

出國報告（出國類別：研究、實習）

參訪瑞典 **Karolinska** 研究所 —  
進行核醫藥物代謝產物鑑定方法、技術及其  
於藥物濫用上的應用研究

服務機關：行政院原子能委員會核能研究所

姓名職稱：劉公典/副研究員

派赴國家：瑞典

出國期間：97年9月21 - 10月16日

報告日期：96年11月14日

## 摘要

在新藥(NCEs)研發過程，研究藥物在人體中可能產生之代謝產物(metabolites)、P450 作用、代謝路徑(metabolic pathway)或藥物與藥物作用(drug-drug interaction)，是最關鍵及困難的工作項目之一。研究藥物代謝，必須整合穩定與放射性同位素藥物合成(純度、結構)、HPLC 與質譜分析(結構、分離、多重反應監測、基質效應)、動物與人體臨床前及臨床實驗(給藥、取樣、生物樣品前處理、樣品保存、運送)、微量標準品研製(COA)、生化分析確效等不同技術。

研究代謝產物有不同的類別與基本策略，而藥物代謝則有二個不同步驟：(1)一階代謝(phase I metabolism)：外來化學物質產生氧化還原與水解等放熱反應，生成羥基、胺基、羧基、硫醇基等一級代謝產物。(2)二階代謝(phase II metabolism)：化學物質與內部物質經由轉移酶產生共軛等吸熱反應，生成二級代謝產物，如葡萄糖醛酸共軛反應、葡萄糖共軛反應、丙二醯葡萄糖苷共軛反應、乙醯葡萄糖胺共軛反應、硫酸共軛反應、乙醯基共軛反應等。

日前，我國衛生署對核能研究所進行血清素轉運體 SPECT 造影劑「I-123-ADAM」(血清素系統功能與不同的精神病學與神經病學疾病，如憂鬱症、強迫症、精神分裂、焦慮、自閉症神經退化性疾病，如巴金森氏症與阿茲海默氏症、藥物成癮與飲食疾病如貪食症有關)查驗登記之申請，即要求核能研究所必須提供 I-123-ADAM 的「藥物代謝」資料。因此，發展「臨床前與臨床藥物代謝」研究技術，對核能研究所而言，已經是十分急迫且刻不容緩的需求。

由於核能研究所目前是國內唯一具備放射性「質譜儀鑑定與分析」之「藥物臨床前與臨床代謝鑑定」實驗室。因此建立「藥物代謝」分析技術，不但能解決核能研究所本身研究藥物的需求，未來在國內藥物研究上，也能提供獨特與無法取代的技術平台。

瑞典 Karolinska 研究所 Christer Halldin 教授為國際知名核醫藥物學者，曾經多次來台訪問、演講與指導研究工作，與核能研究所具有良好、深厚的關係。

今年年初(2008年2月), Halldin 教授應邀來所演講, 曾經參觀本室(核醫藥物鑑定分析實驗室)並且與本室研究人員進行座談, 對本室進行 ADAM 代謝產物研究表示極大興趣, 希望了解本室的研究內容。此外, 本室今年與 Halldin 教授聯絡時, Halldin 教授亦表示 Karolinska 研究所採購 LC-MS/MS 已經裝機, 歡迎本室派人前往 Karolinska 研究所, 進行相關代謝產物研究。由於 Halldin 教授實驗室保存許多人腦樣品, 是全球研究核醫藥物, 特別是正子(碳-11)核醫藥物最獨特之實驗室。

同時, 本室最近在撰寫核醫藥物論文時, 發現 ADAM 在人類大腦、肝臟及血液中之代謝路徑及動力學差異甚大, 而且與男女性別有關, 值得作進一步的研究。因此, 本計畫乃規劃前往 Karolinska 研究所, 與 Christer Halldin 教授共同進行 ADAM 及 MADAM 的代謝產物研究。主要預期工作目標如圖五所示, 特別是在臨床前與臨床藥物研發所需之生化分析(1)給藥、(2)生物樣品採集、(3)生物樣品前處理、(4)生物樣品保存等四個部分。

# 目 次

## 摘 要

(頁碼)

一、目 的 . . . . .	1
二、過 程 . . . . .	7
三、心 得 . . . . .	13
四、建 議 事 項 . . . . .	32
五、附 錄 . . . . .	33