

Mise en place de la synthèse de [^{11}C]ORM-13070 pour l'étude clinique TEP des voies noradrénergiques du locus coeruleus dans les maladies neurodégénératives et neuropsychiatriques

Adèle Bruyère

Docteur Junior Radiopharmacie

Contexte : intérêt du système noradrénergique

Physiopathologie

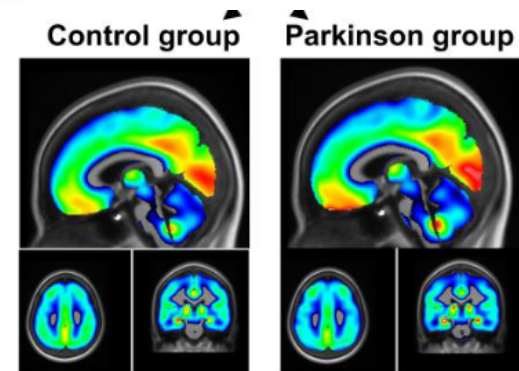
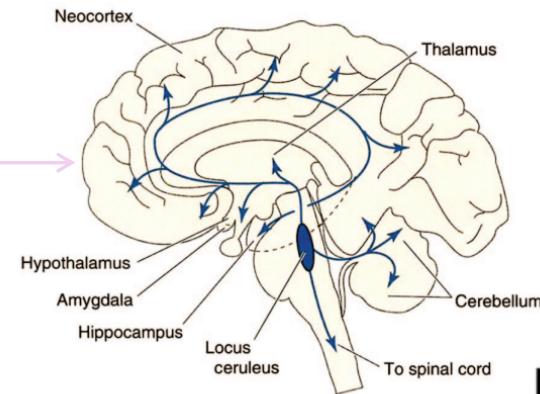
Système noradrénergique
Locus coeruleus
Intérêt croissant dans les maladies neurodégénératives

Imagerie

IRM : séquence neuromélanine
Radiotracer TEP : [^{11}C]yohimbine ciblant récepteurs α_2
Modélisation au CERMEP
Obtention d'une cartographie du système α_2 chez le sujet sain et chez le sujet atteint de la maladie de Parkinson

Etude clinique

Investiguer les récepteurs α_{2c} en imagerie TEP
Cartographie de ces récepteurs chez le sujet sain et chez le patient atteint de la maladie de Parkinson



Laurencin et al, 2024, Brain

Implémenter un nouveau MRP
au CERMEP

14èmes RDV de la SoFRa

Société Française de
Recherche Médicale

Objectif : production MRP ciblant α_{2c} -AR

Littérature



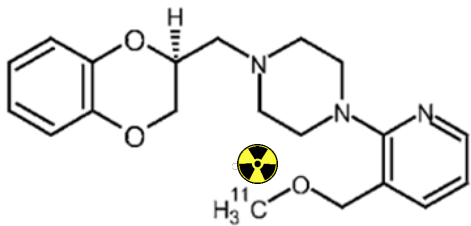
Implémentation
du radiotraceur



3 Lots de
validation



Dossier du
médicament
expérimental



[^{11}C]ORM-13070

cermap
imagerie du vivant

E. Arponen and al., 2014, J Nucl Med
Lehto and al., 2014, Synapse

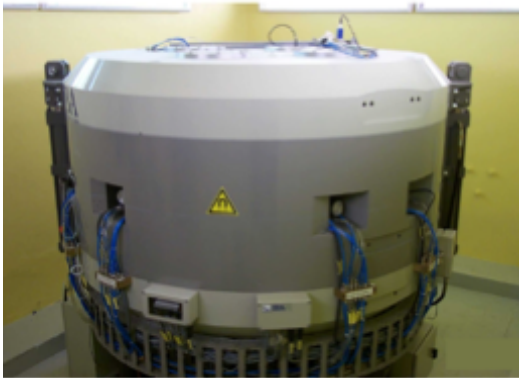
Matériels et méthode : production de ^{11}C (1/4)

Cyclotron IBA®
18 MeV

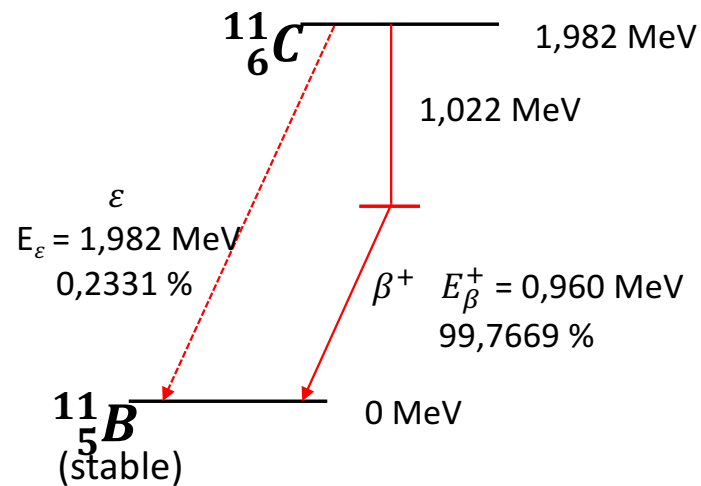


Cible N_2O_2
(99.5:0.5)

Obtention
 $[\text{C}^{11}]\text{CO}_2$



Période ^{11}C = 20,4 minutes



Matériels et méthode : radiosynthèse (2/4)

Littérature

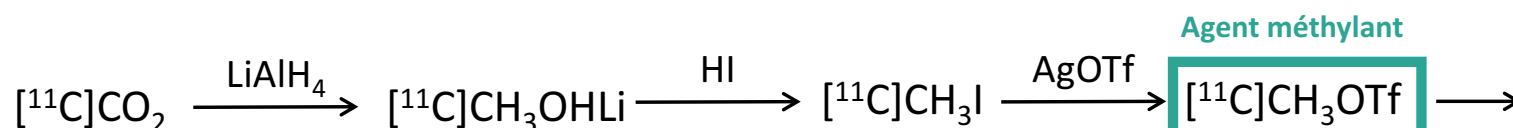
Voie gazeuse

E. Arponen and al., 2014, J Nucl Med

CERMEP

Voie liquide

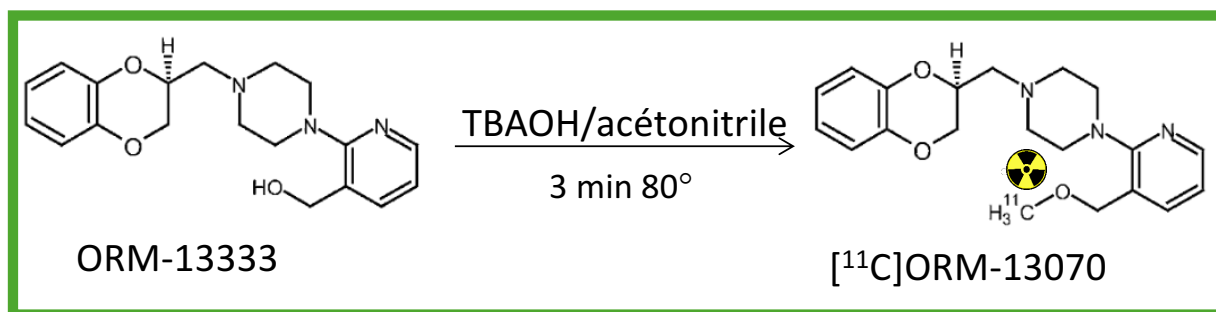
Automate C-11 Pro 2 iPhase[®]



Agent méthylant

Réacteur

Précurseur
ORM-13333
Acétonitrile
TBAOH

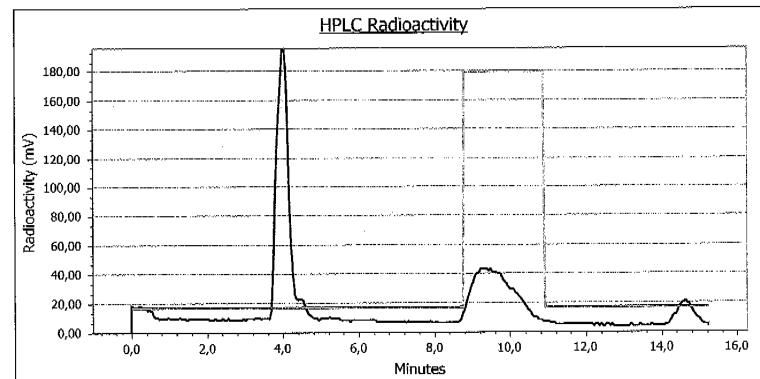


Matériels et méthode : purification, formulation, filtration stérilisante (3/4)

Classe C

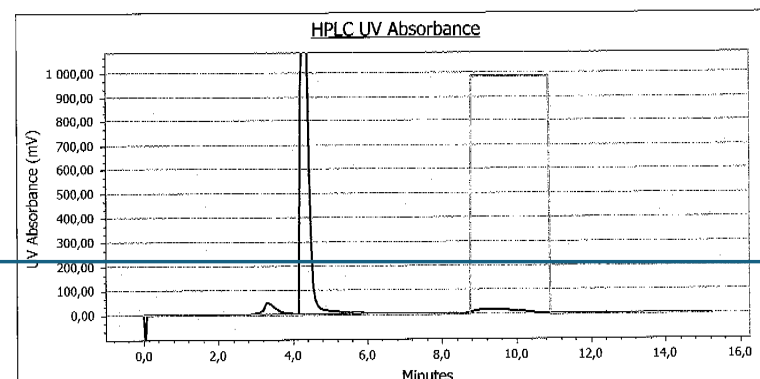
Purification

HPLC semi préparative
Tr environ 10 minutes



Formulation

Dilution eau PPI
SepPak[®] C18
Elimination des solvants HPLC par rinçage
Elution avec d'éthanol 96% v/v et dilution dans l'eau
Produit fini non stérile (Activité EC)



Classe A

Dilution (NaCl 0,9%)

Filtration stérilisante (0,22µm)

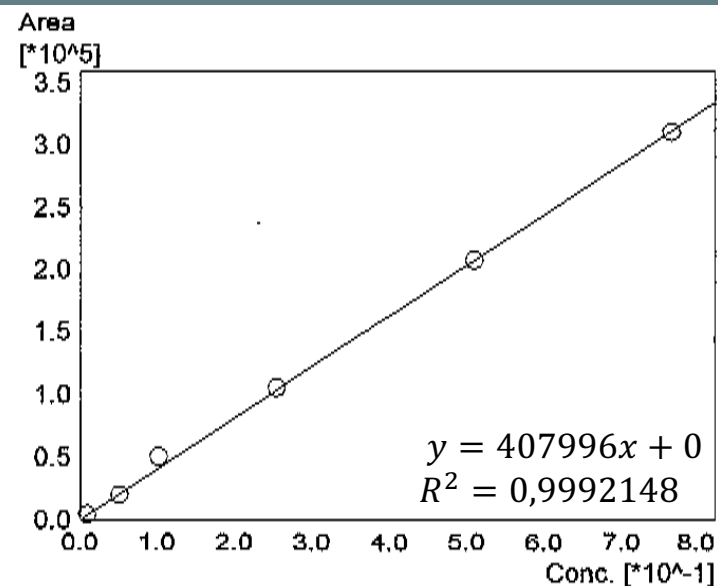
PRODUIT FINI STERILE (Volume final 11 mL)

Aliquots CQ

Matériels et méthode : validation méthodes analytiques (4/4)

Courbe de calibration

- Référence froide ORM-13070
- Précurseur ORM-13333



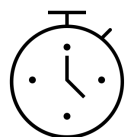
Validation de méthodes

- ICH Q2R2
- RadioHPLC, CPG, ...
- (Exactitude, répétabilité, linéarité, LOD, LOQ, ...)



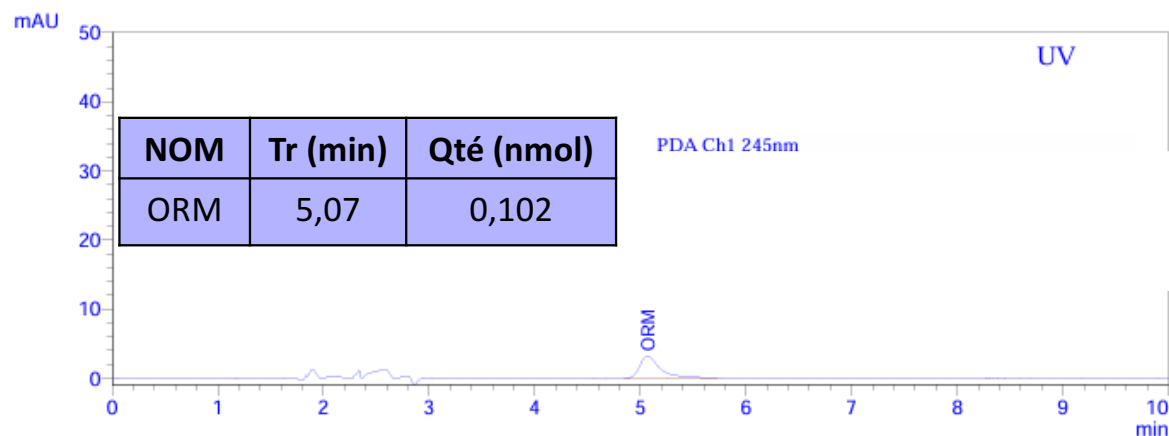
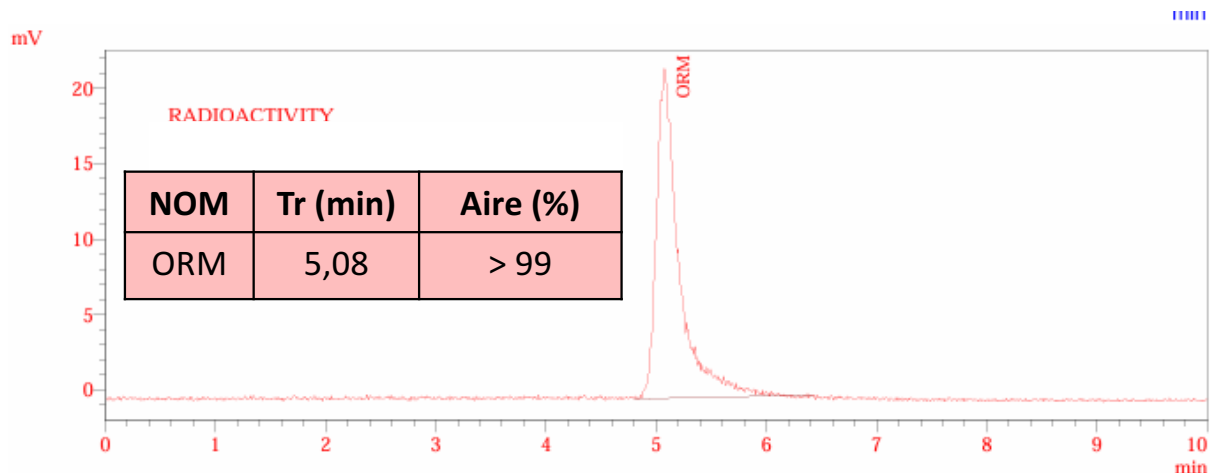
Résultats : 3 Lots de validation (DME)

3 Lots de validation	ORM 25004	ORM 25006	ORM 25007
Activité EOS (GBq)	0,87	4,01	1,95
Activité molaire (GBq/ μ mol)	130,8	85,0	94,3
Rendement EOB (%)	3,83	12,94	7,28



Temps de synthèse : 40 minutes

Résultats : CQ Libératoire HPLC

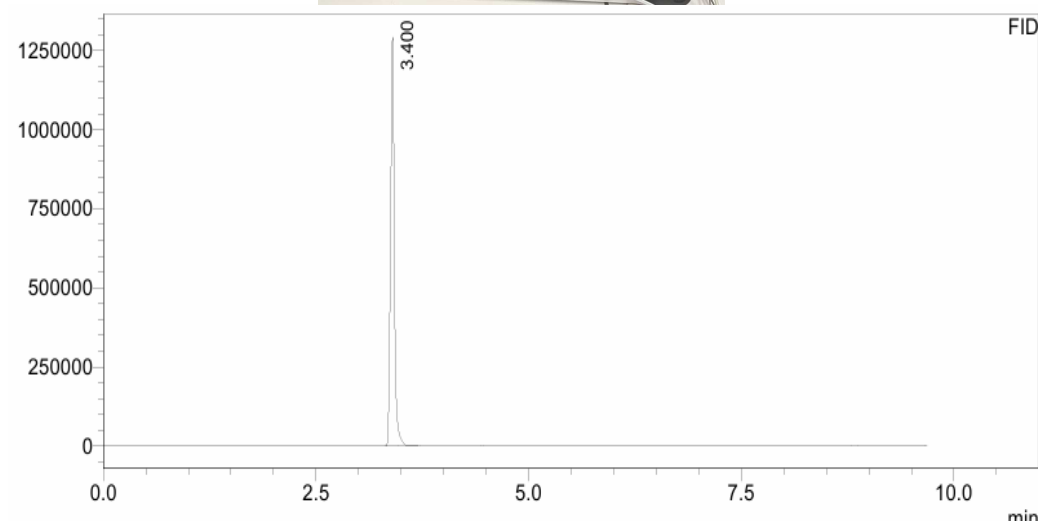


	ORM 25004	ORM 25006	ORM 25007
PRC (> 99 %)	✓	✓	✓
Identification chimique et radiochimique	✓	✓	✓
Stabilité (60 min)	✓	✓	✓
Interaction contenu-contenant	✓	✓	✓

Résultats : Autres CQ libérateurs



	ORM 25004	ORM 25006	ORM 25007
Apparence	Limpide, incolore	Limpide, incolore	Limpide, incolore
pH	6	6	6
Période (min)	19,9	20,3	20,7
Intégrité du filtre	✓	✓	✓
Solvants résiduels	✓	✓	✓
Teneur en éthanol	6,1%	5,9%	5,6%
Identité et pureté radionucléidique	✓	✓	✓



Résultats : CQ post-libératoire



	ORM 25004	ORM 25006	ORM 25007
Endotoxines bactériennes	✓	✓	✓
Dénombrement bactérien (pré-filtration)	✓	✓	✓
Stérilité (post-filtration)	✓	✓	✓



Endosafe[®]



Contrôles stérilité

Discussion

3 Lots de validations

- Activité molaire
- Rendements
- PRC

Comparable

The radiopharmaceutical ^{11}C -ORM-13070 was obtained in moderate radiochemical yields, $1,100 \pm 240$ MBq, using about 37 GBq of ^{11}C -methane as starting radioactivity. The specific radioactivity measured with analytical HPLC was 164 ± 99 GBq/ μmol at the end of a 30 – 34 min synthesis. Radiochemical purity exceeded 99 % in all syntheses.

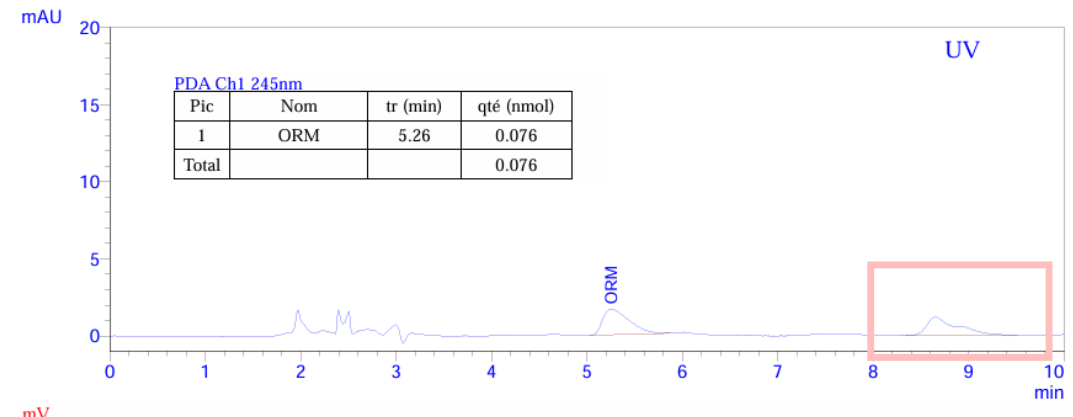
Luoto and al., 2014, Eur J Nucl Med Mol Imaging

The radiochemical yield, calculated from the initial ^{11}C -methane (decay-corrected to end of bombardment), was $9.6\% \pm 2.7\%$, and

E. Arponen and al., 2014, J Nucl Med

Difficultés initiales

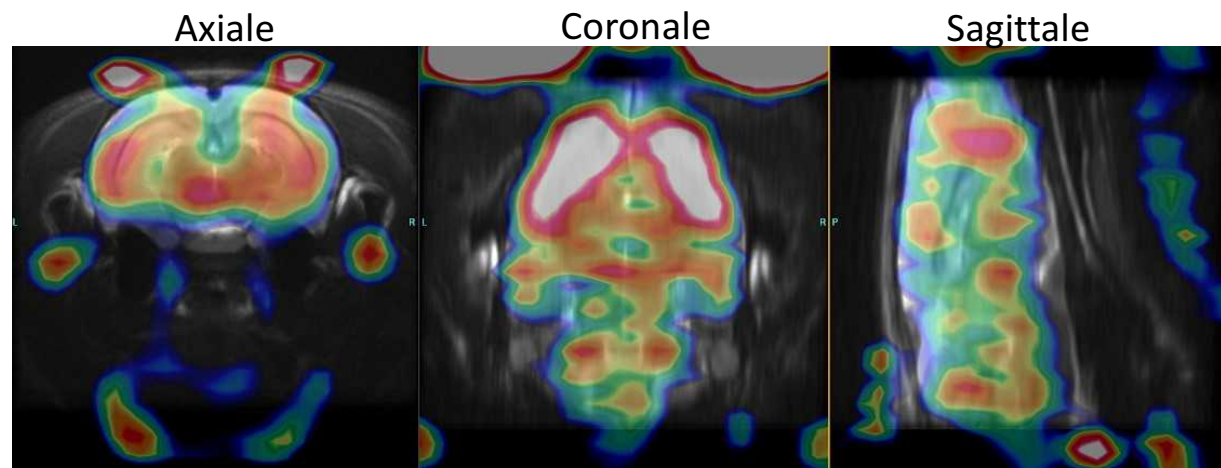
- TBAH
- Impuretés → Plastique



Conclusion



Rédaction DME en
cours, avant
soumission à l'ANSM



Etude clinique à venir
NAR2C

Injection chez le rat



Christian Tourvieille, Adèle Bruyère, Aurélie Bruno, Laura Lopez Perez, Pierre Cassier, Pierre Courault, Sophie Lancelot

CERMAP
imagerie du vivant

Merci pour votre attention