

出國報告（出國類別：其他）

出席 RANC-2016 國際放射分析與核子 化學研討會出國報告

服務機關：核能研究所

姓名職稱：林武智 研究員

派赴國家：匈牙利

出國期間：105 年 4 月 8 日~105 年 4 月 17 日

報告日期：105 年 5 月 11 日

摘 要

RANC-2016, International Conference on Radioanalytical and Nuclear Chemistry, 係由JRNC (The Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry) 所統合舉辦, 為全球放射分析應用與核子化學領域之重要會議之一, 邀請全球五大洲, 51國家參與, 產官學研各界, 發表各單位近期研究與發現, 促進放射分析與核子化學相關領域科技發展與技術創新及商業發展之互動與合作。本次RANC-2016國際會議在匈牙利布達佩斯舉辦, 由德國慕尼黑大學也是JRNC的主編Dr.Zsolz Revay擔任會議主席。會期於2016年04月10(日)至04月15日(五)舉辦, 為期6天。

本次會議的特別主題為紀念諾貝爾獎得主Guorgy Hevesy (1885-1966) 的50週年逝世, Guorgy Hevesy生前在放射化學開發的技術, 歸納為多個領域, 如 (1)環境分析。(2)放射性同位素研製。(3) X射線與質譜等相關研究。(4)核子醫學藥物之開發。(5)核子鑑定學。(6)核子燃料循環。(7)長半衰期核種分析。(8)中子活化分析。(9)核子儀器。(10)核種分離純化。(11)超重元素。(12)銅系化學等等。Guorgy Hevesy生前對於核子醫學的研究著力甚深, 也被稱為「核子醫學之父」, 核子醫學藥物之開發也是本次大會的最重要項目之一。因題目與報告甚多, 除plenary section之外, 分為四個講堂進行, 本人致力於放射性同位素之研製與核醫藥物之開發, 所以也選擇此兩項相關的題目參與。收集各單位發展的最新資訊, 作為本所核醫研發領域之研究方向與未來發展策略之參考。

綜觀本次會議的論點, 同位素研製方面, 基礎研究數據, 包括可能的核反應與入射能量對應之excitation function curve、放射性同位素放出加馬射線之能量、貝它粒子之穿透距離、核種純度與化學純度、產量等, 都是必須注意的重點。核醫藥物的方面, 聚集在unmet need, 當今藥物還無法滿足需求之開發, 包括標靶特性之增強、精準診斷加上治療, 都在同一藥物上, 只是標上診斷的核種或治療的核種, 讓診斷與治療合一, 是核醫藥物研發的趨勢。

目 次

頁次

摘 要	i
一、目 的	1
二、過 程	2
(一) 行程	2
(二) 本所POSTER壁報論文發表	4
(三) 研討會重點內容	5
1. Gyorgy Hevesy 諾貝爾得主之卓越貢獻	5
2. 放射性物質於植物與土壤之應用分析	5
3. 中國在核能放射化學之現況	6
4. 利用加速器產製醫用放射性核種發展現況	6
5. 核醫藥物發展新趨勢	8
6. 迴旋加速器產製 ^{99m}Tc —檢討當今研製的現況	9
7. 多鏈半乳糖樹狀分子(Dendrimer)標幟，肝受體(ASGPR)造影劑	11
8. 合成(R/S)- ^{18}F -Arylbenzoheterocyclic 衍生物，作為阿茲海默氏症 PET 造影 A β plaque 斑塊之評估	11
三、心 得	14
四、建議事項	16
五、附 錄	17
附錄一：發表於RANC-2016國際放射分析與核子化學研討會_POSTER論文摘要	17

圖 目 錄

	頁次
圖一、本所 POSTER 壁報論文發表 (一篇)	4
圖二、中國大陸之乾式處理過核燃料的規劃時程	6
圖三、核醫藥物發展流程	8
圖四、 ^{99m}Tc 化學處理程序	10
圖五、阿茲海默氏症 PET 造影劑之代表藥物	12
圖六、(R)/(S)-2-arylbenzoheterocyclic derivatives	12
圖七、(R)/(S)-2-arylbenzoheterocyclic derivatives 反應機制	13
圖八、(S)-(+)- ^{18}F 28 之化學結構	13

表 目 錄

	頁次
表一、參加 RANC-2016_行程與工作重點	2
表二、產製 ^{99m}Tc 放射性同位素的替代途徑	7

一、目的

核能研究所(以下稱為本所)在同位素之研製與核醫藥物之開發已持續多年，陸陸續續開發心臟之診斷藥物、發炎與腫瘤之診斷藥物以及腦神經藥物等，並將成果推行上市，獲得各界的肯定。藥物研發日新月異，必須不斷的創信，才能趕上時代的腳步，與廣大民眾的需求，著眼於人類的健康，創造民生福祉，並滿足國內unmet medical need。本所核醫藥物開發的目標，為造福國內病患並拓展至全球，加上全球競爭壓力與工業化問題，造成惡性腫瘤、腦神經疾病、心血管病變等嚴重威脅民眾健康。如能早期診斷、提早治療，將疾病造成的傷害與社會成本降至最低。開發預防醫學與疾病防治，為二十一世紀醫學發展當務之急。本所利用於核能的研究，與多年建立之基礎，採取放射性同位素易於偵測與各種放射線能量不同的特質，開發適於診斷之核醫藥物與適於治療之核醫藥物，以補足其他藥物無法提供的需求。

RANC-2016國際放射分析與核子化學研討會，由JRNC（放射分析與核子化學期刊）所舉辦，聚集全球放射分析、放射化學、核子技術，核能應用與核醫藥物等領域之傑出研究人才於一堂，參加本次的會議，收集核能領域之放射分析、放射化學與核醫藥物最新數據，並了解前瞻技術與應用，這些技術將可應用於本所。本所具有國內唯一中型迴旋加速器之放射性同位素研製、標誌化學技術之開發、核醫診斷造影劑與核醫治療藥物之研究，在大會上也將發表論文一篇“The New Semi-preparative HPLC Developed on Flyuoro-18 Flumazenil Labeling”，藉由論文發表與各國專家觀摩交流與學習，同步收集目前核醫藥物發展之最新趨勢，作為本所核醫藥物相關計畫策略規劃與發展方向之參考。

二、過 程

(一) 行程

本次RANC-2016國際放射分析與核子化學研討會議在匈牙利首都布達佩斯之Mercure Budapest Buda Hotel舉辦，參加的學者與專家來自於全球五大洲，一共有51個國家、623註冊人數、18場特別邀請報告、43場邀請報告、175篇投稿報告和143篇海報報告，參加人員最多的國家為美國、中國、匈牙利。本國參加的單位計有清華大學、成功大學、中國醫藥大學、嘉義基督教醫院與本所。本次公差日期於2016年04月08(日)至04月17日(五)，一共10天。扣除飛機行程之來往，實際工作共6天，工作內容重點如下表。

表一、參加RANC-2016_行程與工作重點

日 期	工 作 重 點
2016/ 04/ 08 ~ 2016 / 04/ 09	去程: 台灣桃園國際機場(TPE)—杜拜國際機場(DXB)—匈牙利 Ferenc Liszt 國際機場(BUD)
2016/ 04/ 10	<ol style="list-style-type: none">1. 大會註冊、報到與領取大會相關資料。2. 大會開幕式，由諾貝爾獎得主 Gyorgy Hevesy 長子 G.de Hevesy 與 Dr.S.Nises 回顧其生平、研究與貢獻。3. 頒發 2016 年 George Hevesy Hedal Award，由東京大學 T.H.Nakanish 教授獲獎，並發表其研究工作重點與成果。
2016/ 04/ 11	<ol style="list-style-type: none">1. 參加大會特別邀請演講，由 Prof. Qaim 發表加速器產製放射性同位素之新發展。2. Prof. Grieken 發表 X 射線於環境與古蹟之研究。3. Prof.Chaff 發表 NAA 80 年來的研究與進展。4. 各國學者報告其放射性同位素研製之成果。
2016/ 04/ 12	參加大會特別邀請演講。 <ol style="list-style-type: none">1. Prof. Synal 發表 acelerator mass spectrometry 的最近進展。2. Prof. Lindstrom 報 告 Believable statement of uncertainty。3. Prof. Chai 報告核能核化學在中國的最近發展。

	<ul style="list-style-type: none"> 4. 各國學者報告放射性同位素之研製。 5. 各國學者報告放射性標誌化合物與核子醫學藥物。
2016/ 04/ 13	<p>參加大會特別邀請演講。</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Prof. Sabbioni 發表 Nuclear and radioanalytical techniques in metallobiochemical research: Studies over 50 years。 2. 各國學者報告最新核種研製之核子數據。 3. 核子醫學應用之核種研發最新發展。 4. 放射性同位素之化學分離各實驗室之最新成果。
2016/ 04/ 14	<p>大會特別邀請演講</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Prof. Firestone 發表 Analysis of the global radiation record for evidence of near-earth supernovae。 2. Prof. Turler 報告 progress in superheavy element research。 3. Prof. Povinec 報告 Low background gamma spectrometry: Limits and applications 4. 各國學者專家發表同位素在環境與食品之應用研究。
2016/ 04/ 15	<p>大會特別邀請演講</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Prof. Wester 報告 new trends in radiopharmaceuticals。 2. Prof. Cateldo 發表 radiation chemical aspects of the origins of life。 3. Prof. Reddy 報告 an overview of our work in nuclear chemistry。 4. 各國學者專家發表放射性標幟化合物與核子醫學藥物之最新發展。
2016/ 04/ 16~ 2016 / 04/ 17	<p>返程:匈牙利 Ferenc Liszt 國際機場(BUD)—杜拜國際機場 (DXB)—台灣桃園國際機場(TPE)</p>

(二) 本所 POSTER 壁報論文發表 (一篇) (圖一)

CES-D-16-00417

The New Semi-Preparative HPLC Developed on Fluoro-18-Flumazenil Labeling

Kang-Wei Chang, Kai-Hung Cheng, Yuan-Ruei Huang, Jenn-Tzong Chen and Wu-Jyh Lin
Institute of Nuclear Energy Research, Taoyuan, Taiwan. E-mail: kwchang@iner.gov.tw

Abstract

- Radioactive antagonist, F-18-Flumazenil (F-18-FMZ), is a potential positron emission tomography agent. The radiopharmaceutical can be used to assess the changes in GABA_A/BZR receptors, evaluated the brain damage in stroke, alcoholism and Alzheimer disease investigation.
- In this study we represent carrier-free nucleophilic radiofluorination method on automatic synthesizer with direct labeling on nitro-flumazenil precursor. The semi-preparative HPLC purification method has been applied to get high purity of F-18-FMZ. Replace of solid extraction purification or tradition method of HPLC purification for radio-synthesis of F-18-FMZ.
- Then, F-18-FMZ NanoPET/CT brain images were acquired from both anxiety animal model disease and bretazenil-treated control group. In the image analysis software showed that the binding ratios of F-18-FMZ significantly results in prefrontal cortex, hippocampus, cortex and amygdala in different groups. The result can be a reference for new drug studies of GABA_A/BZR receptor in the future.

Methods

- [F-18]FMZ was synthesized from the precursor, nitroflumazenil (FutureChem), in DMF at high temperature 150°C 15min. The final product was isolated by HPLC purification. Radiochemical purity was analyzed by HPLC (0.01M H₃PO₄ and CH₃CN,7/3) and TLC (Ethyl acetate:ethanol,8:2). SD-rat was injected with 1mCi [F-18]FMZ through the lateral tail. After 20min distribution, brain imaging was performed using NanoPET/CT. The images were analyzed with PMOD 3.3.

Figure 1. The non-carrier added [F-18]FMZ radiofluorination reaction with tetra-butyl ammonia hydrogen carbonate phase catalyzed in DMSO nitro-flumazenil solution.

	NanoPET/CT	Rat Brain
Frontal Cortex		
Cortex		
Hippocampus(1) and BLA (2)		
Midbrain		
Striatum		
Cerebellum (3) and Medulla (4)		
Pons		

Figure 2. Radio-HPLC (Left) and Radio-TLC (Right) analytical diagram of [F-18]FMZ. [F-18]FMZ is developed on Merck Si-60 plate with 90% acetonitrile solution.

Figure 3. Stability study of [F-18]FMZ. [F-18]FMZ was storage in 30% ethanol at room temperature and the purity was analyzed by radio-TLC.

Storage time	0hr	2hr	4hr	6hr	8hr
Purity	98.39%	98.23%	98.39%	98.18%	96.79%

Figure 4. In vivo brain autoradiograms of the two rat [F-18]FMZ only, A and F-18-FMZ combined with diazepam. B) after injection via the tail vein [F-18]FMZ 37 MBq/0.2ml. A represent the binding of [F-18]FMZ to the high-density in cortical regions of the brain, while B represent the binding of [F-18]FMZ was blocked by diazepam (200ug, BZR agonist) was added.

A. ¹⁸F-FMZ

B. ¹⁸F-FMZ with diazepam

Figure 5. NanoPET/CT images reveal the distribution of [F-18]FMZ in rat brain (left). The cross sections of rat brain correspond to nanoPET/CT images. The specific binding ratio of [F-18]FMZ of nine brain regions (Pons as reference).

Discussion

- We established the technology from the synthesis of [F-18]FMZ to the small animal imaging. NanoPET/CT scan could obtain the high resolution images from live animals in the shortest time. This technology has a high convenience for the drug research and development in the molecular changes of the brain central nervous system. We hope the combination of [F-18]FMZ NanoPET/CT imaging platform and relevant disease animal model could provide the maximum assistance for the drug discovery of central nervous system diseases in the future.

Institute of Nuclear Energy Research

(三) 研討會重點內容

1. Gyorgy Hevesy諾貝爾得主之卓越貢獻

RANC-2016國際放射化學分析與核子化學研討會今年的主題，除了了解各國各實驗室當今發展之成果與現況外，最重要的是，紀念諾貝爾得主Gyorgy Hevesy逝世50週年，其Western name order為George Charles de Hevesy，1985年08月01日於匈牙利布達佩斯出生，逝世於1966年07月05日，享年81歲。Hevesy用放射性示蹤劑，以化學程序方法研究動物的代謝，並於1943年獲得諾貝爾獎。他也是發現元素Hf的共同發現人(另一位為Dirk Coster)。

Hevesy也開發X-ray fluorescence分析方法，進而發現Sm的阿發射線，1923年Hevesy發表第一個使用Pb-212研究被植物吸收及再分布的現象，也開啟了放射性同位素於動植物代謝之研究。1924年他的研究小組使用Bi-210作為標誌梅毒藥物，肌肉注射進入兔子，用來觀察含Bi的抗梅毒藥物在生體內的循環、分布與代謝。接著使用半衰期為22.3年的Pb-210來瞭解鉛在一些器官的排泄與分布。1935年研究放射磷-32在大鼠的代謝，獲得發表在“Nature”期刊上。Hevesy使用一強中子源，利用 $^{32}\text{S}(n,p)^{32}\text{P}$ 核反應，產製P-32，也是第一個將人造放射性同位素用於生醫的研究。接著也陸陸續續作Na-24，K-42等核種之代謝與生理學的探討，Hevesy在放射化學與核子醫學的研究成就，讓他被尊稱為Father of Radiochemistry and Nuclear Medicine。

2. 放射性物質於植物與土壤之應用分析

RANC-2016的George de Hevesy獎頒給東京大學Tomoko M. Nakanishi，植物生長需要水與無機元素，這些物質在植物體內的動態要如何研究？利用輻射線與放射性同位素，作非破壞性的分析，可以顯示植物體內的脈動情形。對植物體內水的瞭解，首先是使用中子技術，來探討水在植物內的吸收與分佈，可以從中子影像知道植物生長的情形與根在土壤中的嵌動情況。從影像中觀察到植物根表面與土壤有空隙存在，建議根部吸收的是水蒸氣，而不是水溶液。植物吸收水的研究與可以利用 ^3H 或 ^{15}O 標識的水來進行，利用黃豆株對水的吸收，可以清楚的發現，水經由木質部輸送後，很快的水平擴散到其他地方，雖然 ^{15}O 的半衰期只有2分鐘，從實驗中也發現，一半水份被取代的時間約20分鐘，這個研究也在 ^3H 標誌水的研究中獲得證實。

無機元素在植物內吸收的研究也在Prof.Nakanishi的實驗室中積極進行，從巨觀與微觀的角度，利用放射性同位素的影像技術，觀察無機元素如Mg與K在植物內的吸收與分佈，Mg的研究使用 ^{28}Mg ，而K的研究則使用 ^{42}K 。

311福島核電廠事件，大量的放射性物質釋放到場外，Prof. Nakanishi建立的技術剛好可以派上用場。示蹤同位素技術與影像技術都被充分的應用，具Nakanishi實驗室的實驗數據顯示，釋放出的 ^{137}Cs 牢牢的吸收在一開始接觸的土壤裡，幾乎不會轉移到其他地方，而且植物也很難從土壤吸收 ^{137}Cs ， ^{137}Cs 在農場中、山嶺上、河流裡等的行為皆在調查中。

3.中國在核能放射化學之現況

核能放射化學必須要考量以上四個問題：

- (1) 核燃料核能源的數量足夠幾百年的使用嗎？
- (2) 核子反應器運轉時，核燃料安全、有效率嗎？
- (3) 如何經濟地、安全地處理用過核燃料？
- (4) 如何安全地在地理環境中，處置高階放射性廢料？

Prof. Chui指出要處理以上問題，最重要的關鍵是銅系化學，電子軌域填入5f電子結構的銅系元素化學的研究，是解決問題基礎，中國在核能工業的進步，就是從放射化學，特別是銅系元素化學研究中提升的，核能工業在中國現階段，屬於復興期。中國發展從海水中提煉鈾的技術，利用奈米結構研製核燃料物質，以有機配位子技術從溼化學處理用過核子燃料，乾式處理過核燃料的規劃時間點，如圖二。



圖二、中國大陸之乾式處理過核燃料的規劃時程

中國放射化學家對於核燃料循環再利用的挑戰

- (1) 處理程序的最適化最簡化。
- (2) 使用無鹽的氧化還原與錯化合物質。
- (3) 控制Np, Tc..etc等物質。
- (4) 降低二次廢料。
- (5) 開發離心萃取的快速作業方式。

4.利用加速器產製醫用放射性核種發展現況

Hevesy利用放射性同位素示蹤之特性，來發展藥物作為診斷用的放射醫學藥物，是藥物開發革命性的創新，這些藥物依其特性的不同，分為SPECT藥物與PET藥物，及體內治療核醫藥物。對於這些藥物的品質要求，尤其是純度與比活度持續提升，改善這些品質與應用，促使專家們積極不斷的創新與改良，包括核子反應器與加速

器設施，皆被密集地使用。Prof.Qaim報告加速器/迴旋加速器，產製放射性核種的最新發展。在最近幾年，發展核種的主流為新穎、非傳統標準的正子發射核種與治療用核種，皆在開發行列中，第一個群組的放射性同位素為³²Mn, ⁵⁵Co, ⁶⁴Cu, ⁷⁶Br, ⁸⁶Y, ^{94m}Tc, ¹²⁴I。第二個群組為⁶⁷Cu, ¹⁰³Pd, ^{117m}Sn, ^{193m}Pt, ²²⁵Ac等。發展這些核種，必須要有核子數據之量測，可耐高電流靶體、放射化學分離、品質保證等之要求。核反應數據的核反應截面積之測量，要使用加馬能譜儀，少數的一些核反應，也要使用X-ray能譜儀。靶體的設計已經到了極精緻的水準，使用的靶物質為高濃縮穩定同位素，價格昂貴，必須回收重複使用，從靶物質總體中，將所要的放射性同位素核種分離純化，不管是從溶液中或從乾的化學程序中，皆要達到必要的化學純度與放射化學純度。最終產品為高放射活度的核種，在小於1mL的溶液中，而且沒有其他有活度或無活度的金屬雜質，使這些核種能與先軀錯化合物結合形成金屬錯化合物。總體而言，使用金屬配位子的方法來發展核醫藥物的趨勢增加，結合診斷與治療為一體，結合PET與MRI為一機的方式都在發展中。

加速器產製放射同位素與核子反應器產製放射性同位素之比較：(1)短半衰期。(2)中子缺乏核種(經由EC或B⁺衰變)。(3)影像品質好。(4)低體內劑量。(5)高比活度。常用核種如下列：(1)SPECT：^{99m}Tc, ¹²³I, ²⁰¹Tl。(2)PET：¹¹C, ¹³N, ¹⁵O, ¹⁸F, ⁶⁸Ga(⁶⁸Ge), ⁸²Sr(⁸²Rn)。(3)治療用核種：β-emitter (³²P, ⁹⁰Y, ¹³¹I, ¹⁵³Sm, ¹⁷⁷Lu)。α-emitter (²¹¹At)。Auger electron emitter (¹¹¹In, ¹²⁵I)。X-ray emitter (¹⁰³Pd)。由於核子反應器老舊，經由²³⁵U(n,f)產製^{99m}Tc的方式可能會減少或停止。^{99m}Tc放射性同位素的替代途徑如下表二所示。

表二、產製^{99m}Tc放射性同位素的替代途徑

reaction	反應截面積	備註
^{nat} U (r,f) ⁹⁹ Mo	160mb at 15 MeV	Detailed data needed
²³² Th (p,f) ⁹⁹ Mo	34mb at 22 MeV	Detailed data needed
¹⁰⁰ Mo (r,n) ⁹⁹ Mo	150mb at 14 MeV	Detailed data needed
¹⁰⁰ Mo (r,2n) ⁹⁹ Mo	1500mb at 14 MeV	More data needed
¹⁰⁰ Mo (r,pn) ⁹⁹ Mo	150mb at 40 MeV	Evaluated data available
¹⁰⁰ Mo (p,2n) ⁹⁹ Tc	284mb at 17 MeV	Evaluated data available

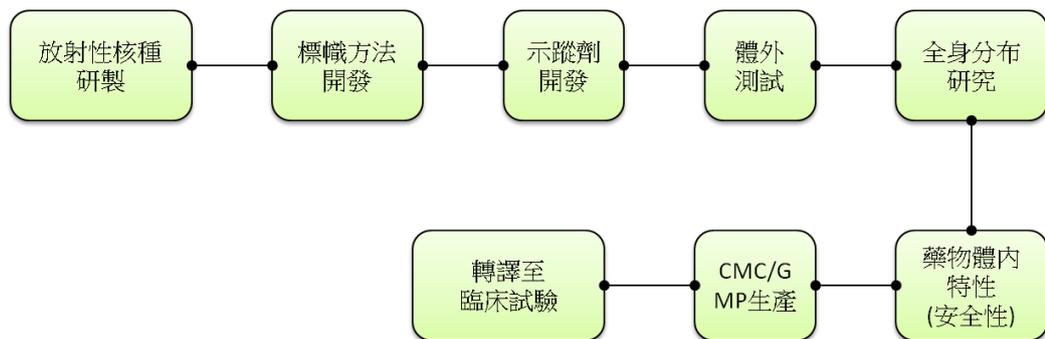
目前最可靠的方法為¹⁰⁰Mo (p,2n) ^{99m}Tc核反應，但需要可照射高電流的靶體，化學分離程序發展中，對於其中產出的放射化學不純物與化學不純物的檢查與瞭解，絕對必要。

發展放射性核種必要的重要概念：

- (1) 核子數據：激發函數與產率的量測。
- (2) 可接受高電流的靶體。
- (3) 放射化學分離純化。
 - －乾式或溼式分離純化
 - －高濃縮把物質的回收
- (4) 品質管制
 - －放射核種純度、放射化學純度、化學純度、比活度

5.核醫藥物發展新趨勢

臨床分子造影為一結合各種技術，來決定疾病的動態與發展，特別是正子造影 (PET)，提供picomolar(10^{-12}M)的精密度，而且已是已在充分使用的技術，另一方面，以放射性標靶藥物如胜肽、小分子，已成為選擇性治療癌症的利器。現代之放射化學藥物已變成一跨領域，以轉譯為目標的積極活動。例如，新標靶策略的發展，凍晶組套的技術與高專一性探針之開發等等。體外測試的評估，動物體內試驗的特質，發展一個可自動產製系統，以及依GMP法規納入體系，包含快速QC技術，最終將概念驗證轉譯到臨床(圖三)。德國慕尼黑科技大學Hans J. Wester在特別邀請演講上發表他的團隊在核醫藥物開發之最新進度，他特別強調，SPECT, PET, CT與MRI之結合，讓核醫造影更加精準。



圖三、核醫藥物發展流程

對於放射性同位素是否為藥物，在他的報告中也有詳細的描述，例如核子反應器產製 ^{177}Lu ，迴旋加速器產製 ^{18}F 等皆不算是藥物，但用核子反應器產製 $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ，與迴旋加速器產製的 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 等發生器必須以藥物查驗登記。

Prof. Wester對於agonist與antagonist藥物的不同特性，也做了精闢的分析，當藥物與agonist受體結合時，會進一步的被細胞吞食進入細胞內，其毒殺癌細胞的效用較佳。與Antagonist受體結合只停留在細胞表面，不會進入細胞內，但通常癌細胞表面的anatanonist受體比agonist受體多很多，放射線可以從表面穿透入細胞內，因為數量多，反而達到更好的毒殺效果。其實驗室以這種概念開發的藥物 $^{177}\text{Lu-DOTA-JR11}$ (antagonist) tumor to kidney dose ratios=2.5, mean dose=5.7Gy/GBq, 而 $^{177}\text{Lu-DOTA-TATE}$ (agonist) tumor to kidney dose ratio=1.1, mean dose=1.44Gy/GBq, 從這些劑量來分析, antagonist的 $^{177}\text{Lu-DOTA-JR11}$ 明顯比 $^{177}\text{Lu-DOTA-TATE}$ 好。

其實驗室除了開發核醫藥物外，也進行非放射性藥物的開發，所舉的例子為葉酸接上DOX，葉酸會與癌細胞上的folate receptors結合，而將DOX帶入細胞內，而DOX會發出螢光，剛好可以用來觀察DOX是否被帶到腫瘤。

總之，這些藥物治療效果的好壞與其標靶的效果有很大的關係，如果可以找到一個targeting很好的化合物，無論接放射性同位素作放療，或接癌症化學藥物作化療，都可以大大提升其治療效果，利用放射線容易觀察與極其靈敏的特性，為尋找target deliver藥物或物質的最佳利器。

6.迴旋加速器產製 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ —檢討當今研製的現況

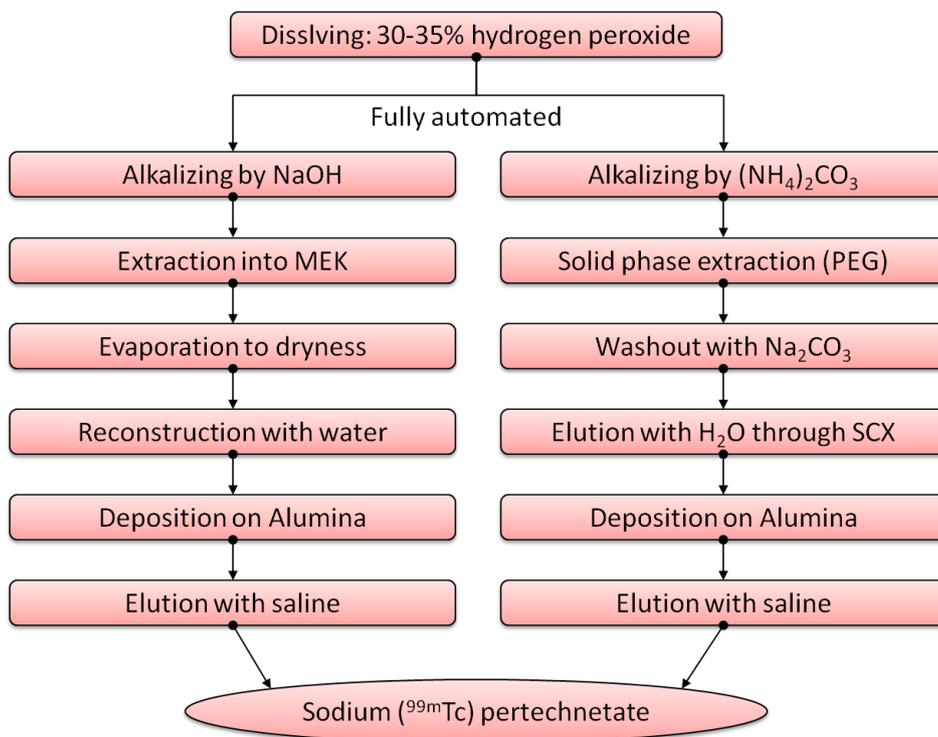
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($t_{1/2}=6.01\text{hr}$)診斷用核醫藥物占有極重要的角色，約80%的診斷用核醫藥物是標誌 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ，當今的 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 是從 $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ 發生器而來，而其中的 ^{99}Mo 是由核子反應器，藉由 $^{235}\text{U}(n,f)$ 核分裂而產生。2008年時因為無預警停車，全球有發生幾次 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 短缺之問題，這個問題加上核子反應器年代久遠，快達除役的年齡，如何以替代的方式產製 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 是大家所關心，也是早晚會遇到的問題。利用加速器，以 $^{100}\text{Mo}(p,2n)^{99\text{m}}\text{Tc}$ 核反應來產製 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ，是一個可行的方案，全球有超過1,000部迴旋加速器，可以同時供應 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 的凍晶產品或正子藥物。迴旋加速器的設置比核子反應器便宜，如果從已有的設施再設一條生產線，價格更低。迴旋加速的運轉費用也較低，所產生的放射性廢料相對少很多，沒有 ^{235}U 的問題，但要挑戰的是：

- (1) 核子反應爐一批次的產能可達到5,000居里，迴旋加速的產量是問題。
- (2) 要增加產量，必須高電流照射，加速器的最大電流量多寡，所設計的靶體能夠忍受多大的電流也是問題。
- (3) 所產生的 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 內的放射性不純物，對病人所造成輻射劑量負擔，是否可被接受？
- (4) 化學分離技術、放射化學純度、比活度，產製的速度和可重複性要考量。
- (5) ^{100}Mo 高濃縮穩定同位素的回收與效率如何？
- (6) ^{100}Mo 的購買與其產量是否可全面供應？

$^{100}\text{Mo}(p,2n)$ 核反應，經6小時的照射，能量24MeV質子，500uA電流量，可以產製1.55TBq的 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ at EOB (End of Bombardment)。要解決的問題：

- (1) 高濃縮¹⁰⁰Mo的供應，給的是粉狀物，如何將這些粉狀物製成可以高電流照射的靶體。
- (2) ¹⁰⁰Mo高濃縮靶材裡面還含有⁹²Mo(0.003%)，⁹⁴Mo(0.005%)，⁹⁵Mo(0.003%)，⁹⁶Mo(0.003%)，⁹⁷Mo(0.003%)，⁹⁸Mo(0.170%)，¹⁰⁰Mo(99.815%)，照射時產生的核種有^{93m}Tc，⁹³Tc，^{94m}Tc，^{95m}Tc，⁹⁵Tc，^{96m+g}Tc，^{97m}Tc，^{99m}Tc與⁹⁹Tc，這些核種無法分離，必須制定一個可以接受的^{99m}Tc品質規格。
- (3) 靶的厚度、照射的能量、照射的時間、衰變的時間，都會影響這些Tc核種的比例，要掌握這些因，以獲得合格的^{99m}Tc溶液。

圖四為^{99m}Tc化學處理之processes：



圖四、^{99m}Tc化學處理程序

以迴旋加速器產製的^{99m}Tc比活度，因為有其他Tc的同位素與長半衰期的^{98g}Tc，⁹⁸Tc和⁹⁷Tc，會是一個必須注意的項目，標幟的效率與比活度有關，由計算中顯示，不純的Tc含量為^{99m}Tc的兩個級數以上，這個問題對大部份的^{99m}Tc藥物沒有問題，但對於敏感的藥物如抗體藥物、胜肽藥物，可能會有影響，尤其是放置較久的樣品。

¹⁰⁰Mo高濃縮的回收也是此技術的關鍵，回收效率越高越能節省成本，含¹⁰⁰Mo的溶液流經SPE管柱後就收集在瓶子中，呈黃色的溶液，經冷凍乾燥後變成白色粉末，再加熱分解，由鉬酸銨[NH₄]₆Mo₇O₂₄]→氧化鉬(MoO₃)→鉬金屬(Mo)，回收率約85-87%(Gagnon et al., 2012, Benard et al., 2014)，大量生產時，回收率的好壞會影響成

本。迴旋加速器產製的^{99m}Tc品質，除非有藥典另立規格，不然得依照現有的規範來做品管，包括所述的QC方法，替代性的檢驗方法必須經過核准才能使用。

化學不純物之檢測如下：

- (1) Al³⁺：使用商用的組套來測試。
- (2) MEK：殘留量檢驗。
- (3) Mo含量：最高容許量為2mg，通常在0.12~0.24mg間。
- (4) H₂O₂與⁺NH₄的含量檢測。

7.多鏈半乳糖樹狀分子(Dendrimer)標幟，肝受體(ASGPR)造影劑

精確的診斷如肝功能對肝病治療的指引與療效評估很有幫助，放射性的肝受體造影，可提供非侵襲性、靈敏、準確的方式來評估肝功能，北京師範大學研製新穎^{99m}Tc多鏈半乳糖樹狀分子作為大鼠肝功造影。

多鏈的G2-4La-HYNIC前驅物利用tricine為配位子來接^{99m}Tc，標幟的產率大於95%，以Hitrap去鹽管柱純化分離後，^{99m}Tc[G2-4La-HYNIC](tricine)₂之生體分布，取0.185MBq，10⁻⁹ mole/kg。由尾靜脈打入小鼠，^{99m}Tc[G2-4La-HYNIC](tricine)₂很快就被肝臟吸收，且留在肝臟，注射後10分鐘的攝取為32.2±4.2% ID/g，30分鐘與120分鐘的攝取量分別為32.3±2.2% ID/g與30.6±3.9% ID/g，血液與腎臟的活度相對低，當用GSA作為抑制劑，肝臟的吸收明顯降低，結果顯示^{99m}Tc[G2-4La-HYNIC](tricine)₂對ASGPR受體有很強的親和力，其吸收受ASGPR受體影響。

動態SPECT/CT造影數據，由中國科學家高能物理所開發的SPECT/CT動物造影儀執行，將37MBq的^{99m}Tc[G2-4La-HYNIC](tricine)₂(1.3x10⁻⁸ mole/kg)從SD大鼠尾靜脈注射，動態造影1小時。ROI的選取為心臟、肝臟、腎臟，活度對時間的動態數據計算後畫出圖表，肝臟的吸收約10分鐘，即可達到峰值，而血液中的活度降低得很快，一部份的活度由腎臟代謝，均在4分鐘時達到高點。然後很快的清除(washout)，ASGPR的blocking研究，可以GSA提前5分鐘由靜脈血管打入大鼠之後，再注入^{99m}Tc[G2-4La-HYNIC](tricine)₂，由數據可看出，肝臟的吸收大幅降低，維持1小時。Blocking之後，未與肝臟結合的活度，由腎臟清除。^{99m}Tc[G2-4La-HYNIC](tricine)₂在血液中的循環時間短，這會讓其在肝臟血管內與其他有血管器官的活度很快降低。^{99m}Tc[G2-4La-HYNIC](tricine)₂的產率高，純度高，其生物分布證明在肝臟有極高的吸收，血液清除快，是一個量測肝功能非常有潛力的藥物。

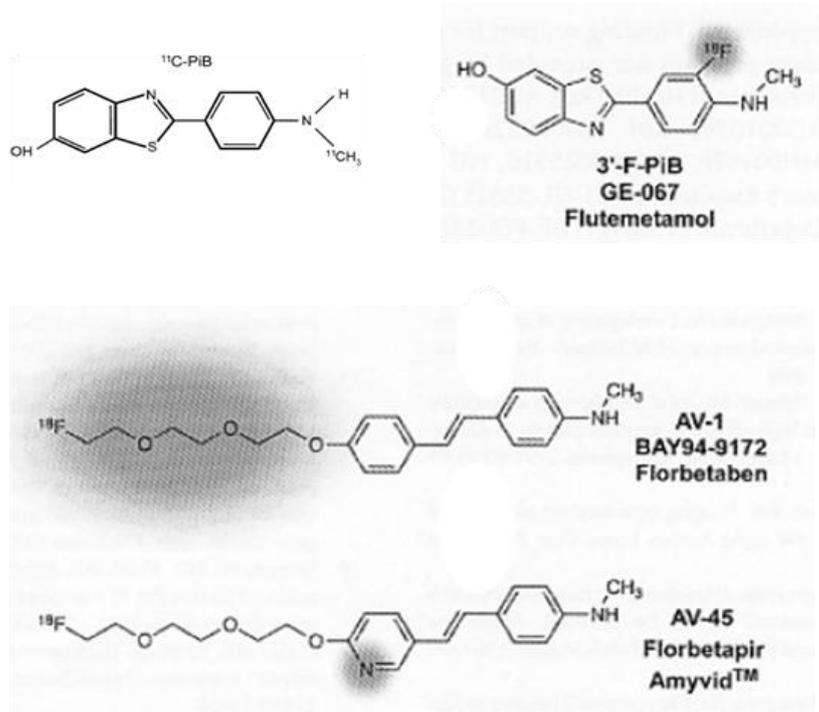
8.合成(R/S)-¹⁸F-Arylbenzoheterocyclic衍生物，作為阿茲海默氏症PET造影Aβ plaque斑塊之評估

作為阿茲海默氏症評估的放射藥物有如下之特性要求：

- (1) 腦屏蔽(BBB)之高穿透力。

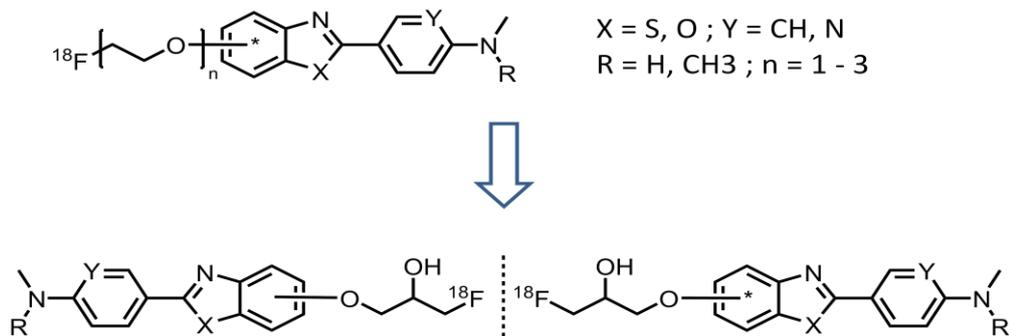
- (2) 與Aβ斑塊之高度親和力(Ki<20nM)。
- (3) 在正常腦區域要能夠快速清除(washout)。
- (4) 無論在體內或體外皆有高度的穩定性。

對於Aβ斑塊造影劑之評估，代表的幾個藥物有¹¹C-PIB、³F-PiB GE-067、¹⁸F-AV-1與¹⁸F-AV45，如圖五。



圖五、阿茲海默氏症PET造影劑之代表藥物

放射性藥物在腦部非特性區域白質(white matter)的高吸收，會降低signal-to-noise的比例(SNR)，會造成PET scan的解讀不準，為了達到更好的效果，北京師範大學Mengchao Cui是這樣設計藥物的，如圖六。



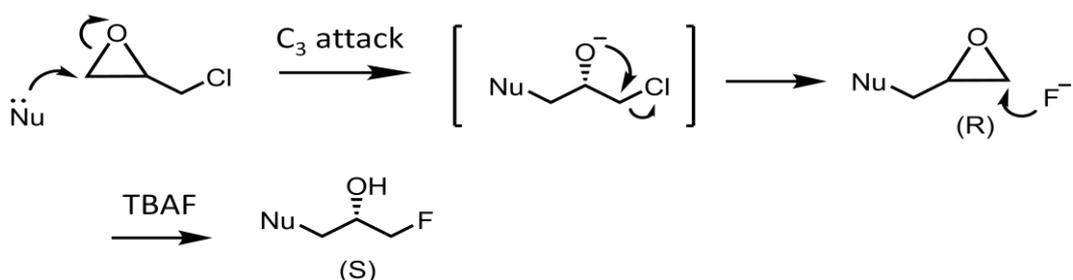
圖六、(R)/(S)-2-arylbenzoheterocyclic derivatives

X=S,O; Y=CH,N; R=H,CH₃

目標為：

- (1) 降低親脂性與白質(white matter)的吸收，加強washout的速度和SNR的比值。
- (2) 研究(R) (S)生物特性。

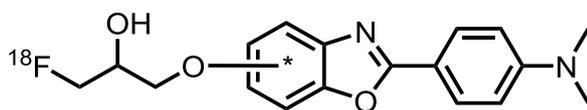
化學合成，如圖七。



圖七、(R)/(S)-2-arylbenzoheterocyclic derivatives反應機制

經過多次合成變化之後，合成出(R)-[¹⁸F]27，(S)-[¹⁸F]27，(R)-[¹⁸F]28與(S)-[¹⁸F]28，與[¹⁸F]AV-45比較後發現

- (1) (S)-(+)-[¹⁸F]28對Aβ斑塊的K_i(nM)親和力高，(R)-[¹⁸F]27=67.3±5.5，(S)-[¹⁸F]27=85.3±5.2，(R)-[¹⁸F]28=15.5±3.2，(S)-[¹⁸F]28=7.6±2.8，[¹⁸F]AV45=2.9。
- (2) (S)-(+)-[¹⁸F]28的放射化學產率高(約30%)，放射化學純度(>98%)。
- (3) (S)-(+)-[¹⁸F]28穿透BBB的比例高(9.46%ID/g)
- (4) (S)-(+)-[¹⁸F]28的清除率高Brain 2min / Brain 60min=27.8。
- (5) (S)-(+)-[¹⁸F]28比[¹⁸F]AV-45之清除率快，在白質的停留量比[¹⁸F]AV-45低(對rheaus monkey)。
- (6) (S)-(+)-[¹⁸F]28之化學結構如下，如圖八。



圖八、(S)-(+)-[¹⁸F]28之化學結構

(S)-(+)-[¹⁸F]28正在中國進行臨床前研究，正準備進入人體臨床試驗。

三、心得

本次RANC-2016國際放射分析與核子化學研討會，於2016年04月10日至04月15日在匈牙利首都布達佩斯舉辦，由JRNC（The Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry）負責籌備與辦理，將放射分析應用與核子化學相關的科學家、從事人員與團體聚集在一起發表研究的最新發現、進展、看法與未來展望，參加人士遍及全球五大洲，註冊的有六百多位，一共有二百多篇口頭報告，二百多篇的壁報報告，其中還包括邀請各領域傑出研究學者的大會特別邀請報告與各分主題的邀請報告。全世界在放射分析化學與核子化學的最新研究成果，都可以在這六天中，一覽無遺。大會進行的非常緊湊，早上從08:30開始進行大會特別邀請報告，由各先進實驗室的著名研究學者，報告其研究精華，當今的成果與未來的構思，數十年的研究結晶，在四十分鐘內完述，非常精彩。下午則分為四個區塊，下午的第一場通常是大會邀請的邀請報告起頭，再聆聽全球各地學者的研究，每一學者報告後，都在幾分鐘的讓聽眾問問題。

放射分析化學與核子化學，在Dr.Georg de Hevesy之後，還是蓬勃的發展，日本東京大學的Tomoko Nakanishi教授，利用放射性同位素與影像技術研究植物所需元素與物質在植物體內吸收的動態情形，利用放射性同位素易於偵測與示蹤的特性，將元素或化合物在植物體內吸收後依時的變化，3D動態呈現，這項技術也應用到福島311事件後，汙染地區植物體內放射性同位素吸收分布的分析與量測，讓科學家對植物攝取放射性物質的狀況，有更深入的瞭解。Professor Tomoko Nakanishi同時也獲得本次大學的最高榮譽Hevesy獎章。

中國大陸在放射化學與核子化學的研究也不遑多讓，參加人員20人以上，包括一位大會特別邀請專家，中國科學院高能物理所的Zhifang Chai和三位分組報告的主持人，研究的範圍相當廣，從核廢料的處理、放射性物質的環境變遷、放射化學分析技術、偵測儀器開發和核子醫學藥物的開發。中國放射性高階廢料的處理研究正如火如荼的進行，已經在2010年設立用過核燃料處理的試驗工廠，2025年將成立第一座商業運轉的用過核燃料處理廠，2050年成立第二座商業運轉的用過核燃料處理廠，展現強烈的企圖心。中國在核醫藥物的研究上，也是急起直追。本次的報告有腫瘤診斷藥物之開發，阿茲海默氏症Ab斑塊診斷藥物之開發，肝受體造影劑肝功能診斷藥物之開發，動物用SPECT/CT造影儀器，已應用到其臨床前動物試驗之造影，整體而言，中國在核醫藥物與影像技術起步比台灣慢，但現在已有迎頭趕上趨勢。

台灣本次參加的單位有本所、成功大學、中國醫學大學、清華大學、嘉義基督教醫院等五個單位，其中中國醫藥大學的壁報報告獲得大會唯一的壁報論文獎，台灣參加的數量不多，整體的品質很好，這是台灣的優點，但是往後繼續實用階段進行的比較少，做到動物實驗就停了，藥物的真正用途必須使用到人體身上，才有最大的貢獻，這一點是我們必須加強的地方。

德國慕尼黑科技大學教授Hans J. Wester的報告可為核子醫藥的研究下了最好的註解。從生醫的基礎上，列出所有可能的途徑如：glucose utilization, membrane synthesis, amino acid uptake, peptide, amino precursors, nucleosides, substrates inhibitors, antibody & fragments, apoptosis, integrins VEGFR MMPs, perfusion, hypoxia, protease activity, metastasis, extracellular matrix等等生化作用來設計藥物，只有從最根本生化機制之探討，才有機會找到適合的藥物。核醫藥物的起點，皆從診斷開始，最終階段是要達到治療的目的，professor Wester的實驗室設計的藥物之前驅物，接⁶⁸Ga為診斷藥物，發現標靶效果好之後，以drug conjugate之方式，嫁接治療藥物，也是值得嘗試的方法。

藥物的設計最終以治療為目標，早期診斷可以早期治療，治療藥物，標靶的多寡直接影響治療的效果與副作用，好的標靶物質是科學家們，極欲尋找的目標，有此特性的物質，無論接放射性核種或化療藥物，都可以獲得好的治療效果，而尋求此種物質之途徑，放射性同位素示蹤方式，是最好的選擇。

四、建議事項

本次RANC-2016國際放射分析與核子化學研討會，本人主要選擇核醫藥物相關的子題參與，看到世界各國在核醫藥物開發之進展與成果，對於本所核醫藥物的發展，有如下建議。

- (一) 本所肝受體造影劑已研究多年，現正在進行人體試驗臨床前之準備，國外的研究起步晚，也很快的追上來了，建議正子肝受體造影劑要加緊腳步，儘速提出人體試驗之申請，以取得得先機。
- (二) 本所阿茲海默氏症Tau診斷藥物， ^{18}F -FEONM已有初步成果，國外的研究，非常積極，建議此藥物加速規劃動物實驗，並與當今領先的藥物比較，如果較好，請朝人體試驗前進，如果較差，應積極改善，藥物競爭激烈，只有第一名，沒有第二名。
- (三) 對基礎學理的瞭解，才是藥物開發的根本，本所應用研究做的多，基礎研究的部分少，唯有在基礎上有所突破，才有可能開發創新的應用，建議本所在基礎研究上，多下功夫。

五、附 錄

附錄一：發表於 RANC-2016 國際放射分析與核子化學研討會_POSTER 論文摘要

The New Semi-Preparative HPLC Developed on Fluoro-18-Flumazenil Labeling

Kang-Wei Chang · Kai-Hung Cheng · Yuan-Ruei Huang · Jenn-Tzong Chen and Wu-Jyh Lin

Institute of Nuclear Energy Research, Taoyuan, Taiwan. E-mail: kwchang@iner.gov.tw

Keywords: Flumazenil, GABA_A/BZR receptor, Anxiety

Radioactive antagonist, F-18-Flumazenil (F-18-FMZ), is a potential positron emission tomography agent. The radiopharmaceutical can be used to assess the changes in GABA_A/BZR receptors, evaluated the brain damage in stroke, alcoholism and Alzheimer disease investigation. In this study we represent carrier-free nucleophilic radiofluorination method on automatic synthesizer with direct labeling on nitro-flumazenil precursor. The semi-preparative HPLC purification method has been applied to get high purity of F-18-FMZ. Replace of solid extraction purification or tradition method of HPLC purification for radio-synthesis of F-18-FMZ.

Then, F-18-FMZ NanoPET/CT brain images were acquired from both anxiety animal model disease and bretazenil-treated control group. In the image analysis software showed that the binding ratios of F-18-FMZ significantly results in prefrontal cortex, hippocampus, cortex and amygdala in different groups. The result can be a reference for new drug studies of GABA_A/BZR receptor in the future.