

THESE DE DOCTORAT

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 596

Matière, Molécules, Matériaux et Géosciences

Spécialité : « *Chimie Physique, Chimie Théorique* »

Par

« Marie THERY »

« Générateur $^{103}\text{Ru}/^{103\text{m}}\text{Rh}$ pour l'Auger-thérapie : de l'étude fondamentale de spéciation des éléments à la preuve de concept »

Thèse présentée et soutenue à « Saint-Herblain », le « 24 octobre 2024 »

Unité de recherche : GIP ARRONAX / Subatech

Rapporteurs avant soutenance :

M. Jean AUPIAIS
M. Jean-Pierre POUGET

Directeur de recherche, CEA DAM Bruyère Le Châtel, France
Directeur de recherche, INSERM U1194 IRCM, France

Composition du Jury :

Président : Prénom Nom
Examineurs : Mme Eléna ISHOW
M. Bertrand KUHNAST

Fonction et) (à préciser après la soutenance)
Professeure des Universités, Nantes Université/ CEISAM, France
Directeur de recherche, CEA Paris Saclay/ Biomaps SHFJ, France

Dir. de thèse : Mme Sandrine HUCLIER
Co-dir. de thèse : M. Cyrille ALLIOT

Maitre de conférences HDR, Nantes Université/ Subatech, France
Ingénieur de recherche, INSERM U892/ GIP Arronax, France

Invité(s)

M. Pascal REILLER
M. Valery RADCHENKO

Directeur de recherche, CEA Paris Saclay/ Gif-sur-Yvette, France
Chercheur, UBC Chemistry / TRIUMF, Canada

Titre : Générateur $^{103}\text{Ru}/^{103\text{m}}\text{Rh}$ pour l'Auger-thérapie : de l'étude fondamentale de spéciation des éléments à la preuve de concept

Mots clés : Thérapie Auger, Ruthénium, Rhodium-103m, Générateur de radionucléides, Spéciation, Séparation chromatographique

Résumé : Les électrons Auger et de conversion sont prometteurs en radiothérapie interne vectorisée pour traiter les cancers, en complément des particules α et β^- . Ces émetteurs ciblent spécifiquement les cellules cancéreuses individuelles avec une énergie de transfert linéique élevée, et l'absence de certaines des caractéristiques limitantes des émetteurs α . Le Rhodium-103m ($T_{1/2} = 56,11$ min) est un candidat d'intérêt pour la thérapie Auger, pouvant être produit à partir du Ruthénium-103 obtenu par réacteur. La disponibilité d'un générateur de $^{103}\text{Ru}/^{103\text{m}}\text{Rh}$ offrirait ainsi la possibilité de fournir régulièrement du $^{103\text{m}}\text{Rh}$ pour évaluer son potentiel thérapeutique. La séparation par extraction par solvant du Rh et du Ru avait été décrite par le passé. Toutefois, l'emploi d'une résine chromatographique permettrait de

produire du $^{103\text{m}}\text{Rh}$ avec une activité spécifique plus élevée et faciliterait son développement à plus large échelle. Pour cela, plusieurs défis persistent. La chimie du Ru et du Rh en solution aqueuse est complexe et souvent mal comprise, avec peu de données disponibles, surtout en milieu chloré (HCl). Le premier travail de cette thèse était d'avoir une meilleure compréhension de la spéciation de ces éléments et de mieux la contrôler. Le second objectif consistait à séparer efficacement le Ru et le Rh via un système chromatographique en milieu HCl. Des tests de rétention sur diverses résines ont été menés afin de sélectionner celle ayant le meilleur coefficient de séparation. Une preuve de concept du générateur a été réalisée avec le $^{97/103}\text{Ru}$. En parallèle, des tests préliminaires ont été entrepris pour évaluer la complexation du Rh.

Title : $^{103}\text{Ru}/^{103\text{m}}\text{Rh}$ generator for Auger therapy: from element speciation fundamental study to the proof of concept

Keywords : Auger therapy, Ruthenium, Rhodium-103m, Radionuclide generator, Speciation, Chromatographic separation

Abstract : Conversion and Auger electrons are promising for vectorized internal radiotherapy for cancer treatment, in addition to α and β^- particles. These emitters specifically target individual cancer cells with high lineic energy transfer and without the limitations of α emitters. Rhodium-103m ($T_{1/2} = 56.11$ min) is an interesting candidate for Auger therapy and can be produced from Ruthenium-103. The availability of a $^{103}\text{Ru}/^{103\text{m}}\text{Rh}$ generator would provide the possibility of regularly supplying $^{103\text{m}}\text{Rh}$ to evaluate its therapeutic potential. Solvent extraction separation of Rh and Ru has been described in the past. However, using a chromatographic resin would allow to produce $^{103\text{m}}\text{Rh}$ with a higher specific activity and

facilitate its development on a larger scale. However, several challenges remain. The chemistry of Ru and Rh in aqueous solution is complex and often poorly understood, with scarce data available, especially in a chloride medium (HCl). The first goal of this work was to get a better understanding of the speciation of these elements and to better control it. The second objective was to efficiently separate Ru and Rh using a chromatographic system in HCl medium. Retention tests on various resins were conducted to select the one with the best separation coefficient. A proof of concept of the generator was achieved with $^{97/103}\text{Ru}$. In parallel, preliminary experiments were conducted to evaluate Rh complexation.