{11}C , ^{13}N . On doit associer à ces trois isotopes le ^{18}F dont nous évoquerons l'intérêt ultérieurement, bien qu'il n'entre que très rarement dans la composition des molécules organiques (10).

Caractéristiques et fabrication des radioisotopes ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F .

La position de ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O au sein de la table des isotopes, leur voisinage immédiat d'un élément naturel de forte abondance isotopique possédant un proton de moins, facilite leur production, avec un bon rendement, à partir de particules chargées du type le plus simple (deutons (d)) par réaction dn . La faible abondance de l'isotope ^{17}O empêche la production, en quantité appréciable, de ^{18}F par la réaction (dn) mais ^{18}F par contre la réaction $(d\alpha)$ sur le ^{20}Ne permet d'obtenir ^{18}F en quantité importante (fig. 1.).

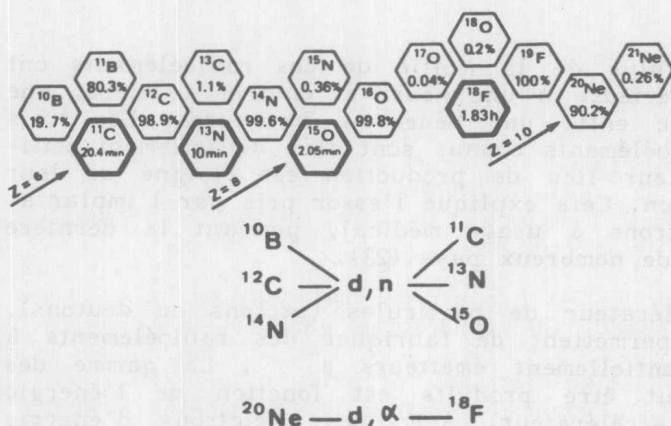


Figure 1

La figure 2 indique les variations de la section efficace en fonction de l'énergie utilisée pour produire les radioéléments ^{11}C , ^{13}N et ^{15}O au-dessus du seuil de possibilité lié à la barrière de potentiel des éléments cibles. Ainsi, la production de ces isotopes à vie courte peut être obtenue d'une façon satisfaisante, tant pour les besoins de la pharmacologie clinique que pour ceux de la médecine nucléaire, à l'aide de deutrons de 8 à 10 MeV maximum et de protons de 15 MeV.

élément	réaction nucléaire	$\mu\text{Ci}/\mu\text{A}/\text{min}$
^{11}C	$^{14}\text{N}(\text{p}, \alpha)^{11}\text{C}$	2000
^{13}N	$^{12}\text{C}(\text{d}, \text{n})^{13}\text{N}$	230
^{18}F	$^{20}\text{Ne}(\text{d}, \alpha)^{18}\text{F}$	200

Pour la fabrication du ^{11}C , on utilise de préférence des protons de 20 MeV par réaction ($p\alpha$) sur ^{14}N gazeux. On obtient ainsi une production en continu avec un rendement excellent (2 mCi/min/μA).

Selon la nature du mélange avec le gaz cible, oxygène naturel ou gaz carbonique, l'oxygène ^{15}O produit par réaction ($d\text{n}$) est obtenu soit sous forme O_2 soit sous forme CO_2 .

L'azote 13 est produit généralement par bombardement de deutons sur du CO_2 sous forme gazeuse.

L'irradiation par des protons ($p\alpha$) de l'oxygène de l'eau (H_2O) donne naissance à des nitrates aisément transformables en NH_4OH précurseur très utilisé dans les synthèses organiques.

La figure 2 montre que l'intensité du courant nécessaire pour obtenir une quantité suffisante de radioactivité, permet une facile production en routine.

La quantité d'un radioélément par unité de masse (activité spécifique) étant directement liée à la période physique de ce radioélément, le corollaire est que plus la période sera courte, plus la masse d'élément stable qui accompagne cette radioactivité sera faible, comme cela est mis en évidence sur la figure 3.

Radioélément	Période	Ci/μM
carbone 11	20,4 min	10^4
azote 13	10 min	$0,38 \cdot 10^5$
oxygène 15	2,05 min	$0,15 \cdot 10^6$
fluor 18	1,83 heure	$0,3 \cdot 10^4$
carbone 14	5 730 ans	$5 \cdot 10^{-5}$
tritium	1 226 ans	$5,6 \cdot 10^{-2}$

Cette quantité très élevée de radioactivité par unité de masse, propre aux radioisotopes à courte période, confère un intérêt particulier au marquage de molécules actuellement inutilisables soit en raison de leur haute toxicité soit en raison de la très faible concentration à laquelle elles se trouvent naturellement dans les organismes vivants. Ainsi, un nouveau champ d'investigation, extrêmement vaste, s'ouvre dans le domaine de la pharmacologie clinique humaine. La dose absorbée exprimée en rad/mCi est compatible avec une très large gamme d'applications biomédicales.

A ces considérations d'ordre physicochimique communes à ces quatre radioéléments, s'ajoutent une caractéristique physique liée à leur mode de désintégration : ils sont en effet, tous émetteurs de positrons. Leur désintégration s'accompagne donc de l'émission simultanée de rayonnements γ de 511 KeV, émis dans deux directions opposées (180°). Il est donc possible de les mesurer par voie externe, soit à l'aide de détecteurs conventionnels, soit par des méthodes de coïncidence avec les avantages de résolution et de localisation d'origine que cela comporte pour la qualité de l'image, encore améliorée par les possibilités tomographiques.

Molécules marquées simples : premières applications.

Dans un premier temps, seuls des combinaisons chimiques simples de ^{11}C , ^{13}N et ^{15}O ont été utilisées à des fins médicales. Leur intérêt est apparu très grand par la précision des informations apportées (9).

Ainsi, l'inhalation soit d'air marqué par du $^{15}\text{O}_2$ soit de gaz carbonique C^{15}O_2 a contribué à éclairer d'un jour nouveau la physiopathologie pulmonaire. Ces mêmes traceurs ont trouvé des applications très intéressantes pour la mesure du débit sanguin cérébral et de la consommation cérébrale régionale d'oxygène, en particulier dans les infarctus cérébraux.

Le C^{15}O_2 inhalé marque l'eau des capillaires pulmonaires qui est ensuite distribuée dans les tissus en fonctions du débit sanguin de l'organe. Par contre, l' O_2 inhalé se fixe sur l'oxyhémoglobine ; il est réparti, proportionnellement au débit sanguin, dans les tissus qui extractent l'oxygène en fonction de leur activité métabolique.

L'inhalation continue permet d'obtenir, au bout de 7 minutes environ, un état stationnaire compatible avec la prise d'informations à l'aide d'une caméra à positrons. Certaines molécules permettent d'établir la relation entre la densité radioactive régionale et le débit sanguin ou la

consommation d'oxygène.

La figure 4 due à COMAR et coll, (3) illustre les résultats sur un sujet ayant présenté, moins de 10 jours avant l'examen, un infarctus de la région sylvienne droite. Les deux images de la première colonne verticale, à gauche, correspondent à la distribution de l'eau marquée au cours de l'inhalation de C^{15}O_2 pour deux niveaux cérébraux. On distingue, sur l'image du haut, une zone de concentration radioactive dans la région sylvienne de l'hémisphère droit plus marquée que dans la zone controlatérale. Elle signe une hyperhémie. Les deux images de la colonne verticale centrale correspondent aux mêmes plans de coupe au cours de l'inhalation de $^{15}\text{O}_2$. Sur l'image du haut, on observe, à droite, une lacune correspondant à la zone d'hyperhémie de l'image obtenue après inhalation de C^{15}O_2 . Cette lacune objective une diminution de l'extraction d'oxygène dans cette région du cerveau.

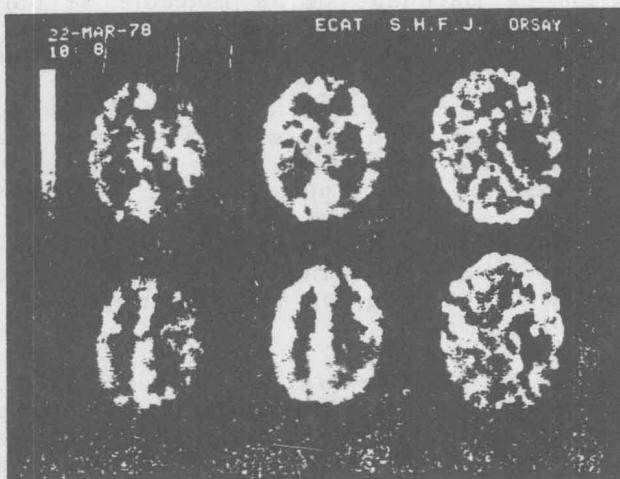


Figure 4

Le troisième groupe de deux images a été obtenu en faisant le rapport des concentrations radioactives calculées à partir des images $^{15}\text{O}_2$ /image C^{15}O_2 . En s'affranchissant de la composante due au débit sanguin, il met en évidence de façon plus nette les zones dans lesquelles l'extraction de l'oxygène est diminuée.

Parallèlement, le ^{11}C trouvait une application dans la mesure du volume sanguin cérébral après inhalation de $^{11}\text{CO}_2$, tandis que le $^{13}\text{NH}_3$ permettait d'obtenir d'utiles renseignements sur le métabolisme du muscle cardiaque.

Molécules marquées complexes :

Il apparut très rapidement que non seulement dans le domaine du diagnostic médical mais aussi dans celui des applications pharmacologiques on devait s'orienter vers des combinaisons chimiques utilisant essentiellement le ^{14}C et le ^{13}N . L'oxygène 15 est exclu à cause de sa trop courte période.

C'est au cours de la dernière décennie que le marquage de molécules complexes, susceptibles de favoriser une nouvelle approche de la pharmacologie clinique, a été développé. Des contraintes techniques limitent encore ce champ d'application pourtant d'un intérêt considérable :

- le temps de marquage de la molécule ne doit pas dépasser deux à trois périodes du radioélément, ce qui restreint le choix de la position de marquage à des fonctions facilement accessibles.

- le phénomène biologique à mettre en évidence, telle la fixation sur un organe ou l'incorporation dans une chaîne métabolique, doit être observable dans un intervalle de temps inférieur à trois ou quatre périodes de l'indicateur utilisé pour le marquage.

- Le résultat escompté doit apporter des informations nouvelles ou supérieures à celles obtenues à l'aide des radioéléments ou molécules marquées actuellement disponibles et utilisables sur l'homme.

Pourtant au fur et à mesure que se développent, essentiellement à l'étranger, des implantations de cyclotrons à usage médical, s'affinent les techniques spécifiques de radio-synthèse rapide et s'élargit le champ des applications pharmacologiques et médicales.

Molécules marquées au ^{18}F .

Actuellement, une meilleure connaissance de molécules marquées par certains hétéro-atomes à vie relativement plus longue ouvre encore des perspectives nouvelles.