

一、目的

- (一)赴美國加州大學與史丹福大學實習氟-18 正子化合物合成標誌反應製程。
- (二)赴美國華盛頓大學實習碘-124 與鉍-86 正子同位素研製製程。
- (三)美國加州大學、史丹福大學與華盛頓大學為全世界正子同位素與化合物研發重鎮，其迴旋加速器碘-124、鉍-86 靶技術與同位素化學製程分離技術以及氟-18 合成正子化合物如 FDG、FLT 之合成方法與製程技術開發均處於成熟階段，經與該校實驗室負責人洽談並獲邀請前往實習世界第一流加速器靶、正子同位素、正子化合物研發實驗室之先進技術及最新發展，並收集世界各國有關正子同位素、化合物、核醫藥物之最新發展，以作為本所迴旋加速器正子同位素研發之技術基礎。

二、過程

(一)行程表

研習會主要行程與內容如下：

行		程		公差地點		工 作 內 容
日	星期	地	點	國名	地 名	
		出 發	抵 達			
9.12	日	台北	舊金山	美國	舊金山	旅 途
9.13-15	一~ 三	舊金山	加州大學 舊金山分 校	美國	舊金山	至加州大學及史丹福大學實習 氟-18 FLT、碘-124mIBG 正子 化合物標誌合成藥物及獲取最 新氟-18 標誌化合物藥物研發 標幟技術。
9.16	四		史丹福大 學			
9.17-18	五 ~ 六		加州大學 舊金山分 校			

9.19-25	日 - 五	舊金山	聖路易	美國	聖路易	至華盛頓大學實習正子同位素 碘-124 與釷-86 靶製作技術及 同位素化學分離方法與製程以 學習最新研製技術。
9.26	六	聖路易	台北			返國

(二)行程

職於 93 年 9 月 13 日(日)搭乘長榮航空班機，直飛美國舊金山，當日下午 16:00 到達舊金山，次日早上前往加州大學舊金山分校與葉教授會面後再與 Dr. Hawkins 會面，並向 Dr. Hawkins 便實習其正子化合物氟-18FMT 與碘-123、碘-131mIBG 放射化學製程，9/16(四)前往史丹福大學 Clark 中心，向 Dr. Muru 學習氟-18FLT 與氟-18FHBG 合成製程，9/17 再返回舊金山大學。9/19(日)搭乘美國航空國內線班機前往聖路易，抵達聖路易後轉乘其捷運系統直達華盛頓大學，會見 Dr. Welch 後實習其正子同位素 Br-76、Br-77、I-124、Y-86 靶技術及化學分離技術，9/25(六)搭乘長榮航空返國，9/26(日)抵達中正機場，為期二週，共 15 天。

三、心得

本次出國前往私立華盛頓大學(WUSTL)、加州大學舊金山分校(UCSF)與史丹福大學實習正子同位素分離方法與正子化合物之合成方法。美國華盛頓大學共有數個，在密蘇里州聖路易之華盛頓大學是美國非常著名之名校，其醫學院全美排名第 2，(排名第 1 的是 John Hopkins 醫院之醫學院)，醫學中心排名第 9，附屬之醫院為 Bames-Jewish Hospital，在今年最新的排名中名列第 8，Bames-Jewish 為去年 3 間醫院合併後之醫院，但僅取其二間醫院為名，核子科學(Nuclear Science)領域全美排名第 1，2004 年美國總統大選第二次辯論會即選於 10 月 8 日在 WUSTL 校園內進行，可見 WUSTL 在美國人心中的地位。UCSF 之醫學中心排名第 6，史丹福大學之附屬醫院則排名第 14，均為美國一流之學府與醫學中心。

The medical centers on U.S. News & World Report's Honor Roll are:

1. Johns Hopkins Hospital
2. Mayo Clinic
3. Massachusetts General Hospital
4. Cleveland Clinic

5. UCLA Medical Center
6. (Tie) Duke University Medical Center, UCSF Medical Center
8. **Barnes-Jewish Hospital**
9. (Tie) New York Presbyterian Hospital, **University of Washington Medical Center**
11. University of Michigan Medical Center
12. Brigham and Women's Hospital
13. Hospital of the University of Pennsylvania
14. **Stanford Hospital and Clinics**

正子核醫藥物之發展結合了化學、生化、藥學與醫學領域，新的正子核醫藥物之發現兼具基礎研究與臨床應用價值，因此在美國的各大醫學院，國家實驗室均努力的擴大其研究領域。如 WUSTL 現已有 3 台迴旋加速器，但將於最近再增設一台 GE 的加速器與多座鉛室。Stanford 大學也將於短期內設置加速器與 8~12 座鉛室。UCSF 正在評估增設加速器之可能性，因空間限制，一方面密切與 GE 公司接洽，另一方面則注意直線加速器製造正子同位素之發展，目前此技術在 UC Berkeley Dr. VonBrocklin 有來自日本的經費以發展直線加速器製造氟-18 之靶技術，若此靶技術順利發展成功，可為氟-18 之研製技術再向另一個領域跨進。以下將本次實習心得分成正子化合物與正子同位素兩方面來說明與報告。

1.0 正子化合物

1.1 氟-18FDG

氟-18FDG 是目前正子化合物中最成功的核醫藥物，並被核醫界譽稱為『世紀分子』，兼具醫學研究與臨床應用價值。UCSF 與 Stanford 大學之醫學中心目前均使用 PETNET 之產品，PETNET 之氟-18FDG 藥物雖然為私人經營且已獲得美國 FDA 認可之藥品，但是仍然會因為運轉不順利以致延誤或無法供應，可見氟-18FDG 想要順利而穩定的生產供應並不容易。WUSTL 之靶體為由 CTI 公司購入之銀靶(與 PETNET 舊金山地區相同)，製造則是以核醫藥局的方式製造氟-18FDG，偶而也會發生硬體機械故障或靶窗分離之異常事故，氟-18FLT 等其它研發中之核醫藥物(如碳-11、溴-76 標誌之化合物)，則僅做 Animal PET 造影，並未做人體研究。

	氟-18 來源	氟-18FDG 來源	PET 研究	備註
UCSF	尚未使用	向 PETNET 購買，舊金山之 PETNET 使用	與 UC Berkeley 合作進行氟-18FMT 巴金森症酵素治療	PETNET 經常性的異常，已司空見慣，每週至少 1 次。無法供應時

		CTI 靶系統，GE 與 CTI 合成盒	療效研究	轉向 EAST LANSING 緊急調用，由醫務人員全權處理。9/17(五)向 Miss Carol 詢問 9/16(四) FDG 供應情形為臨時延後 2 小時
Stanford	向 PETNET 購買，PETNET 使用 CTI 加速器與銀靶體	同上	FLT 細胞增生研究 FHBG 基因表現研究	9/16(四)PETNET FDG 臨時無供應，致排定之免疫動物造影臨時取消，但氟-18 正常供應，合成氟-18FLT 產率為 0，合成經驗為 1 年，由 Dr. Muru、Dr. Cheng Pro. Chen 親自操作。
WUSTL	使用 CTI 銀靶體利用加速器自製	使用 CTI 靶系統，GE 與 CTI 合成盒，GE 合成盒產率高，CTI 合成盒適合重複生產	氟 -18、C-11、Br-76、Y-86 等之新正子藥物開發研究 已開發之正子藥物動物造影研究	偶而會發生機械故障，產率降低，靶窗剝裂之異常。但不會連續發生，一但產率降低即需清洗靶體、更換管線、調整合成盒。

UCSF 目前與 UC Berkery、Stanford 呈合作研究關係，但是氟-18FDG 則每日向 PETNET 訂購，早上 8:00 送到，雖然公司保證 99% 準時到達，且補償劑量，但經常性的延誤，自有不少怨言，平均每週約至少 1 次延誤或失誤，發生失誤無法供應時轉向 EAST LANSING (eastern net) 公司訂貨，eastern net 為新的供應商，車程需約 2 小時，PETNET 僅需 30min，故優先向 PETNET 訂貨，FDG 造影每個患者使用 15mCi，每天約造影 5 位患者。PETNET 目前共 39 個供應據點，使用 CTI 之加速器與合成盒，每天早上約 3:00 即開始生產(亞特蘭大之 Norcross 供應商每日於凌晨 0:00 即開始準備工作)。目前舊金山附近約有 10 家 PET Center，至少有二家供應商，PETNET 已合法之正子造影劑共有三項 F-18ion、氟-18FDG、氟-18FDOPA，其中氟-18FDOPA 為限量供應，部份地區之氟-18 與氟-18FDG 甚至是使用小型飛機(不是直昇機)來進行運送。



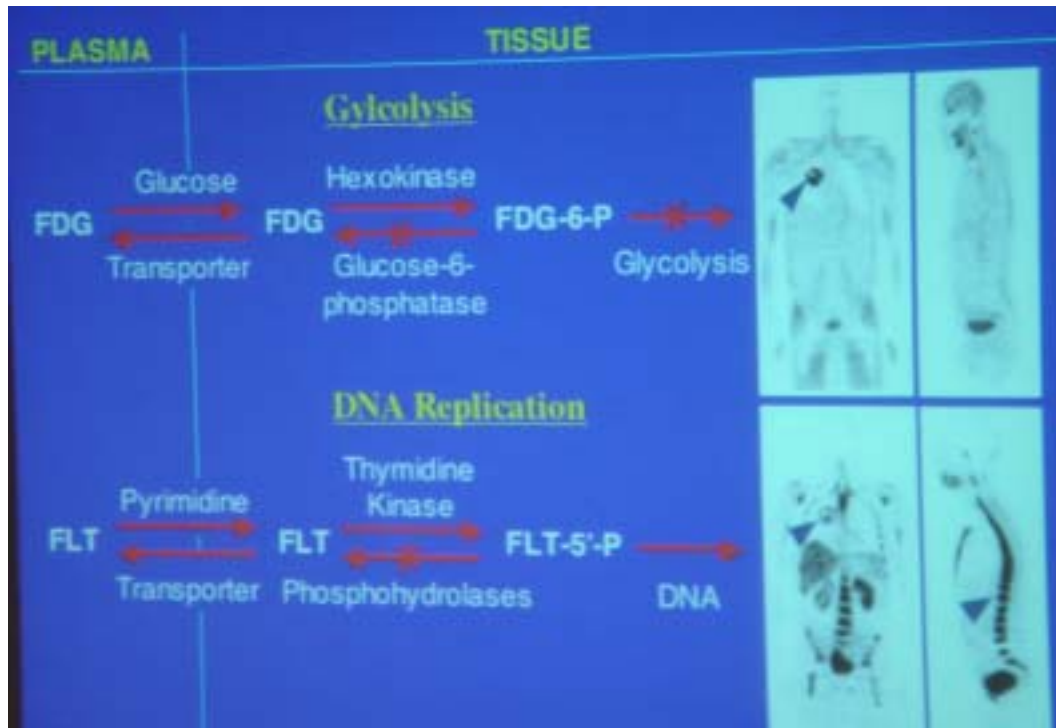
PETNET 公司於美國及英國之正子藥物供應點

UCSF 與 UC Berkery 合作執行氟-18FMT 巴金森症造影研究，已執行 100 例人體臨床試驗，因 FDOPA 無法與 AADC 酵素(aromatic L-amino acid decarboxylase)結合得很好，故造影後背景很強，初步的結果是 FMT 可與酵素結合後，再停留顯影。故可由 FMT 造影來研究此類 inhibitor 的使用劑量，評估此類 inhibitor 之治療結果。國內醫學界已逐漸成型之 parkinson 症之 TRODAT、FDOPA、IBZM 研究團隊，若再增加 FMT 此項，相信能有更好成果，造福 parkinson 病人。Chief Dr. Hawkins 為 MD. PhD，現為 UCSF 核子醫學科主任，fMRI 在 UCSF 發展的很快，為全球 leading，但物理背景之 Dr. Hawkins 仍認為 fMRI 未來仍無法取代 FDG-PET 造影，且核子醫學的功能性造影的研究與發展方向是正確的，雖然核子醫學是在 radiology 部門，幾乎均著重於物理、機電領域，但以正子造影如此偏向於化學與生物之專業研究領域，相信在未來的重要性會逐漸增加，在臨床應用上，研判 FDG-PET 無法被 fMRI，... 等取代，在學術研究上，更是極佳之化學合成研究與生物功能性造影研究之方向。臨床上心臟造影 UCSF 是優先使用 Tc-99m-MIBI，其次鉍-201，因 MIBI 可用於休息與運動後之心臟照影比較，鉍-201 則以休息時之心肌

造影為主，鈾-201 之造影每日約 5 個病人，鎘-67 每個月約只有 1 個病人，因為鎘-67 之造影幾乎均已被 FDG-PET 造影所取代。

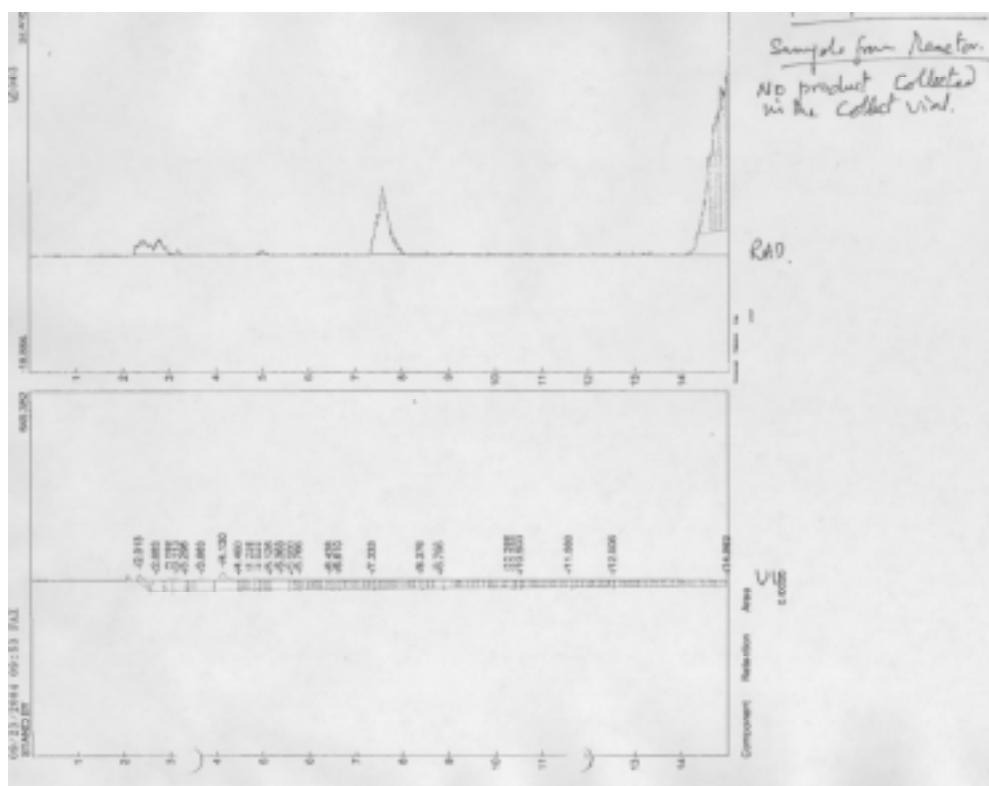
1.2 氟-18FLT

史丹福大學 Clark Center 之氟-18FDG 目前向 PETNET 購買，當日(9/16)已排定之動物照影，因氟-18FDG 未送到而臨時取消，但是 PETNET 公司仍準時送到了 175 毫居里之氟-18 供氟-18FLT 標誌合成研究。氟-18FLT 與氟-18FDG 之生體內代謝過程之差異如下圖：



史丹福大學 Clark Center 共有兩套 GE tracerlab MX(原德國 Nuclear Interface 產品)氟-18 親核性反應合成盒，一套用於合成 FLT，一套則合成 FHBG。當日 FLT 合成盒之 HPLC 純化單元發生泵浦故障，eluent 含氣泡，經 drain 排除後，仍有無法連線啟動之問題。由於 GE 公司之 Tom 堅持此 HPLC 泵浦無問題，懷疑是控制器模組問題，我認為不太可能，建議其更換 FHBG 合成盒之模組測試，更換後證明模組正常，再建議其更換主控器，Tom 認為會有連線授權問題，我表示不會有授權問題，因授權問題只有在 DOS 版才有，經更換後確認控制器完全正常。最後再更換電腦、控制訊號線重複測試仍無法完全排除 HPLC 泵浦啟動問題，研判是 HPLC 泵浦本身之連線問題，此時已經下午二時，氟-18 活度由 175 毫居里降至 53 毫居里，故決定進行合成，成品暫時不經由 HPLC 純化，直接量測活度，但是合

成結果顯示 8~9 成活度集中在 Alumina Column 上, 研判是氟-18 未與 thymidine 結合, 但是陳教授(Pro. Xiaoyuan Chen)並不死心, 要求 Dr. Muru 取出反應槽內殘餘樣品進行 HPLC 純度分析。



反應槽殘留之半成品之 HPLC QC 分析結果顯示, 似乎有大量已標誌上之氟-18FLT 成品殘留在反應槽中, 因此 Pro. Chen 認為可能合成之純化單元有問題, 並提出韓國人於今年發表之論著, 表示可以有 40~50% 之 FLT 合成產率, 但是我提出不同的看法, 認為此合成方法與所使用之前驅物, 均為德國 Tubingen 大學 Pro. Machulla 所發現, 並不特別。Pro. Machulla 做了許多變化與測試, 最高只能獲得 20% 產率, 且 Alumina Column 安裝於 HPLC 之後的純化模式, 在十多年前德國 KFA 中心合成 FTHA、FMSP 時即已採用, 韓國人所使用之方法為舊方法, 僅調整反應溫度與反應量並使用 Tracerlab MX 合成盒, 能否真能獲得兩倍以上之產率, 可能要做了才知道, 也許就像殘留在反應槽中的 FLT 一樣, 未必真能全部拿出來使用, 即可能造影效果不好。後來到了 WUSTL 實習時, 將同樣問題向 Dr. Sally 請教, Dr. Sally 介紹我跟 Dr. Carmen 認識後, Dr. Carmen 再向 Dr. Ponde 詢問 FLT 合成情形, Dr. Ponde 目前為博士後研究員, 並表示他做過韓國人 2003 年發表之論著但是只有 15% 產率, 然而論著上同樣宣稱可有 40~50% 產率, 但是其

合成內容僅僅將前驅物之反應量提高(前驅物與反應方法同樣為德國 Pro. Machulla 所發現), 反應機構並未改變, 實在不太可能會有如此高之產率, 但是他(Dr. Ponde)會找時間試試看, Dr. Ponde 並告訴我他發現了新方法, 可以有較高之 FLT 合成率, 即將要發表, 且他本人將於下個月獲聘為賓州大學之教授。



氟-18FLT 與氟-18FHBG 合成盒

個人以為在發生問題時能真正學到問題的排除方式, 且在發生問題時不計輻射強度與手部污染之危險, 逕行量測活度損失處 → Sep-Pak Alumina-N column 37mCi, (因氟-18 無法成功標誌到 thymidine 上)的精神, 非常令人欽佩。8 年前前往德國實習氟-18FDG 合成方法時, 當時合成設備穩定性非常高, 以致於後來回國在合成氟-18FDG 時, 遭遇到許多問題, 均花費了很多的時間才逐漸解決, 如果能在國外實習時能完全見識到合成系統或靶系統可能發生的問題及其解決方法, 對於回國後的運轉操作, 定能有最大之助益。

1.3.MIBG

UCSF 之 MIBG 為自行製作成 kit 之製劑，分別由向 Nordion 公司購入之碘-123 標誌為碘-123MIBG 作為造影、碘-131 標誌之碘-131MIBG 作為治療，碘-124MIBG 則預計作為 PET 造影，碘-123 售價約\$25/mCi，碘-131 \$1.13/mCi，碘-124 \$500/mCi。



MIBG kit 之成分由 1.0mg mIBG 與 10mg $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 所組成，其中間並混以 3mm 直徑之硼矽玻璃，以增加反應性，製作方法為：

LYOPHILIZED 123-I MIBG KITS

1.0 mg/KIT)

-For Use With Nordion's (p,2n)indirect Product-

- 1) Into an empty sterile 30ml TEFLON vial place 30mg of mIBG
- 2) add 2 ml of USP water and heat to solution
- 3) add 13ml of water
- 4) add 300mg of $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ and mix to solution
- 5) dispense into 0.5ml aliquots into 3.5ml Vari-Clean vials (PIERCE cat# 13504)
- 6) add approximately 1.5cm of 3mm solid-glass borosilicate beads to each vial.
(3mm borosilicate Aldrich' cat#Z14392-8, wash in sterile boiling water x 3 and oven dry)
- 7) pre-freeze and lyophilize overnight
- 8) break vacuum with sterile air, recap and store at -10°C .
- 9) For use with up to 100mCi 123-I (NORDION).

CAUTION: Do not break vacuum with N_2 , Ar or other inert gas

KIT: 1.0 mg mIBG
10mg $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$

使用碘-123 標誌 I-123MIBG 之合成產率可以達到 99% , 標誌反應時溫度需提高至 155 約 30 分鐘 , 標誌程序為 :

ISOTOPIC EXCHANGE OF ARYLBOUND IODIDE ON NON-ACTIVATED AROMATICS (MANGNER METHOD FOR MIBG)

PROCEDURE: (all materials sterile and non-pyrogenic)

- 1) Into a Pierce(#13504) 3.5ml VARI-CLEAN screw top vial with a Teflon/silicon septa place from 0.1 to 1.0mg of mIBG hemi-sulfate and 10mg of ammonium sulfate.
- 2) Add to a height of approx. 1.5cm 3mm glass beads Aldrich(#Z14392-8)
- 3) Transfer the radioiodide solution into the mIBG vial using Pasteur pipettes and small volumes of USP water to a total of <2ml and seal with the screw cap.
- 4) Construct a vent system with a 4" piece of Cole-Parmer Viton tubing (#N-06412-13). Cut the luer heads off of two 1 1/2" #18 needles and fit the cut ends into the tubing leaving approx. 3/8" of the needle protruding.
- 5) Into an empty 30ml multiseptum vial with a #18 vent needle place one end of the Viton tubing. Place the other end into the reaction vial.
- 6) Put the reaction vial into a Pierce Reacti-Therm(#18870) with a C-1 block (#18803) at 155 deg. C. Allow the vent vial to reside alongside the heating block.
- 7) Incubate for approx. 30 minutes.
- 8) Without removing the vial from the heating block add 0.3ml of USP water with a #25 needle affixed to a 1ml syringe. Continue incubating for an additional 30-45 minutes.

DEAE-53 PREPARATION: (anion exchange cellulose)

Procure a fresh bottle (500g) of Whatman DE-53, pre-swollen DEAE cellulose. This is not a USP product and does not contain preservatives. Transfers should therefore be made within a LF workbench to avoid the introduction of organisms into the stock bottle. Store the bottle at 4 deg/ C.

- 1) Into a 500ml sterile water for irrigation bottle add 8.14g of anhydrous sodium acetate and 0.55ml of glacial acetic acid. Mix and label 0.2M, pH 5.6 acetate.
- 2) Empty the contents of a second 500ml sterile water for irrigation bottle and transfer approx. 100g of DE-53 into this sterile empty bottle.
- 3) Add the 500ml of acetate solution to the DE-53, mix and equilibrate for 30 minutes. Allow the DE-53 to settle out and decant the buffer. (Centrifugation may be used).
- 4) Wash the DE-53 x4 with approx. 1.5 liters of USP water.
- 5) After the final wash has been decanted add 160ml of USP water and 40ml of 100% USP ethanol. Mix and dispense the slurry into sterile nonpyrogenic 30ml empty multidose vials within a LF workbench in 25ml aliquots. Recap vials, sample test for sterility and nonpyrogenicity and store at 4 deg. C.



標誌反應完成後，需進行成品之純化以移除未反應之放射性碘離子，純化的過程中需特別注意到氯離子、氫氧離子或其它離子會破壞純化管柱之功能。

REMOVAL OF UNBOUND IODIDE (column purification):

- 1) Compact a small snip of glass wool into the barrel of a 3ml disposable syringe. Place this syringe barrel (column) into an empty sterile 10ml vacutainer tube.
- 2) Dispense the DE-53* using a 3ml syringe with a #19 needle into the column until an approx 2ml packed column results. When the column has ceased dripping place into a second 10ml sterile vacutainer tube. Place this column into a sturdy lead receptacle adjacent the heating block.
- 3) Prepare three 3ml syringes with # 21 needles each containing 2 ml of USP water.
- 4) Upon completion of the reaction: remove the reaction vial from the heating block, place the vial into a lead receptacle and remove the vent needle (save for subsequent use).
- 5) After cooling for several minutes add 2 ml of water through the septa. Remove the cap and using the same syringe and needle suck out the product and place on the column.
- 6) Rinse the vial with the 2nd 2ml of water and after the first 2ml has passed through the column add the 2nd. Repeat with the 3rd.
- 7) Pass the column eluate through a sterilization filter and sample test for pyrogens, sterility and purity.

**The addition of chloride hydroxide or other anions will destroy the function of the column.*

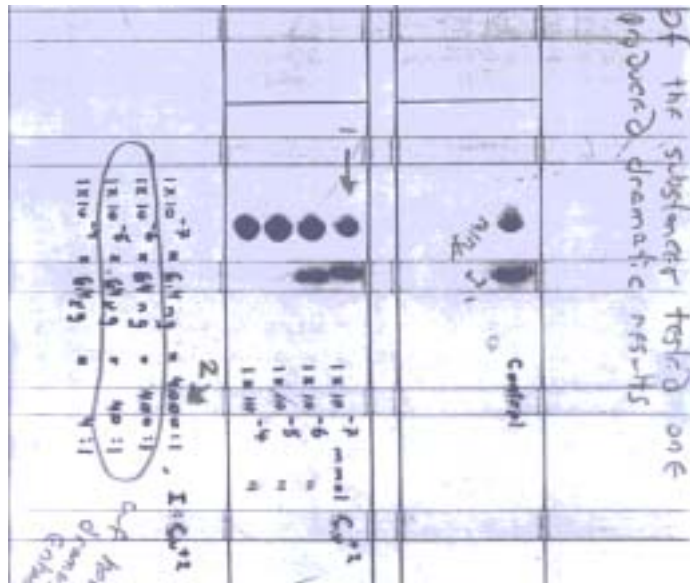
放射化學純度之分析方法為：

RADIOCHEMICAL PURITY: (silica gel TLC)

Numerous TLC assays for mIBG are in the literature. The procedure I prefer is a modification of Wieland's initial TLC method. The modification entails the addition of NaCl to the TLC developing solution. Under salt poor conditions several different ionic species of the product result making interpretation difficult. The spots must be dried prior to development.

- 1) WHATMAN LK6DF TLC plates, cat# 4866-681
- 2) Developing solution = 37.5ml n-propanol+12.5ml of 10% ammonia+0.5g NaCl
- 3) Rf mIBG= 0.6 (0.7@1% benzyl alcohol-therapy)
Rf iodide = 1.0
Rf iodate/periodate = 0
- 4) mIBG can be detected (higher conc. required) with UV or Sakaguchi reagent.

Upon developing and drying the TLC plate, place it into an 8x10 nuc med film cassette with the TLC gel side against the films emulsion. Allow approx. 5 minutes of exposure. Upon developing the film overlay the film and TLC plate. Mark the corresponding mIBG and iodide areas on the TLC plate. Scrape the areas off the plate and count. The usual free iodide content is <0.1%.



碘標誌 mIBG 之薄層分析結果。

碘-131 標誌之 mIBG 主要應用於治療，但是若使用與碘-123 標誌 mIBG 之方法，標誌效率非常低，約只有 10~20% 產率，但是若加入銅離子進行反應，採用 4:1 之濃度比率，標誌效率則可提升至 80% 到 90% 以上。

TRACE ELEMENT ENHANCEMENT OF I-131 MIBG THERAPY EXCHANGE YIELDS. J.P. Huberty and D.C. Price. University of California San Francisco Medical Center, San Francisco, CA.

Forty-five I-131 MIBG (0.3-1Ci) therapy exchange reactions at UCSF have resulted in yields of 35 to 85% (60±18). In an attempt to both increase yields and better accommodate a clinical protocol the following study was undertaken.

It was observed that following repeated flushes and trace metal cleansing of the chemistry apparatus, yields were predominantly lower. For this reason, trace metal involvement was conjectured.

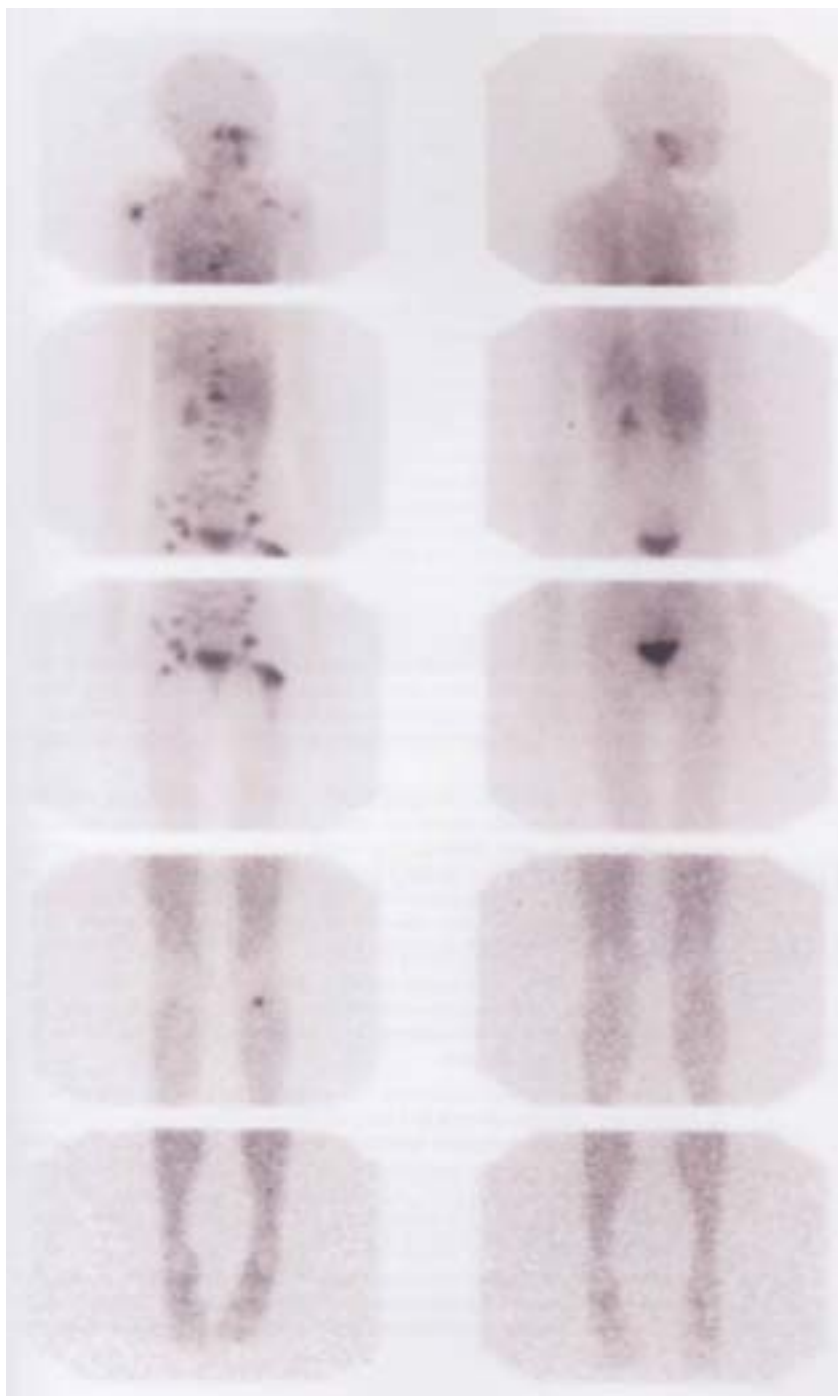
A 0.5Ci simulated exchange procedure was devised using 20mg ammonium sulfate, 0.5mCi I-131, MIBG at 15Ci/mmol and an iodide content of 10Ci/mg. The I-131 was purified using Chelex-100. All reagents and chemistry ware were cleansed of trace metals. To assess what effect the radionuclides specific activity (SA) had on yields, a simulated 0.5Ci experiment with SA of >200, 20, 10 and 5Ci/mg resulted in yields of 73, 8.2, 3.3, and 3.5% respectively. A simulated 10Ci/mg SA was chosen as it represented the I-131 NaI product.

The above reaction mixture was spiked with 1.0E(-07), -06, -05, and -04mmol amounts of cupric sulfate, silver nitrate and chromic nitrate and reacted at starting pH values of 7 and 12.4 (hydroxide content from 0.1 ml of I-131).

Yields for Ag and Cr spiked reactions, at both pH values were base line. Yields for cupric ion contents of 1.0E(-07), -06, -05 and -04mmol were 8.8, 46.7, 76.4 and 98.9% respectively with a base line of 7.9% (n=4). The ratio of I:Cu for the 98.9% yield reaction was 4:1. Cupric ion added to reactions where the SA of the I-131 was >200Ci/mg inhibited the reaction.

Yields to date for 5 therapy exchange reactions of 0.5 to 0.8Ci utilizing 0.16µg of cupric ion ranged from 82 to 99% with an average of 87%. In these reactions, the ratios of I:Cu ranged from 157:1 to 251:1. The above ratios were based on I-131 SA data obtained from the manufacturer's data sheet.

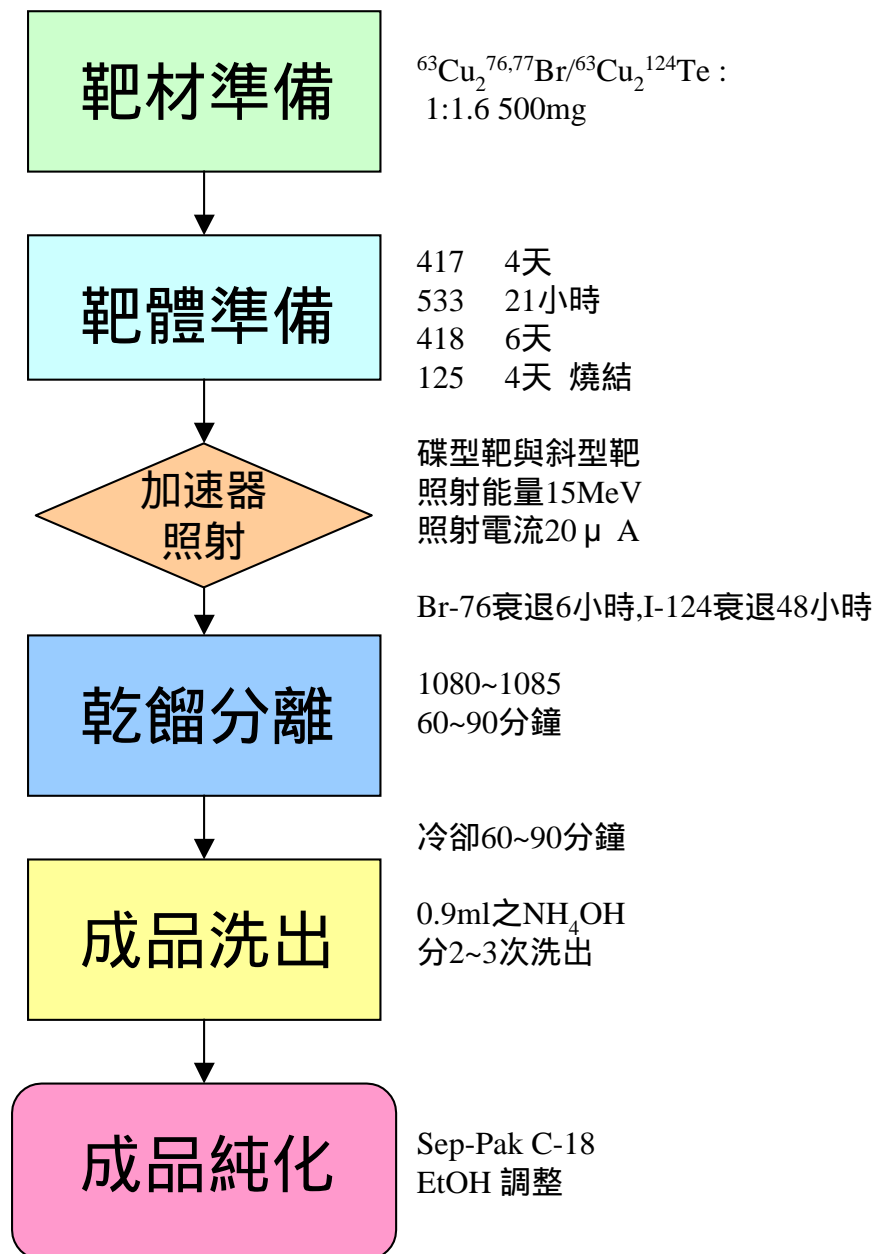
目前在 UCSF 約每兩週治療一個病人,主要是治療 neuroblastoma 的患者,每次使用的劑量為 500 毫居里的 I-131-MIBG,分兩個小時經靜脈注射至體內,9/17(五)之碘-131 mIBG 標誌反應共使用了 18mg 之 mIBG 與 560mCi(10Ci/mmol)之碘-131 進行反應,產率為 90%,殘留於標誌成品中之碘-131 離子約 0.3%。經由碘-131mIBG 治療後之造影顯示,碘-131mIBG 可將絕大多數的腫瘤清除。



2.0 正子同位素

2.1 溴-76、溴-77 與碘-124

本次實習在 WUSTL 同時進行了 Br-76 正子同位素之研製，Br-76、Br-77 正子放射同位素之製造方式與碘-124 同位素製造方式在 WUSTL 為相同的製程，均為使用乾式蒸餾的方法來進行化學分離，主要的不同在於靶體的差異。其製造流程為：



以下就技術面加以介紹：

2.1.1 靶體的準備：靶體的形式有兩種，分別是碟型靶(disc target)與斜型靶(incline target)，碟型靶之產率範圍為 1.2~2.5mCi/

μAh ，平均產率為 $1.77\text{mCi}/\mu\text{Ahr}$ ，但照射電流只能在 $5\mu\text{A}$ ，斜型靶則產率範圍在 $0.75\sim 1.15\text{mCi}/\mu\text{Ah}$ ，平均產率 $0.93\text{mCi}/\mu\text{Ah}$ 。

2.1.2 加速器照射：加速器 CS-15 照射能量 15MeV ，照射電流 $20\mu\text{A}$ ，共照射 1445UNITs 劑量，其中每 36UNITs 為 $1\mu\text{Ahr}$ ，故總共照射 $40.14\mu\text{Ah}$ ，照射完成時間 (End Of Bombardment, EOB) 為凌晨 3:45。加速器本體之真空度為 $8\times 10^{-5}\text{Torr}$ ，屬於外射束靶 (external target)，射束線並未有量測真空之元件，僅在加速器本體與射束線交接處設有閥門，於照射前開啟閥門以進行照射，此型加速器直接加速質子，與本所以加速負電粒子，再經碳剝離膜剝離電子之方式不同。

2.1.3 照射靶活度量測：照射完成衰退 6 小時讓 Zn-63 (半衰期為 38.5min) 衰退。鉛罐傳送車表面劑量約 25mRem ，具 1 公尺處之劑量為 0.6mRem 。

2.1.4 I-124/Br-66/Br-67 分離程序精要：

靶體準備

(1) 同位素之使用

- (1.1) ^{63}Cu 金屬，99.8% 豐度 (美國 Isoflex)
- (1.2) ^{76}Se 元素，99.8% 豐度 (美國 Isoflex)
- (1.3) ^{77}Se 元素，99.0% 豐度 (美國 Isoflex)
- (1.4) ^{124}Te 金屬，99.8% 豐度 (美國 Isoflex)
- (1.5) ^{124}Te 氧化物，99.8% 豐度 (美國 Isoflex)
- (1.6) 三氧化二鋁， Al_2O_3 activated neutral 150mesh (Sigma Aldrich #199974-5G)
- (1.7) 氫氣

(2) 靶體材質：鎢 (Tungsten) 或金 (Gold) 靶體與自製不銹鋼 (Stainless) 靶載體 (jig)

(3) 靶體準備

- (3.1) $^{63}\text{Cu}_2^{76,77}\text{Br}$ 溴靶靶材前處理
 - a. 秤重總重為 500mg 比例為 1:1.6 之 ^{63}Cu 與 $^{76,77}\text{Se}$ 合金
 - b. 混合並抽真空後密封在石英安瓿 (quartz ampoule) 中。
 - c. 加熱到 417°C 4 天。
 - d. 打開石英安瓿並移出內容物，再抽真空後密封。

- e. 加熱到 533 21 小時。
- f. 加熱到 418 6 天。
- g. 加熱到 125 4 天。

(3.2) $^{63}\text{Cu}_2^{76,77}\text{Br}$ 溴靶靶體準備

- a. 將備妥之靶材放入靶體空間中, 碟型靶放入 $200\text{mg}/\text{cm}^2$ (63.3mg), 斜型靶放入 $68\text{mg}/\text{cm}^2$ (84.9mg)。
- b. 將靶物質小心的撫平。
- c. 小心的將含靶物質之靶置入乾淨的石英安瓿中。
- d. 確認氫氣能順利的流經石英管至 NH_4OH 吸收器中。
- e. 提高至 1090 1 小時。
- f. 冷卻後紀錄靶之總重量。

(3.3) $^{63}\text{Cu}_2^{124}\text{Te}$ 碲靶靶材前處理

- a. 秤重總重為 500mg 比例為 1:0.98 之 ^{63}Cu 與 ^{124}Te 合金
- b. 混合並抽真空後密封在石英安瓿(quartz ampoule)中。
- c. 加熱到 417 4 天。
- d. 打開石英安瓿並移出內容物, 再抽真空後密封。
- e. 加熱到 533 21 小時。
- f. 加熱到 418 6 天。
- g. 加熱到 125 4 天。

(3.4) $^{63}\text{Cu}_2^{124}\text{Te}$ 溴靶靶體準備

- a. 將備妥之靶材放入靶體空間中, 碟型靶放入 $200\text{mg}/\text{cm}^2$ (63.3mg), 斜型靶放入 $68\text{mg}/\text{cm}^2$ (84.9mg)。
- b. 將靶物質小心的撫平。
- c. 小心的將含靶物質之靶置入乾淨的石英安瓿中。
- d. 確認氫氣能順利的流經石英管至 NH_4OH 吸收器中。
- e. 提高至 1090 1 小時。
- f. 冷卻後紀錄靶之總重量。

(3.5) $^{124}\text{TeO}_2$ 碲靶靶材前處理

- a. 秤重適量之 $^{124}\text{TeO}_2$ 氧化物。
- b. 加入 6.7% Al_2O_3 , 並均勻混合。

(3.6) $^{124}\text{TeO}_2$ 碲靶靶體準備

- a. 將備妥之靶材放入靶體空間中, 碟型靶放入 $200\text{mg}/\text{cm}^2$ (63.3mg), 斜型靶放入 $68\text{mg}/\text{cm}^2$ (84.9mg), 此為不含 6.7% Al_2O_3 之重量。

- b. 將靶物質小心的撫平。
- c. 小心的將含靶物質之靶置入乾淨的石英安瓿中。
- d. 確認氫氣能順利的流經石英管至 NH_4OH 吸收器中。
- e. 高溫爐溫度提高至 200 1 小時。
- f. 高溫爐溫度提高至 400 1 小時。
- g. 高溫爐溫度提高至 600 1 小時。
- h. 高溫爐溫度提高至 800 1 小時。
- i. 冷卻後紀錄靶之總重量。



Br-76、Br-77、I-124 之靶材、靶體與靶載具

(4) 乾餾蒸發

- a. 碟型靶產率(碘-124 未定)斜型靶產率(碘-124 約為 $0.134\text{mCi}/\mu\text{Ah}$, 正常範圍是 $0.08\text{-}0.24\text{mCi}/\mu\text{Ah}$)(溴-66 碟型靶之產率範圍為 $1.2\text{-}2.5\text{mCi}/\mu\text{Ah}$, 平均產率為 $1.77\text{mCi}/\mu\text{Ah}$, 斜型靶則產率範圍在 $0.75\text{-}1.15\text{mCi}/\mu\text{Ah}$, 平均產率 $0.93\text{mCi}/\mu\text{Ah}$)
- b. 碘-124 碟型靶之最大照射劑量為 $5\mu\text{A}$, 斜型靶則為 $20\mu\text{A}$ ($20\mu\text{A}$ 為 CS-15 型之上限 , 且可能可以更高)
- c. 照射完成後讓靶體衰退 48 小時 , 使碘-123(半衰期 13 小時)衰退。
- d. 檢查石英管是否有變色或破損 , Br-66/Br-67 用之石英

管以使用不超過 4 次為原則，碘-124 則需每次更換，否則回收率將大幅度降低。

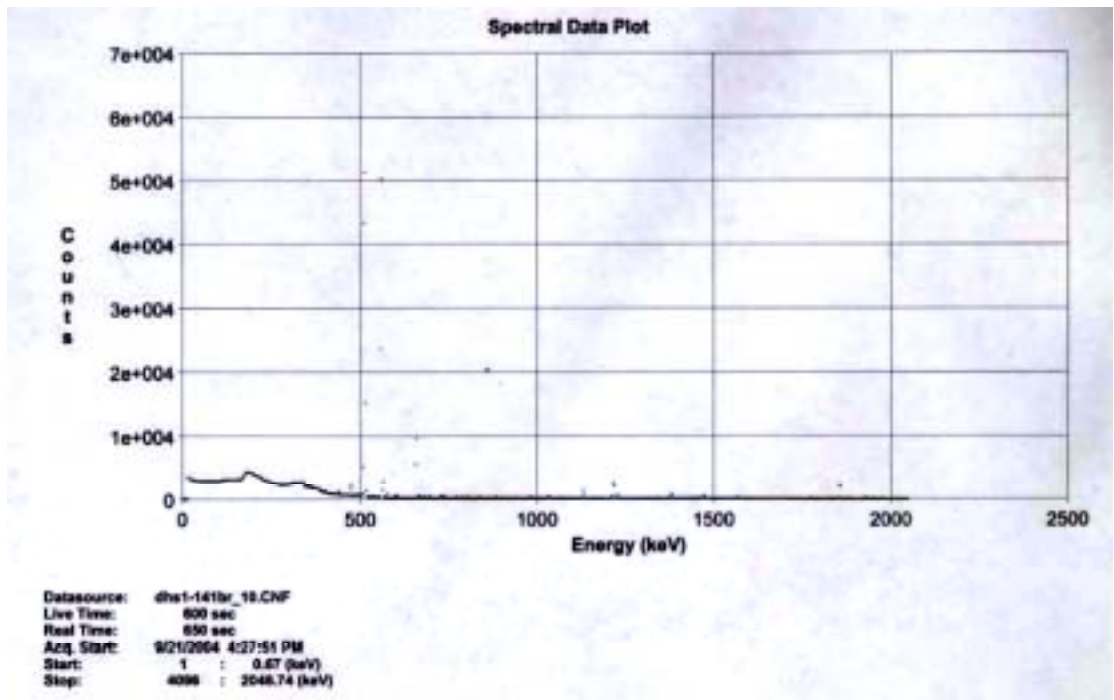
- e. 開啟氫氣。
- f. 操作前需觀察是否有漏氣，如果沒有氣泡出現於 0.6N NH_4OH Trap 溶液中，表示有漏氣，確認所有接頭均已緊密結合後且 Trap 氣泡出現。
- g. 將照射靶體與置於石英管寬管末端處。
- h. 將照射靶推至石英管中間處。
- i. 高溫爐溫度設定在 1080~1085 ，並紀錄開始時間。
- j. 乾餾靶時間約 60-90 分鐘，並注意氫氣持續流經系統與氣泡吸收器，並紀錄乾餾結束時間
- k. 乾餾系統必須冷卻 45~60 分鐘後再進行同位素回收，並紀錄最終冷卻時間。

(5)同位素生成

- a. 乾餾冷卻後關閉氫氣。
- b. 使用 1mL 之針筒將 0.9ml 之 NH_4OH 注入石英管中，淘洗後注入約 0.3ml 液體，再以 20ml 針筒讓半成品液流入收集瓶中。
- c. 重複 2 次讓成品 0.9ml 分成 3 次洗出並分別收集量測。
- d. 同位素純化為使用 Sep-Pak C-18 管柱，管柱先用 3ml 乙醇與 3ml 水調整，利用注射針頭將成品液流入 5ml 玻璃瓶中。



2.1.5 Br-76 成品之核種分析圖



2.1.6. 使用銅金屬靶材混合物可將照射劑量提高，至少可達 20 μ Ah 劑量，遠較三氧化二鋁結晶靶能承受更高之劑量，化學分離若只接收氣體(目前本計畫之作法)，可獲得高純度之碘同位素，若再用洗液將殘留在分離系統中之成品洗出，獲得較多之成品，但是核種純度較差，且分離系統中之石英管—每次更換，否則將會有至少 50% 的損耗發生。

2.2 鈺-86

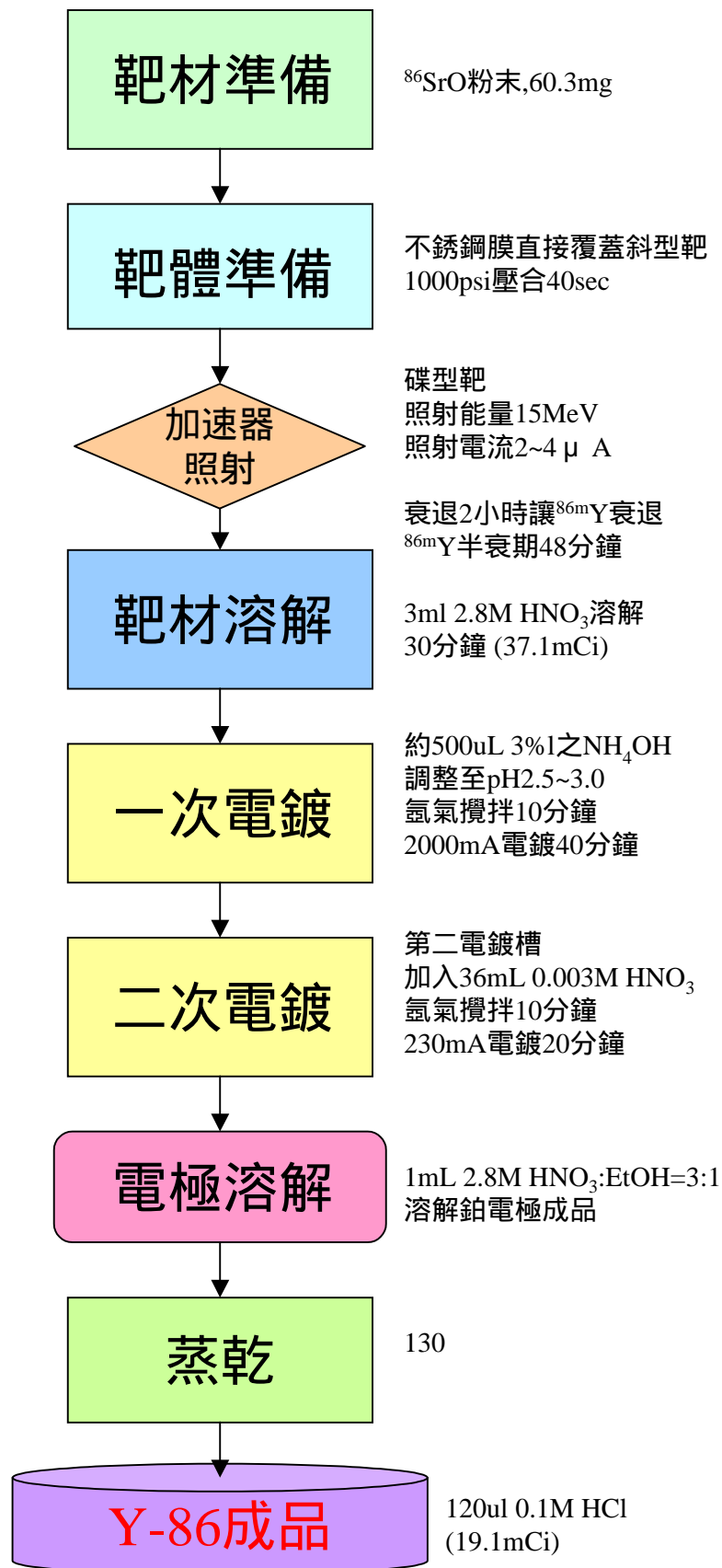
鈺-86 半衰期 14.74 小時，由核反應 $^{86}\text{Sr}(p,n)^{86}\text{Y}$ 生成，使用之靶材為 ^{86}SrO ，製造的方法是將照射完成的靶材溶解後，利用電解電鍍的方法鍍在白金表面，再利用硝酸溶解為成品。

鈺-86 電鍍分離槽



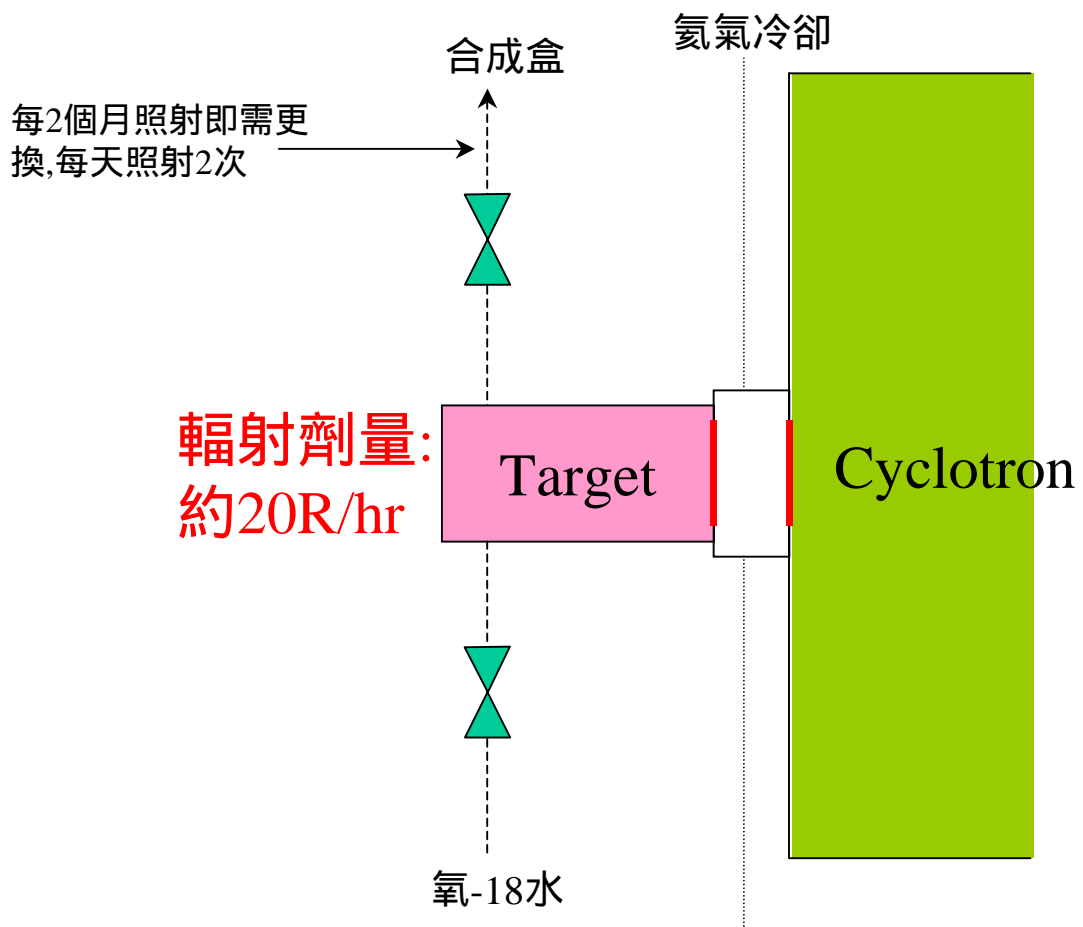
鈺-86 電鍍分離操作



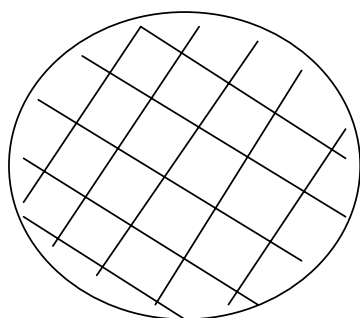


2.3 氟-18 氟離子

本計畫建立自製之氟-18 氟離子靶技術與靶物質傳送技術，並朝向雙射束高產量之靶技術發展。在美國著名之醫學中心與生產單位，諸如 WUSTL、PETNET 均直接採用已商品化之靶技術，仍然不時有異常狀況發生，或許是 CTI 之靶技術不比 GE 成熟，或許是商人避重就輕、推銷產品的手段，然而氟-18 產率、產量與品質是決定後續氟化反應之重要關鍵。



欲強化靶窗設計，可考慮將靶窗加入 grid 設計。



Target window grid design

氟-18 之化合物如氟-18FDG 與氟-18FLT 是以親核性氟化取代反應來合成，影響此類反應之因素有五：

- a. 攜帶離去基(Leaving group)之碳分子結構
- b. 親核反應物(Nucleophile)之濃度與反應性
- c. 離去基之特性
- d. 溶劑之游離化能力
- e. 溫度

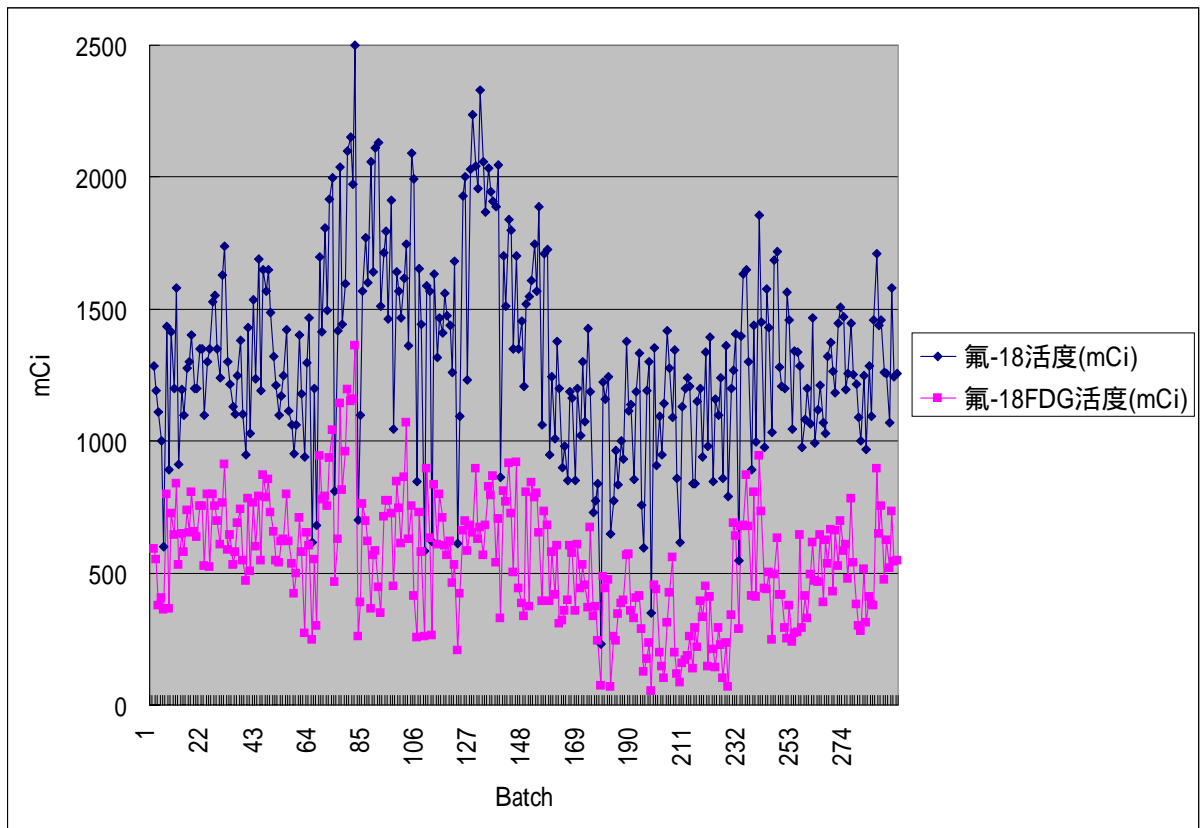
其中第 b 項因素即為氟-18(或者說氟離子或分子)，這是不容易進行反應之元素，在有機化學的親核性反應中，是被列為幾乎不會參與反應之元素，然而氟-18 又是正子同位素中最有應用價值與最具潛力發展之同位素，如何能掌握住所有影響氟化反應之技術，才既能獲得穩定之氟-18 氟化成品又能作為氟-18 新化合物開發之基礎。

Good Nucleophiles	Bad Nucleophiles
CH ₃ O ⁻	CH ₃ OH
HO ⁻	H ₂ O
I ⁻	F ⁻
C=N ⁻	HCN

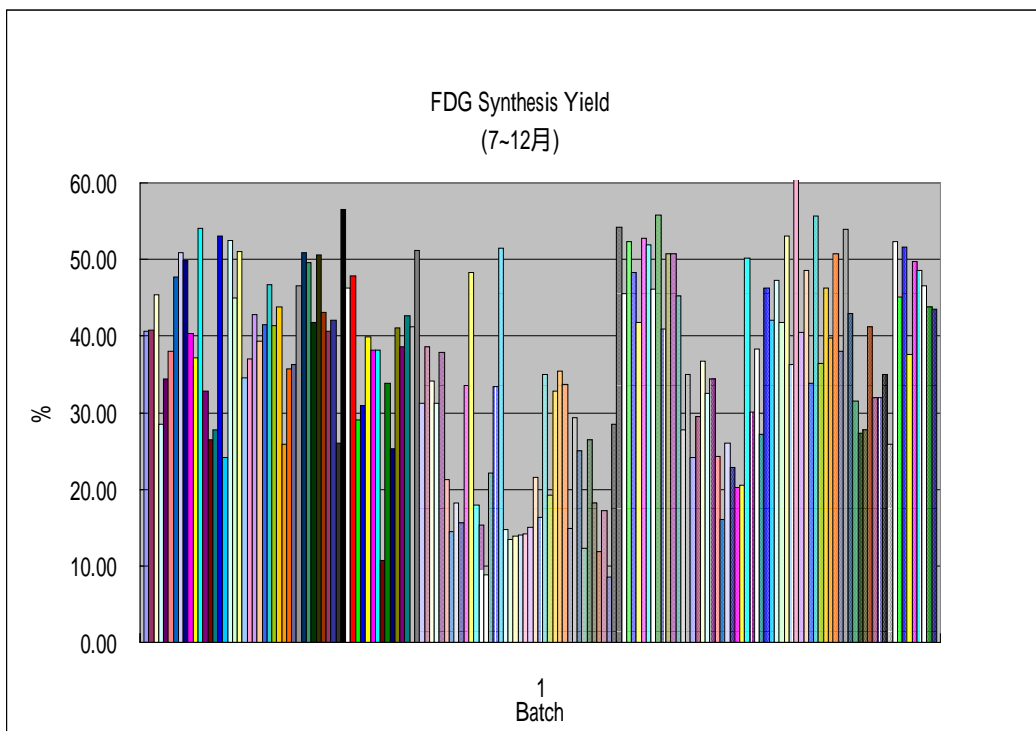
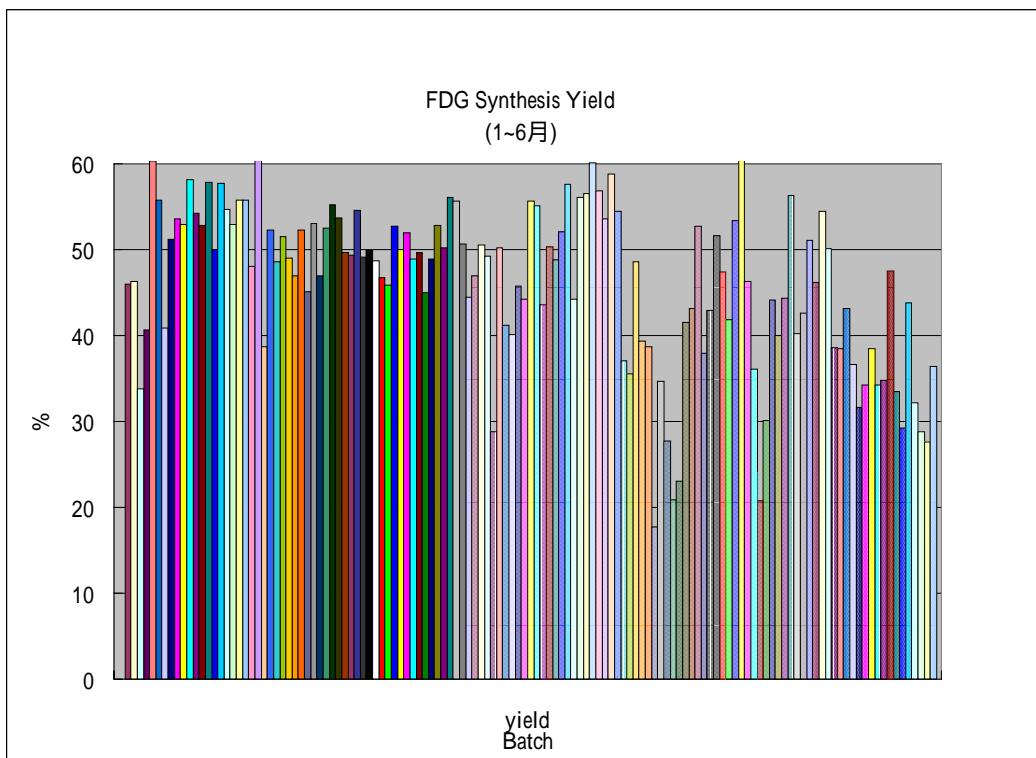
PET 反應核種取代常數(Substitute Constants)

取代基		ρ (Hammett constant)	MR (Molar Refractivity)
H	0.00	0.00	0.1
CH ₃	0.56	-0.17	0.57
F	0.14	0.06	0.1
I	1.12	0.18	1.39
Br	0.86	0.23	0.89
CH ₂ CH ₂ F	0.85	-0.15	0.93
CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	1.59	-	1.48

分析本計畫 93 年氟-18 氟離子合成氟-18FDG 數據，統計至 11 月 18 日為止，共執行了 293 次合成，迴旋加速器照射生成的氟-18 活度，再進行新研發的靶體的測試過程中，最高達 2500 毫居里，但主要的活度生成曲線範圍則是在 1000~1500 毫居里間，會有如此大範圍的變動主要是因為靶體材質的改變以致於照射劑量的變化已因應供給之需，批次活度的變化曲線如下圖：

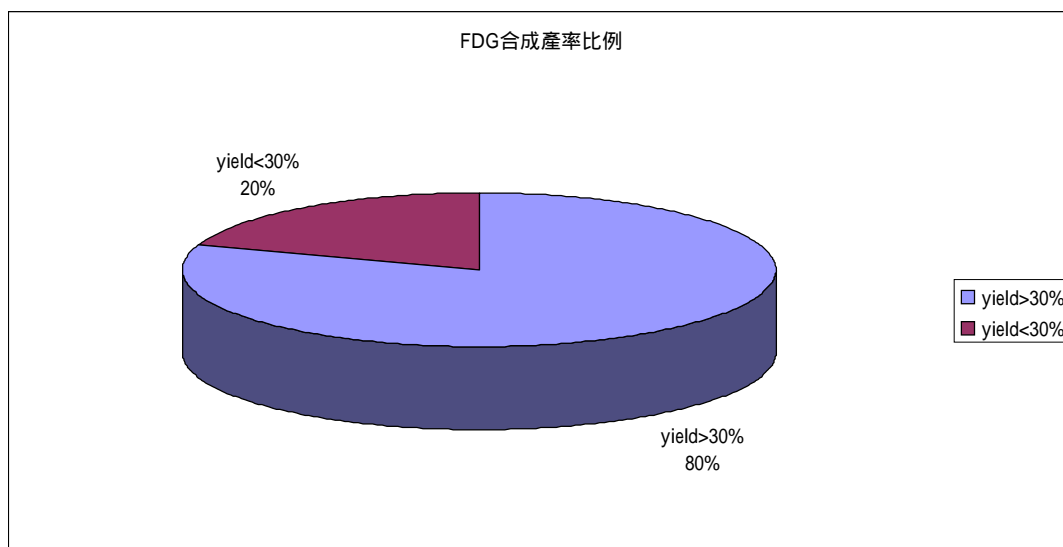


未經過校正(Not Decay Corrected, NDC)的氟-18FDG 合成的產率則有 10%~60%的變動，因為氟-18 氟化反應屬於變數非常多的反應系統，為逐步了解各變數的影響，我們認為氟-18FDG 合成的產率介於 30%~60%間屬於正常狀態，因此獲得了產率變動曲線如下圖。



上半年合成產率與下半年有大幅度之變化主要原因有三：a. 加速器射束線部份損壞，以致無法備源測試。b. 新靶體的研發與上線測試，增加了氟-18 氟化合成之不確定度。c. 大幅度使用再生回收之氧-18 水，使合成的氟-18 氟離子的原料成分變得更為複雜。

在 293 批次的合成數據中，產率低於 30% 的次數共佔 58 批次，約為總合成比例之 20%，正常的比例則約 80%。



接著將這 58 批次低產率的氟-18FDG 原因，進行初步歸類，可將原因分成幾類，分別定義如下：

BSP : Box System Problem

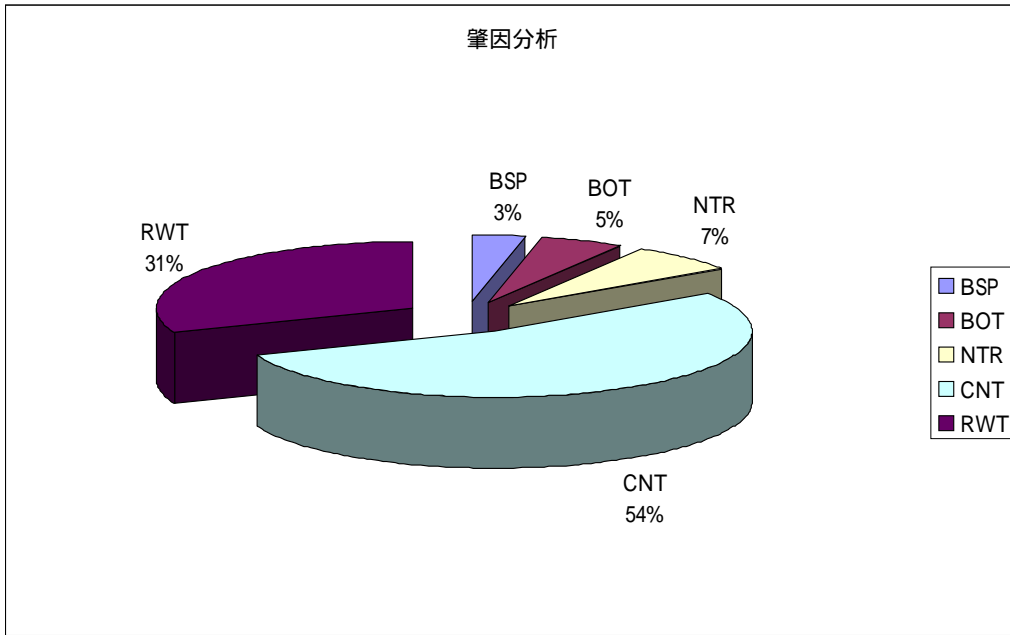
BOT : Box or Target System Problem

RWT : Recovery or Regenerated O-18 Water Testing

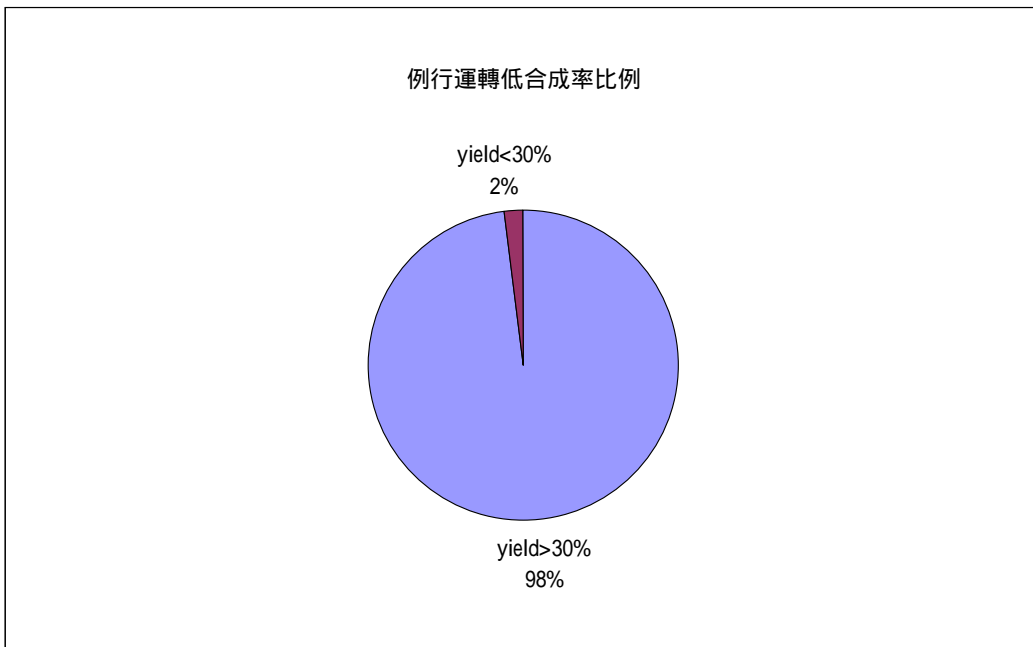
NTR : New Target with Recovery O-18 Water Testing

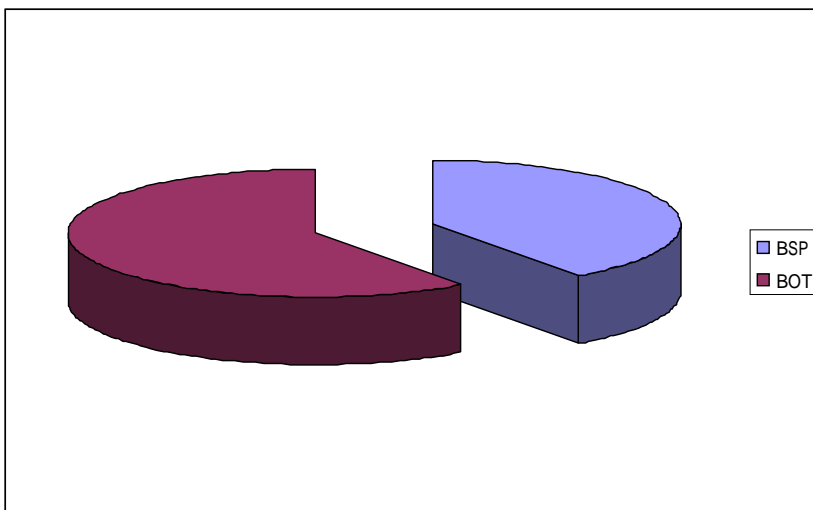
CNT : Cyclotron Damaged with New Target Recovery Water Testing

其中研判屬於合成系統(BSP)的次數為 2 次，疑似合成系統或靶系統的次數(BOT)為 3 次，因使用回收水所造成的次數為 18 次，因為新靶體測試同時使用回收水(NTR)所造成的次數為 4 次，因加速器射束線受損同時使用回收水(CNT)所造成的次數為 31 次，總共 58 次低合成產率的情形發生。肇因分析圖如下：

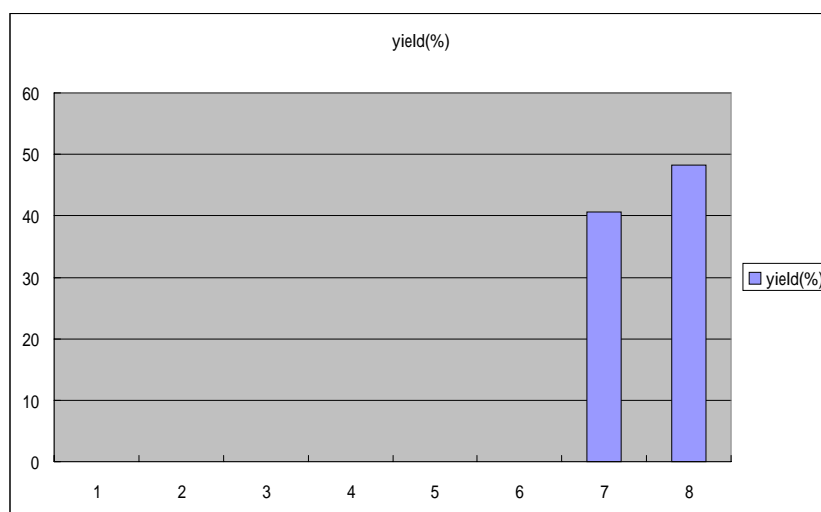
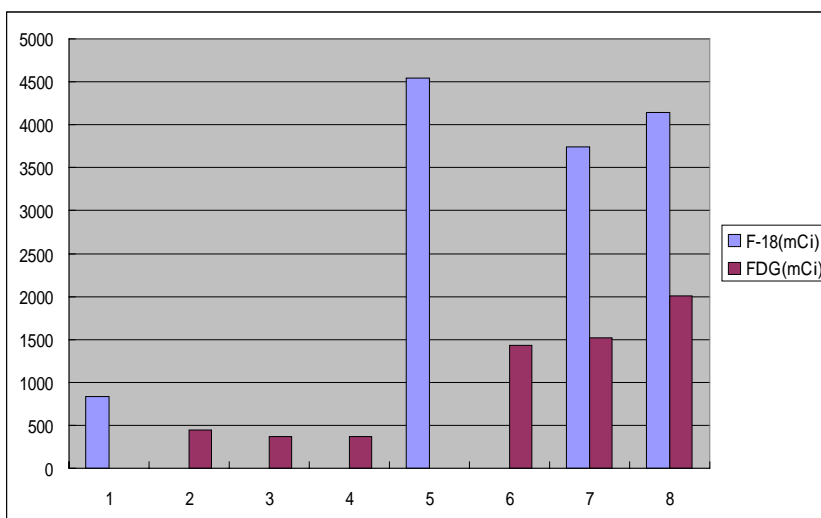


在這 5 種低產率的原因中，RWT、NTR 與 CNT 均為因研發新靶技術與再生水技術或因加速器射束線故障所造成，屬於非例行性運轉所造成的變數，我們認為應將其扣除，因此，屬於合成系統 BSP 或合成與靶系統模糊地帶 BOT 之次數為 5 次，約佔 235 次正常產率之 2%。



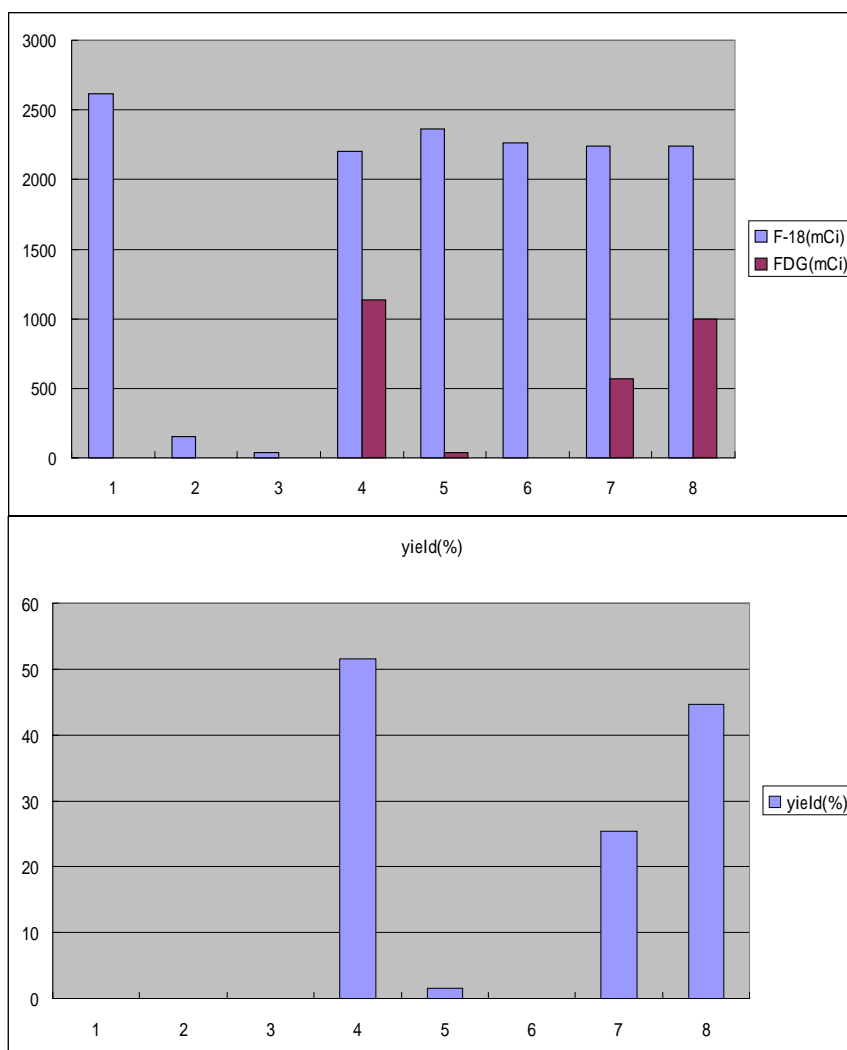


國內三軍總醫院於2003年2月試運轉IBA加速器生產之氟-18產量與氟-18FDG之產量與產率分佈圖如下圖：

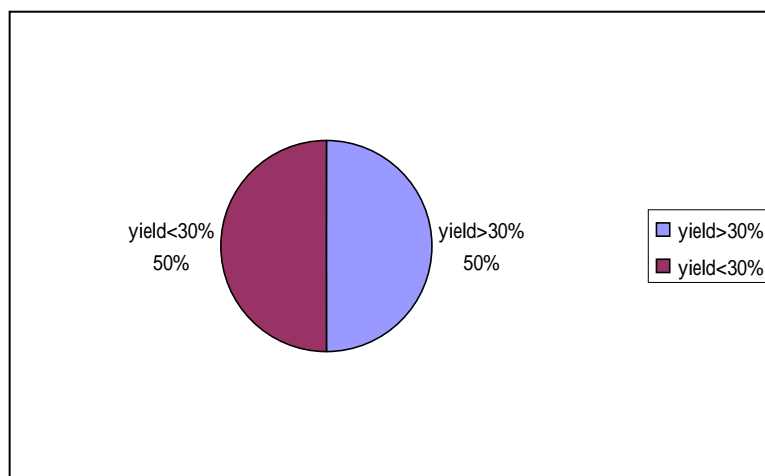


兩次的合成結果均呈現 40~50%之合成產率，結果不錯。

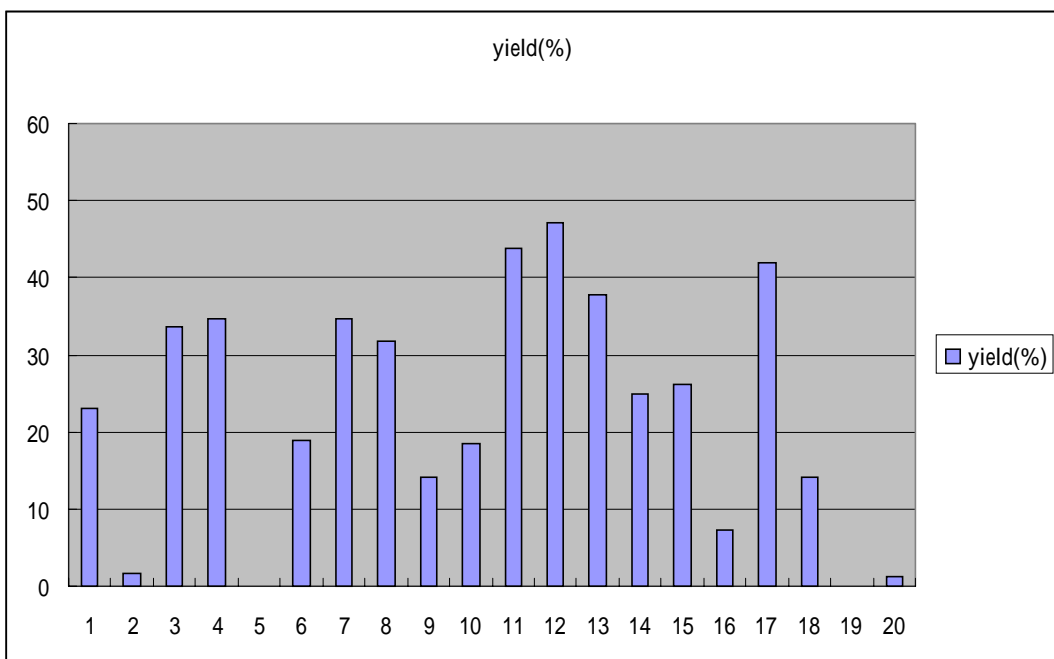
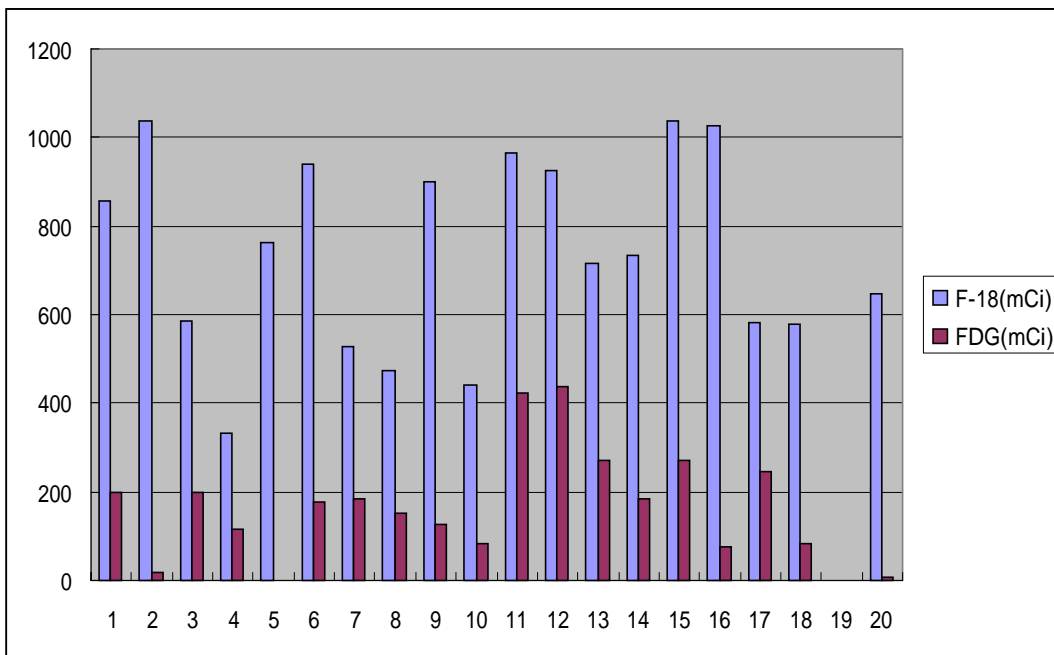
慈濟醫院於 2003 年 4 月試運轉 GE PET trace 之氟-18 產量與
 氟-18FDG 之產量與產率分佈圖如下圖：



在四次的試運轉過程中，發生產率低於 30% 的情形為 2 次。



新光醫院於 2001 年下半年運轉的情形則共發生了 20 次異常，這 20 次的異常中，則共造成 12 次低產率的情形。



3.心得總結

- 3.1 由 UCSF 之臨床經驗得知即便是使用已商品化之氟-18FDG，CTI 之氟-18 氟離子靶技術與 CTI、GE 之氟-18FDG 合成盒技術，要穩定供應氟-18FDG 也並不容易。由實地參與 Stanford 醫學中心之氟-18FLT 合成過程，了解合成盒並非完全決定氟-18FDG 產率之唯一因素，氟-18 氟離子之品質更是直接影響合成效果之重要因素，因 9/16 當日 PETNET 之氟-18FDG 臨時無法供應，但是氟-18 氟離子卻可正常供應，然而氟-18FLT 合成率為 0，研判氟-18FLT 合成盒正常，應該是氟-18 品質不佳，使其氟-18FDG 無法順利合成出來，但是仍可供應氟-18 氟離子，但是卻未必可應用於氟-18FLT 合成。
- 3.2 由 WUSTL 之合成經驗可知，合成盒的穩定性雖然決定了 18FDG 產品的成敗與產率，但是若合成盒未發生任何機械故障或材料元件老化，其主要原料氟-18 氟離子更直接影響了 18FDG 的產率，以其使用商品化之 CTI 氟-18 液體靶銀靶技術，仍不時觀察合成率的變化，並且不計輻射劑量之高，頻繁的清洗與更換管線之精神，非常值得借鏡，但是偶而也會發生異常。本所自行研發之氟-18 液體靶技術，嘗試不同設計與材料，為的就是要獲得高品質、高活度之氟-18 氟離子，雖然會有不穩定的異常狀況出現，但也能由此建立更佳的製造技術，而不需仰賴國外產品，並作為新的放射性同位素研發之技術基礎。
- 3.3 氟-18FLT 合成之合成產率不佳時，若排除合成系統之問題，則氟-18 氟離子之品質亦為影響氟化產率之重要關鍵，氟-18 氟離子之品質與原料氧-18 水與氟-18 靶技術有關，若排除此二種因素，殘留在反應槽內高量的氟-18FLT 是否為成品，亦或為純化管柱之吸附能力過強，以致成品停留在純化管柱中，值得探討。
- 3.4 mIBG 標誌之碘-123、碘-131 因標幟所用之同位素來源與製程不同，以致有很大的產率變化，在碘-131 標誌反應中需要加入適量的銅離子參與反應以獲得高效率之標誌反應，碘-124 之製造方法又與碘-123 碘-131 不甚相同，活度濃度有非常大的差異相信在對於碘-124 標誌之方法開發上可作高標誌效率

之參考基礎。

- 3.5 碘-124 之製程若使用銅金屬靶材混合物可將照射劑量提高，至少可達 20 μ Ah 劑量，遠較三氧化二鋁結晶靶能承受更高之劑量，化學分離若只接收氣體(目前本計畫之作法)，可獲得高純度之碘同位素，若再用洗液將殘留在分離系統中之成品洗出，獲得較多之成品，但是核種純度較差，且分離系統中之石英管宜每次更換，否則將會有至少 50%的損耗發生。
- 3.6 釷-86 為目前頗具發展潛力之正子同位素，目前靶技術尚未發展成熟，照射後同位素成品之分離方式以電解電沉積的技術來進行分離，配方亦不斷在改進中，現在已發展完成之技術可做為本計畫發展釷-86 正子同位素之技術參考。
- 3.7 醫學中心(UCSF, UCLA, WUSTL 等)之 radiology 部門出 idea 設計，GE(或其它公司)進行軟硬體製作，如 3t-MRI、fMRI、PET-CT 等，使新的技術與設備得以逐步建立，目前本計畫之發展重點為加速器技術、靶技術與正子製程技術，若能有此類大公司之技術部門支援，相信能更快速建立技術。

(四)建議

1. 加強氟-18 正子同位素製造製程之操作人員國外技術培訓，以強化本所自製之氟-18 氟離子同位素之製造技術。
2. 強化本所正子放射性同位素研製設施，以高產量、高穩定性為目標，降低正子造影原料與藥物之製造成本與價格。
3. 與國內大學化學或醫學系合作投入博士班研究生或博士後研究人員以協助開發新而有基礎研究與臨床應用價值之正子化合物為研究題目。

參考文獻

1. Hamacher K, Coenen HH, Stöcklin G. Efficient stereospecific synthesis of no-carrier-added 2-(F-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose using aminopolyether supported nucleophilic substitution. J. Nucl. Med, 2004,27: 235-238..
2. SH Ng, TC Chang, SC Chan, SF Ko, HM Wang, CT Liao, YC Chang, WJ Lin, YK Fu, TC Yen. Clinical Usefulness of 18F-FDG

- PET in Nasopharyngeal Carcinoma Patients with Questionable MRI Findings for Recurrence. *J Nucl Med.* 2004,45:1669-1676.
3. TC Yen, LC See, TC Chang, KG Huang, KK Ng, SG. Tang, YC Chang, S Hsueh, CS Tsai, JH Hong, CT Lin, A Chao, SY Ma, WJ Lin, YK Fu, CC Fan, CH Lai. Defining the Priority of Using 18F-FDG PET for Recurrent Cervical Cancer. *J Nucl Med.* 2004,45:1632-1639.
 4. Machulla H. J., Blocher A., Kuntzsch M., Grierson J. R., "Simplified labeling approach for synthesizing 3'-deoxy-3'-[¹⁸F]fluorothymidine ([¹⁸F]FLT)," *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, 24, 843-846 (2000) .
 5. B. Neumaier, A.T.J. Vogg, U. Seitz, M. Schmid, A.C. Buck, "[18F]3'-Fluorothymidine, a Much Promising New Oncological PET Tracer: From Precursor Synthesis to PET Images Affiliation," Regional workshop, Smolenice, Slovakia , November 25-27, 2001.
 6. H.-J. Machulla, A. Blocher, M. Kuntzsch, "Simplified Labeling Approach for Synthesizing 3'-Deoxy-3'-[18F]Fluorothymidine ([18F]FLT)," *J. Radioanalytical and Nuclear Chemistry.*, 243(3), 843-846 (2000).
 7. Grierson JR, Shields AF, Eary JF; Development of a radiosynthesis for 3'-[F-18]fluoro-3'-deoxynucleosides. *J. Labelled Comp. Radiopharm.* 1997; 40:60-62.
 8. Grierson JR, Shields AF; Optimizing labeling substrate structure for 3'-deoxy-3'-[F-18]Fluorothymidine: *J. Nucl. Med.* 1999; 40:83P.
 9. Grierson JR, Shields AF; An improved radiosynthesis of [F-18]FLT. *J. Labelled Comp. Radiopharm.* 1999; 42(Suppl.1):S525-S526.
 10. Shields AF, Grierson JR, Dohmen BM et al.; Imaging proliferation in vivo with [F-18]FLT and positron emission tomography. *Nature Medicine* 1998; 4:1334-1336.
 11. Siegmund H, Pfeleiderer W, The synthesis of phospholipid conjugates of antivirally active nucleosides by the improved

phosphoramidite methodology. *Helv. Chim. Acta* 1996; 79:426-438.

12. YI Sheline, MA Mintun, et al. Decreased Hippocampal 5-HT_{2A} Receptor Binding in Older Depressed Patients Using [¹⁸F]Altanserin Positron Emission Tomography. *Neuropsychopharmacology*. 2004.1-7