

出國報告（出國類別：其他）

## 參加世界同位素會議與國際同位素研討會報告

服務機關：核能研究所

姓名職稱：陳振宗

派赴國家：美國

出國期間：98年6月12日~98年6月21日

報告日期：98年7月20日



## 摘要

本次參加第 2 屆世界同位素會議(World Council on Isotope, WCI)與第 10 屆國際同位素研討會(International Symposium on International Isotope Society, ISIIS)之目的在於尋求加入國際性的同位素組織與在國際上進行放射性同位素方法與技術之交流，達到擴大放射性同位素之醫學應用的目的。該兩項會議本年度同時在美國芝加哥舉行，兩個會議中有數個議程為共同合辦，並期望在透過此次的會議的舉辦，達到交流同位素之最新學理發現與技術突破並擴大其應用之目的。第 2 屆世界同位素會議的主題在於討論內部章程之修正案並選舉副總裁，同時希望達到強化該組織能見度的目的，並成立世界核子大學(World Nuclear University, WNU)，提供同位素專業的領導人訓練課程。第 10 屆國際同位素研討會則將研討重點分成 19 個議程在討論，從穩定同位素碳-13 到短半衰期再到極長半衰期的放射性同位素的元素、同位素化學、放射藥物化學之製程方法之開發與應用均為討論之範圍，內容除了囊括核醫藥物中最常見的正子造影、單光子造影與治療用核醫藥物以外，更包含了在加速新藥 IND 開發研製之利器氙和碳-14 標誌技術之研討，除此以外也做為碳-13 化學標準品開發之技術交流平台。在 5 天的議程中，討論到目前全世界核子反應爐相繼停爐之問題的因應做法、多種治療用放射性同位素的製程開發、許多新穎的放射化合物的合成方法以及新一代的放射氟化微反應器在美國國家衛生研究院的最新發展與應用現況與下一代正子造影藥物氟-18FLT 的國際上技術發展情形，這些重要資訊都可以做為計畫後續發展之參考。在計畫中重點發展項目之一的氟-18FLT 的國際上發展，已經做到利用固相萃取方式純化放射氟化反應與去保護作用後的新製程開發，成品的品質與利用高效率液相層析分離的製程相近，足可做為計畫後續發展的參考；放射氟化微反應器的部分，已達到可以操作數百毫居里之等級，氟化產率也再度向上提升；在核子反應器紛紛停爐造成鉬-99/鎝-99m 發生器供應短缺上，會議中所提出之利用中子產生器照射鎝或鈳靶生成鉬-99 的方法，可以供做參考，然而全球之發展趨勢是利用迴旋加速器產製之放射性同位素與其所合成之核醫藥物來逐漸取代鎝-99m 相關核醫藥物，特別是以氟-18 氟化鈉取代鎝-99m-MDP 的趨勢，已經成為國際上多國政府主導的措施之一。

# 目 次

## 摘 要

(頁碼)

一、目 的 . . . . .	3
二、過 程 . . . . .	5
三、心 得 . . . . .	6
四、建 議 事 項 . . . . .	29
五、附 錄 . . . . .	34

# 一、目的

本次奉派前往美國芝加哥參加第二屆世界同位素會議(WCI)與第十屆國際同位素研討會(IIS)，主要目的是在參與世界同位素組織相關之活動與表達參與國際上同位素應用相關之組織之意願，並在國際同位素研討會中發表論文，達到宣揚我國同位素發展方向與展示相關研究成果，並期待促進國際上之合作關係與進行技術之交流。

本次行程共在國際同位素研討會上發表了壁報論文 8 篇，這 8 篇論文以本所之發表 6 篇為主，另外國立陽明大學與台北科大各與本所合作發表 1 篇，以上發表之論文摘要如附件一。本所發表之論文涵蓋氟-18FDDNP、氟-18FMZ、銦標誌糖質化合物與 Ge-68/Ga-68 發生器之研發等，如附件 1，陽明大學所發表的內容則是玻尿酸之放射性碘標誌與生體分佈等研究工作。希望達到與國際上同位素研究機構交流我國放射性同位素技術平台、應用方向與研究策略之目的。此外，世界同位素會議則屬於委員會性質，並不接受論文發表，但在會議中則充分的和與會的各國代表交換了同位素技術發展的新方向與與會成員國之發展現況。

參加第二屆世界同位素會議開會的另外一個目的是希望能促進同位素技術合作，該組織是國際同位素聯盟(International Conference on Isotope, ICI)中的國際監督和指導委員會(International Monitoring and Steering Committee)的後繼組織，成立的目的是在確認每三年一次的國際同位素聯盟會議的持續性，並週期性的監督國際同位素聯盟會議的進展與指導國際同位素聯盟會議的發展使其能維持在正確的軌道上。因此，參加此會議能有助於促進計畫與國際同位素技術合作之關係，達到與世界同位素技術發展同步之目的。

與世界同位素會議同時舉行的是國際同位素研討會，此研討會開會的目的與世界同

位素會議(WCI)不盡相同，世界同位素會議(WCI)的會議內容比較偏向策略面的國際交流，國際同位素研討會(ISIIS)則是偏重於同位素應用於同位素標誌化合物的方法與技術開發上，目的在於交流最新的同位素標誌技術。陳員在參與世界同位素會議的時候在了解國際上同位素發展之策略的同時亦參加此項研討會，以期將最新之同位素化學標誌學理、方法與技術引進到國內，並在此三年一度難得的舉辦的國際研討會的會場，展現出國內同位素與同位素應用於標誌化合物的最新發展成果與方向，達到宣傳與交流國內外同位素應用研究活動之目的。

## 二、過程

本次奉派前往美國芝加哥參加第二屆世界同位素會議與第 10 屆國際同位素研討會起因於上級長官收到世界同位素研討會的與會通知，便指派同位素組副研究員陳振宗前往參加該會議。經陳員與該會執行秘書 Dr. Cho 聯繫，Dr. Cho 回應該會同意陳員以‘觀察員’之身分參加，象徵此次會議是繼我國以‘觀察員’的身分參加世界衛生組織之後，另一個首度以觀察員的身分參加的國際性組織。

在與世界同位素會議參與接觸的過程中，另一個由國際原子能總署贊助的組織，也是 Journal of Labeled Compound and Radiopharmaceuticals 所屬的學會，也同時在芝加哥舉行會議，即第十屆國際同位素研討會(International Symposium of International Isotope Society, ISIIS)，該會議是三年召開一次。而經過與世界同位素會議秘書 Dr. Cho 確認兩會有一共通之議程，因此，奉核可同時參加兩項會議。本次的行程如下表：

日期	行程		備註
	上午	下午	
6/12-6/13	台北-美國芝加哥		
6/14	ISIIS 會議會前會		
6/15-6/16	ISIIS 會議		
6/17	ISIIS 會議	ISIIS 會議 WCI 會議	
6/18	ISIIS 會議		WCI 之主要成員 在此時參與 IIS 會議進行演講
6/19-21	美國芝加哥-台北		

### 三、心得

本次出國開會因同時參加世界同位素會議與國際同位素研討會故將與會心得分兩階段報告：

#### (一)第二屆世界同位素大會：

世界同位素會議組織是於 2008 年 9 月成立，官方網站是 <http://www.wci-ici.org>，成立大會的進行情形如圖 1。主要成員是美洲核子協會的拉丁美洲分會、比利時的 IBA、韓國放射性同位素協會、俄國的 techsnabexport、南非的核能公司等；獨立的會員則有來自比利時、法國、加拿大、日本、韓國等國家之主要同位素製成與研究之代表，這些代表均是各國主要放射性同位素研究中心之代表，特別值得一提的是其中日本的代表 Dr. Tatsuo Ido，Dr. Ido 是第一個合成出二十世紀「世紀分子」氟-18FDG 的科學家，目前在日本擔任教授，並在教學與研究外，也將工作重心放在參與國際上的同位素組織協約的活動上，在會議進行過程中，職也在空檔期間與幾位著名之學者與專家合影，如圖 2。世界同位素協會在其組織上主要原則上限制了秘書長的職位需要在韓國放射性同位素協會之下，因此，是由韓國在主導。組織成立的宗旨則是：

- 1.推廣同位素技術的安全性並在適當的環境下宣揚同位素技術在促進全球人類福祉上的重要性。
- 2.推動各會員間之同位素應用技術於和平用途之技術的相互分享。
- 3.與其它區域性和國際性的組織積極的合作，以分享放射性同位素的和平用途技術。
- 4.在特定的區域與國際間的公開場合上成為國際上與非政府組織(NGO)中的強力



發言組織。

- 5.發展適當的策略和程序以應用在需要被執行或帶領的活動。
- 6.支持每三年一度主要由協會成員所舉行的國際同位素會議。
- 7.藉由特定的工作會議與工作組來推展多種主題的研究並且發行一些重要的訊息給相關的會員，再將這些新的發現與議題以 WCI 的名義來發行，再將研究的結果與發現予以推廣和實行。
- 8.由會員之間獲得共識來鑑別與同位素相關的發展議題方向，這些發展議題是要能引起會員之間特別的興趣，並且與各會員有相關而且有興趣發展的再加以進行。

世界同位素協會成立的宗旨共有八項條文，這些條文中每一項均可以作為我國同位素相關應用研究發展的參考藍圖，國家的研究發展經費有限，我們應該要將之應用在刀口上發展，以創新的思維，將之應用在產業價值鏈上，朝向重新繪製同位素應用鏈的價值曲線的藍海策略方向發展。

由於國內的放射性同位素之製程技術主要是由國外引進，參考世界同位素協會之發展目標，可以作為國內放射性同位素技術發展之參考。國內外放射性同位素之製程技術之發展，可以大致分類為兩個方面，一方面是核子反應器生成的放射性同位素，另一個方面則是加速器所產製之放射性同位素。由核子反應器所生成的放射性同位素，由於本所核子反應器處於停爐狀態，國內核子反應所產製的放射性同位素以清華大學的為主；而由加速器所產製之放射性同位素則以本所所具備的迴旋加速器的能量最高、射束線最為具擴充性、靶技術最為多元與放射性同位素製程技術之建立最為完善而居於國內之領導地位。

因此，參加本次世界同位素會議可以參考國外同位素之發展策略，作為國內後續發展之借鏡，不論是在同位素技術製程之發展與應用方向可以有直接之助益，而且在與國際間的組織的交流上也能作為技術、經驗與策略交換的平台，更可以成為政府組織與非政府組織之溝通平台，並主導國內同位素發展之議題與方向，期望將有發展潛力之同位素相關議題能藉此獲得國內學術界、研究單位與產業組織之廣泛興趣，朝向擴大應用效益來發展。本次會議在議程中選舉了副總裁，選舉的結果是由總裁提名的 Prof. Myung-Chul Lee 當選，Prof. Lee 現為韓國國立首爾醫藥大學教授，會後，職並與 Prof. Lee 在第二屆國際同位素研討會由他所演講的議程後，與其合影，並交換韓國和我國在放射性同位素應用於正子造影上的現況與心得。會議的開始，總裁也邀請我對本所相關同位素的研究工作進行介紹，經過我介紹完所內與同位素相關的一些研發活動後，隨即表達本所參與該組織之意願，總裁並且表示歡迎之意，會後與秘書 Dr.Cho 討論入會相關細節，Dr. Cho 說明須以本所之名義入會，入會費與機關之人數有關，約需每年 1,000 美元之會費，供本所入會參考。

## (二) 國際同位素研討會

由於第二屆世界同位素會議的議程只有半天，而第 10 屆國際同位素研討會則有五天的議程，且兩者之時間與地點重疊，因此，以第 10 屆同位素研討會來介紹整個研討會之議程會更為完整。在放射性同位素的主要應用領域上，這三年一度的國際同位素研討會是放射化學界的大事。國際同位素研討會是由國際同位素協會 (International Isotope Society) 所舉辦，該協會所發行之期刊 Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals，是同位素化學界頂尖的 SCI 期刊。本研討會同樣也是在美國芝加哥的希爾頓飯店舉行，由於同時間正是

研討會的旺季，在行程中，飛機抵達芝加哥後轉地鐵的地鐵站內也巧遇了兩位來自台北捷運公司的處長，他們同時也是前往希爾頓飯店同時舉行的世界運輸大會，因此也得知芝加哥的地鐵站，有百年以上的歷史，和台北、高雄的捷運動線設計，相當不一樣，有新站舊站的結合設計。除此以外，美國核子醫學年會(SNM)也是此時在加拿大多倫多舉行，而且在研討會進行的過程中，也同時碰見了多位先參加美國核子醫學會後，再趕過來參加此研討會的學者專家，這是因為美國核子醫學會是每年舉辦一次，而國際同位素研討會則是三年舉辦一次，情況較為特殊。

新的放射性化合物的研究與新方法的開發是本學會主要的應用發展方向。本次研討會共分成 19 個議程舉行，其中與本計畫發展相關之議程是第四個議程，主題是“應用同位素於有機和生物有機體反應的機構”；第七個議程，主題是“應用同位素在藥物的研究和發展”；第八個議程”同位素標誌化合物分析的進展；第 14 個議程”同位素的製造”；第 16 個議程”同位素在藥理學的應用”和第 18 的議程”PET 和 SPECT 造影在生體內影像和生物標記物之研究”等。在壁報論文的發表上，本所共發表了 8 篇論文，在亞洲的國家中，台灣居領先的地位，緊跟在後的是韓國，韓國發表了 7 篇壁報論文，中國大陸則發表 2 篇壁報論文，其餘的論文，均為歐美的國家所發表。這 18 項議程分別如下，時間點之分配則如表一。

Session 01

Synthesis of Compounds Labelled with Long-Lived Isotopes

Session 02

Handling of Isotopes: Safety, Political and Social Dimensions

Session 03

Whole Body Autoradiography - Drug Discovery and Development

Session 04

Applications of Isotopes in Organic and Bioorganic Reaction Mechanisms

Session 05

Whole Body Autoradiography – New Methods and Applications

Session 06

Whole Body Autoradiography – Instrumentation and Regulatory

Session 07

Application of Isotopes in Pharmaceutical Research and Development

Session 08

Advances in the Analysis of Isotopically Labelled Compounds

Session 09

Whole Body Autoradiography – New Methods and Validation

Session 10

Biochemical Methods for Preparing Isotopically Labelled Compounds

Session 11

Application of Isotopes in Agriculture, Nutrition and Environmental Res.

Session 12

Whole Body Autoradiography 5 – Drug Discovery and Development

Session 13

Whole Body Autoradiography 6 – Roundtable Discussion

Session 14

Production of Isotopes

Session 15

The Role of Isotopes in the Pharmacokinetics and Drug Metabolism

Session 16

Applications of Isotopes in Pharmacology, Clinical and Medical Research

Session 17

Synthesis of Compounds Labelled with Long-Lived Isotopes

Session 18

PET and SPECT for In Vivo Imaging and Biomarker Studies

研討會中原定安排了三場大會演講 (plenary lecture) 和三場贊助演講 (sponsored lecture)，但由於參與情形相當踴躍，在最後的議程中，增加了多場贊助性的演講。在這些贊助的演講中，也包含了兩場由國際原子能總署所贊助的項目，其中一場是由羅馬尼亞的物理和核子工程研究所所進行的研究，研究的內容是在鹽礦中極低量放射性背景的量測；另外一場則是在波蘭華沙大學所進行的研究，內容則是有關生體所需的氨類生物物質的氘和氚的酵素合成方法。三場大會演講則囊括了同位素標誌新方法、同位素標誌化合物在藥物代謝和藥物動力學研究的遠景、PET 和 PET/CT 的發展趨勢和未來發展。

在這三年一度的盛會中，研討會的一開始便是在紀念在放射標誌化學技術的開發上，具有卓越貢獻的瓊斯(John R. Jones)教授，如圖 3，開場的前兩場的演講即是由與瓊斯教授合作長達 25 年的英國薩里大學(University of Surrey)的 Prof. William J. S. Lockley 和瓊斯教授的學生也是資深的華裔同位素化學家唐博士來介紹其對同位素化學界之貢獻。瓊斯教授的訃聞在兩年前就已經發表在國際同位素協會所發行的期刊上，職雖不認識他，但也曾在兩年前訃聞於 JLCR 期刊中發佈時下載閱讀，讀後有感並於深夜撰寫短文發表於所內電子知識管理系統(eKM)紀念他，因此，能在參與本次研討會時，再次與其碰面，並正式得知瓊斯教授的生平事蹟，感受到無比的熟

悉與親近，也十分感謝組長與沈副所長的支持，職才能有機會把想像與實際連結。

瓊斯教授致力於氫同位素化學的研究發展工作長達 25 年，開發了多種氫同位素標誌之化學方法與技術，從乙烯氫同位素在異相觸媒的同位素交換反應到含碳同位素酸類的同位素效應研究；從一個不飽合碳碳鍵上的簡單氫化反應到許多高選擇性的官能基上的高度選擇性與靶向性的氫化反應。瓊斯教授對於新藥開發的貢獻，十分重大，無數的專利新藥的開發速率因為瓊斯教授的發現，被證明是有效，進而大幅度縮短研發時程，在新藥的發現上，他或許默默無名，但他對於人類的貢獻，已達到遠勝於名號所能賦與的境界，瓊斯教授的猝逝，是同位素化學界的一大損失。

## 1. 同位素的發展

本次研討會對於同位素的全球最新發展有一整個議程在討論，參與報告與討論的許多成員是世界同位素協會的主要組成會員，如來自比利時國家放射性元素研究中心的 Dr. Bonet、美國 Clear Vascular 的 Dr. Stevenson。Dr Stevenson 也是本所氣固體靶系統原來的研發機構加拿大 Triumph 國家實驗室技術轉移的公司 Nordion 的前總工程師。除此以外，美國放射性同位素生產重鎮 Los Alamos、加拿大、中國大陸和韓國等重要之同位素研究中心均有派員參加。

與同位素發展有關的主要主題是 Lu-176、Lu-177、Ac-225 的發展現況與碳-13 大量產製的新製程技術研究。除此以外，由於目前全球應用於製造鉬-99 發生器的核子反應爐逐漸因故障或是老化而停爐，使得鉬-99 同位素之供應相當吃緊，連帶影響鎝-99m 核醫藥物的發展與患者造影的權益。例如今

年 6 月，位於加拿大 Chalk River NRU 的核子反應爐因為重水洩漏停爐，到目前尚未修復，造成全世界銨-99m 嚴重短缺。會議中有提出因應的方案，例如來自比利時的 Dr. Bonet 即表示為因應此種緊急之狀況，該中心所產製銨-99 核反應器，就增了開幾個銨-99 生產線，整體提高產量 50%，以應銨-99 之急需。此外，來自美國的 Dr. Severson 也提出利用中能量之中子照射銨或鈳靶以獲得銨-99 的可行性評估與概念設計，不過他也提出靶技術是最難克服的系統，需要有共同合作之夥伴來完成。

根據 Dr. Bonet 的說明，核子醫學藥物的應用目前在全世界約有 80% 的檢查程序是基於銨-99/銨-99m 來進行，大約每年有兩千八百萬人次的規模，主要是應用在腫瘤、心臟和神經的方面；而碘-131 和釷-90 等治療用的同位素，每年則約有 3 百萬人次的使用量。而 95% 的這些放射性同位素之供應，是由 4 台已經上了年紀的核反應器來提供照射的服務，這四台核反應器分別是位於比利時、荷蘭、加拿大和南非，運轉年紀均超過 40 年。近兩年所造成的供應危機，其肇因主要可蓋分為四，其一是技術上的問題、其二是意外的事件、其三是運送上的限制、其四是運轉許可的議題等，除此以外，政治因素也經常影響到核反應爐的運轉。雖然近年來逐漸出現核能復甦之趨勢，但是研究用之核子反應器在供應例行銨-99 發生器的現況，卻是逐漸吃緊，這也連帶的出現利用迴旋加速器來產製具有替代核子反應器所生成之醫用同位素作用的技術應用發展與政策。

利用迴旋加速器所產製之放射性同位素來取代核子反應器所生成的主要放射性同位素的議題，在今年的美國核子醫學年會也被廣泛的討論到，其中尤其是以迴旋加速器所照射生成的氟-18 離子來取代銨-99m-MDP 的骨骼

造影功效的核醫藥物，更是受到矚目。由於鎝-99m-MDP 佔國內核醫藥物的使用量的 80%，所以國際上的議題也連帶的影響了國內後續的發展。加速器產製之氟-18 離子具有骨骼造影的能力，在美國已經合法上市，然而，後來因為鎝-99m-MDP 的發展，因為其價廉又容易取得，再加上對骨癌造影的效果也不差，所以，就逐漸取代了氟-18 離子的造影。世界上其他的國家則多是直接以鎝-99m-MDP 開始發展，所以對於氟-18 離子的造影，也就沒有做到取得藥品上市許可的程度。近年來，受到核子反應爐紛紛停爐而造成鉬-99/鎝-99m 發生器短缺的影響，在國際上也非常重視這個影響到百姓福祉的狀態，其中最積極的是加拿大政府，該國政府在極短的時間內就通過了氟-18 離子應用於藥品上市的許可證的發出，讓加國人民不必因鉬-99 的短缺，而在醫療保健上的預防與治療的規格與等級受到影響。

迴旋加速器所產製之放射性同位素來取代核反應器之放射性同位素在新藥物開發的研究上與醫學臨床研究上，其中以正子造影的同位素相關的核醫藥物最受矚目，在許多醫學臨床上正子造影用途的同位素與其衍生物的應用研究中，有些已經取得藥物合法上市的許可文件，另外有許多則是正努力朝向獲得藥品上市之許可在進行。這些已經在多年前即取得藥物許可上市之正子造影核醫藥物，或是因為有較價廉且效果並不差的放射性藥物的上市，也或是因為其造影效果並不特別明顯而逐漸較少用到。但近年來，正子造影儀器的技術發展迅速，隨著儀器的進步，形成造影效果較藥物剛開發時的造影效果佳的情形，再加上核子反應所生成之放射性同位素的供應日益緊縮，舊藥新用也就成了新的現象。

Dr. Stevenson 則有鑑於全球核子反應器相繼停爐，提出了利用中子發生



器來照射銨-99 靶生成鉬-99 的概念，其中最佳之中子能量為 15MeV，可產生  $Tc-99(n,p)Mo-99$  之核反應而生成鉬-99，核反應之激態函數如圖四。但是由於銨-99 同位素不易取得，因此，鈳-102 靶經過相近能量的中子照射後所產生之  $Ru-102(n,\alpha)Mo-99$  反應，也可生成鉬-99，唯讀其產量約僅為  $Tc-99(n,p)Mo-99$  產量的 1/2。經過計算，使用幾種不同靶物質來經過中子照射的反應，所能獲得的鉬-99 活度，理論上每週可以達到 100 居里以上，而且即便是用天然的鈳靶來照射，也能獲得 4-20 居里的鉬-99，解決沒有核子反應器來生產鉬-99 的困境，計算結果如表二。

除了迴旋加速器產製的放射性同位素具有取代核子反應器的同位素的趨勢外，美國的 Los Alamos 國家實驗室也不斷的在開發以其 100MeV 的直線加速器所研製之放射性同位素來替代核子反應器所產製之核醫藥物的可行性。美國 Los Alamos 國家實驗室是全世界最古老也是以研發核子武器而聞名的國家實驗室，目前正在進行產製的同位素有 Ge-68、Sr-82、Cd-109m、Si-32、Na-22、Y-88、As-73、As-74 和 Be-7 等。本次會議由其與會代表報導了該中心利用高能的直線加速器研製出高量的鈉-22 和砷-74，鈉-22 和砷-74 兩者均是正子放射的同位素。鈉-22 製程所使用的靶物質是鋁，質子入射的能量 40-100MeV，每批次可產製 55.5GBq(1500mCi)，在生體內，鈉是普遍存在的元素之一，半衰期 2.6 年；砷-74 則是照射在銨靶上，每批次產量 74GBq(2000mCi)，半衰期 18 天，根據 2008 年 Journal of Clinical Cancer Research 的報導，說明其具有扮演研究體內長時間生理現象的潛力。同時，該實驗室研發提供之銥-82，半衰期 25 天，可做成銥-82/銣-82 發生器，生成半衰期 1.25 分鐘的銣-82 正子放射子核種，是最有潛力成為下一代心肌核醫造影的同位素藥物。

## 2. 微反應器(Microreactor)之於氟-18 化學應用

微反應器的最新發展是在研討會一開始連續兩場懷念瓊斯教授的演講後，緊接而來的的一場演講，與計畫中的發展有關，也是目前全球核子醫學發展的核心技術之一，放射氟化技術的微反應器技術。氟-18 在正子造影的應用上，從正子造影的發展正式開始之前，因為它的半衰期約兩個小時，可以每日進行造影，此外，其正子的能量低，互毀的游走距離最短，使得它的影像最為清晰，因此一直扮演著很重要的角色。然而就其化學特性而言，氟-18 離子極低的化學含量與本身取代反應性發生率低的化學特性，使得它不易獲得高的產率。如何獲得高產率的氟-18 化的標誌產物，是讓新研發出的正子化合物能被廣為應用的重要因素，而放射氟化學的重要性，在去(2008)年歐洲有機化學期刊即大篇幅報導，並以德國 Kfa 研究中心 Dr. Hamacher 所開發的反應機制為封面，此放射氟化反應機構雖然在 30 年前就已經開發出來，但由於其重要性與應用越來越廣泛，所以就算在 30 年後的今天，也是一樣的在專業的期刊中被廣泛的介紹與討論，如圖五。

來自美國國家衛生部(National Institute of Health, NIH)的研究員陸博士(Dr. Shuiyu)則介紹了關於微反應器在美國國家衛生部的發展，這是屬於國家精神健康研究部門(National Institute of Mental Health, NIMH)的分子影像分支(Molecular Imaging Branch)下所做的研究發展方向。微反應器應用在分子影像的發展，發展了數年，幾年前這一類的概念應用在氟-18FDG 製程的微晶片的研究成果，也發表在頂尖的科學(Science)期刊中，主要是證明可以合成出放射氟化的正子造影產物，放射氟化的產率也不錯，具有後續再擴大發展的

潛力。但隨著氟-18FDG 正子氟化葡萄糖造影術的逐漸普及，新一代正子造影藥物的需求與各種不同用途的正子造影化合物的發展，產物受限於氟-18 半衰期與極微量的氟離子的取代反應特性的限制，高產率的放射氟化產物就變的極為重要，因此，微反應器的發展，也就成了飽受矚目的重點技術之一。陸博士在其口頭報告中提到：微反應器(如圖六)的特點是：

- (1) 可以使用更低含量的反應物來達到相同的效果，對於既珍貴又不易取得的前驅物而言，這是相對的重要。其它的反應物，在參與放射氟化反應的時候，品質的重要性，相較於參與反應的量，是更形的重要，因為就化學的量而言，放射氟化反應物氟-18 的化學量只有奈克的等級，因此只要有極微量的不純物存在，就會直接影響到放射氟化反應的產率，因此在微反應器的作用機構下，反應物的量減少，不純物的含量也就能相對的減少，對於放射氟化反應而言，是非常有價值的一種作用機構。
- (2) 由微反應器所獲得的放射產物，可以以更簡單與更加有效率的放射活性產物純化的方式來獲得高純度的成品。由於參與放射反應相關的反應物可以因為微反應器之使用而大幅度減少其用量，自然包括前驅物在內的反應不純物，如半成品、未去保護基的放射產物、化學不純物、溶劑含量等，相較於一般反應單元的使用，就可以大幅度減少既有的含量與可能生成的量，因此，後端的純化單元也就可能被簡化許多，進而達到整體製程簡化的目的。
- (3) 微反應器可有助於放射氟化轉化產率之提升，同時對於比活度之提

升也有相當的幫助。因為放射氟化反應之主放射活性原料氟-18 約只有奈克的反應含量，因此微反應器可以有效的將反應溶劑大幅度縮小，相對的氟-18 與前驅物之接觸機會就可大幅度增加，反應所需的熱量能更均勻的傳遞，熱量能有效的被應用，同時不至於再進一步影響已氟化完成之產物的變化，自由能的作用更能專一被掌控，反應動力機制也可被控制在可提升到最佳產率的狀態的程度，達到提高最佳放射氟化產率的效果。在有載體的放射氟化反應系統，也能由減少前驅反應物的參與與產率之提升而因此提高比活度值。

- (4) 產率的提升使得微反應器的採用能夠發揚合理抑低(ALARA)的原則，因為放射化學之產率提升，放射活度原料之需求量也就相對可以減少，使得工作人員在輻射操作時得以操作在較低的活度下，達到接觸最低輻射背景的目的。

美國國家衛生部之分子影像實驗室是將微反應器由一個簡單的 T 型反應器開始加以發展，經過實驗的結果證明對於氟-18 化的 Fallypride、FBR 的脂肪性親核性取代反應之作用產率之提升有明顯助益；此外對於 S14506 這個化合物的合成的流入與止流的反應模式、F-18Fluoroarenes、XeF<sub>2</sub> 等的直接反應機制也都均有進行應用之研究。

微反應器需要以精確的控制技術來控制反應物的行為和流體的操作現象，因此以微觀的角度來探討最為適合，其所具有的特點是小體積、小尺寸、低能量消耗和微域效應(micro domain effects)。因此，對於放射化學取代反應之控制相當合適。微反應器的單元對於有興趣於整合型技術發展領域專業的

人，特別有吸引力，因為它需要整合工程、物理、化學、微技術等專門領域。

微反應單元的前身是微射流(microfluidics)技術，而微射流技術最早是起源於 1980 年代，進而逐漸發展成應用到噴墨式印表機的噴頭、DNA 晶片、實驗室晶片(lab-on-a-Chip)技術、微推進系統(micro-propulsion)和微熱流系統(micro-thermal)技術。在微反應器的機構中，流體是在 100 奈米到數百微米之間，流體在這樣的管徑流動中，有些時候會發生超乎想像的特性，例如他的雷諾數(Reynolds number)會變的非常非常的小。雷諾數代表流體的動量效應與它本身的黏度的比較值，因此，當兩種流體相互交接流動時，就並不需以傳統的混合方式來達到目的，在這兩種流體的交互傳送中是以擴散的方式來達到分子傳遞的效果，因此在奈克級的放射反應系統中，這樣的現象就變成可以單獨提出來探討，以期能建立學理上的資料庫來達到充分反應的目的，再藉由技術上的突破來將這樣的結果加以實現。以目前最熱門的氟-18 反應系統為例，許多高放射氟化產率的結果似乎都僅出現在特定的幾個實驗室，高放射氟化產率的結果並不能普遍的發生在大多數的加速器實驗室，因此，微反應器的發展就成了放射氟化技術發展的一個重要的技術發展方向。

微反應技術之發展是自 2004 年美國國家衛生部的陸博士率先將初步的構想與實驗結果發表在 Lab Chip 期刊上，次年，設計新穎的放射氟化反應晶片與其應用在氟-18FDG 放射氟化反應的結果發表在 Science 上，結果顯示氟化產率可達到還不錯的效果，證明微流體晶片在放射氟化反應的應用上是可行的技術，也因為此技術既前瞻又具發展潛力，才會被世界頂尖的科學研究期刊接受發表。2007 年新設計的微反應晶片將放射標誌反應與去保護反應分開來在不同單元晶片上進行，同樣的可以獲得相當不錯的結果，而且

在這樣的微系統中，反應時間和去保護時間僅需數秒鐘。今年在本研討會中，美國國家衛生院將此為流體反應晶片的技術概念，以一個環型的反應器來作特別幾何設計的反應器中，並應用在放射氟化反應機構上。

反應物送入微型反應器是以自動化的注入筒，再經由八向閥門的導向傳入反應器中，美國國家衛生部所開發的微反應器是一個 4 公尺長、100 微米內徑的線圈是反應單體，單體與反應器夾盒連接以達到產生放射標誌反應的目的，成品再以八向閥門，以半自動的方式送入成品收集器或廢液筒中。反應的結果顯示，應用微反應器在氟-18 標誌之腦部多巴胺神經之 D2/D3 受體的正子造影藥物的開發研究中，反應溫度在攝氏 150-170 度之間，溫度越高，放射氟化產率越高，轉化率在 70-88% 之間，溫度若高於攝氏 190 度，轉化率會明顯下降到 20% 以下，前驅物的含量則也會和產率形成一定的關係。

此外，根據英國的研究顯示，微反應器應用於放射氟化反應系統所獲得的產率，以氟-18FDG 的反應系統而言，放射氟化產率是 20%，校正後的放射化學產率是 25%，反應物在微反應晶片所停留的時間是 6 秒鐘，水解去保護的反應則共用掉 3 秒中，產率為 80%，反應物的流速是在每分鐘 50 微升的速率下進行，起使反應物體積則是 500 微升。反應物傳過到微流體反應器反應單元需要 10 分鐘的時間，而反應物的流率達到每分鐘 250 微升時，放射氟化的產率可以達到 40%。在這一類的微反應系統中，和一般常用的放射氟化反應自動化成系統相類似，反應的產率與流體的環境有關，同時也與巨觀的介面如加速器的靶系統和微觀的介面也就是流體裝置的條件有相關。

## 2.1 氟-18Fallypride

氟-18Fallypride 的人體試驗應用，在 2002 年即有用在定量腦部 D2/D3 受體的密度研究結果顯現，人體實驗的主導者是 Prof. Mukherjee，探討不同年齡層腦部紋狀體與紋狀體外部區域的分佈情形，並驗證血漿中的代謝物以確認氟-18Fallypride 造影的潛力，結果顯示，氟-18Fallypride 確實具有造影紋狀體攝取的潛力。應用在印度橫河猴猴子腦部的研究，也曾在 2004 年由 Prof. Mukherjee 主導完成，時至今日，氟-18 標誌之 Fallypride 已逐漸被廣泛的應用在各正子造影中心。本所相關的研發工作以碘-123 標誌之 IBZM 為主，在臨床研究上，已經有相當的成果，而在美國國家衛生部所做之研究著重在放射氟化反應技術單元之開發，然而其應用範圍，可做為本所後續發展之參考。

## 2.2 氟-18FBR

這是將微型反應器應用於新的正子造影藥物氟-18FBR 的開發上的相關研究情形，由氟-18 放射氟化的 FBR 是美國國家衛生研究院正在研發的新的正子造影藥物，具有應用在造影腦部苯重氮基鹽 (benzodiazepine) 受體分佈情形的潛力，苯重氮基鹽受體的藥物作用是屬於腦神經方面毒性較低的藥物，一般被用在鎮定精神、安眠、抗憂鬱、抗焦慮和抗癲癇等用途，其受體的攝取主要分布在腦部的皮質區，這一類的藥物，正因為其毒性低，所以容易造成濫用，進而引起藥物中毒。氟-18FBR 的作用，和本計劃正在開發的氟-18FMZ 的腦部作用有些相近，同屬於苯重氮基鹽受體分布的正子造影藥物，皆會作用在加馬四丁基鉍鹽( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)之 A 子類(GABA<sub>A</sub>)

受體的腦神經元抑制藥物。無載體的氟-18FMZ 是由瑞典的腦神經化學專家 Prof. Halldin 所率先研發成功，並逐漸推廣到全球 PET 中心，然而此類新穎而且具有造影潛力的藥物很多，美國自然不願落人後，其所選擇的氟-18FBR 受體造影劑，就是其中一種，該造影藥物之現況是目前正在招募人體臨床試驗之志願者，以驗證氟-18FBR 在腦囊蟲病 (neurocysticercosis) 的腦部造影病灶的能力。

氟-18FBR 的反應方法是利用氟-18 取代羧基上的溴基，緊接著再進行去保護反應或是直接在前驅物上不設計保護基，逕以氟-18 取代羧基上的溴基而得。理論上，在羧基上的氮氫鍵很有可能在氟-18 離子未參與反應前就先與之形成氫鍵，導致影響氟-18 取代反應的發生，雖然根據氟-18FLT 在國外的放射氟化反應的研究結果顯示，胸腺嘧啶核甘 (thymidine) 的化學結構式上的鹼基上的氮氫鍵在未經過保護基保護之下的前驅物的放射氟化取代反應的產率與經過保護基保護下的產率相當，然而，這有可能是因為放射氟化取代反應在胸腺嘧啶核甘的前驅物上發生的機率本來就低，所以，胸腺嘧啶核甘的鹼基上的氮氫鍵的保護作用影響就不大。然而，在 BR 結構下的氮氫鍵與預備氟-18 離子所取代的溴基的距離十分接近，因此在氟-18FBR 的反應中，羧基旁的氮氫鍵的保護作用就相形的重要，對於氟-18 離子進行 SN2 取代反應的發生機率就有相當程度的影響，具有保護基的產率可以達到 80-90%，而沒有保護基的產率則低於 20% 以下。

放射氟化反應的溫度很自然的是會與產率有直接的關係，以微反應器反應的溫度控制在攝氏 130 度以下的條件下作用時，溫度越高則



產率越高，溫度若高於攝氏 140 度，產率會下滑。值得一提的是，一般認為在放射氟化反應中，反應系統絕對不能含有水分，因為水會和氟-18 離子形成氫鍵，進而影響放射氟化反應作用的發生。但是經過最新的實驗結果顯示，在美國國家衛生研究院所發展的微反應器的反應系統中，溶劑中含有 0.3% 的水，對於放射氟化產率的影響有限，若把反應溫度提高到 20-50 度，反應的產率可以因此被補足。實驗結果顯示，攝氏 130 度的反應下，對於有沒有含有 0.3% 的水分，在微反應器的反應作用情形下，放射化學之產率均可達到 80% 左右，結果如圖七。

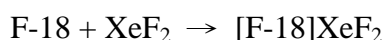
這是一個非常重要的發現，因為台灣環境遠較歐美潮濕，由環境所引入之水份，很容易影響放射氟化反應之進行，導致產率不穩定，而在微反應器的作用下，2 公尺長的微反應器可以容忍 0.3% 體積容率的水分存在，若能將此技術引進或在加以精進，對國內的放射氟化學之研究與應用，肯定有相當大的助益，正子造影的研究與臨床應用，受到放射氟化反應技術的影響甚鉅，而正子造影又牽動著醫學研究的發展，因此，微反應器的重要發現，剛好可與國內之環境互補，加速國內放射氟化反應研究的發展。放射氟化與去保護後的氟-18BR，經過研究其進入體內後會形成代謝產物，代謝產物的生成主要是因羧基和氮鍵結較弱，斷裂後形成苯胺類的芳香環和另一個氟-18 化合物，然後具放射性的部分再碎裂成氟-18 離子，放射性的代謝物會分佈在血漿、腦部，並且會隨著尿液排出。

### 1.3 氟-18 化苯反應動力學探討

利用微反應器探討化學反應動力學也是一個另一個方向，實驗結果顯示反應時間在 400 秒以下的氟-18 化苯作用，其放射化學產率與反應時間成正比關係，反應溫度在攝氏 110 度以下時，反應的溫度也與放射化學產率成正比關係。

#### 1.4 [F-18]XeF<sub>2</sub> 載體的反應系統

另一個值得介紹的是利用微反應器將無載體的氟-18 離子經過與二氟化氙(XeF<sub>2</sub>)在 K-222 與觸媒催化下的作用，形成有載體添加的 [F-18]XeF<sub>2</sub>，可以供做親電性取代反應的放射氟化反應物。微反應器的使用，可以成功的將反應的溶劑由毒性較強的二氯甲烷換成毒性較低的乙睛，對於後續親電性放射氟化加成反應的開發，有很重要的助益。



### 3. 氟-18FLT

氟-18FLT 的最新研究發展，在本次會議中也有提到，最新的發展是利用固相萃取的方式來取代高效率液相層析分離的方法來達到分離純化初產物的目的。傳統上一個新的放射氟化物的發展出來的初期，在製程中的最後段通常會使用液相層析的單元方法來得到高化學純度的成品。但是當此產品逐漸成熟，固相萃取的方法就成爲發展的重點，例如被核醫界稱作是二十世紀的「世紀分子」的氟-18FDG 的無載體的放射氟化反應方法的製程在 30 年前在德國開發之初，當時也是先以液相層析分離的單元程序方法來達到分

離純化的目的。而且，爲了達到純化的效果，會使用毒性較強的化學溶劑來當做移動相，隨著製程逐漸成熟與藥品的應用越來越廣泛，毒性較低的流洗液會先被開發出來，這些流洗液通常是無毒性的鹽類爲主。最後，再發展出以固相萃取的方式和以製程流體與水或無毒溶劑爲流洗液的方法來做最終成品之純化。

傳統上使用於氟-18FLT 的前驅物是將胸腺嘧啶核苷基上氫與五碳糖的碳環上的第 3 個碳上的(5'-O-Benzoyl-2,3'-anhydrothymidine)羥基進行去水分子的反應，反應完成後再以保護基保護住五碳糖上第四個碳的羥基。去水分子反應的目的是讓氟-18 離子能在此處進行兩個分子的取代反應(SN2)，達到放射氟化反應發生的目的，也是主要的目的；保護基保護住五碳糖的第四個碳上的羥基的目的則是爲了不要讓氟-18 離子與之發生反應，由於此處羥基會在後續生體內的 DNA 合成反應中進行單磷酸化到多磷酸化的作用，因此，絕對不能被取代，需要等到氟-18 離子與之反應後再回去保護作用使之恢復成原來的羥基。此種在胸腺嘧啶核苷上進行去水分子作用與羥基保護作用的前驅物，因爲其化學特性的關係，需要用到毒性較高的溶劑 DMSO 來參與反應，產率也並不高，所以已經比較少採用。

研討會中所提出由德國所開發的固相萃取純化放射氟化反應生成氟-18FLT 的製程，如圖八，是氟-18FLT 製程開發的一項重要的里程碑。其前驅物是使用 Nosyl 離去基，與計畫中正在開發之氟-18FLT 製程雖然不完全相同，但是可以提供計畫作爲發展氟-18FLT 製程之借鏡。使用 Nosyl 離去基之前驅物，根據研究期刊之報導可以獲得較高產率之氟-18FLT，Nosyl 離去基之前驅物是直接將 Nosyl 取代在胸腺嘧啶核苷的五碳糖的第三個碳上，然後

用 DMTrO 將其第四個碳保護住以避免氟-18 離子取代了這個碳上的羥基。此外，鹼基上的氮氫鍵，一方面被認為會和氟-18 離子形成氫鍵，影響取代反應的發生，另一方面又有可能因為保護基形成立體障蔽，形成兩難，但根據先前的研究結果顯示，有否以 Boc 加以保護的 Nosyl 前驅物，其放射氟化產率是相似的，值得一提的是有保護基的前驅物，反應的溫度可以略微低一些。目前所內在研發此項受全球矚目的下一代正子造影藥物，即是使用此前驅物搭配後端的高效率液相純化分離系統來完成，但在符合 PIC/s GMP 的相關規範上，會受到許多限制，而在開發固相萃取法的分離純化的製程上，計畫中是採用去水分子環氧化的前驅物，初步的成效是能夠達到放射化學純度 80% 以上，尙未能達到 90%，因此，將研討會中所提的這兩個概念結合，必能有助於正子造影藥物氟-18FLT 的開發工作。

固相萃取法分離出的氟-18FLT，經過實驗證明其所獲得的純度與高效率液相層析法所得之成品的純度相當，固相萃取的管柱由四種不同之類型所組成，分別具有不同的功效，分別用來分離純化反應中所生成的有機物，如保護基和反應副產物以及未反應的氟離子，這一些不純物所適用的固相純化單元可以提供計畫開發相同或是不同的正子藥物的新製程作參考，對於後續的研究，十分有幫助，利用 Nosyl 前驅物在 Bioscan 公司所設計之 FLT-Lite 合成系統進行放射氟化、去保護和管柱分離的結果校正產率在 10-25%，詳如表三；而成品純度分析的結果則除了氟-19FLT 標準品外，完全看不見有紫外線光譜的吸收，如圖九。氟-18FLT 製程中的主要不純物經過質譜分析出是 Stavudine，Stavudine 的結構式如圖十，它是已經被美國食品與藥物管理局核可上市之抗愛滋病藥物，對人體之危害極微。

此外，在研討會中並預示出氟-18FMISO 成爲下一代正子造影藥物的潛力，因爲氟-18FMISO 是細胞內作用之造影劑，與氟-18FLT 同樣具有透過主動擴散作用進入細胞膜能力，對於腫瘤因爲放射治療後所產生之缺氧現象具有非常良好之偵測能力。因爲細胞在缺氧狀態產生大量的還原物質而沉聚在細胞中，而研究顯示還原物質沉聚之量與缺氧狀態呈現出一定比例，而且與氟-18FMISO 的攝取有關，因此具有造影之能力，對於放療後的患者的放射治療的劑量決定有非常大的助益。

氟-18FLT 核醫藥物的合法上市在國際上最新的發展是已經有國家正式率先核發了藥品許可證，而這個國家並不是在歐美，而是在亞洲，而且與第二屆世界同位素大會的舉辦有直接關係，那就是韓國。韓國之查驗登記並不是由醫學中心提出，而是由藥廠提出，相信這一連串的動作與該國之產業分部有關，數年前氟-18FDG 在正式獲得藥品許可上市時，美國和英國國內就成立了全國供應正子造影藥物製造的私營公司，其中最具規模的是 PETNET 公司，供應英美主要醫院之氟-18FDG 之需求。近年來，從 PETNET 據點的分佈情形來分析，其延伸的觸角已經擴大到亞洲，而第一個觸及的國家便是韓國，在境內成立了三個據點，比英國還多，分佈情形如圖十一，相信這與韓國近年來在同位素與核醫藥物領域相當活躍有關，也應該與其成爲全世界第一個氟-18FLT 正式獲得合法藥品許可證上市有直接關係。下圖爲陳員與新上任之世界同位素大會副總裁 Prof. Myung-Chul Lee 於國際同位素研討會上 Prof. Lee 針對韓國最新的研究成果，進行口頭發表後合影之紀念，如圖十二。

#### 4. 其它

除了與正子造影相關的主題外，本研討會的另一個主題是有關氙、碳-14 和碳-13 這一類放射性同位素標誌方法與技術開發之研究發展工作，在研討會中，有關氙的新反應方法的開發，分別邀請了來自美國加州大學柏克萊分校的 Prof. Bergman、密西根大學的 Prof. Montgomery 等人進行演講；有關碳-13 和碳-14 標誌技術的開發則由英國、美國與歐洲其他各國的大學提出新的反應機構來做報告。由於氙和碳-14 之反應技術與新藥之開發有直接關係，所以這一類的研究計畫有許多大藥廠的贊助，其中也有許多的研究成果是由這些大藥廠如輝瑞、葛蘭素、默克、必治妥等內部之實驗室所進行研究發展的成果發表。國內目前之藥廠已開發學名藥或是 NDA 新藥為主，在從 NDA 新藥邁向 IND 新藥的開發過程中，不可缺少的就是碳-14 和氙的放射化學方法與製程，雖然這些方法與程序，因為會嚴重影響環境，並不適合在國內發展，然而其中有許多方法與製程技術與國內正在積極發展的正子造影化學，在學理上是相通的，彼此可以互為借鏡。例如 Prof. Bergman 所開發的烷基氙化方法與技術，部分內容就有以正子化學最常用的 triflate 反應系統為基礎，加以延伸後，達到氙化之目的，所謂的 triflate 反應系統是以離去基事先取代欲被親核性取代反應的官能基，而 triflate 的結構是  $-\text{OS}_2\text{OCF}_3$ 。Triflate 反應系統在氙-18FDG 的製程中，幾乎是無可取代的重要，但是應用在氙-18FLT 之製程中，則因太不穩定，而不能被廣為採用，由此可見放射化學方法技術之相通性很高，可以藉由相互之學習，達到擴大彼此應用程度之目的，而方法技術基礎的奠定，則可以讓放射化學的應用層面更加以延伸，圖十三為職與 Prof. Bergman、Prof. Wahala、Dr. 、Dr. 於用餐後分別討論 methyl triflate 反應系統應用於氙標誌反應與由氙標誌反應來評估新化合物在動物實驗上的藥效等研究工作後之合影。

## 四、建議事項

本次前往芝加哥參加第二屆世界同位素大會和第十屆國際同位素研討會，是一件難忘的經歷，這兩個會議的與會人數雖然不多約五百多人，但是其重要性難以言喻。都代表了一群默默耕耘的科學家，將其畢生之精力奉獻出去，而且成就的並不是自己，而是接下去將其應用範圍擴大的人，茲在這一週的行程中，彙整出下列幾個建議事項：

1. 積極參與國際會議：現在的社會是全球化的時代，由於全球化而導致技術與經濟的交流是頻繁而且快速的，而藉由積極參與國際性的會議，在國際上交流，是最快的發展方式，也藉由參與國際會議的交流，讓學問與知識不斷的累積，才能達到讓同位素相關之技術自由發展與持續進步的境界。在國際性的會議上，我們可以看到外國人的最新發展現況，與展現出國內最新之發展成果，並且藉由不斷的努力與學習，截長補短，與國內放射性同位素技術發展之方向結合，達到重新繪製價值曲線的目的。
2. 引進新技術：微反應系統、放射氟化固相萃取技術是當前以氟-18 為主題的正子造影的發展中，非常重要之關鍵性技術之一。微反應系統的應用，有機會將放射氟化之產率提升，固相萃取技術則能有效的將製程簡化，所需時間縮短與更容易符合 GMP 相關之規範，兩者均能應用於放射氟化反應中的製程技術上。本所可一方面注意國際上微反應器與固相分離技術之發展，另一方面與相關機構發展合作關係，及時將適用於所內製程之最新國際上的技術引進至國內，以達到與國際上放射氟化技術交流的目的。

3. 發展新技術：以放射反應熱力學和動力學的觀點來探討微反應系統應用在放射氟化反應上的表現，達到提高放射產率與穩定性的目的。國內產業經濟的發展逐漸走向由文化創意產業取代傳統產業之先進化的趨勢，醫療觀光產業是文化創意產業的一環，而唯有醫療技術能跟上時代潮流的發展甚至到領先的程度，達到部份專精化、整體差異化和全面低成本化的境界，國家的競爭力才能提升，而放射氟化技術正與醫療技術之國際化息息相關。在亞洲各國均逐漸將發展的重心放在整合性的附加價值鏈的提升上的現代，結合了先進的醫學之診斷與治療技術的核子醫學造影與治療術，完整的整合了物理、化學、工程、藥學與醫學上的價值，最後再與國內之文化創意與觀光發展結合，是一件刻不容緩的工作。而這些工作均需要具有能與國際接軌之技術後盾，再加上符合國內發展之要素，同時由理論面到實務面之結合，才能達到領先的程度。
4. 發展自製放射化合物：許多新穎的正子造影藥物均具有臨床上的應用效果，唯獨多受限於放射反應之技術瓶頸，而這些瓶頸的突破需要同時由理論與實務面著手，才能達到被廣泛應用之目的，新一代之正子造影化合物已由高靈敏度逐漸轉向高特異性發展，在這些具有高特異性潛力之眾多正子化合物中，不乏國內學、研單位所研發之化合物，本所若能扮演將國內自行研發之正子化合物擴大應用效益的角色，一方面可以挑戰技術之極限，另一方面也可以強化研究之能量。
5. 順應世界潮流趨勢：隨著全球核子反應器逐漸停爐或故障，加速器所產製之放射性



同位素之重要性也逐漸的被強化，歐美等許多先進的國家爲了因應這種情勢，紛紛以國家的力量主導加速器研製放射性同位素在醫學領域上之研究與應用發展，以期彌補這樣的缺口，並且以解析力、特異性與定量化的效果均優於原有的核醫藥物來取代既有的產品，達到既不影響患者權益，又能更上層樓的目的。因此，本所也應順應時代潮流之趨勢，以研究單位之優勢來主導加速器研製放射性同位素之醫學應用與發展，才不至於與世界上核醫藥物發展的主流進步力量距離太遠，也才能藉此在最短的時間內引進國外新近國家最新發展的成果與發展國人自創且適合國人民情的核醫新藥，強化國內外之力量，造福黎民百姓，並爲後代子孫奠下良好之根基。

## 五、附 錄 ·

附件 1：參加第 10 屆 ISIIS 所發表之論文摘要

### **THE AUTOSYNTHETIC AND SOLID EXTRACTION METHOD DEVELOPED ON [F-18]FLUMAZENIL RADIOSYNTHESIS**

Jenn-Tzong Chen, Yen-Hong Dou, Wu-Jyh Lin

Division of Isotope Application, Institute of Nuclear Energy Research Atomic Energy Council, Taiwan, E-Mail Address: jezon@iner.gov.tw

Radioactive GABA/BZR receptor antagonist, fluorine-18 labeled flumazenil, [<sup>18</sup>F]FMZ, behaves as a potential PET imaging agent for evaluation the cortical damage of brain in stroke, alcoholism and for Alzheimer disease investigation. In all the flumazenil radioactive derivatives, the fluorine in phenyl group replaced by fluorine-18 exhibits as a natural analog than the alkylated compounds such as [<sup>18</sup>F]FEFMZ, [<sup>18</sup>F]FFMZ, and longer half-life than C-11 labeled flumazenil. The straightforward carrier-free nucleophilic radiofluorination method requires an on-line semipreparative radio-HPLC for purifying the product to reach high purity grade in order to apply in brain PET imaging studies. However, this purification method needs a lot of validation works to meet GMP compliance. This study represents an automatic synthetic method based on Nuclear Interface fully automatic [<sup>18</sup>F]FDG synthesizer with direct labeling of flumazenil by nucleophilic displacement with activated 18F-fluoride on nitro-flumazenil precursor. Solid extraction purification method has been applied in this article which is developed to replace the semi-preparative HPLC unit describe in the first study of Karolinska Institute in Sweden. It is a fast and convenient way to produced [<sup>18</sup>F]FMZ and will be much easier to meet GMP compliance than HPLC separation method. Nitro-flumazenil, precursor of direct radiofluorination of [<sup>18</sup>F]FMZ, purchased from SYMCOM, dissolved in anhydrous DMSO was added to the synthesizer to react with TBA<sup>18</sup>F. TBA<sup>18</sup>F was ion exchanged in the <sup>18</sup>F/H<sub>2</sub><sup>18</sup>O unit of the [<sup>18</sup>F]FDG synthesizer and the exchange efficiency is 95±3%. Undecay corrected radiofluorination yield is about 10% which is measured after removing salt by elution with Waters Alumina-N column. Final product was collected after absorbed by solid extraction column and eluted with ethanol to obtain 46.8% yield. The radiochemical purity of the product is higher than 95% which represent the imaging potential in comparing animal brain studies with [<sup>18</sup>F]FDDNP in transgenic mice.

Key word : flumazenil, [<sup>18</sup>F]FMZ

## Auto-synthesizer of Fluoro-18-FDDNP on Alzheimer's research

Kang-Wei Chang; Jenn-Tzong Chen, Shih-Ying Lee, Wu-Jyh Lin, Chia-Chieh Chen

Division of Isotope Application, Institute of Nuclear Energy Research Atomic Energy Council, Taiwan

E-Mail Address: kwchang@iner.gov.tw

Alzheimer's disease (AD) is one of the epidemic neurodegeneration disease in older. The characteristic pathology of AD is large numbers of neurofibrillary tangles and deposition of beta-amyloid (A $\beta$ ) protein in the brain. Since 2001 Dr. Barrios had reported the aminonaphthalene backbone [ $^{18}\text{F}$ ]-FDDNP (2-(1-{6-[(2- $^{18}\text{F}$ ]fluoroethyl)(methyl)amino]-2-naphthyl} ethylidene)malononitrile) as the biomarker for mapping A $\beta$ . In the article, we modified the protocol on an auto-synthesizer and wish to use those radiopharmaceuticals in the future study. In the report, we made the higher quality product by in-house-labeling [ $^{18}\text{F}$ ]FDDNP. (95%, identified by radioHPLC). Partition coefficient was measure the ratio between the aqueous buffer (PBS) and organic buffer (octanol) and get the result about  $1.93 \pm 0.10$ , means lipophilic ability to penetrate the blood brain barrier (BBB). *In vitro* competitive study used transgenic mice (Tg2576, Tg) brain section co-incubation with or without radio-free pharmaceuticals (2.5mg) brain section for the assay. The result showed that high selectivity and specificity in Tg2576 brain region (selectivity between hippocampus and frontal cortex were  $2.10 \pm 0.34$  and  $1.90 \pm 0.17$ , respectively, specificity between hippocampus and frontal cortex were  $4.62 \pm 1.58$  and  $7.27 \pm 5.53$ , respectively.) We wish to exploitative the platform using transgenic mice in vivo imaging by microPET and diagnosis AD in the future.

Key word : Alzheimer's disease, FDDNP

## LABELLING OF PEPTIDE DERIVATIVE WITH IN-111 FOR RECEPTOR IMAGING

Hung-Man Yu, Mei-Hui Wang, Jenn-Tzong Chen and Wu-Jyh Lin

Institute of Nuclear Energy Research, E-Mail Address: [jezon@iner.gov.tw](mailto:jezon@iner.gov.tw)

Cells express on their cellular membranes a variety of receptor proteins with a high affinity for regulatory peptides such as somatostatin and gastrin-releasing peptide. The application of radiolabelled small bioactive peptides for diagnostic imaging is rapidly gaining importance in nuclear medicine. This study describes a method for increasing the specific radioactivity of In-111 labelled receptor imaging ligands. The radiolabelling reaction parameters studied were substrate amount, pH of buffer, reaction temperature, and reaction time to optimize the conditions for the labelling of peptide and to obtain a high specific activity of the  $^{111}\text{In}$ -DTPA-peptide. Using 1.46  $\mu\text{g}$  of DTPA-peptide as substrate, 37 MBq of In-111, 0.1M citric buffer (pH 2.1) at  $60^\circ\text{C}$  for 30 min, a radiochemical yield of  $^{111}\text{In}$ -DTPA-peptide  $>99\%$  was obtained. The specific activity of  $^{111}\text{In}$ -DTPA-peptide was 17.4 TBq/mmol.

1. D. Kwekkeboom, E. P. Krenning and M. Jong, J. Nucl. Med. 2000, 41, 1704–1713.
2. A. Signore, A. Annovazzi, M. Chianelli, F. Corsetti, C. Van de Wiele, R. N. Watherhouse and F. Scopinaro, Eur. J. Nucl. Med. 2001, 28, 1555-1565.
3. W. A. P. Breeman, M. Jong, J. L. Erion, J. E. Bugaj, A. Srinivasan, B. F. Bernard, D. J. Kwekkeboom, T. J. Visser and E. P. Krenning, J. Nucl. Med. 2002, 43, 1650–1656.
4. A. Capello, E. P. Krenning, W. A.P. Breeman, B. F. Bernard and M. Jong, J. Nucl. Med. 2003, 44, 98–104.

## **Analysis of Pharmaceutical and Biotechnology Collaborations : A Model of R&D Innovation Capability**

Ming-Hsin Li, Jenn-Tzong Chen mhli@iner.gov.tw

Institute of Nuclear Energy Research, Isotope Application Division, Longtan, Taoyuan, 32546, Taiwan.

### **Aims:**

In the knowledge society innovation plays a key role in determining a firm's competitive advantage. Simultaneously inter-organizational R&D collaborations have grown over the last decade. These two factors combined place alliance's contribution to the innovative capabilities of the firm as an important question within competitive advantage studies. The effects between the governance structure of R&D alliance and its innovative performance is, however, not well understood.

### **Methods:**

Through a review of the literature I develop a contingency model from combining the transaction cost economics (TCE), real option (RO), resource-based view (RBV) and knowledge based view (KBV) for research purposes. The purpose of this study is to find the factors influencing inter-firm innovative performance and the relationships among these factors. The data collecting from global radiopharmaceutical alliance and patent database (1976~2006) were used in exploratory and confirmatory phases to evaluate the instruments and test the hypotheses.

### **Results and Conclusions:**

The conclusions are listed as below:

- 1.** The effect of the level of inter-firm organizational interdependence in an international R&D collaboration will be nonlinear; their jointly innovative performance will increase up to an optimal level beyond which higher levels of inter-firm organizational interdependence will lead to a decline in innovative performance.
- 2.** Firms that collaborate with science-based knowledge organizations have better

innovative performance than those that collaborate with non-science-based knowledge organizations.

3. An increase in the level of the interfirm's organizational interdependence will increase the joint innovation value.
4. Firms that collaborate with science-based knowledge organizations have lower inter-organizational interdependence than those that collaborate with non-science-based knowledge organizations.
5. The inter-organizational interdependence in an international R&D collaboration is inversely related to the level of intellectual property rights protection in the home country of its partner.
6. The level of inter-organizational interdependence in an international R&D collaboration is positively related to the level of suitability of social institution in the home country of the partner.
7. Greater resource co-specialization increases the likelihood that more interdependent inter-organizational governance forms will be used.
8. Higher technological uncertainty reduces the likelihood that inter-organizational governance forms will be interdependent.
9. Higher innovation stage uncertainty increases the likelihood that more interdependent inter-organizational governance forms will be used.

[1] Drucker, P. (2002). The discipline of innovation, *Harvard Business Review*, 80(8), 95-101.

[2] Fornell, C. and Larcker, D. F. (1981). Evaluating structural equation models with unobservable variables and measurement error, *Journal of Marketing Research*, 18(3), 39-50.

[3] Fukuyama, F. (1995). *Trust: The Social Virtues and the Creation of Prosperity*, New Century Publishing Company.

[4] Gold, A. H., Malhotra, A. and Segars, A. H. (2001). Knowledge management: An organizational capabilities perspective, *Journal of Management Information Systems*, 18(1), 185-214.

[5] Grant, R.M. and Baden-Fuller, C. (1995). A knowledge-based theory of inter-firm collaboration, *Academy of Management Journal Best Papers Proceedings*, 17-21.



# **A model of innovation and technology appropriability regimes: an analysis of international pharmaceutical firms**

Ming-Hsin Li, Jenn-Tzong Chen    mhli@iner.gov.tw

**Institute of Nuclear Energy Research, Isotope Application Division,  
Longtan, Taoyuan, 32546, Taiwan.**

## **Objectives:**

Radiopharmaceuticals discovery and development process need to permit novel drug targets to be identified, clinical trial testing to be made more efficient, and efficacious therapeutics to be approved and made widely available. Patent is one of the most important of all intangible assets in this industry, and thus cornerstone of a firm's competitiveness and its knowledge management strategy in radiopharmaceutical industry. It is necessary to review the various patenting strategies that research-intensive firms can pursue so as to build a sustainable competitive advantage upon the foundation of technological intangible assets and to protect their R&D process outcomes. The claim strategy of patent is important, due to the complexity and systemic dimension of modern technologies and its different legal foundations. We try to explore the main technological domain within headquarters (HQ) and its subsidiary R&D emphasis through patent analysis. And then understand the subsidiary role as a type of the center of excellence in different appropriability regimes.

## **Methods:**

A model of patent analysis (figure 1) can divide the technology portfolio into clusters of R&D emphasis, and name as the center of excellence, similar technology, as defined by the International Patent Classification (IPC) used within the patents to describe the technology. The patent portfolio analysis also comprises the center of excellence of HQ with subsidiary each other relating to complementary or substitute innovation. It can also help to identify inter-unit knowledge inflow where complementary technology can be inflow from HQ or from other subsidiaries. These analyses are an essential part of assessing the competitive positioning and appropriability regimes of radiopharmaceutical firms' innovative competencies and

holdings. Finally, we are implemented in a sample of US international radiopharmaceutical firms within US patents.

#### Results:

We find that increases in the effectiveness of patent protection increases forming propensity of the new center of excellence when subsidiaries required to bring new technologies (complementary patents) to HQ are absent. In contrast, for decreases in the effectiveness of patent protection increases forming propensity of the same as HQ's center of excellence when subsidiaries required to implements technology development (substitute patents) to HQ are present. Countries with higher levels of intellectual property protection will have higher levels of foreign direct investment, all else being equal.

#### Conclusions:

We thus present systematic cross-national empirical support for the proposition that the cross-national R&D strategies analyse patents as barriers to entry, and a firm's strategies to either explore new innovative advantages or to continuously perform innovation processes in different technology appropriability regimes.

#### References:

- Chandler Jr, A. D. 1990. *Scale and scope: The dynamics of industrial capitalism*. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Cohen, W., & Klepper, S. 1996. Firm size and the nature of innovation within industries: The case of process and product R&D. *Review of Economics and Statistics*, 78(2): 232–244.
- Henderson, R., & Cockburn, I. 1996. Scale, scope and spillovers: The determinants of research productivity in drug discovery. *Rand Journal of Economics*, 27(1): 32–59.
- Kogut, B., & Zander, U. 1992. Knowledge of the firm, combinative capabilities and the replication of technology. *Organization Science*, 3(3): 383–396.
- Schumpeter, J. A. 1934. *The theory of economic development*. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Shan, W., & Song, J. 1997. Foreign direct investment and the sourcing of technological advantage: Evidence from the biotechnology industry. *Journal of International Business Studies*, 28(2): 267–284.
- Spencer, J. 2001. How relevant is university-based scientific research to private high technology firms? A United States-Japan comparison. *Academy of Management*

Journal, 44(2): 432–441.

# **The impact of regulatory stringency on the R&D governance of global pharmaceutical industries**

Ming-Hsin Li, Jenn-Tzong Chen, mhli@iner.gov.tw

Institute of Nuclear Energy Research, Isotope Application Division, Longtan,  
Taoyuan, 32546, Taiwan.

## **Objectives:**

This paper studies the degree to which country differences in regulatory stringency, including both the intellectual property rights (IPRs) government protection and drug approval regulations (DARs) government control, the trade-off relation affects the choice of partners for a particular mode of international inter-firm R&D partnering within the radiopharmaceutical industry.

## **Methods:**

We used the ReCap.com database to select companies that formed inter-firm R&D collaborations in the radiopharmaceutical industry. We are also linking regulatory stringency measures to the countries of these R&D collaborations.

## **Results:**

We developed theoretical propositions departing from innovation and network theories. We argue that the preference of radiopharmaceutical companies for an interdependent spectrum from an equity joint venture to a contractual partnership. Besides, the higher R&D collaborative interdependence a radiopharmaceutical firm has with other partner is inversely related the stage of technological innovation.

Proposition 1 : The more inter-organizational interdependence in an international R&D collaboration is inversely related to the level of intellectual property rights protection in the home country of its partner.

Proposition 2 : The more inter-organizational interdependence in an international R&D collaboration is positively related to the level of regulatory stringency of drug

approval systems in the home country of its partner.

### **Conclusions:**

Taking the radiopharmaceutical industry as a case study will draw attention to highlight the crucial necessity of assessing regulations before and after implementation. Cross-national regulatory differences in safety, price and intellectual property protection are inherent feature of the operating environment of the global radiopharmaceutical firm. Institutional, transaction cost theories assume that regulation represents a cost to the firm; therefore firms 'vote with their feet' and avoid investment in stringently regulated markets.

### **References:**

- Pisano, G.P. (1989) 'Using equity participation to support exchange: evidence from the biotechnology industry', *Journal of Law, Economics, and Organization* **5**: 109-126.
- Poppo, L. and Zenger, T. (1998) 'Testing alternative theories of the firm: transaction cost, knowledge-based, and measurement explanations for make-or-buy decisions in information services', *Strategic Management Journal* **19**: 853-877.
- Powell, W.W. (1990) 'Neither market nor hierarchy: network forms of organization', *Research in Organizational Behavior* **12**: 295-336.

## PHARMACOKINETIC EVALUATION OF RADIOLABELLED HYALURONIC ACIDS: A POTENTIAL AGENT FOR THE EARLY OSTEOARTHRITIC THERAPY

Hao-Wen Kao<sup>a</sup>, Chi-Jen Chan<sup>a</sup>, Sung-ching Chen<sup>b</sup>, Shain-Jy Wang<sup>b</sup>, Ming-Hsien Lin<sup>a,c</sup>, Wuu-Jyh Lin<sup>d</sup>, Jenn-Tzong Chen<sup>d</sup> and Hsin-Ell Wang<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup> Department of Biomedical Imaging and Radiological Sciences, National Yang-Ming University, Taipei, Taiwan,

<sup>b</sup> Biomedical Engineering Research Laboratories, Industrial Technology Research Institute, Hsinchu, Taiwan

<sup>c</sup> Taipei City Hospital Zhongxiao Branch, Department of Health, Taipei City Government

<sup>d</sup> Institute of Nuclear Energy Research, Taoyuan, Taiwan

Viscosupplementation treatment is now a generally accepted therapeutic modality for osteoarthritis (OA). Intra-articular (i.a.) injection of hyaluronic acid (HA) provides pain relief by lessening the frictional resistance of the cartilage and improving joint function. In this study, HAs with various molecular weight were labeled with iodine-131 and the pharmacokinetics were evaluated in an osteoarthritis rabbit model. HA22/HA142 (molecular weight 0.22/1.42  $\times 10^6$  dalton) were conjugated with tyramine by carbodiimide/active ester-mediated coupling reaction to give Tyr-HAs with a molar ratio (Tyr-to-HA) of about 1/3.5 confirmed by <sup>1</sup>HNMR. Tyr-HAs (25~150  $\mu$ g) were labelled with I-131 (3.7~37 MBq) at 50  $^{\circ}$ C by chloramine-T method and purified by size permeation filtration to afford the final products <sup>131</sup>I-Tyr-HAs. The radiochemical yields were 30~40% and the radiochemical purities were > 90%. The shelf lives of <sup>131</sup>I-Tyr-HAs were longer than 72 h. The left knee joint of mature New Zealand White rabbit (body weight 2.5 $\pm$ 0.2 kg) was surgically induced osteoarthritis at six weeks after transection of anterior and posterior cruciate ligaments. After i.a. administration of <sup>131</sup>I-labelled HAs into the OA and normal knee joints, the whole-body distribution of radioactivity was longitudinally monitored using scintigraphic imaging. Most of the radioactivities were found retained in the synovial joints. A small amount of radioactivity was accumulated slowly in the liver and bladder, indicating that HA, after running off synovial joints, might be degraded or metabolized in liver and excreted in the urine. The pharmacokinetics was evaluated using one-compartment model based on the radioactivity of ROI derived from the images. Results of the pharmacokinetics evaluation revealed that the higher molecular weight HA (<sup>131</sup>I-Tyr-HA142) enjoys longer distribution half-life in normal and OA knee joints than that of

lower molecular weight HA ( $^{131}\text{I}$ -Tyr-HA22). Our study demonstrated that  $^{131}\text{I}$ -labelled tyramine-conjugated HA allowed a non-invasive long-term pharmacokinetic evaluation of HA in an osteoarthritis rabbit model.

## **Combining docking, molecular dynamics and MM/PBSA methods to identify the binding modes of Thioflavin T and Congo red towards amyloid protofibrils**

Jian-Hua Zhao<sup>a</sup>, Hsuan-Liang Liu<sup>a,b</sup>, Kung-Tien Liu<sup>c</sup>, Jenn-Tzong Chen<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Department of Chemical Engineering and Biotechnology National Taipei University of Technology 1 Sec. 3 ZhongXiao E. Rd. Taipei, 10608, Taiwan

<sup>b</sup>Graduate Institute of Biotechnology National Taipei University of Technology 1 Sec. 3 ZhongXiao E. Rd. Taipei, 10608, Taiwan

<sup>c</sup>Chemical Analysis Division Institute of Nuclear Energy Research 1000, Wunhua Rd., Longtan Township Taoyuan County, 32546, Taiwan

<sup>d</sup>Isotope Application Division Institute of Nuclear Energy Research 1000, Wunhua Rd., Longtan Township Taoyuan County, 32546, Taiwan, E-mail Address: [jezon@iner.gov.tw](mailto:jezon@iner.gov.tw)

Thioflavin T and Congo red have been commonly used to identify amyloid fibrils in tissues for more than 80 years (Figure 1). Their derivatives have been developed as positron emission tomography (PET) tracers, such as [ $^{11}\text{C}$ ]PIB, [ $^{11}\text{C}$ ]SB-13, [ $^{18}\text{F}$ ]FDDNP, helped to detect and visualize amyloid plaques and neurofibrillary tangles in living subjects.<sup>1,2</sup> However, the specificity and the stabilities of these binding modes and their roles in amyloid fibril detection remain elusive. It is clear that obtaining a molecular level of understanding of binding is essential in order to interpret binding experiments as well as for the design of better dyes for clinical purposes. In this study, molecular docking, molecular dynamics (MD) simulations and binding free energy calculation were used to explore the nature of the molecular form in which the amyloid dye binds the fibril and the binding locations on the fibril. We have identified and characterized three specific binding modes of Congo red molecules to a protofibril formed by an amyloidogenic fragment (GNNQQNY) from the yeast prion protein Sup35 (Figure 2A).<sup>3</sup> Our analysis, consistent with recent MD simulations results, showed that Congo red binds to a regular groove involved in the first three residues (GNN) of the  $\beta$ -strands along the  $\beta$ -sheet extension direction.<sup>4</sup> Due to the ubiquitous long grooves on the amyloid fibril surface, we propose that this binding interaction could be a general recognition mode of amyloid fibrils by Congo red, Thioflavin T, and other long flat molecules. To examine the generality of the conclusions, we further explored the binding of Thioflavin T to a protofibrillar oligomer of A $\beta$ (9-40) peptide (Figure 2B)<sup>5</sup>, and the results reveal multiple binding sites on A $\beta$ (9-40) protofibril surface, which are also consistent with the previous experimental

observations.<sup>6-8</sup>

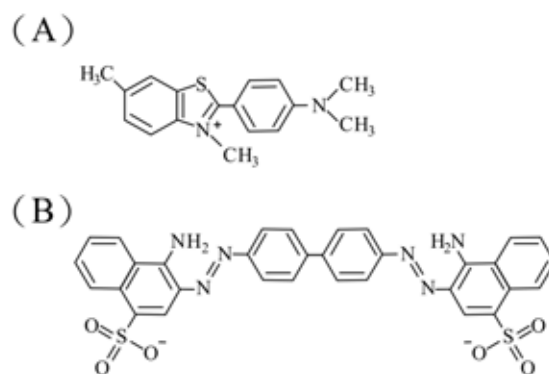


Figure 1. The structures of two amyloid dyes that are known to bind amyloid fibrils. (A) Thioflavin T and (B) Congo red.

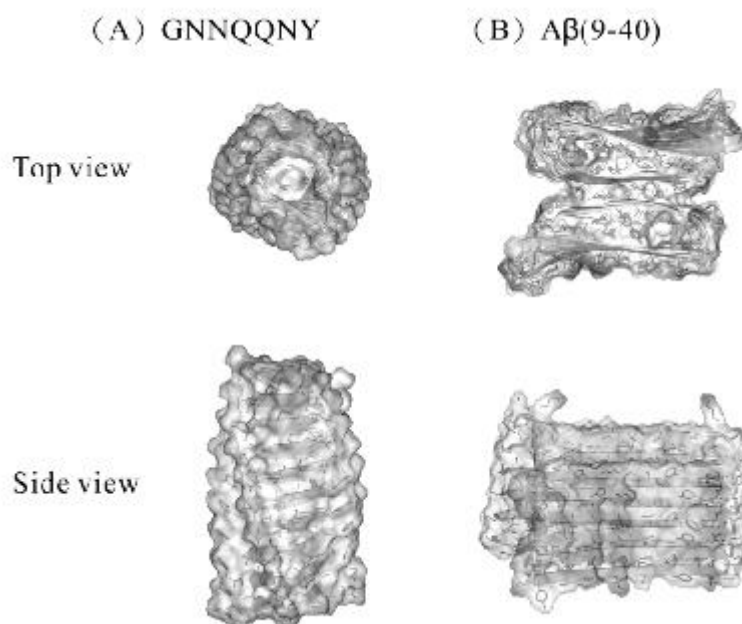


Figure 2. The top and side view of two protofibril structures. (A) Amyloidogenic fragment GNNQQNY and (B) A $\beta$ (9-40).

<sup>1</sup> L. Cai, R.B. Innis and V.W. Pike. *Curr. Med. Chem.* 2007. 14, 19-52.

<sup>2</sup> S. Furumotoa, N. Okamurab, R. Iwatac, K. Yanaib, H. Araid and Y. Kudo. *Curr. Top. Med. Chem.* 2007. 7, 1773-1789.

<sup>3</sup> L. Esposito, C. Pedone, and L. Vitagliano. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006. 103, 11533-11538

<sup>4</sup> C. Wu, Z. Wang, H. Lei, W. Zhang, and Y. Duan. *J. Am. Chem. Soc.* 2007. 129, 1225-1232.

<sup>5</sup> A.T. Petkova, W.-M. Yau, and R. Tycko. *Biochemistry.* 2006, 45, 498-512

<sup>6</sup> H. Levine 3rd. *Amyloid.* 2005. 12, 5-14.



<sup>7</sup> Lockhart, L. Ye, D.B. Judd, A.T. Merritt, P.N. Lowe, J.L. Morgenstern, G. Hong, A.D. Gee, and J. Brown. *J. Biol. Chem.* 2005. 280, 7677-7684.

<sup>8</sup> L. Ye, J.L. Morgenstern, A.D. Gee, G. Hong, J. Brown, and A. Lockhart. *J. Biol. Chem.* 2005. 280, 23599-23604.

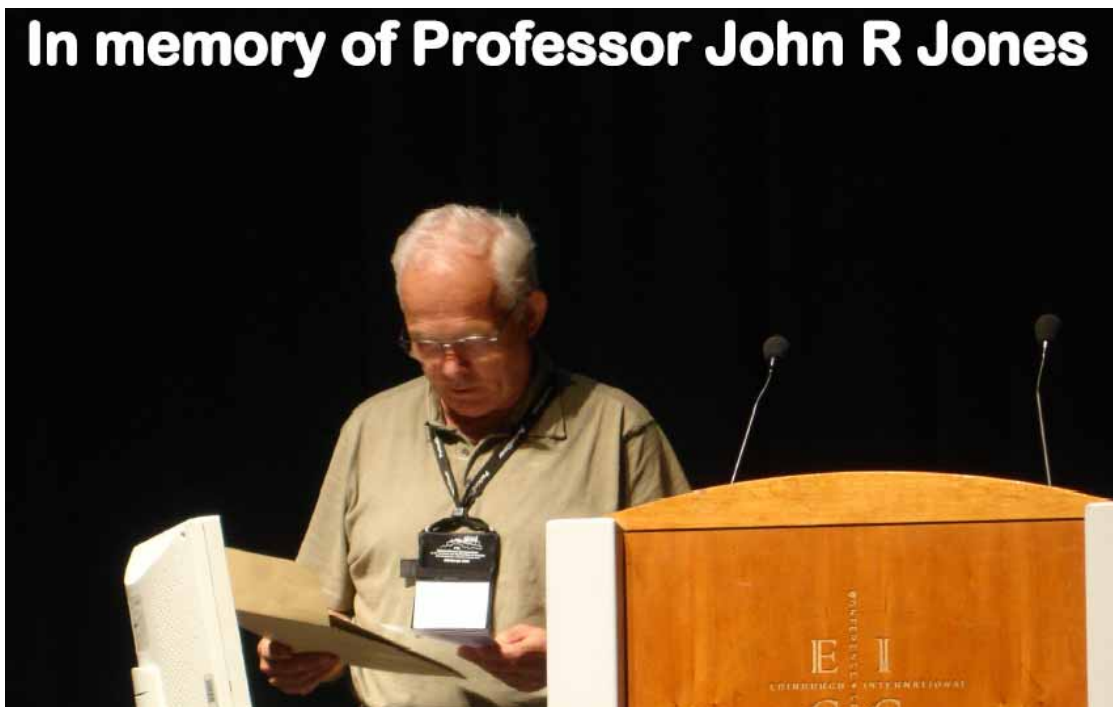


圖 1：世界同位素會議(WCI)成立大會

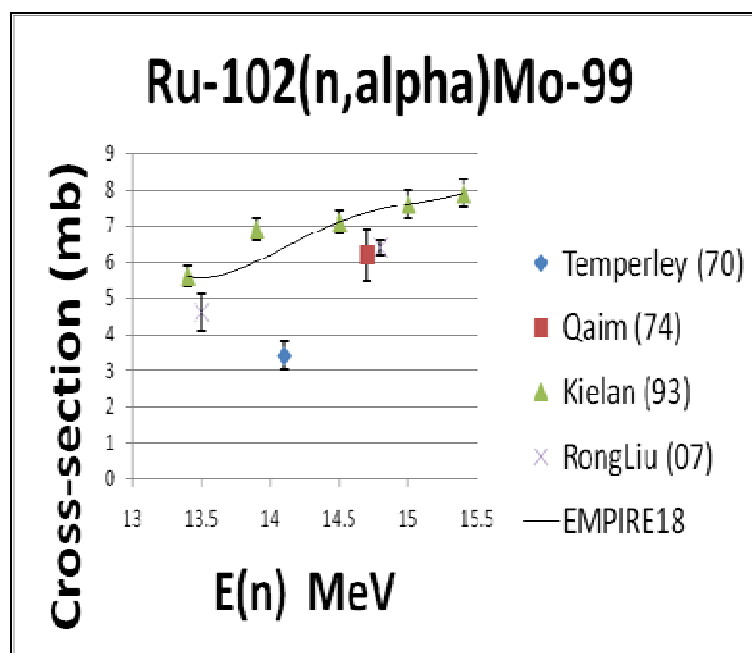
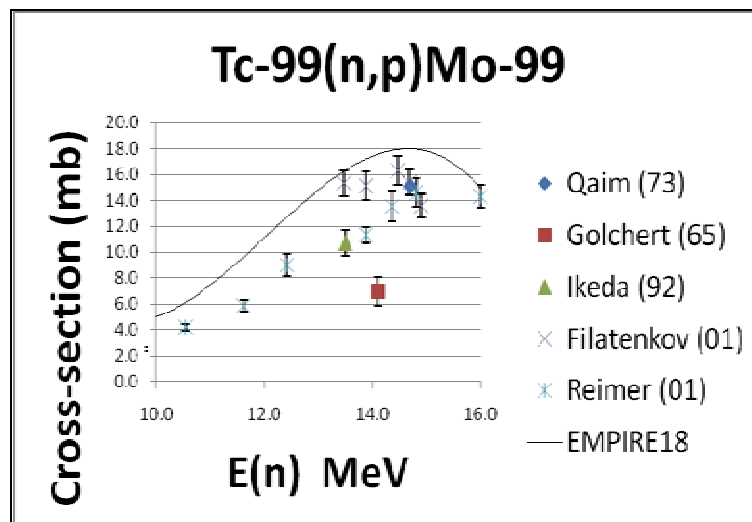


圖二：第二屆世界同位素會議之與會學者 Prof. Ido(上圖左)和專家 Dr. Stevenson

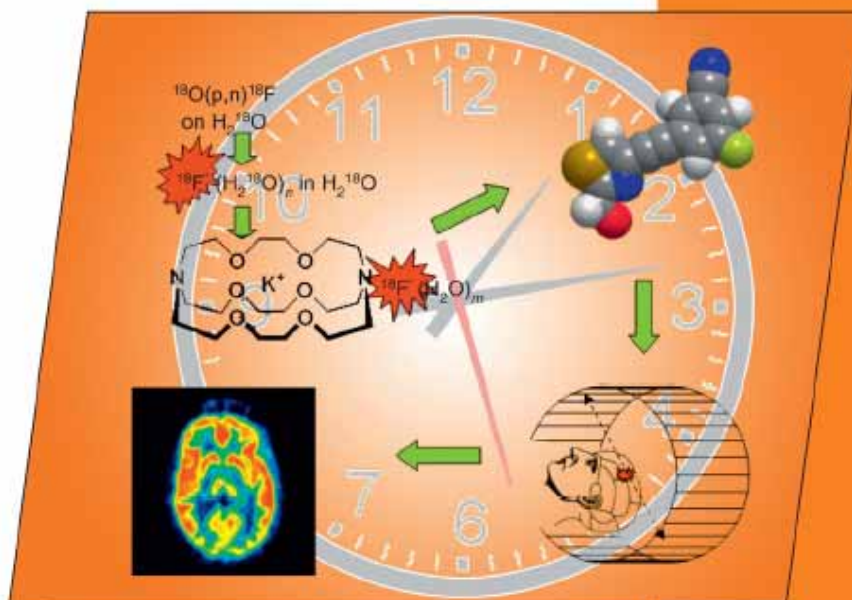
## In memory of Professor John R Jones



圖三：氫同位素化學的 Prof. Jones 的過世是同位素屆的一大損失



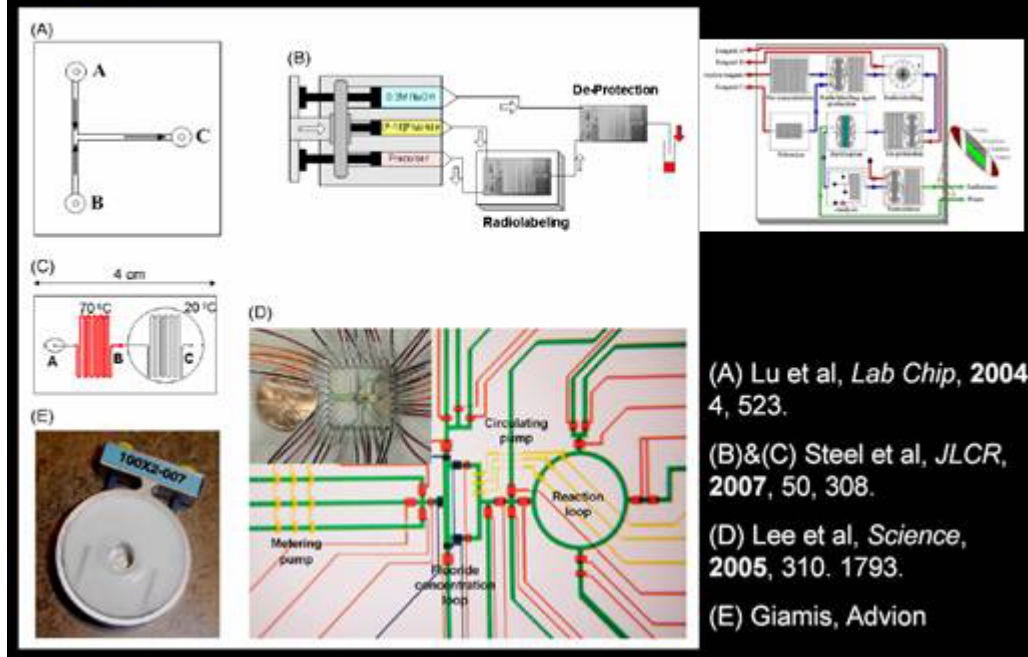
圖四：利用中子發生器照射同位素靶的兩種可行方法



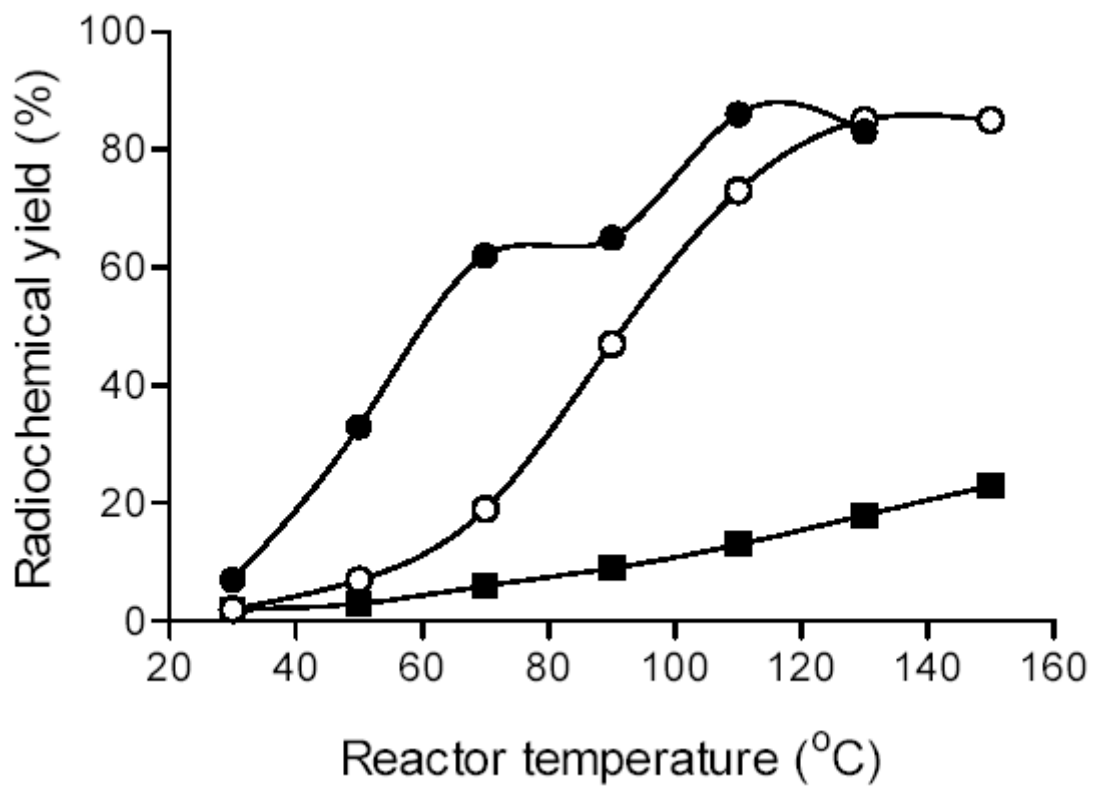
**Cover Picture / Microreview**  
 Lisheng Cai, Shuiyu Lu and Victor W. Pike  
 Chemistry with  $^{18}\text{F}$  Fluoride Ion

圖五：至今仍被廣泛應用與討論的放射氟化反應機構

## Micro-reactor (microfluidics) for PET: Different shapes, sizes & construction materials

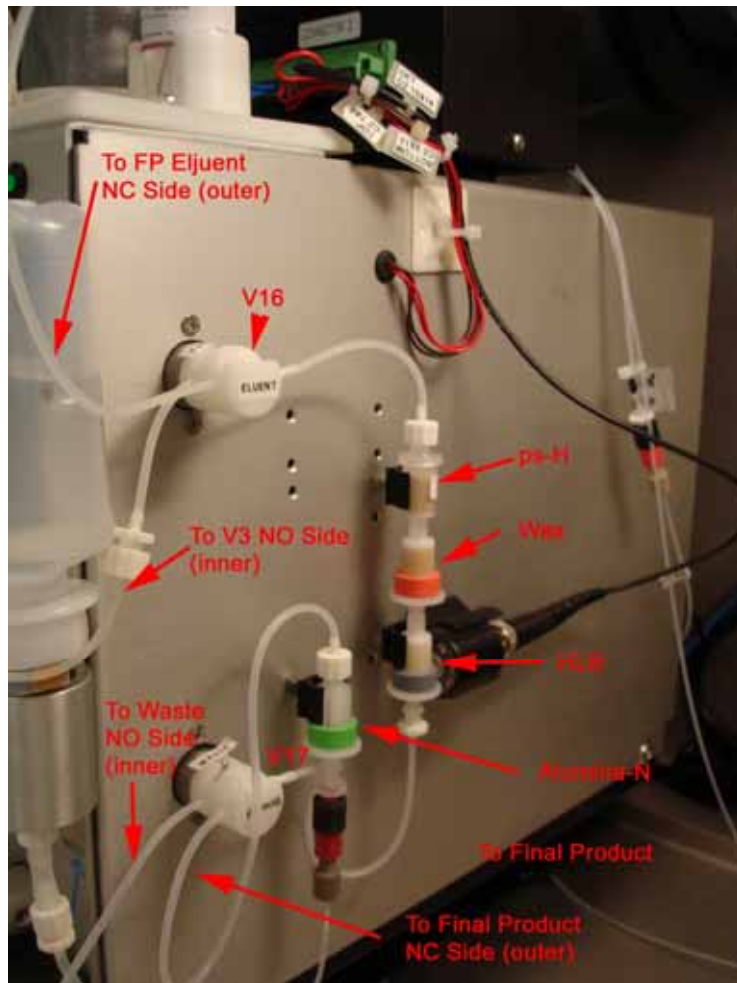


圖六：放射氟化微反應器在美國 NIH 的發展情形

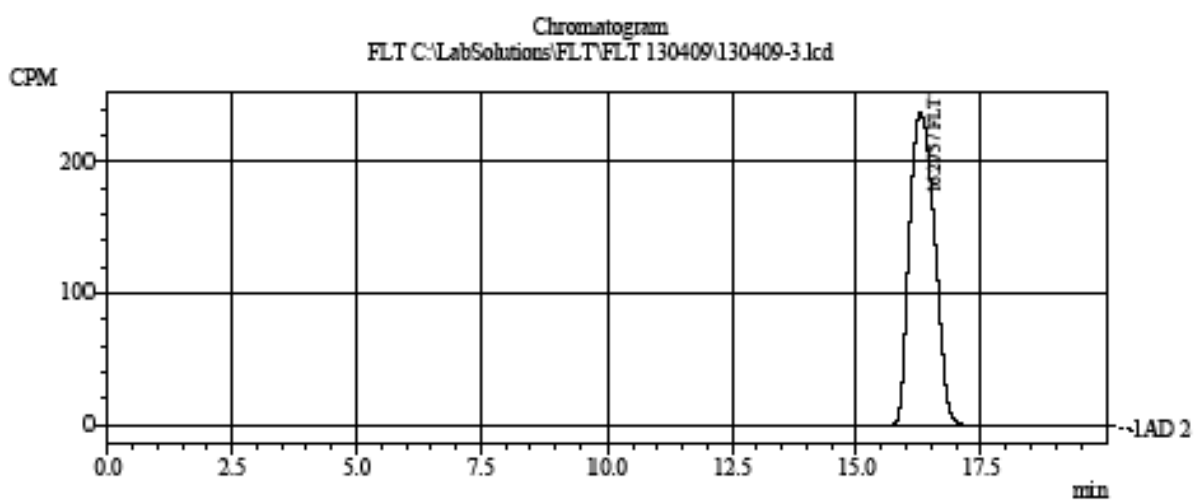
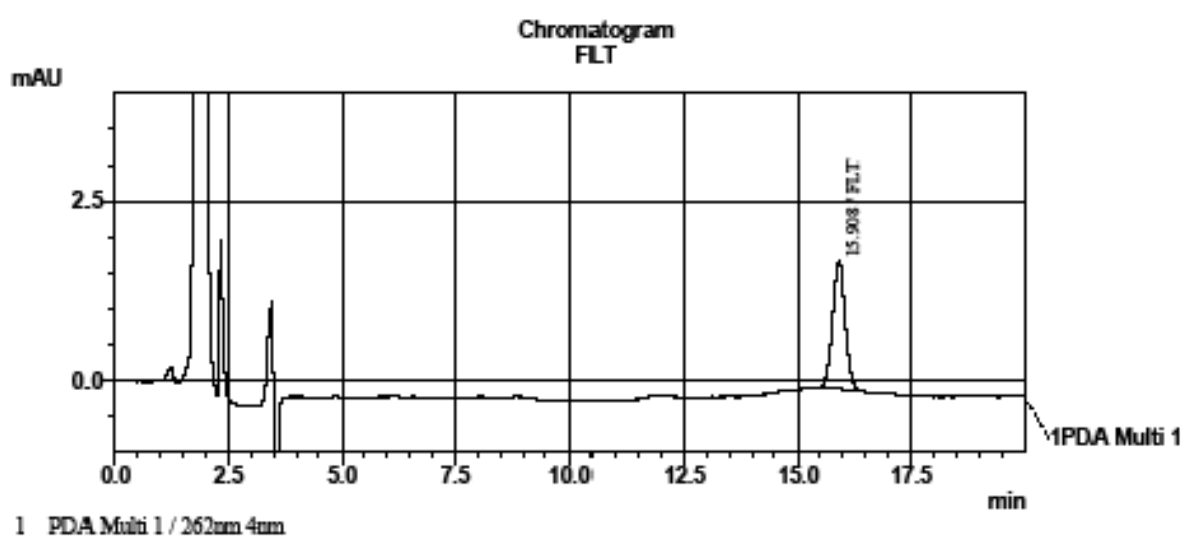


圖七、微反應器進行氟-18FBR 的研究結果

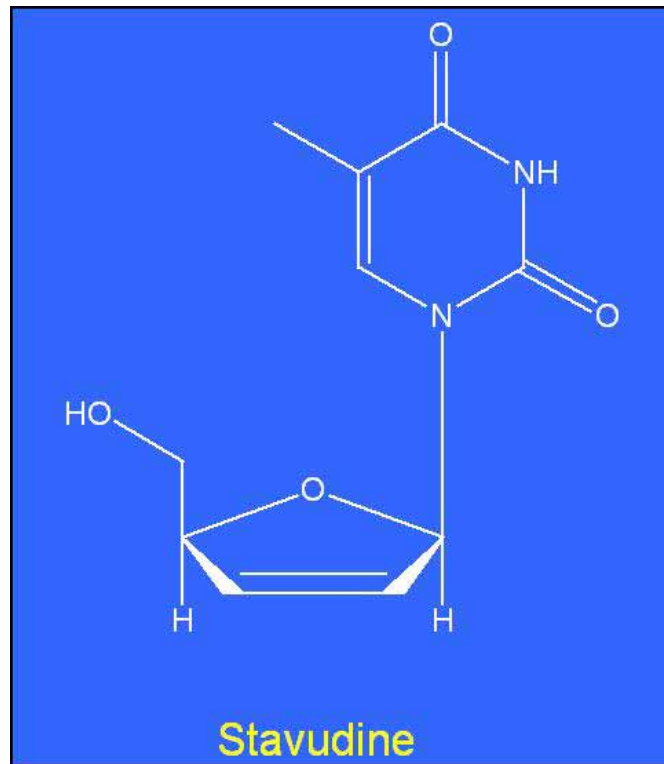




圖八：由德國所開發之氟-18FLT 的固相萃取純化法



圖九:氟-18FLT 固相分離純化法之圖譜



圖十：Stavudine 的結構式

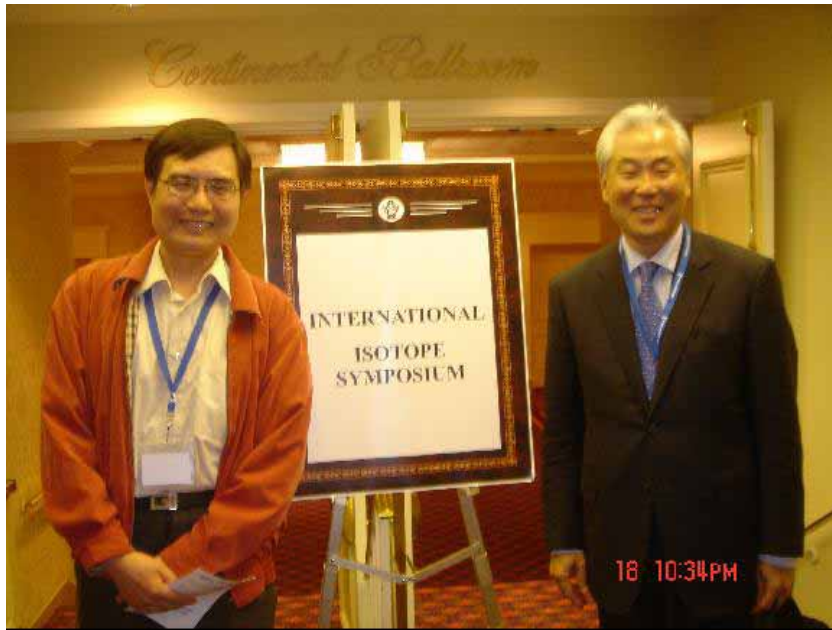
[Home](#) > [Pharmacy Listing](#)

## Pharmacy Listing

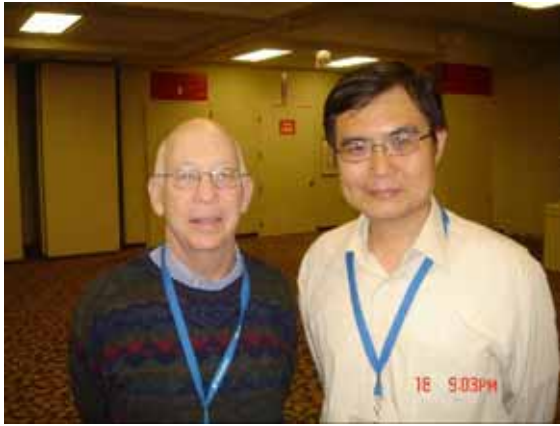


Select a Pharmacy Location

圖十一：PETNET 於全球之最新分佈



圖十二：職與新上任之世界同位素會議副總裁 Prof. Myung-Chul Lee 與第十屆國際同位素研討會之合影



圖十三：職與 Prof. Bergman(左上)、Prof. Wahala(右上)、Dr. Derdau(左下)、Dr. Matei 於用餐後討論後之合影

10th International Symposium on the Synthesis and Applications of Isotopes and Isotopically Labeled Compounds											
	June 14, 2009	Monday June 15, 2009			Tuesday June 16, 2009			Wednesday June 17, 2009		Thursday June 18, 2009	
7:00	Open	Breakfast and Registration			Breakfast and Registration			Breakfast and Registration		Breakfast and Registration	
7:30		Opening Remarks and Business Meeting			Plenary Lecture 2 Prof. Robert Bergman			Plenary Lecture 3 Dr. Lisa Shipley		Plenary Lecture 4 Myung-Chul Lee	
8:00		Plenary Lecture 1 Prof. John Jones Memorial Lectures			Sponsored Lecture 1 Prof. Vicki Wysocki			Sponsored Lecture 2 Prof. Tony Watts		Sponsored Lecture 3 Prof. John Hartwig	
8:30		Coffee/Tea			Coffee/Tea			Coffee/Tea		Coffee/Tea	
9:00		Coffee/Tea			Coffee/Tea			Coffee/Tea		Coffee/Tea	
9:30	BOT Meeting	Session 01 Long-lived Isotopes	Session 02 Safety with Isotopes	Session 03 WBA Drug Discovery and Development	Session 07 Applications in Pharma R/D	Session 08 New Analytical Methods	Session 09 WBA New Methods / Validation	Session 14 Production of Isotopes	Session 15 PK and Drug Metabolism	Session 17 Long-lived Isotopes	Session 18 PET/SPECT /Imaging
10:00		Lunch			Lunch			Lunch		Lunch	
10:30	BOT/BOR Meeting	Session 01 Long-lived Isotopes	Session 04 Organic / Biorganic Rcn Mech	Session 05 WBA New Methods and Applications	Session 10 Biochemical Methods	Session 11 Ag /Nutrition/ Environmental	Session 12 WBA Drug Discovery and Development	Session 14 Production of Isotopes	Session 15 PK / Drug Metabolism	Session 17 Long-lived Isotopes	Session 18 PET/SPECT /Imaging
11:00		Coffee/Tea			Coffee/Tea			Coffee/Tea		Coffee/Tea	
11:30		Session 01 Long-lived Isotopes	Session 04 Organic / Diorganic	Session 06 WBA Instru / Regulatory	Session 10 Biochem Methods	Session 11 Ag /Nutrition/ Environmental	Session 13 Roundtable Discussion	Session 14 Production of Isotopes	Session 15 Pharmacology / Clinical	Session 17 Long-lived Isotopes	Session 18 PET/SPECT / Imaging
12:00		Lunch			Lunch			Lunch		Lunch	
12:30		Lunch			Lunch			Lunch		Lunch	
1:00	Registration	Open			Open			Open		Closing Closing	
1:30		Open			Open			Open			
2:00		Open			Open			Open			
2:30		Open			Open			Open			
3:00		Open			Open			Open			
3:30	Reception	Poster Session			Workshop		WBA Banquet	Social Hour		Symposium Banquet Awards Ceremony	
4:00		Open			Open			Open			
4:30		Open			Open			Open			
5:00		Open			Open			Open			
5:30		Open			Open			Open			
6:00	Open			Open		Open		Open			
6:30	Open			Open		Open		Open		Open	
7:00	Open			Open		Open		Open		Open	
7:30	Open			Open		Open		Open		Open	
8:00	Open			Open		Open		Open		Open	
8:30	Open			Open		Open		Open		Open	
9:00	Open			Open		Open		Open		Open	
9:30	Open			Open		Open		Open		Open	

表一：第 10 屆國際同位素大會之議程

Target	Max Yield (Ci/week)	Yield (Ci/week)	“6-Day Ci” (Ci/week)	Spec. Activity (Ci/g)
<b>Tc-99</b>	~300	~20-100	~4-20	80,500
<b>Ru-102</b>	~180	~12-60	~2-12	c.f.
<b>Nat-Ru</b>	~60	~4-20	~1-4	~c.f.

表二：使用不同的同位素靶所生成的鉬-99 的理論推算產率





FLT-Lite Hot Runs

Date	Beam	Duration of Bombardment (Minutes)	Activity (mCi)	FLT Activity (mCi)	Corrected Yield	Precursor
10.02.2009	Single	18		61	15,2	25 mg
	Single	198	1256	106	11,7	25 mg
	Single	168	3155	493	21,4	25 mg
13.04.2009	Single	50	852	153	24,8	20 mg
15.04.2009	Dual	88 – 91	3587	493	19,1	25 mg
16.04.2009	Dual	128 – 77	4290	531	17,9	20 mg
17.04.2009	Single	90	2509	235	12,9	20 mg*

\*The precursor was dissolved the previous day and kept in a fridge

表三：在德國圖賓根大學所進行之氟-18FLT 固相純化分離法之實驗結果