

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 80 27815

(54) Solution aqueuse de dosage radiologique pour animaux à sang chaud.

(51) Classification internationale (Int. Cl. ³). **A 61 K 49/02; G 01 N 33/60.**

(22) Date de dépôt..... 30 décembre 1980.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *EUA, 31 décembre 1979, n° 108.575.*

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 31 du 31-7-1981.

(71) Déposant : BYK-MALLINCKRODT CIL BV, société de droit néerlandais, résidant aux Pays-Bas.

(72) Invention de : *Wilhelmus Theodorus Goedemans.*

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : *Cabinet William J. Rezac,
49, av. Franklin-D.-Roosevelt, 75008 Paris.*

SOLUTION AQUEUSE DE DOSAGE RADIOLOGIQUE
POUR ANIMAUX A SANG CHAUD

La présente invention concerne des solutions qui
5 sont utilisables pour le dosage radiologique chez des ani-
maux à sang chaud, ainsi que des procédés utilisant de tel-
les solutions.

Il est extrêmement souhaitable de doser radiolo-
giquement le corps des animaux à sang chaud pour procéder à
10 diverses déterminations. L'emploi de complexes radioactifs
de l'indium avec de la 8-hydroxyquinoléine à cette fin est
connu. Dans "INDIUM-111 LABELED PLATELETS: STUDIES ON PREPA-
RATION AND EVALUATION OF IN VITRO AND IN VIVO FUNCTIONS",
Mathew L. Thakur et al., THROMBOSIS RESEARCH, Vol. 9, 345-
15 347, 1976, des plaquettes sanguines étaient marquées in vi-
tro avec un complexe soluble dans les lipides de l'indium-
111 et de la 8-hydroxyquinoléine (oxinate d'indium-111), et
étaient injectées à des animaux à sang chaud. On utilisait
ensuite une radiovisualisation externe pour repérer les
20 thrombus veineux et les parties endommagées des artères.
Nancy L. Ascher et al. ont décrit dans "Indium 111 Autolo-
gous Tagged Leukocytes in the Diagnosis of Intraperitoneal
Sepsis", Arch. Surg., Vol. 114, 386-392, avril 1979, l'in-
jection, à des animaux à sang chaud, de leucocytes polymor-
25 phonucléaires autologues marqués avec de l'oxinate d'in-
dium-111, comme moyen de repérage, par radioscopie externe,
d'infections ou d'inflammations. Le repérage d'abcès orga-
niques a été décrit par Mathew L. Thakur et al. dans
"Indium-111 Labeled Autologous Leukocytes in Man", Journal
30 of Nuclear Medicine, Vol. 18, No. 10, 1014-1021, et le mode
opératoire impliquait le marquage externe de leucocytes
autologues isolés en vue de leur injection dans le corps et
de l'examen ultérieur par visualisation externe.

Les chélates d'indium-111 ou d'indium-113m radio-
35 actifs et de 8-hydroxyquinoléine sont parmi les complexes
décrits dans le brevet U.S. N°. 4.017.596, comme étant uti-
lisables dans la visualisation externe radiopharmaceutique.
L'injection directe d'agents radioactifs à base de techné-

tium, de gallium et de cobalt à des souris et à des chiens y est décrite. Ces agents sont dits avoir un haut degré de stabilité in vivo, car ils sont extrêmement spécifiques vis-à-vis de l'accumulation dans certains organes ou régions anatomiques, et ils font preuve d'excellentes propriétés de radiovisualisation.

Dans le brevet Etats-Unis d'Amérique n° 4.017.596, il a été décrit l'emploi in vivo d'oxinates d'indium radioactifs pour déterminer l'emplacement de régions enflammées dans des animaux à sang chaud. L'inflammation peut avoir diverses causes, par exemple abcès, infections, transplantations d'organe avec substitution d'un organe réel ou artificiel, prothèses osseuses, présence d'un autre objet étranger dans le corps, ou autres blessures. De tels modes opératoires évitent l'invasion extrêmement indésirable du corps, par exemple par chirurgie ou introduction d'un dispositif mécanique dans le corps dans la région de l'inflammation, ce qui peut être douloureux et peut nécessiter la mise en oeuvre d'une très grande habileté. D'autre part, un procédé mettant en jeu l'injection directe de l'agent radioactif dans le corps est relativement rapide et commode, et évite le recours à des procédures de marquage externe ou in vitro.

Dans ces études antérieures, notamment, l'oxinate d'indium radioactif était utilisé sous la forme d'une solution contenant un solvant organique tel qu'un alcool, habituellement l'éthanol. Ces solutions ont généralement l'inconvénient de contenir des quantités suffisantes du solvant pour que les solutions soient hypertoniques. On sait qu'une solution à 1,39 % d'éthanol dans l'eau est isotonique. Cela signifie que les concentrations d'éthanol qui sont rapportées dans la littérature, c'est-à-dire 25 %, sont plusieurs fois hypertoniques. L'addition de sel à ces solutions accroît encore la tonicité. D'autre part, des solvants à base de chloroforme ont été utilisés, notamment pour préparer la solution utilisée pour radio-marquer les composants du sang. Les solvants organiques possèdent généralement d'autres propriétés indésirables pour l'administration aux corps d'animaux à sang chaud, et ils peuvent faire preuve d'effets.

toxiques, même lorsqu'ils sont utilisés en très petites quantités, et il est tout à fait souhaitable d'éviter d'utiliser ces produits dans les solutions de dosage radioactif destinées à une telle utilisation.

En dépit de ces inconvénients, les solutions d'oxinates d'indium radioactifs qui étaient employées dans les méthodes de dosage radiologique contenaient de l'éthanol en quantités telles que les solutions étaient hypertoniques ; voir par exemple les publications susmentionnées de Thakur et al. L'article intitulé Thrombosis Research décrit aux pages 346 et 347 l'oxinate d'indium-111 dans des solutions salines hypertoniques contenant l'oxinate et de l'éthanol. Des solutions similaires sont décrites dans "Survey of Radioactive Agents for In Vitro Labeling of Phagocytic Leukocytes, I. Soluble Agents", McAfee et al., Journal of Nuclear Medicine, Vol. 17, N°. 6, pages 480-487, 1976 ; "The Radiolabeling of Lymphocytes and Tumor Cells with 111-Indium (39991)", Frost et al., Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, Vol. 157, pages 61-65, 1978 ; et Ascher et al., supra. En revanche, on n'a pas trouvé de description d'une solution d'oxinate d'indium dans le brevet U.S. N°. 4.017.596 susmentionné. D'après ces articles, il apparaît que les solutions contenant un solvant organique étaient considérées comme nécessaires pour réaliser l'exploration voulue, et cela était fait apparemment pour obtenir une dissolution suffisante, dans la solution aqueuse, du chélate soluble dans les lipides, ainsi que l'efficacité voulue en utilisant la solution.

La présente invention permet d'éviter l'emploi de composants organiques du solvant, ainsi que les problèmes qui peuvent découler de la présence d'un solvant organique dans les solutions contenant un oxinate d'indium radioactif destinées à être injectées dans le corps d'animaux à sang chaud. Contrairement aux usages antérieurs, les solutions d'oxinate d'indium radioactif permettent d'éviter l'emploi de solvants organiques, et on peut utiliser avec succès ces solutions dans les procédés de dosage radiologique chez les animaux à sang chaud, que les composants du sang soient mar-

qués in vivo ou in vitro. La présente invention procure des solutions aqueuses, pratiquement dépourvues de solvant organique, d'oxinates d'indium radioactifs dont l'emploi dans les techniques de dosage radiologique donne habituellement des résultats qui sont comparables ou même meilleurs que ceux obtenus lorsqu'on utilise des solutions contenant de l'éthanol. En outre, l'absence de solvants organiques dans les solutions réduit les risques d'effets toxiques, et les solutions peuvent généralement avoir l'avantage d'être pratiquement isotoniques.

Les compositions selon la présente invention peuvent être utilisées dans divers procédés de dosage radiologique dans lesquels les composants du sang sont marqués soit in vitro soit in vivo. Les composants marqués du sang peuvent être des globules rouges ou blancs ou des plaquettes. Dans les techniques in vitro, on isole généralement d'un échantillon de sang le composant du sang à marquer puis on le marque et on l'injecte dans le corps d'un animal à sang chaud. Dans les procédés in vivo, on injecte directement l'agent de marquage dans le corps et le marquage se fait in situ. Dans ces cas-là, le marquage risque d'être moins sélectif parmi les différents composants du sang qui sont présents. Dans les deux cas, l'emplacement d'accumulations de radioactivité dans le corps peut être déterminé par visualisation externe.

Par exemple, dans un procédé dans lequel il faut repérer un abcès organique ou une autre réaction inflammatoire, on fait passer dans la circulation sanguine de l'animal un chélate radioactif d'indium et d'une 8-hydroxyquinoléine. Au bout d'un temps convenable, le chélate s'accumule non seulement dans certaines régions du corps telles que le foie et la rate, mais aussi, en quantités relativement grandes, dans n'importe quelle région enflammée existante due à diverses causes telles que celles décrites ci-dessus. On peut ensuite faire subir au corps une exploration radiologique par une technique de visualisation externe pour déceler la radioactivité accumulée à l'emplacement de la région enflammée, pourvu que cette dernière se trouve dans une partie

du corps autre que celle dans laquelle le chélate s'accumulerait normalement sensiblement dans la même mesure même en l'absence d'un abcès. Cette technique est relativement rapide et commode, et évite le recours à des techniques de marquage externe ou in vitro qui, cependant, peuvent être utilisées à des fins similaires en utilisant les compositions selon la présente invention.

La présente invention est basée sur la découverte du fait que des solutions aqueuses, pratiquement dépourvues de solvant organique, de chélates d'indium radioactifs d'une 8-hydroxyquinoléine, peuvent être injectées en quantités petites mais efficaces dans des animaux à sang chaud dans le but de réaliser une exploration radiologique du corps par visualisation externe. Ou bien, on peut utiliser les chélates radioactifs pour marquer les composants du sang in vitro, et administrer les substances radioactives en quantités petites mais efficaces à ces mêmes corps à des fins similaires. On peut procéder aux différents types de dosages radiologiques dont il est question ci-dessus en utilisant les compositions selon l'invention.

Divers mammifères peuvent être traités par ces techniques, y compris, à titre d'exemple, les chiens, les chèvres, les humains, les rongeurs, etc. Les chélates d'indium d'une 8-hydroxyquinoléine peuvent être les complexes d'indium-111 ou d'indium-113m qui sont décrits dans le brevet U.S. N°. 4.017.596, et peuvent ainsi être la 8-hydroxyquinoléine sous des formes non substituées ou substituées qui ont des constantes de complexe et des propriétés hydrophiles sensiblement équivalentes. Dans ce dernier cas, la 8-hydroxyquinoléine peut être substituée, par exemple, par un ou plusieurs radicaux hydrocarbonés, par exemple des radicaux alkyle tels que les radicaux méthyle ou autres radicaux alkyle inférieurs, ou par d'autres substituants. Bien entendu, le chélate ne doit pas avoir d'effet défavorable excessif sur le corps dans lequel l'agent est injecté.

Les compositions selon la présente invention sont des solutions aqueuses contenant un chélate radioactif d'indium et d'une 8-hydroxyquinoléine en solution, mais ne con-

tenant essentiellement pas de solvant organique, par exemple d'un alcool tel que l'éthanol. Les solutions aqueuses dépourvues de solvant organique selon l'invention contiennent de l'eau comme composant majeur, le chélate d'indium étant présent dans les proportions petites mais efficaces qui sont appropriées pour l'utilisation dans le dosage radiologique. Les solutions peuvent contenir une quantité mineure de sel, de chlorure de sodium par exemple, ou bien d'autres sels minéraux peuvent être présents en petites quantités, qu'il y ait ou non du chlorure de sodium. Les sels peuvent être utilisés en quantités suffisantes pour donner une solution sensiblement isotonique, et cette quantité peut dépendre de la présence éventuelle d'autres ingrédients, de tampons par exemple. La quantité de chlorure de sodium éventuellement présente dans la solution peut, par exemple, être de 0,1 % en poids environ au minimum à environ 1 % en poids environ au maximum, de préférence de 0,5 % en poids au maximum, mais il peut y en avoir de plus grandes quantités, disons jusqu'à environ 0,7 % en poids ou même jusqu'à environ 0,9 % en poids.

On a constaté que le pH des solutions selon l'invention était relativement sans importance. Pour le marquage in vitro, un pH de 6 à 7 environ pourrait être optimal ; mais un pH de moins de 4,2 environ pour une solution à commercialiser peut être avantageux pour réduire l'adsorption d'indium-111 radioactif sur le matériel en verre avec lequel il vient en contact. D'autre part, les solutions peuvent contenir des tampons ou d'autres ingrédients, si on le désire. Pour la distribution, il est préférable de préparer des solutions ayant un pH de 3 environ, l'utilisateur de la solution pouvant porter le pH dans l'intervalle de 6 à 7 environ avant utilisation. S'il y a une quantité relativement petite de chlorure de sodium, une quantité supplémentaire de tampon, d'acétate de sodium par exemple, peut être nécessaire pour porter la solution à isotonicité. Cela peut obliger l'utilisateur à utiliser une plus grande quantité de tampon, de phosphate de sodium par exemple, pour atteindre le pH optimal pour le marquage des globules sanguins.

Dans les procédés selon la présente invention, le chélate d'indium, ou les composants du sang marqués in vitro par le chélate, peuvent être administrés à l'animal par voie intraveineuse ou sous-cutanée, et la quantité d'agent de visualisation introduite peut être très petite. En général, le chélate peut être introduit dans le corps en quantité maximale de 0,079 millicurie environ de radioactivité par kg de poids corporel, et de préférence cette quantité n'a pas à dépasser environ 0,0315 millicurie par kg. Cette quantité doit être suffisante pour que l'agent accumulé dans une région donnée du corps puisse être efficacement décelé, elle doit par exemple être d'au moins 0,00079 millicurie environ, de préférence d'au moins 0,0079 millicurie environ, par kg de poids corporel. L'agent radioactif peut être introduit sous la forme d'une solution aqueuse contenant une quantité petite mais efficace du chélate sous la forme d'oxine, par exemple une quantité de 0,005 à 0,2 milligramme environ, de préférence de 0,01 à 0,5 milligramme environ, par millilitre de solution. Il n'est pas nécessaire que la quantité de solution administrée dépasse plus de quelques millilitres, elle doit de préférence être inférieure à 5 ml environ, et il suffit que la quantité soit suffisante pour permettre à la détection voulue d'être faite ultérieurement, elle doit être par exemple d'au moins 0,0079 millilitre environ par kg de poids corporel. Fréquemment, ces quantités sont d'environ 0,015 à 0,030 millilitre de solution par kg de poids corporel. La radioactivité de la solution peut souvent être de 0,02 à 5 ou 10 millicurie environ par millilitre de solution, de préférence de 0,1 à 0,5 millicurie environ par millilitre.

Après avoir introduit l'agent de visualisation radioactif dans le corps de l'animal, on peut procéder au dosage radiologique en utilisant diverses techniques de radioscopie utilisant la détection de rayons gamma, par exemple à l'aide d'une caméra à scintillation ou d'un appareil similaire. Généralement, on a constaté que l'accumulation de radioactivité voulue pouvait devenir suffisante pour la détection au bout d'une heure environ ou à peu près et

que la durée de vie de l'agent de visualisation à base d'indium radioactif pouvait être assez longue pour permettre à l'exploration d'être faite jusqu'à plusieurs jours après l'injection dans le corps. Mais en même temps cette durée de vie ne doit pas être assez longue pour imposer au corps une charge de rayonnement excessive. La radioactivité accumulée peut être décelée dans diverses régions du corps, par exemple dans un organe tel que le foie ou les reins, ou bien dans une région enflammée, comme signalé ci-dessus relativement aux techniques antérieures de dosage faisant appel à l'indium radioactif.

La solution selon l'invention peut être utilisée pour procéder à des dosages radiologiques in vitro ou in vivo du type décrit ci-dessus. Dans les techniques in vitro, le produit à base d'indium radioactif, par exemple l'oxinate d'indium-111, peut marquer des composants cellulaires du sang tels que les granulocytes, les lymphocytes, les plaquettes et les érythrocytes. Ces cellules peuvent servir à repérer, par exemple, des organes du corps, des abcès et d'autres réactions inflammatoires, des infarctus du myocarde, la formation de thrombus, et le rejet d'organes transplantés. Comme on le sait, les érythrocytes marqués ont été utilisés de manière extensive pour mesurer le volume du sang. Les érythrocytes marqués à l'indium-111 font preuve d'une activité dans les poches de sang cardiaque, du foie et de la rate, 24 heures après administration intraveineuse. Les solutions selon l'invention peuvent être utilisées à ces fins et à d'autres fins.

On peut procéder au marquage des cellules en ajoutant à la solution une préparation des cellules qui est de préférence en suspension dans une solution saline tamponnée ou dans tout autre milieu physiologique approprié ne contenant pas de protéines du plasma. Après avoir mélangé doucement, on peut faire incuber le mélange résultant pendant au moins 20 minutes à la température ambiante pour obtenir un marquage efficace, sauf dans le cas du marquage des thrombocytes, où des temps d'incubation plus longs, de jusqu'à une heure ou plus, peuvent être nécessaires. Le rendement du

marquage dépend du nombre de cellules contenues dans le mélange d'incubation. Suivant l'efficacité du marquage, le lavage des cellules est recommandé pour éliminer l'oxinate d'indium-111 éventuellement libre. On peut ensuite remettre les cellules marquées en suspension dans leur propre milieu plasmatique.

Dans le cas du marquage des leucocytes et des thrombocytes, il faut prendre soin que le procédé d'isolement des cellules soit aussi doux que possible pour éviter l'endommagement des cellules. Dans le cas des leucocytes humains par exemple, il suffit de faire se déposer les érythrocytes (25 ml de sang ACD frais) à l'aide de la force gravitationnelle pendant une heure à la température ambiante. Le surnageant du plasma à éliminer contient presque tous les leucocytes qui peuvent être marqués à l'oxinate d'indium-111, de préférence après un lavage dans une solution saline tamponnée.

A titre d'exemple, on a réalisé le marquage de cellules en lavant des érythrocytes bovins deux fois avec une solution saline et en mettant les cellules en suspension dans une solution saline 1/3 V/V. Une composition utile pour l'invention peut contenir, dans 1 ml, 1 mCi d'indium-111 chélaté avec 25 g d'oxine, auquel on ajoute une quantité suffisante de tampon d'acétate 0,03 M pour obtenir un pH de 3. On peut ensuite rendre la solution isotonique en lui ajoutant 5,62 mg de chlorure de sodium. Dans une fiole contenant 1 ml (= 1 mCi) d'oxinate d'indium-111, on ajoute 0,5 ml de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 0,11 M pour porter le pH à 6,5 (19,58 g/l). La solution finale est isotonique et on peut l'utiliser dans des techniques de dosage radiologique soit in vitro, soit in vivo.

On a procédé au marquage d'érythrocytes bovins en ajoutant à la solution isotonique 3 ml d'une suspension d'érythrocytes à 33 % et en faisant incuber pendant 20 minutes à la température ambiante ; on détermine l'efficacité du marquage après séparation des cellules et du liquide par centrifugation, en mesurant la radioactivité relative des cellules et en la divisant par la radioactivité initiale. On

constate que l'efficacité du marquage est de 96 %. On fait ensuite incuber les cellules marquées dans du plasma de bovin pendant encore une 1/2 heure à la température ambiante. On sépare par centrifugation les cellules et le plasma et il n'apparaît dans le plasma que 2 % de la radioactivité. On peut utiliser les cellules pour procéder à un dosage radiologique d'animaux à sang chaud, d'humains par exemple, selon des techniques connues.

Dans le procédé de dosage radiologique selon l'invention, on peut utiliser le granulocyte bovin marqué in vitro comme adjuvant de diagnostic et pour le repérage d'abcès organiques bactériens. L'indium-111 est un isotope approprié pour l'exploration et la visualisation à l'aide d'une caméra à rayons gamma, avec une demi-vie (68 heures) qui est assez longue pour permettre à l'exploration d'être poursuivie pendant jusqu'à 3 à 4 jours environ, tout en n'étant pas assez longue pour imposer une charge de rayonnement excessive. L'indium ne marquera pas lui-même les cellules, mais formera un chélate avec une molécule de 8-hydroxyquinoléine (oxine) lipophile qui le transporte à travers la membrane de la cellule et jusque dans la cellule. La cellule est alors solidement marquée car l'indium est incapable de retraverser la membrane de la cellule.

La suspension de granulocytes marqués peut être administrée par voie intraveineuse à une chèvre affligée d'un abcès bactérien. Pour la scintigraphie, on peut administrer aux chèvres 1,5 ml du sédatif "Vetranquil" (Philips-Duphar B.V., Amsterdam, Pays-Bas), et les maintenir dans la position correcte sous la caméra à rayons gamma après l'injection des cellules autologues marquées à l'oxinate d'indium-111.

On examine la chèvre par scintigraphie le lendemain de l'injection. On détermine la répartition de l'indium-111 dans les tissus de la chèvre pour faire apparaître la répartition de la radioactivité dans les organes. Pour confirmer les résultats, on sacrifie la chèvre et on constate une grande radioactivité dans le rein. Un ganglion lymphatique enflammé a une radioactivité trois fois plus grande

qu'un ganglion non enflammé. L'abcès présente une accumulation de radioactivité modérée, supérieure à celle du sang et des muscles, mais bien inférieure, par exemple, à celle des ovaires, de l'utérus, des poumons, des reins et de la rate. Aussi n'est-il possible de visualiser l'abcès qu'avec le faible fond local du flanc de l'abdomen. Ce résultat peut cependant être dû au choix de l'animal. Le muscle cardiaque montre une accumulation modérée de radioactivité par rapport au sang. Les déterminations faites sur les tissus disséqués de l'animal sont en accord avec celles faites par exploration externe du corps.

On peut suivre l'élimination de l'indium-111 du sang de la chèvre après une injection intraveineuse afin de déterminer la demi-vie biologique de la composition. Après l'injection, on prélève des échantillons de sang de 10 ml à intervalles. On fait subir à tous les échantillons de sang une centrifugation différentielle afin de déterminer si la radioactivité est localisée dans le plasma, dans les plaquettes, dans les globules rouges ou dans les leucocytes. On prépare un plasma riche en plaquettes (PRP) par centrifugation de sang héparinisé à 200 g pendant 15 minutes. Après avoir échantillonné le PRP (1 ml), on centrifuge le résidu à 1600 g pendant 10 minutes. On prélève des échantillons de 1 ml de la couche plasmatique (plasma pauvre en plaquettes = PPP), de l'interface entre le plasma et les globules rouges (leucocytes) et de la fraction globules rouges. On détermine les radioactivités et on détermine l'élimination après correction pour dégradation physique.

Pour illustrer le procédé de marquage in vivo selon l'invention, on a injecté à une chèvre affligée d'un abcès bactérien datant de 2 mois, la solution d'oxinate d'indium-111 (1 mCi environ) selon l'invention, telle qu'elle est décrite ci-dessus. On examine la chèvre à l'aide d'une caméra à rayons gamma le lendemain. L'abcès fait apparaître une tache claire sur la photographie. On sacrifie la chèvre et on détermine la répartition de la radioactivité entre les différents tissus et organes. Il y a une forte accumulation d'indium-111 dans la fraction globules du sang, presque au-

tant que la radioactivité par gramme de tissu de la rate. Un lavage supplémentaire des cellules avec du PBS a révélé que la radioactivité était solidement fixée. Le tissu de l'abcès
5 a une forte accumulation d'indium-111, similaire à celle du rein et de l'ovaire. Cela correspond à la tache claire sur les photographies de la caméra à rayons gamma. Le pus de l'abcès contenait peu de radioactivité. La graisse, le muscle, la moelle du fémur, la bile, les fèces, le pancréas et
10 l'urine ne présentent pas d'accumulation significative de radioactivité. Le muscle cardiaque montre une accumulation modérée d'indium-111.

REVENDICATIONS

1. Solution aqueuse permettant le dosage radiologique d'animaux à sang chaud, caractérisée en ce qu'elle contient
5 une petite quantité d'une 8-hydroxyquinoléine marquée à l'indium radioactif, ou de globules sanguins marqués radioactivement par une telle 8-hydroxyquinoléine, et en ce qu'elle est pratiquement dépourvue de solvant organique.
2. Procédé de fabrication d'une solution aqueuse permettant le dosage radiologique d'animaux à sang chaud,
10 caractérisé en ce qu'il consiste à former une solution aqueuse de 8-hydroxyquinoléine marquée à l'indium radioactif, pratiquement dépourvue de solvant organique, et à ajuster ladite solution à un pH et une isotonicité physiologiquement tolérables.
3. Procédé de fabrication de composants sanguins pouvant être utilisés pour le dosage radiologique, caractérisé en ce qu'il consiste à combiner un composant sanguin avec
20 une solution aqueuse, pratiquement dépourvue de solvant organique, contenant une petite quantité d'une 8-hydroxyquinoléine marquée à l'indium radioactif, pour former un composant sanguin radioactif.
4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que ladite quantité est suffisante pour que l'on puisse
25 détecter par visualisation externe la radioactivité accumulée, quand ledit composant sanguin radioactif se trouve dans un animal à sang chaud.
5. Procédé selon la revendication 3 ou 4, caractérisé en ce que la 8-hydroxyquinoléine est marquée à l'indium-111.
- 30 6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 3 à 5, caractérisé en ce que ladite solution radioactive a une radioactivité de 0,02 à 10 millicuries environ par millilitre de solution.
7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 3
35 à 6, caractérisé en ce qu'on marque radioactivement des globules sanguins.
8. Solution aqueuse contenant une petite quantité d'une 8-hydroxyquinoléine marquée à l'indium radioactif, pouvant être utilisée pour le dosage radiologique et pratiquement

dépourvue de solvant organique.

9. Solution selon la revendication 8, caractérisée en ce que le produit radioactif est la 8-hydroxyquinoléine marquée à l'indium-111.

10. Solution selon la revendication 8 ou 9, caractérisée en ce que la quantité de 8-hydroxyquinoléine marquée à l'indium, sous la forme d'une oxine, est de 0,005 à 0,2 milligramme environ par millilitre.

11. Solution selon la revendication 8 ou 9, caractérisée en ce qu'elle contient une petite quantité de chlorure de sodium, suffisante pour que la solution soit isotonique.

12. Solution selon la revendication 11, caractérisée en ce que la quantité de chlorure de sodium est de 0,1 à 1 % en poids environ.

13. Solution selon la revendication 12, caractérisée en ce que la quantité de 8-hydroxyquinoléine marquée à l'indium, sous la forme d'une oxine, est de 0,005 à 0,2 milligramme par millilitre environ.