

出國報告（出國類別：其他）

赴大陸參加第 13 屆放射性藥物與標記 化合物學術交流會出國報告

服務機關：核能研究所

姓名職稱：陳俊宏 助理研究員

派赴國家：大陸

出國期間：105 年 10 月 20 日~105 年 10 月 24 日

報告日期：105 年 11 月 3 日

摘要

本次出國公差目的是赴大陸北京參加 2016 第 13 屆全國放射性藥物與標記化合物學術交流會，發表以微反應系統進行放射性藥物標誌的研發成果與蒐集放射性藥物與標記化合物的最新技術、方法及研究成果進行交流與討論，此次國外公差由陳俊宏助理研究員代表參加。出差期程自 105 年 10 月 20 日至 10 月 24 日，共計 5 日。

核子醫學因為具有高標靶性、高靈敏性、高親和性與高專一性等優勢，已成為最廣泛使用之分子診斷與造影技術。全國放射性藥物與標記化合物學術交流會，為每兩年舉辦一次的國際性研討會，發表主題涵蓋醫用放射性核素研製、放射性藥物研製、放射性藥物的質量控制與管理、放射性藥物的生物學評價與應用、標記化合物研究、製備及應用、多模態分子探針的設計、製備及應用等領域。這些議題對於本所核醫藥物發展可提供豐富的參考資訊。

目 次

(頁碼)

摘 要	i
一、目 的	1
二、過 程	2
三、心 得	25
四、建 議 事 項	26
五、附 錄	27

一、目的

- (一)、 本次同位素組助理研究員陳俊宏赴大陸北京目的為參加「2016 第 13 屆全國放射性藥物與標記化合物學術交流會」，主要進行參與國際核醫藥物相關會議，蒐集國際核醫藥物開發應用與最新放射性藥物標誌技術，並受邀發表研究結果。公差期間自 105 年 10 月 20 日至 10 月 24 日止共計 5 天。
- (二)、 陳員應邀參加第 13 屆全國放射性藥物與標記化合物學術交流會，並口頭發表論文：**Efficient radiosynthesis of [¹⁸F] FLT using microreactor system**，參與國際放射性藥物發展會議，蒐集放射性藥物與標記化合物的最新技術、方法及研究成果進行交流與討論。
- (三)、 「全國放射性藥物與標記化合物學術交流會」，為兩年舉辦一次的國際性研討會，發表主題涵蓋醫用放射性核素研製、放射性藥物研製、放射性藥物的質量控制與管理、放射性藥物的生物學評價與應用、標記化合物研究、製備及應用、多模態分子探針的設計、製備及應用等領域。這些議題對於本所核醫藥物發展可提供豐富的參考資訊。

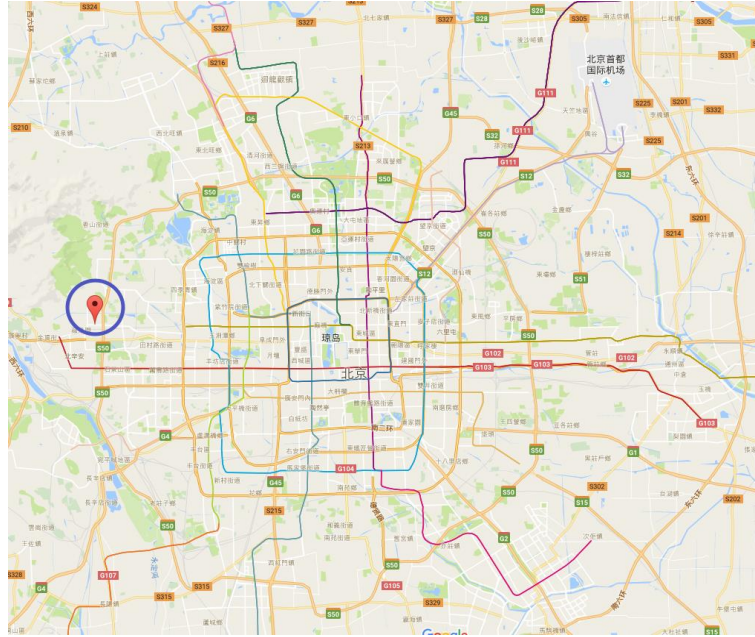
二、過 程

(一)、 行程表

第 13 屆全國放射性藥物與標記化合物學術交流會主要行程與內容如下：

日期	地點	內容
105/10/20	台灣、大陸北京	去程：台灣桃園國際機場→大陸北京首都國際機場 →研討會場
105/10/21	大陸北京	報到及註冊
105/10/22	大陸北京	上午：開幕式、大會主題報告 下午：分組報告(兩會場) 會場一：PET 藥物-放射性核素分組 會場二：SPECT 藥物-治療藥物-標記化合物分組 論文口頭報告：Efficient radiosynthesis of [¹⁸ F] FLT using microreactor system
105/10/23	大陸北京	青年優秀論文競賽 放射性藥物與臨床熱點問題討論 Panel discussion 閉幕式
105/10/24	大陸北京、台灣	回程：研討會場→大陸北京首都國際機場 →台灣桃園國際機場

(二)、 研討會地點：北京石景山景園假日酒店國際會議廳(北京石景山田村路 555 號)



(三)、 會議識別證



(四)、 口頭報告通知



(五)、 會議簡介：

1985 年 10 月，在江蘇省揚州市由中國核學會所屬同位素學會、中國核學會所屬核化學與放射化學學會、核醫學學會以及中國同位素公司聯合發起並主辦了第一屆「全國放射性藥物和標記化合物學術交流會」。76 人出席大會，共宣讀 46 篇論文。中國核學會同位素學會理事長、學部委員肖倫先生為大會主席。三十年過後，會議逐步形成了由發起四方輪流主辦，兩年一屆的固定機制並已成功召開了 12 屆。自 2014 年 11 月在合肥召開第十二屆全國放射性藥物與標記化合物學術會議以來，該領域有了長足的發展。為交流近兩年來的新技術、新方法及研究成果，促進放射性藥物與標記化合物的發展，了解國際最新研究動態。因此，第十三屆全國放射性藥物與標記化合物學術交流會於 2016 年 10 月 21-23 日在北京召開。本次會議進行大會論文口頭報告、壁報展示及青年優秀論文評比，同時邀請著名專家、學者作特邀報告。

本次會議由中國同輻股份有限公司、中華醫學會核醫學分會、中國核學會同位素分會、中國核學會核化學與放射化學分會主辦，中國同輻股份有限公司承辦。本次會議共兩百餘人出席、收錄論文摘要 158 篇，內容涉及放射性藥物設計、放射性藥物研製與應用、放射性藥物的質量控制、放射性核素的研製、標記化合物的研究與製備、多模態分子探針的設計、製備及應用等主題。

會議組織架構

組織委員會

會議主席：武健

副主席：李亞明、羅志福、張生棟

執行主席：杜進

委員：崔海平、黃偉、賈紅梅、李方、劉宜樹、羅順忠、王榮福、楊志、張華北、張錦明、張俊波。

學術委員會

主任：杜進

委員：程登峰、褚泰偉、崔海平、杜曉寧、侯桂華、黃勇、胡驥、賈兵、賈紅梅、蔣福賓、李洪玉、李云春、劉寧、劉興黨、劉宇、劉宜樹、羅世能、羅順忠、羅志福、沈浪濤、唐剛華、王丁泉、王峰、王明偉、王榮福、魏宏源、謝敏浩、楊敏、楊志、張春麗、張華北、張俊波、張錦明、張嵐、張現忠、朱華、朱清峰。

秘書組

李子穎、趙萌、王釗、李超群、王寧。

(六)、 第 13 屆全國放射性藥物與標記化合物學術交流會紀要(主題報告)

第 13 屆全國放射性藥物與標記化合物學術交流會於 2016 年 10 月 21-23 日在北京召開。本次會議共兩百餘人出席(圖一)、收錄論文摘要 158 篇，開幕式由大會主席、中國同輻股份有限公司總經理武健致開幕詞，中華醫學會核醫學分會主任委員李亞名教授、中國核學會同位素分會主任委員羅志福研究員、中國核學會核化學與放射化學分會副主任委員張華北教授及國際放射性藥物學會候任主席、韓國首爾國立大學醫院 Jae Min Jeong 教授致詞(圖二)，並緊接大會主題報告。

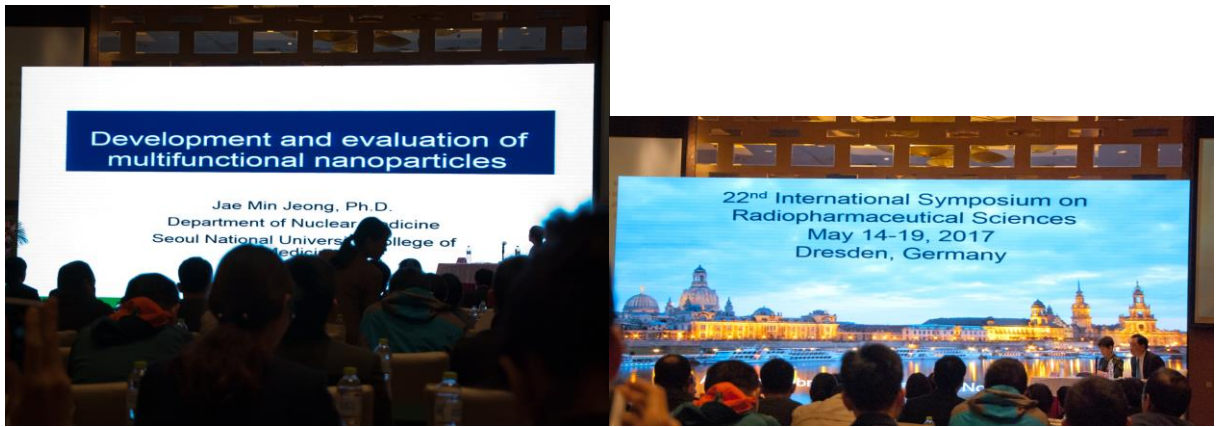


圖一、第 13 屆全國放射性藥物與標記化合物學術交流會集體合影



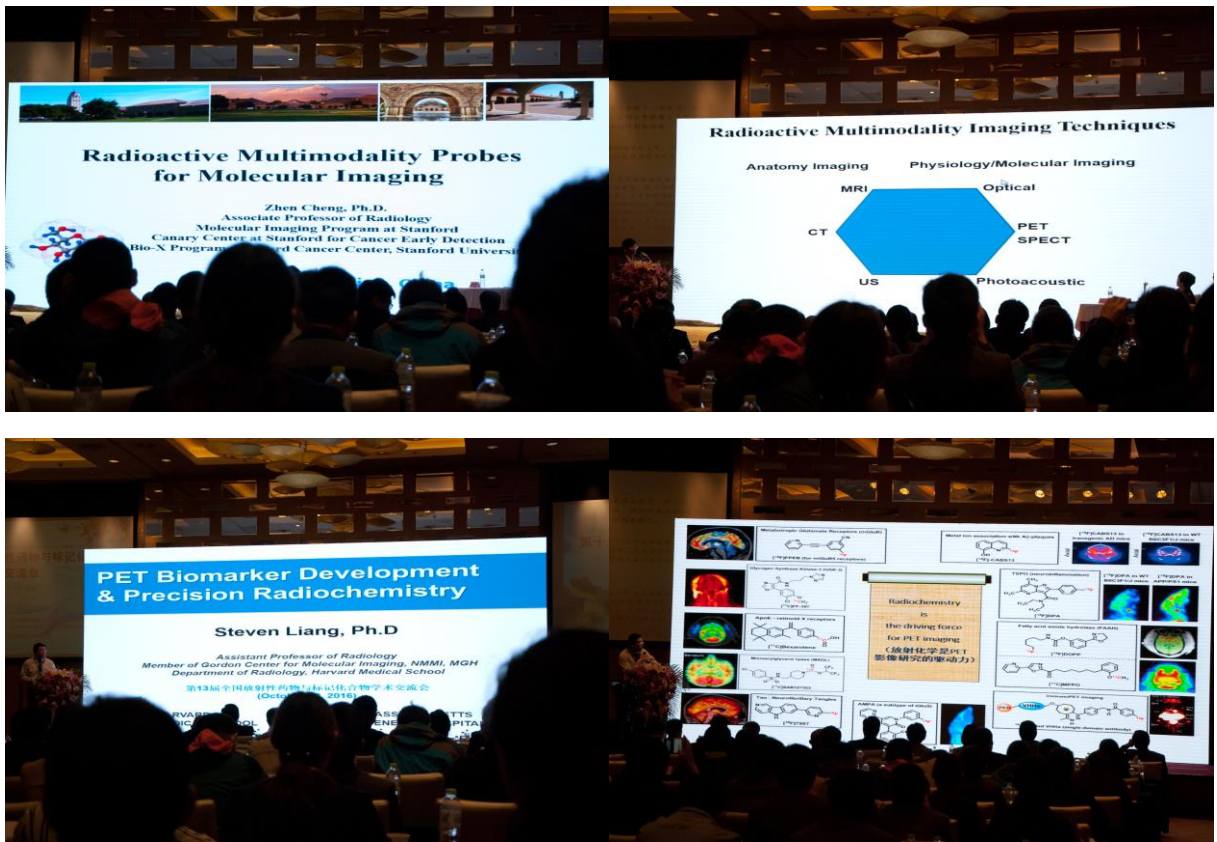
圖二、開幕式

大會主題報告共有六個主題於 10 月 22 日上午進行演講，此次會議主題演講(Keynote speaker)由韓國首爾大學 Jae Min Jeong 教授進行演說(圖三)，其同時為 The Journal of Nuclear Medicine(JNM)及 Nuclear Medicine and Biology(NMB)的編輯，演講主題為 Development and Evaluation of multifunctional nanoparticles，多功能奈米粒子為目前放射性藥物設計相當重要的概念，在放射性核種、雙功能螯合劑、奈米粒子及生物活性標靶分子(如抗體及胜肽)發展相當快速的條件下，組合各種元素的特點而成的多功能奈米粒子就可運用於多種臨床上造影的需求。且其具備靈活的多功能修飾彈性及一鍋化合成的技術並具有良好的再現性，提供了分子探針所需的專一性及多模性，此觀念將有助運用於未來的研發工作上。演說開始並點出第 22 屆 International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences 將在 2017 年 5 月 14-19 日於德國 Dresden 舉行，此為放射性藥物相當重要的國際性研討會，邀請大家屆時一同與會，且預計第 23 屆將於 2019 年在北京舉行。



圖三、韓國首爾大學 Jae Min Jeong 教授演講

第二場由中國醫師協會核醫學醫師分會會長田嘉禾教授演說”多模式、多模態分子影像技術”及第三場由史丹佛大學程震副教授演說” Radioactive multimodality probes for molecular imaging” 與主題演講相呼應，顯示多模組影像探針提供了目前精準醫學最需要的影像，且可同時運用於多種儀器的顯影(如 PET、SPECT、Optical、Photoacoustic、CT、MRI 及 Ultrasound)。以及第四場由哈佛大學醫學院麻省總醫院放射性藥物中心梁歡主任演說” Precision PET Radiochemistry and Radiotracer Development” ，講述其開發用來標誌氟 18 放射性藥物的合成方法，可以一步反應標誌於許多含氟的藥物分子，提供影像數據及藥物動力學分析，此方法亦有助於本所氟 18 藥物標誌實驗參考。(圖四)



圖四、史丹佛大學程震副教授及哈佛大學醫學院麻省總醫院放射性藥物中心梁歡主任演說。

第五場由解放軍總醫院李成剛副主任醫師演說”PET-CT 在肝膽胰腫瘤診療中的應用”及第六場由廈門大學張現忠特聘教授演說”中國放射性藥物研究現狀與展望”，內容提及目前中國國家食品藥品監督管理總局(China Food and Drug Administration; CFDA)已批准上市的放射性藥物共 17 個，相較於美國食品藥物管理局(FDA)55 個有顯著差異，且自 2000 年以後 CFDA 僅核准 2 個藥品上市，相較於美國 11 個顯示其在新藥開發及新藥引進上尚有努力空間。並將中國放射性藥物研究分類如下：

- 中樞神經系統藥物研究
 - ◆ Aβ斑塊顯像探針
 - ◆ σ1 受體顯像劑研究
 - ◆ Tau 蛋白受體顯像劑
- 心血管放射性藥物研究
 - ◆ ^{99m}Tc 心肌灌注顯像劑
 - ◆ ¹⁸F 心肌灌注顯像劑
- 腫瘤放射性藥物研究
 - ◆ 核受體
 - ◆ 膜受體
 - ◆ 代謝顯像劑/乏氧顯像劑
 - ◆ 增殖/腫瘤血管內皮細胞/高轉移瘤顯像劑
 - ◆ 雙受體靶向探針
- 其他放射性藥物
 - ◆ 親壞死組織顯像/肝膽系統顯像劑
 - ◆ 放射性標記新方法

此報告介紹了目前中國在放射性藥物研發的整體概況。(圖五)





圖五、李成剛副主任醫師及張現忠特聘教授演說

由美商奇異公司(General Electric Company; GE)於下午第一場演講邀請台灣新光醫院迴旋加速器中心殷國維主任演說”台灣正電子示蹤劑應用開發現狀和趨勢分析”，殷主任講述台灣醫院由 1992 年由台北榮民總醫院開始成立迴旋加速器中心生產臨床及研究用正子藥劑，新光醫院則於 2001 年成立迴旋加速器中心並以發展預防醫學為目標，而後衛生主管機關訂定「斷層掃描用正子放射同位素調製作業查核須知」及「斷層掃描用正子放射同位素調製作業要點」以管理正子放射性同位素及規範正子藥物生產之醫院。並解說目前醫院研發正子藥劑所面臨的問題以及醫院使用 GE 公司 FASTlab 自動合成盒的經驗分享。(圖六)



圖六、新光醫院迴旋加速器中心殷國維主任演說

(七)、 第 13 屆全國放射性藥物與標記化合物學術交流會紀要(分組報告)

10 月 22 日下午進行分組報告，分為「PET 藥物-放射性核素分組」及「SPECT 藥物-治療藥物-標記化合物分組」，因陳員口頭論文報告安排於「PET 藥物-放射性核素分組」第 4 順位進行報告，因此僅參與「PET 藥物-放射性核素分組」之報告並針對部分內容進行討論。

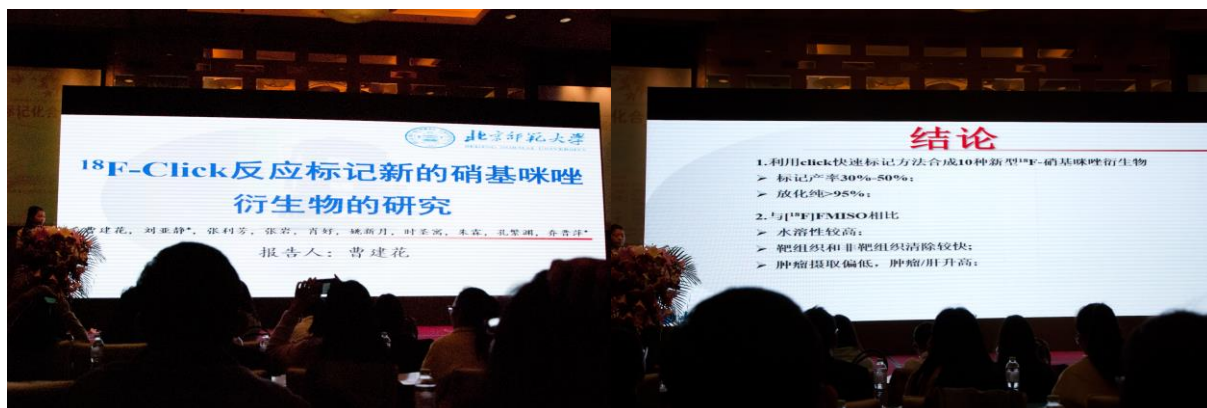
分組報告題目表

PET 藥物-放射性核素分組-上半場			
序號	題目	報告人	單位
1	^{18}F -Click 反應標記新的硝基咪唑衍生物的研 究	曹建花	北京師範大學化學學院
2	^{18}F -labeled Benzyldiamine Derivatives as Positron Emission Tomography Probes for β -amyloid Plaque Imaging	李子婧	廈門大學
3	2- ^{18}F -FPA 對映異構體的合成及 PET 腫瘤顯像	張占文	中山大學附屬第一醫院
4	Efficient radiosynthesis of [^{18}F] FLT using microreactor system	陳俊宏	Institute of Nuclear Energy Research
5	一種腫瘤凋亡 PET 顯像劑的設計、合成及初 步生物學性質評價	王偉	江蘇省原子醫學研究所
6	優化篩選及構建親和 GPC3 的分子影像探針靶 向肝細胞癌顯像	秦玉雙	華中科技大學附屬同濟 醫院
7	鈮(II)化合物介導的芳香硼化合物的高速高效 [^{11}C]氟基化反應	張周恩	日本理化學研究所
8	垂體腺瘤的 PET/MR 診斷：一個初步的前瞻性 研究	王浩	中國醫學科學院北京協 和醫院

PET 藥物-放射性核素分組-下半場			
序號	題目	報告人	單位
1	中能加速器生產 ^{68}Ga ：解決方案是靶內製備	V.H. Alves	University of Coimbra IBA
2	^{68}Ga 標記帕瑞肽類似物 Pasireotide-1 分子探針 的製備及其生物學與 Micro-PET 顯像研究	劉菲	北京大學腫瘤醫院
3	新型 ^{89}Zr 標記親合體用於腫瘤人表皮生長因 數受體 PET 顯像的初步研究	徐宇平	江蘇省原子醫學研究所
4	^{64}Cu 標記的含硝基三氮唑的 PnAO 作為乏氧顯 像劑的體內及體外研究	張偉	北京大學化學與分子工 程學院
5	^{68}Ga 標記新型 PSMA 靶向分子探針應用於實 體瘤的新生血管顯像	韓雪迪	北京大學腫瘤醫院
6	銅-64 標記的 PSMA 靶向小分子化合物的生物 分佈和代謝	王峰	南京醫科大學附屬南京 醫院
7	CS-30 加速器製備醫用放射性核素 ^{89}Zr	唐禹	四川大學原子核科學技 術研究所
8	^{64}Cu -BMS-2-P-2 腫瘤乏氧顯像劑的研究	劉特立	北京大學腫瘤醫院
9	新診療核素銅-64 的生產工藝	朱華	北京大學腫瘤醫院

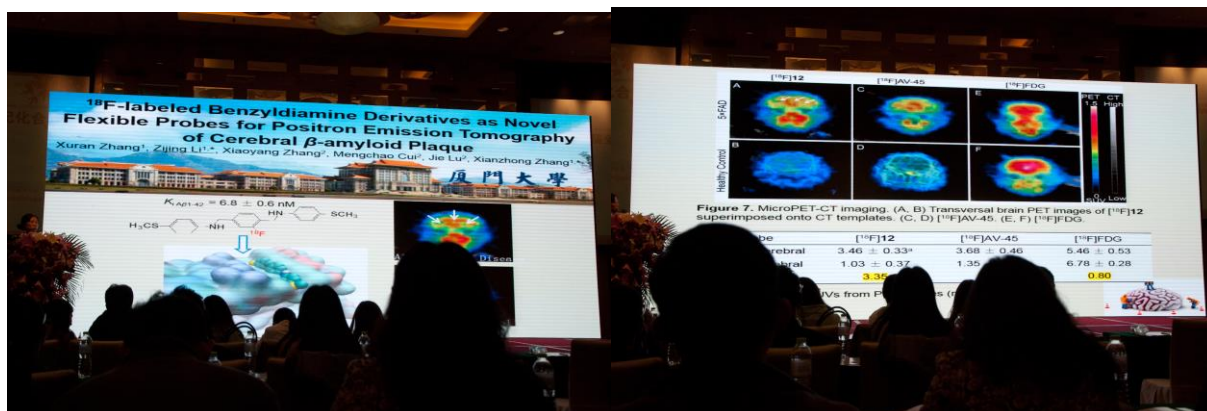
題目一、¹⁸F-Click 反應標記新的硝基咪唑衍生物的研究

缺氧造影劑(hypoxia-imaging agents)主要應用於中風、心肌梗塞及腫瘤研究，此研究以硝基咪唑類(Nitroimidazoles)藥物標誌 ¹⁸F 做為缺氧造影劑，藥物設計原理以 ¹⁸F-hot-Click 快速標記方法將 Nitroimidazoles、¹⁸F、聚乙二醇(Polyethylene glycol; PEG)修飾結合成一系列 ¹⁸F-PEG-Nitroimidazoles 衍生物進行油水分佈(logP)、體外穩定性、荷 EMT-6 小鼠生體分佈、MCF-7 細胞體外攝取、micro-PET 造影等實驗。結果顯示此標誌方法可藉由 PEG 修飾集團快速引入 Nitroimidazoles，並因 PEG 降低藥物脂溶性，提高藥物於肝及血液中的清除速率。但因靶向性不佳導致造影結果不如預期，但設計原理可供日後設計相關藥物參考。



題目二、¹⁸F-labeled Benzylidiamine Derivatives as Positron Emission Tomography Probes for β -amyloid Plaque Imaging

β 澱粉樣蛋白(Beta-amyloid)造影劑運用於阿茲海默症(Alzheimer's disease)可提供早期診斷之依據，此研究採用一系列 Benzylidiamine 衍生物(BDAs)進行 ¹⁸F 標誌，因其對於 β 澱粉樣蛋白 1-42 具有高親和力及快速排除之特性。在 AD 轉殖小鼠的造影結果顯示其結合能力與選擇性並不亞於市售藥物 [¹⁸F]AV-45，且低非專一性結合和低脫氟的結果讓此藥物具有發展為 β 澱粉樣蛋白造影劑的潛力。



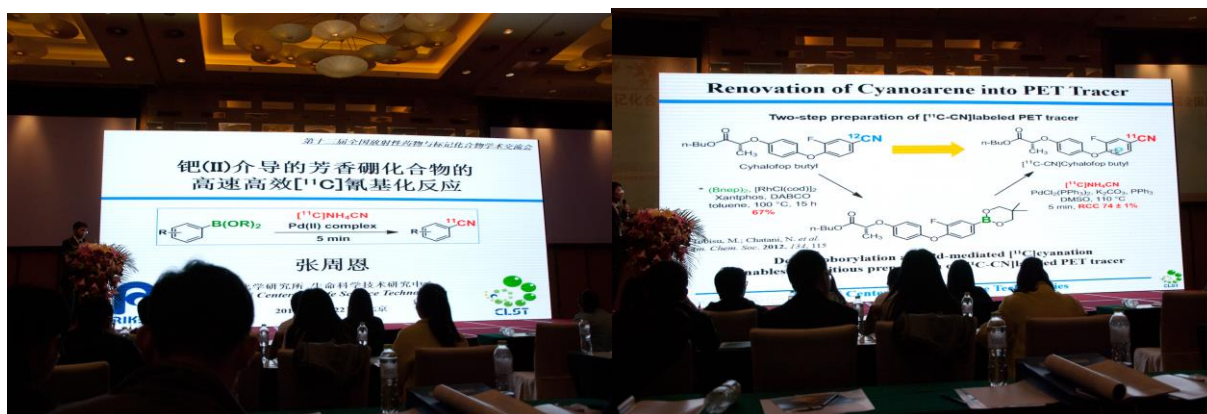
題目三、Efficient radiosynthesis of [¹⁸F] FLT using microreactor system

陳員以本所微流體自動標記系統進行 [¹⁸F] FLT 標記成果以會議論文型式投稿並獲邀進行口頭報告，報告內容主要介紹微流體運作原理、微反應器組成及架構、 [¹⁸F] FLT 標記測試成果等，說明以微流體自動標記系統進行 ¹⁸F 標記於適當反應條件下比傳統手動標記有較多優點，如可縮短反應時間、再現性佳、提升標記效率、提高放射化學純度、節省反應溶媒及降低人員輻射劑量等，實驗結果 [¹⁸F] FLT 標記放射化學純度可大幅提升至 66%，顯示微流體自動標記系統對於 ¹⁸F 標記放射性藥物為一極佳實驗工具。



題目四、鈹(II)化合物介導的芳香硼化合物的高速高效 [¹¹C] 氰基化反應

¹¹C 為正電子放射性核種，因為短半衰期(約 20 分鐘)的特性及其可應用於標記有機分子而不改變其結構，所以應用範圍相當廣泛，但是標記技術卻有相當高的門檻，尤其以前驅物的設計及標記條件的改良是關鍵技術。此研究以芳香硼化合物做為起始物在鈹(II)化合物催化下將 NH₄¹¹CN 或 H¹¹CN 非常有效率地進行標記反應，並實現了以兩步化學反應，將多種含氰基藥物的 CN 基轉換為 ¹¹CN 基 PET 造影劑。此方法讓 ¹¹C 的臨床應用及造影劑的開發有實質上的進步。



題目五：垂體腺瘤的 PET/MR 診斷：一個初步的前瞻性研究

腦下垂體腺瘤的早期診斷以及對於微小腺瘤或術後鞍區複雜解剖情況下復發的診斷一直是個難題。此研究應用 ^{68}Ga -DOTATATE 和 ^{18}F -FDG 兩種分子探針結合 PET/MR 來探測單獨應用 MRI 診斷困難的腦下垂體腺瘤。在醫院 IRB 同意下進行了 13 例(3 男 10 女)臨床研究，並於造影後針對陽性結果病患進行腦下垂體腺瘤切除手術，再與術後病理結果進行分析。結果顯示在 7 例疑似腦下垂體腺瘤復發的患者中，雙探針 PET/MR 清晰地鑑別腺瘤復發、殘存垂體組織及癍痕組織，且與病理切片結果相符，因此 PET/MR 為腦下垂體腺瘤診斷提供一理想的組合。



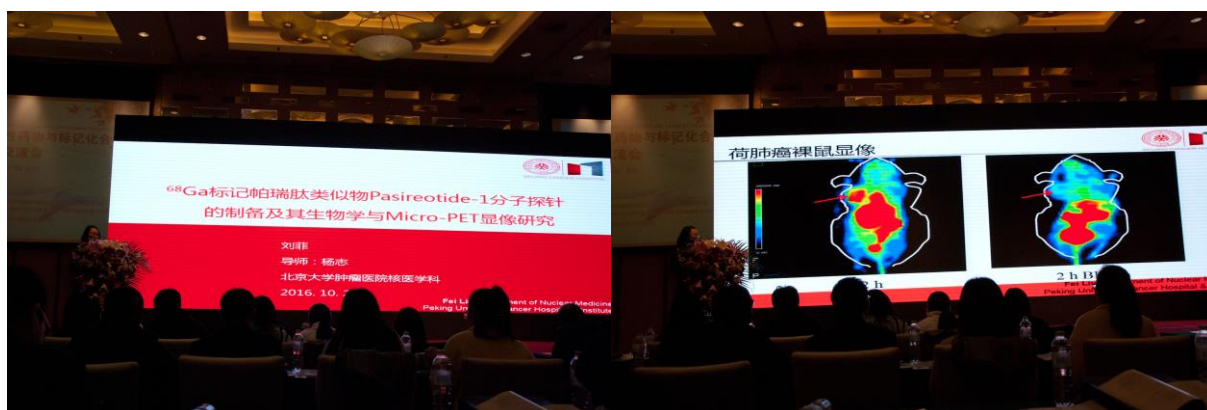
題目六：中能加速器生產 ^{68}Ga ：解決方案是靶內製備

鎵-68(^{68}Ga)的應用越來越廣泛，其來源主要是 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 發生器，但此來源將受限於 ^{68}Ge 的產量。此研究為質子治療和放射性藥物解決方案提供商 IBA (Ion Beam Applications S.A., EURONEXT) 以其中能加速器 IBA 在 $45\mu\text{A}$ 質子束使用 100mg ^{68}Zn 溶液照射 40 分鐘可產生 180mCi ^{68}Ga ，搭配其 Synthra[®]自動合成外接模組進行純化、濃縮後標誌 ^{68}Ga -DOTANOC，最終純化後純度 $>99\%$ ，Zn、Fe 等雜質低於 5ppm 。此方法改變了傳統 ^{68}Ga 標誌方法，讓其製備可像 ^{18}F 一樣方便，但其實用性仍有待觀察。



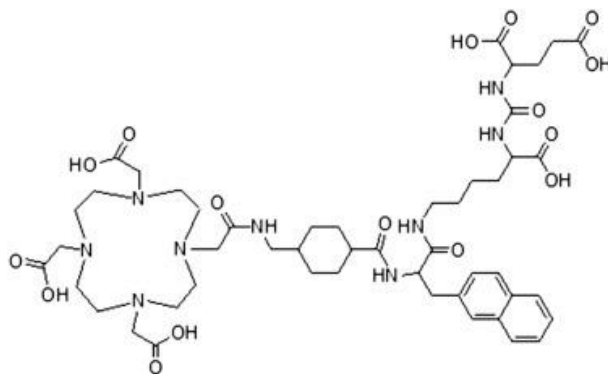
題目七：⁶⁸Ga 標記帕瑞肽類似物 Pasireotide-1 分子探針的製備及其生物學與 Micro-PET 顯像研究

Pasireotide 為生長抑制素 Somatostatin 類似物，由諾華(Novartis)開發為產品 Signifor[®] 上市，其用於治療神經內分泌腫瘤(Neuroendocrine tumors)仍在臨床試驗階段，但許多研究指出其對於生長抑制素受體(Somatostatin receptor; SSTR)相較於另一藥物 Octreotide 在 SSTR1、3、5 的親和力分別高 30、5、39 倍)，因此其具有成為良好標靶性探針的潛力。此研究開發出一種 Pasireotide 類似物以雙功能螯合劑(p-SCN-Bn-DOTA)進行化學修飾後得到 DOTA-Pasireotide-1 標誌前驅物，與 ⁶⁸Ga 進行標誌反應及純化後得到高純度產物 (>99%)，其在血清、醋酸鈉及生理食鹽水中安定性良好，並於荷 A549 腫瘤裸鼠進行造影，因 A549 細胞株顯示具有 SSTR1、5 高表現特性，顯像結果良好，為一有潛力的 SSTR 高表現腫瘤新型分子探針。

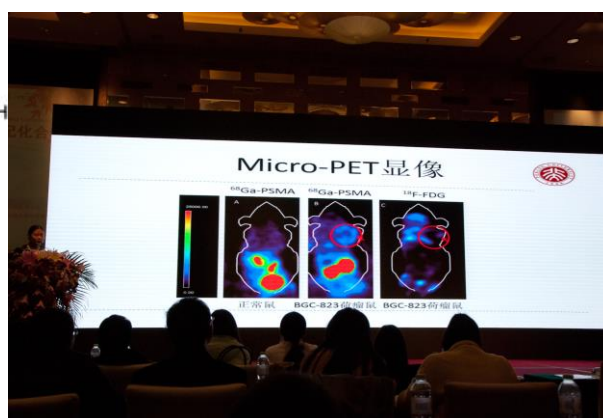


題目八：⁶⁸Ga 標記新型 PSMA 靶向分子探針應用於實體瘤的新生血管顯像

前列腺特異膜抗原(Prostate-specific membrane antigen; PSMA)是特異性高表現於前列腺癌細胞膜中，研究指出在胃腺癌、肺癌、結直腸癌等腫瘤內新生血管內皮細胞也有較高程度的表現。PSMA-617 是目前被認為對 PSMA 有高親和力的肽類化合物，此研究以 ⁶⁸Ga 與 DKFZ-PSMA-617 進行標誌反應後可直接獲得 97.9% 放化純度產物，於荷 BGC-823 腫瘤裸鼠進行造影結果顯示優於 ¹⁸F-FDG，顯示有潛力發展為 PSMA 高表現之腫瘤造影劑。



摘錄自 *Nuclear Medicine and Biology* 43 (2016) 296–302



SPECT 藥物-治療藥物-標記化合物分組-上半場			
序號	題目	報告人	單位
1	^{99m} Tc 標記的諾氟沙星黃原酸鹽作為細菌性感 染顯像劑的研究	方思安	北京師範大學化學學院
2	SPECTMRI (T1&T2) 雙模態成像探針 ^{99m} Tc-RGD-Fe ₃ O ₄ 的構建及肺癌早期診斷研 究	劉哲濤	上海交通大學生物醫學 工程學院
3	^{99m} Tc 標記的 PEG 鏈修飾的苯並噻唑類 A β 斑 塊分子探針的合成與評價	張曉陽	北京師範大學化學學院
4	^{99m} Tc-HYNIC-Duramycin 用於動脈粥樣硬化易 損斑塊的顯像研究	呼岩	復旦大學附屬中山醫院
5	^{99m} Tc 標記的阿侖膦酸氨荒酸鹽配合物作為骨 顯像劑的研究	宋曉慶	北京師範大學化學學院
6	生長抑素類似物 ^{99m} Tc-HYNIC-KE108 的製備 及生物學評價	張健	原子高科股份有限公司
7	三羰基 ^{99m} Tc 標記的長鏈脂肪酸心肌代謝顯像 劑的合成、標記及小鼠體內代謝機理的研究	劉建萍	北京師範大學化學學院
8	放射性鋁標記的核酸適配體在活體腫瘤靶向 示蹤的應用研究	康磊	北京大學第一醫院核醫 學科

SPECT 藥物-治療藥物-標記化合物分組-下半場			
序號	題目	報告人	單位
1	^{99m} Tc 標記的去甲腎上腺素類似物的製備及初 步細胞抑制實驗	張穎	北京師範大學化學學院
2	一種銅介導的以苯硼酸類化合物為底物的新 型放射性碘標記方法	張蒲	廈門大學分子影像暨轉 化醫學研究中心
3	^{99m} Tc 標記的葉酸和 PEG 功能化納米氧化石墨 烯與腫瘤靶向性 SPECT/CT 分子顯像研究	周曉寶	復旦大學附屬腫瘤醫院 核醫學科
4	雌激素受體顯像劑 ¹³¹ I 標記的雌二醇二聚體的 合成與評價	許多	廈門大學分子影像暨轉 化醫學研究中心
5	一種新型 RGD 肽的製備與生物學性能評價	張春麗	北京大學第一醫院
6	骨骼顯像藥物 ^{99m} Tc-TTHMP 研製	王關全	中國工程物理研究院核 子物理與化學研究所
7	用於同位素標記的氯黴素微量合成工藝研究	楊征敏	上海啟甄環境科技有限 公司
8	同位素標記的他替瑞林- ¹³ C-D3 的合成	劉偉軍	無錫貝塔醫藥科技有限 公司
9	Astatine-211-Labeled Octreotide for NSCLC Therapy	秦珊珊	同濟大學附屬第十人民 醫院

(八)、第 13 屆全國放射性藥物與標記化合物學術交流會紀要(優秀論文競賽)

優秀論文競賽報告清冊

序號	題目	報告人	單位
1	^{89}Zr 標記腫瘤靶向抗體和免疫 PET 顯像	蔡飛	南京江原安迪科正電子研究發展有限公司
2	體內點擊法實現腫瘤細胞膜上膽鹼磷脂的放射性標記	陳慶鑫	北京大學化學與分子工程學院
3	Gluc-Lys($[\text{Fe}^{18}\text{F}]\text{NOTA}$)-Y3-Octreotate 的製備方法研究和初步生物學評價	郭飛虎	原子高科股份有限公司
4	^{125}I -radioiodinated Palladium Nanoplate for Tumor Imaging with SPECT	郭志德	廈門大學分子影像暨轉學醫學研究中心
5	EphB4 受體特異性 PET 多肽探針的製備及腫瘤分子顯像研究	解清華	四川大學化學學院
6	^{89}Zr 標記抗 PD-L1 抗體用於靶向非小細胞肺癌免疫 PET 顯像	李丹	華中科技大學同濟醫學院附屬同濟醫院
7	特異性靶向 TNFR1 PET 探針的合成及顯像研究	李業森	廈門大學附屬第一醫院
8	^{131}I 標記的靶向 OPE 小分子與細胞相互作用研究	廖偉	中國工程物理研究院
9	靶向惡性黑色素瘤的顯像劑 ^{131}I -5-IPN 的製備及其顯像研究	柳輕瑤	華中科技大學同濟醫學院附屬協和醫院
10	新型 ^{68}Ga 標記親合體用於乳腺癌 HER2PET 顯像的研究	潘棟輝	江蘇省原子醫學研究所
11	^{18}F 標記的 2-芳基苯並咪唑類 $\text{A}\beta$ 斑塊顯像的研究	宋佳	北京師範大學化學學院
12	4-[(4-碘苯)甲基]-4H-1,2,4-三氮唑-4-氨基]-苯乙腈：一個潛在的芳香化酶顯像劑	宋瑾	首都醫科大學北京腦重大疾病研究院
13	^{188}Re 標記 duramycin 增強索拉非尼治療荷肝癌裸鼠療效的臨床前研究	肖傑	復旦大學附屬中山醫院核醫學科
14	靶向腫瘤趨化因數受體 CXCR4 顯像劑在小細胞肺癌中的 PET 顯像研究	要少波	中國醫學科學院北京協和醫院
15	^{64}Cu 標記 HER2 受體靶向 Trastuzumab 單抗及其 Micro-PET 顯像研究	朱華	北京大學腫瘤醫院

題目九：Gluc-Lys([Fe¹⁸F]NOTA)-Y3-Octreotate 的製備方法研究和初步生物學評價

生長抑制素受體 (Somatostatin receptor; SSTR) 的標靶藥物是生長抑制素受體 Octreotide，先前研究已有使用 ¹⁸F 或 ⁶⁸Ga 標誌化合物作為腫瘤診斷造影劑，此研究將 Octreotide 連接其設計的 Glucose-Lys(NOTA)-Y³ 基團，在將此前驅物已 Fe¹⁸F 進行標誌反應，標誌效率約為 40%，因其設計的雙功能螯合劑使親水性相較於先前單用 NOTA 做為螯合劑大為提升，且在正常鼠體內分佈實驗顯示在 SSTR 高表現的胰臟也有較多累積，顯示此雙功能螯合劑可應用於相關實驗設計。



題目十：EphB4 受體特異性 PET 多肽探針的製備及腫瘤分子顯像研究

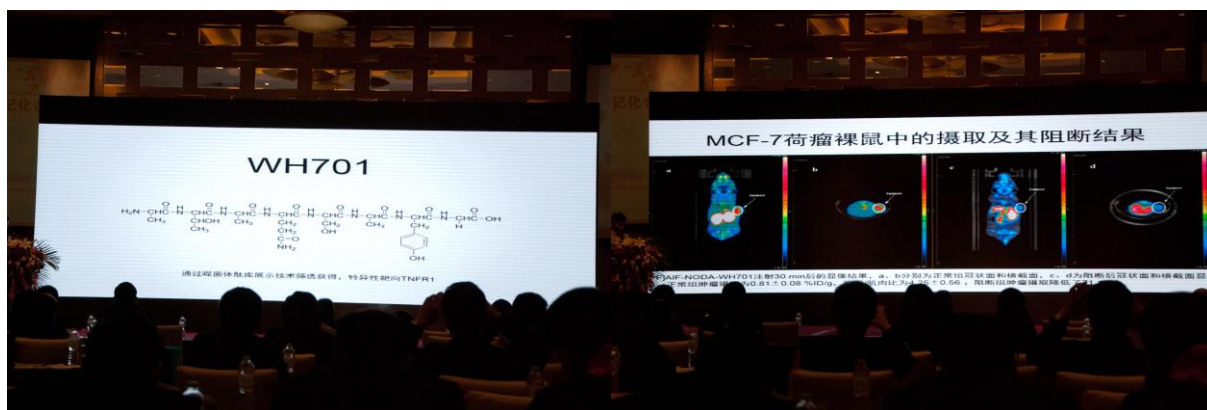
促紅細胞生成素產生肝細胞受體 (erythropoietin-producing hepatocellular receptor; Eph) 是受體酪胺酸激酶家族中最大的亞族，EphB4 受體及配體 EphrinB2 被發現在腫瘤發生及血管新生扮演重要角色，先前研究胜肽 TNYLFSPNGPIARAW (TNYL-RAW) 對於 EphB4 具有良好標靶性，在以 ⁶⁴Cu-DOTA-TNYL-RAW 進行動物造影也有良好的聚積。此研究將原本直鏈型胜肽 TNYL-RAW 進行環化反應後與螯合劑 NOTA 結合成為前驅物 NOTA-c-TNYL-RAW，再與 ⁶⁸Ga 進行標誌反應純化後純度可達 95% 以上，TNYL-RAW 對 EphB4 解離常數(Kd)為 3nM(小鼠)至 70nM(人)，c-TNYL-RAW 之解離常數為 4.4nM。⁶⁸Ga-NOTA-c-TNYL-RAW 於荷腫瘤(A549、U87)小鼠造影結果顯示在 EphB4 受體表現陽性的 U87 腫瘤鼠有明顯聚積，可知道 ⁶⁸Ga-NOTA-c-TNYL-RAW 可作為 EphB4 受體表現陽性腫瘤造影劑。



Reference: Noberini R, Mitra S, Salvucci O, Valencia F, Duggineni S, et al. (2011) PEGylation Potentiates the Effectiveness of an Antagonistic Peptide That Targets the EphB4 Receptor with Nanomolar Affinity. PLoS ONE 6(12): e28611. doi:10.1371/journal.pone.0028611

題目十一：特異性靶向 TNFR1 PET 探針的合成及顯像研究

腫瘤壞死因子受體 1(Tumor necrosis factor receptor 1; TNFR1)於乳癌細胞表面可觸發 TNF α 使腫瘤細胞增生，且 TNFR1 在乳癌細胞具有高度表現，先前研究指出 WH701(ATAQSAYG)胜肽針對 TNFR1 有高度選擇性及親和力，此研究設計以 [^{18}F]Al-NOTA-WH701 做為造影劑，首先以胜肽合成儀固相合成 NOTA-WH701 再用 [^{18}F]AlF 進行標誌反應可得放射化學產率為 33~40%產物，經純化後以尾靜脈注射進入荷 MCF-7 腫瘤裸鼠進行 PET/CT 造影。結果顯示在腫瘤部位有明顯攝取，腫瘤/肌肉比(T/M ratio)為 5.42 \pm 1.72。



題目十二： ^{18}F 標記的 2-芳基苯並呋喃類 A β 斑塊顯像的研究

2-芳基苯並呋喃類(2-Arylbenzo[b]furan)化合物可與 A β 斑塊進行特異性結合以做為造影劑，代表藥物是 [^{18}F]Florbetapir([^{18}F]AV-45)，但缺點為其脂溶性較高使腦部清除率低。此研究以 2-Arylbenzo[b]furan 為骨架引入羥基以增加水溶性並合成一對鏡相異構物，與 ^{18}F 進行標誌反應後注射至 AD 轉殖小鼠進行造影，結果顯示 S 構型化合物具有較佳的清除率及顯像能力，較有潛力成為 A β 斑塊之造影劑。



(九)、 第 13 屆全國放射性藥物與標記化合物學術交流會紀要(壁報展示)

[[$(\text{Cp-5-TPP})^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3$]]用于肿瘤P-糖蛋白多耐药药显像的评价

熊晓辉, 熊晓辉
北京邮电大学化学学院, 放射性药物教育部重点实验室, 北京市海澱区新街口外大街19号, 100875
E-mail: xqx@bnu.edu.cn

引言
肿瘤多耐药性已成为肿瘤治疗中的难题。P-糖蛋白(P-gp)是肿瘤细胞膜上的一种跨膜蛋白, 能将多种抗肿瘤药物泵出细胞外, 导致药物在细胞内浓度降低, 从而产生耐药性。因此, 寻找能够抑制P-gp活性的药物, 提高肿瘤细胞对药物的敏感性, 具有重要的临床意义。本文报道了一种新型的P-gp抑制剂, 并对其在肿瘤显像中的应用进行了评价。

实验及结果
1. 合成与纯化: 按照文献方法合成了[[$(\text{Cp-5-TPP})^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3$]]复合物, 并通过HPLC进行纯化, 得到纯度>95%的产物。
2. 稳定性: 在pH 7.4的生理缓冲液中, 该复合物在37°C下稳定24小时, 表明其在体内具有良好的稳定性。
3. 细胞摄取: 在MDA-MB-231乳腺癌细胞中, 该复合物表现出高摄取率, 且不受P-gp抑制剂谷丙氨酸氯乙酰胺(CA)的影响, 说明其不受P-gp外排泵的干扰。
4. 体内显像: 小鼠实验显示, 该复合物在肿瘤部位具有显著的聚集性, 且背景低, 具有良好的显像性能。

结论
[[$(\text{Cp-5-TPP})^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3$]]复合物是一种新型的P-gp抑制剂, 能够在肿瘤部位实现高摄取, 且不受P-gp外排泵的干扰, 具有良好的显像性能, 有望成为肿瘤显像的理想探针。

新型 ^{18}F -标记的咪唑啉类肿瘤PET显像剂的合成与评价

熊晓辉, 熊晓辉, 熊晓辉, 熊晓辉
北京邮电大学化学学院, 放射性药物教育部重点实验室, 北京市海澱区新街口外大街19号, 100875
E-mail: xqx@bnu.edu.cn

简介
咪唑啉类化合物具有独特的生物活性, 在抗肿瘤药物开发中具有重要地位。本文报道了一种新型的咪唑啉类PET显像剂, 并对其合成、稳定性和显像性能进行了评价。

实验结果与分析
1. 合成: 通过多步合成路线, 成功合成了[[^{18}F]]-标记的咪唑啉类化合物。
2. 稳定性: 在pH 7.4的生理缓冲液中, 该复合物在37°C下稳定24小时。
3. 细胞摄取: 在MDA-MB-231乳腺癌细胞中, 该复合物表现出高摄取率, 且不受P-gp抑制剂CA的影响。
4. 体内显像: 小鼠实验显示, 该复合物在肿瘤部位具有显著的聚集性, 且背景低, 具有良好的显像性能。

结论
[[^{18}F]]-标记的咪唑啉类化合物是一种新型的PET显像剂, 能够在肿瘤部位实现高摄取, 且不受P-gp外排泵的干扰, 具有良好的显像性能, 有望成为肿瘤显像的理想探针。

新型Ga-68双功能螯合剂的合成及在黑色素瘤靶向PET显像中的应用

盖永康^{1,2}, 兰晓莉¹, 项光亚², 马翔², 曾德兴¹
1. 华中科技大学同济医学院附属协和医院核医学科及PET中心, 湖北省肿瘤医院
2. 华中科技大学同济医学院附属协和医院核医学科及PET中心, 湖北省肿瘤医院

研究背景
 ^{68}Ga ($t_{1/2} = 68 \text{ min}$, $89\% \beta^+$) 可以经济方便地通过 ^{68}Ga 发生器发生, 是一种理想的PET显像核素。然而, 常规螯合剂在PET显像中需要较长的标记时间, 且对pH和温度的要求较高。因此, 开发一种能够在温和条件下快速标记的 ^{68}Ga 螯合剂具有重要的临床意义。

方法
以UTACN为起始原料, 通过七步反应合成一种新的双功能螯合剂NEPIA, 并将其与配体整合素 $\alpha_5\beta_1$ 的阻遏剂LLP2A偶联, 得到双功能螯合剂NEPIA-LLP2A。通过HPLC纯化后, 得到高纯度的NEPIA-LLP2A。将其与NOTA-LLP2A-NEPIA进行对比, 评价其在黑色素瘤细胞中的稳定性和显像性能。

结果
成功合成了双功能螯合剂NEPIA-LLP2A, 总收率为15%。NEPIA-LLP2A能够在pH 7.4和37°C的条件下快速标记 ^{68}Ga , 且稳定性良好。在小鼠实验中发现, NEPIA-LLP2A在黑色素瘤部位具有显著的聚集性, 且背景低, 具有良好的显像性能。

结论
成功合成了双功能螯合剂NEPIA-LLP2A, 能够在温和条件下快速标记 ^{68}Ga , 且在黑色素瘤部位具有显著的聚集性, 具有良好的显像性能, 有望成为黑色素瘤靶向PET显像的理想探针。

铈标记氨基吡啶/石墨烯复合物分子探针的制备

熊晓辉, 杨文江, 熊晓辉, 刘宇
中国科学院高能物理研究所, 北京 100049
北京先进核能技术与装备工程研究中心, 北京 100049

简介
石墨烯材料, 由于其高导电性、大的表面积、灵活性和化学稳定性成为一个常见的制备功能材料。本文报道了一种新型的铈标记氨基吡啶/石墨烯复合物分子探针, 并对其合成、稳定性和显像性能进行了评价。

实验内容
1. 以普通石墨为原料, 通过改进的Hummer方法, 在混酸条件下通过长时间的超声, 利用过量的KMnO₄将其深度氧化得到具有良好水溶性的氧化石墨烯(GO)。
2. 接着在加热条件下将所得氧化石墨烯和氨基吡啶反应, 将其表面的环氧基团进一步氧化得到羧基石墨烯(GO-COOH), 大大增加石墨烯上羧基的数量。
3. 最后再通过胺化反应, 将所得羧基石墨烯和氨基吡啶胺复合, 得到氨基吡啶/石墨烯复合物。
4. 通过络合制备铈基中间体 $[\text{Ce}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}]$, 并对所得氨基吡啶/石墨烯复合物进行放射性标记。
5. 通过TLC测定其标记率大于90%, 标记物具有良好的体外稳定性。

结论
成功合成了铈标记氨基吡啶/石墨烯复合物分子探针, 能够在温和条件下快速标记 ^{140}Ce , 且在黑色素瘤部位具有显著的聚集性, 具有良好的显像性能, 有望成为黑色素瘤靶向PET显像的理想探针。

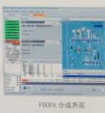
自动化高产率合成 $6-[^{18}\text{F}]\text{-L-DOPA}$

胡晓平¹ 唐刚华² 文富华² 胡生始¹

关键词: $6-[^{18}\text{F}]\text{-L-DOPA}$, 手性相转移催化, 亲核取代, HPLC法

目的: $6-[^{18}\text{F}]\text{-L-DOPA}$ (FDOPA)是一种神经递质多巴胺显像剂, 已用于帕金森氏病、脑瘤和神经内分泌肿瘤的鉴别诊断。显示较好临床应用前景。FDOPA的合成及应用国内外已有较多报道, 但是由于其合成复杂, 产率较低, 难以在临床上广泛推广应用。本研究应用Trasis公司生产的AllinOne合成模块, 采用改进的手性相转移催化亲核取代方法, 对 $6-[^{18}\text{F}]\text{-L-DOPA}$ 进行了自动化合成, 并用HPLC法进行纯化分离, 获得了高产率 $6-[^{18}\text{F}]\text{-L-DOPA}$ 。

方法: $6-[^{18}\text{F}]\text{-L-DOPA}$ 的制备以硝基萘醇为前体, 经多步反应完成其自动化生产。前体中离去基团硝基与[K₂CO₃]/¹⁸F-⁻发生亲核取代反应, 生成氟化中间体 $2-[^{18}\text{F}]\text{-4,5-二甲氧基萘甲酯}$; 氟化中间体在C18反相柱上吸附, 在氢氧化钠作用下还原为醇; 醇经碘化H₂O₂中碘取代生成碘代化合物 $1-[^{18}\text{F}]\text{-2-(碘甲基)-4,5-二甲氧基萘}$; 碘代化合物与酪氨酸在手性相转移催化剂下发生亲核取代反应, 生成受保护的 18F-FDOPA 衍生物, 其保护基团用H₂SO₄水解保护, 并经C18反相柱HPLC分离纯化, 最后收集 $6-[^{18}\text{F}]\text{-L-DOPA}$ 放射性峰, 得到25ml纯化的产品 $6-[^{18}\text{F}]\text{-L-DOPA}$ 。




合成产率 (未校正)

时间 (min)	产率 (%)
10	45
20	48
30	50
40	52
50	55
60	58
70	60
80	62
90	65
100	68

结果: FDOPA的自动化合成, 包括放射合成、HPLC纯化及产品配制, 均在AllinOne合成模块上实现, 平均自动化产率44% (n=6) 总收率>20%, 其余各项质量指标均符合放射性药品质量要求。生产的FDOPA已用于帕金森氏病、脑瘤和神经内分泌肿瘤鉴别诊断影像学研究。

结论: 利用手性相转移催化亲核取代方法在TrasisAllinOne合成模块上实现FDOPA自动化生产, 生产的FDOPA可以满足临床PET显像需求, 解决了目前FDOPA自动化生产的难题。为进一步在国内开展帕金森氏病、脑瘤和神经内分泌肿瘤等的FDOPA PET检查奠定了基础。

参考文献:

- [1] Lemaire C, Libert L, Pevieux A, Aerts J, Franci X, Luxen A. Fast and reliable method for the preparation of ortho- and para- ^{18}F -fluorobenzyl halide derivatives: key intermediates for the preparation of no-carrier-added PET aromatic radiopharmaceuticals. *J Fluor Chem* 2012;136:48-55.
- [2] Tang GH, Yin DZ, Zhang Z, Tang XL, Wang YX. Synthesis of $6-[^{18}\text{F}]\text{Fluoro-L-DOPA}$. *Journal of Nuclear and Radiochemistry* Nov 2001; vol. 23 no.4:211-216.
- [3] Eric Pedersen. High yields 18F-FDOPA using nucleophilic synthesis in a PET clinical study. *J Nucl Med* May 1, 2016;vol. 57 no. supplement 2: 2056.
- [4] Guillermo Casallo Clinical FDOPA: its time has come. *J Nucl Med* May 1, 2016;vol. 57 no. supplement 2: 2722.

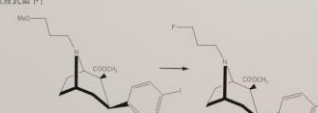
作者单位: 1: 北京源特生物技术有限公司
2: 广州中山大学附属第一医院核医学PET中心

联系方式: 18600199411, huxiaoping@126.com

多巴胺转运体显像剂 18F-FPICT 的合成与PET/CT显像

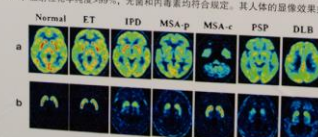
金志明¹ 王芳¹ 顾建军¹ 张思伟¹ 许波¹ 王峰¹ SANGHYUCK HWANG²

帕金森病 (PARKINSON'S DISEASE, PD) 是一种以静止性震颤, 运动迟缓, 肌张力增高和姿势平衡障碍为典型临床特征的缓慢进展的中枢神经系统退行性疾病, 主要源于中脑黑质纹状体多巴胺 (DA) 神经元进行性变性的DA与乙酰胆碱平衡失调。多巴胺转运蛋白 (DOPAMINE TRANSPORTER, DAT) 位于中脑多巴胺能神经元末梢, 是一种膜蛋白。 $^{18}\text{F-FPICT}$ 显像剂的研究有助于PD疾病的早期诊断和预后, 具有十分重要的意义。笔者设计了一“步法”前体PFOI, 并使用SINTHRA HNPPLUS多功能合成模块, 该合成模块操作简单, 程序编辑方便, 建立了 $^{18}\text{F-FPICT}$ 的快速、可靠的自动化合成方法, 其化学反应式如下:



方法: 将前体PFOI与 ^{18}F -氟化钠以K⁺形式进入反应瓶, 加热, 4Mg MPCl溶于有机溶剂 [2-甲氧基-2-丁醇, 乙醚] 后加入反应瓶, 氮气保护下密封100°C反应15min, 后转移至制备盒 (反应C18柱), 流动相为甲醇: 水=75: 25 (1%三乙胺), 流速为4ML/MIN, 收集到的产品经C18柱富集, 用乙醇洗脱产品, 0.9%氯化钠注射液稀释后得 $^{18}\text{F-FPICT}$ 注射液。

结果: $^{18}\text{F-FPICT}$ 注射液为无色澄清液体, PH约为7.0, 总合成时间约1h, 未校正合成产率为15-20%, 放射性化学纯度>99%, 无质和杂质均符合规定。其人体的显像效果如下:



本研究表明, $^{18}\text{F-FPICT}$ 的自动化合成操作方便, 合成时间短, 校正合成产率较高, 放射性化学纯度高, 体外稳定, 为进行科研与临床鉴定了基础。

作者单位: 1: 210022 苏州, 江苏华融科技有限公司
2: 南京国家二重院
通信作者: 金志明, EMAIL: JIMMY@HUAYI-ISOTOPES.COM

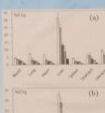
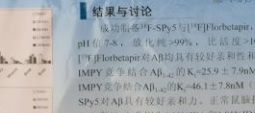
^{18}F -SPY5的合成与生物学评价

胡晓平¹ 唐刚华² 文富华² 胡生始¹

关键词: ^{18}F -SPY5, 亲核取代, HPLC法

目的: ^{18}F -SPY5是一种神经递质多巴胺显像剂, 已用于帕金森氏病、脑瘤和神经内分泌肿瘤的鉴别诊断。显示较好临床应用前景。SPY5的合成及应用国内外已有较多报道, 但是由于其合成复杂, 产率较低, 难以在临床上广泛推广应用。本研究应用Trasis公司生产的AllinOne合成模块, 采用改进的手性相转移催化亲核取代方法, 对 ^{18}F -SPY5进行了自动化合成, 并用HPLC法进行纯化分离, 获得了高产率 ^{18}F -SPY5。

方法: ^{18}F -SPY5的制备以硝基萘醇为前体, 经多步反应完成其自动化生产。前体中离去基团硝基与[K₂CO₃]/¹⁸F-⁻发生亲核取代反应, 生成氟化中间体 $2-[^{18}\text{F}]\text{-4,5-二甲氧基萘甲酯}$; 氟化中间体在C18反相柱上吸附, 在氢氧化钠作用下还原为醇; 醇经碘化H₂O₂中碘取代生成碘代化合物 $1-[^{18}\text{F}]\text{-2-(碘甲基)-4,5-二甲氧基萘}$; 碘代化合物与酪氨酸在手性相转移催化剂下发生亲核取代反应, 生成受保护的 18F-SPY5 衍生物, 其保护基团用H₂SO₄水解保护, 并经C18反相柱HPLC分离纯化, 最后收集 ^{18}F -SPY5放射性峰, 得到25ml纯化的产品 ^{18}F -SPY5。

结果: SPY5的自动化合成, 包括放射合成、HPLC纯化及产品配制, 均在AllinOne合成模块上实现, 平均自动化产率44% (n=6) 总收率>20%, 其余各项质量指标均符合放射性药品质量要求。生产的SPY5已用于帕金森氏病、脑瘤和神经内分泌肿瘤鉴别诊断影像学研究。

结论: 利用手性相转移催化亲核取代方法在TrasisAllinOne合成模块上实现SPY5自动化生产, 生产的SPY5可以满足临床PET显像需求, 解决了目前SPY5自动化生产的难题。为进一步在国内开展帕金森氏病、脑瘤和神经内分泌肿瘤等的SPY5 PET检查奠定了基础。

参考文献:

- [1] Lemaire C, Libert L, Pevieux A, Aerts J, Franci X, Luxen A. Fast and reliable method for the preparation of ortho- and para- ^{18}F -fluorobenzyl halide derivatives: key intermediates for the preparation of no-carrier-added PET aromatic radiopharmaceuticals. *J Fluor Chem* 2012;136:48-55.
- [2] Tang GH, Yin DZ, Zhang Z, Tang XL, Wang YX. Synthesis of $6-[^{18}\text{F}]\text{Fluoro-L-DOPA}$. *Journal of Nuclear and Radiochemistry* Nov 2001; vol. 23 no.4:211-216.
- [3] Eric Pedersen. High yields 18F-FDOPA using nucleophilic synthesis in a PET clinical study. *J Nucl Med* May 1, 2016;vol. 57 no. supplement 2: 2056.
- [4] Guillermo Casallo Clinical FDOPA: its time has come. *J Nucl Med* May 1, 2016;vol. 57 no. supplement 2: 2722.

作者单位: 1: 北京源特生物技术有限公司
2: 广州中山大学附属第一医院核医学PET中心

联系方式: 18600199411, huxiaoping@126.com

$^{64}\text{Cu-PPa-Tyr}$ 的制备及生物学评价

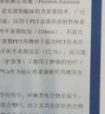

Preparation and biological evaluation of $^{64}\text{Cu-PPa-Tyr}$

胡晓平, 李洪玉, 邵武国
冠子高科股份有限公司, 北京 102413

关键词: $^{64}\text{Cu-PPa-Tyr}$, 亲核取代, HPLC法

目的: $^{64}\text{Cu-PPa-Tyr}$ 是一种神经递质多巴胺显像剂, 已用于帕金森氏病、脑瘤和神经内分泌肿瘤的鉴别诊断。显示较好临床应用前景。PPa-Tyr的合成及应用国内外已有较多报道, 但是由于其合成复杂, 产率较低, 难以在临床上广泛推广应用。本研究应用Trasis公司生产的AllinOne合成模块, 采用改进的手性相转移催化亲核取代方法, 对 $^{64}\text{Cu-PPa-Tyr}$ 进行了自动化合成, 并用HPLC法进行纯化分离, 获得了高产率 $^{64}\text{Cu-PPa-Tyr}$ 。

方法: $^{64}\text{Cu-PPa-Tyr}$ 的制备以硝基萘醇为前体, 经多步反应完成其自动化生产。前体中离去基团硝基与[K₂CO₃]/⁶⁴Cu-⁻发生亲核取代反应, 生成氟化中间体 $2-[^{64}\text{Cu}]\text{-4,5-二甲氧基萘甲酯}$; 氟化中间体在C18反相柱上吸附, 在氢氧化钠作用下还原为醇; 醇经碘化H₂O₂中碘取代生成碘代化合物 $1-[^{64}\text{Cu}]\text{-2-(碘甲基)-4,5-二甲氧基萘}$; 碘代化合物与酪氨酸在手性相转移催化剂下发生亲核取代反应, 生成受保护的 64Cu-PPa-Tyr 衍生物, 其保护基团用H₂SO₄水解保护, 并经C18反相柱HPLC分离纯化, 最后收集 $^{64}\text{Cu-PPa-Tyr}$ 放射性峰, 得到25ml纯化的产品 $^{64}\text{Cu-PPa-Tyr}$ 。

结果: PPa-Tyr的自动化合成, 包括放射合成、HPLC纯化及产品配制, 均在AllinOne合成模块上实现, 平均自动化产率44% (n=6) 总收率>20%, 其余各项质量指标均符合放射性药品质量要求。生产的PPa-Tyr已用于帕金森氏病、脑瘤和神经内分泌肿瘤鉴别诊断影像学研究。

结论: 利用手性相转移催化亲核取代方法在TrasisAllinOne合成模块上实现PPa-Tyr自动化生产, 生产的PPa-Tyr可以满足临床PET显像需求, 解决了目前PPa-Tyr自动化生产的难题。为进一步在国内开展帕金森氏病、脑瘤和神经内分泌肿瘤等的PPa-Tyr PET检查奠定了基础。

参考文献:

- [1] Lemaire C, Libert L, Pevieux A, Aerts J, Franci X, Luxen A. Fast and reliable method for the preparation of ortho- and para- ^{18}F -fluorobenzyl halide derivatives: key intermediates for the preparation of no-carrier-added PET aromatic radiopharmaceuticals. *J Fluor Chem* 2012;136:48-55.
- [2] Tang GH, Yin DZ, Zhang Z, Tang XL, Wang YX. Synthesis of $6-[^{18}\text{F}]\text{Fluoro-L-DOPA}$. *Journal of Nuclear and Radiochemistry* Nov 2001; vol. 23 no.4:211-216.
- [3] Eric Pedersen. High yields 18F-FDOPA using nucleophilic synthesis in a PET clinical study. *J Nucl Med* May 1, 2016;vol. 57 no. supplement 2: 2056.
- [4] Guillermo Casallo Clinical FDOPA: its time has come. *J Nucl Med* May 1, 2016;vol. 57 no. supplement 2: 2722.

作者单位: 1: 北京源特生物技术有限公司
2: 广州中山大学附属第一医院核医学PET中心

联系方式: 18600199411, huxiaoping@126.com

基于LC-MS/MS技术研究新型二芳基硫醚类SERT 显像剂脑区分布

孙钰林¹, 秦祥宇¹, 沈浪涛^{1,2*}

¹ 原子高科股份有限公司, ² 中国原子能科学研究院

目的: 建立二芳基硫醚类SERT配体在大鼠脑区分布的LC-MS/MS定量分析方法, 用于非放射性标记化合物的脑分布研究, 筛选新型二芳基硫醚类化合物 (FPBM衍生物), 为放射性药物研究方法提供参考。

方法: 用LC-MS/MS定量分析方法测定已知化合物FPBM在大鼠脑中的生物分布, 进行方法学验证, 与¹⁸F-FPBM的脑分布生物分布结果对照; 对雌性SD大鼠进行尾静脉注射200 μg/kg的FPBM药液, 然后于2、3、6、10和120 min断头取脑, 取出脑组织, 解剖并提取灰质 (ST)、海马 (HP)、下丘脑 (HT)、皮层 (CX)、小脑 (CB) 和余脑 (RE) 分别称量, 然后加入三倍质量体积的乙醇, 进行匀浆、涡旋、超声、离心和离心, 取上清液吹干后复溶, 进行LC-MS/MS分析, 分析条件如下。

Time (min)	Flow rate (mL/min)	A%	B%	Curve
0	0.3	90	10	Initial
1.5	0.3	90	10	6
3	0.3	2	98	6
8	0.3	90	10	11

Parent Ion (m/z)	Daughter Ion (m/z)	Dwell (μs)	Cone (V)	Cell Energy (eV)
335.00	196.00	0.200	30.00	40.00
335.00	228.00	0.200	30.00	35.00
335.00	289.00	0.200	30.00	35.00

按照文献方法进行¹⁸F-FPBM的脑分布研究^[1,2], 将非放射性LC-MS/MS结果与放射性¹⁸F-FPBM的脑分布结果对比, 验证方法的准确性。优化上述LC-MS/MS方法, 进行FPBM的生物分布研究。

结果: 给药30min后, FPBM在大鼠脑中结合脑高 (摄取率为1.20 ± 0.19 %ID/g), 在余脑 (1.04 ± 0.16 %ID/g), 灰质 (0.99 ± 0.10 %ID/g), 皮层 (0.96 ± 0.06 %ID/g) 摄取率中, 海马 (0.92 ± 0.06 %ID/g) 次之, 小脑 (0.41 ± 0.03 %ID/g) 最低, LC-MS/MS结果与我们的放射性方法测量结果 (见图1) 一致。

结论: LC-MS/MS的分析方法准确可靠, 非放射性LC-MS/MS分析结果与放射性¹⁸F-FPBM的脑分布结果对比, 验证了方法的准确性。优化上述LC-MS/MS方法, 进行FPBM的生物分布研究, 我们研究的方法适用于新的二芳基硫醚类化合物的脑分布的研究及验证。

硫胶体药盒的制备、^{99m}Tc标记及标记物生物分布的研究

孙钰林¹, 秦祥宇¹, 沈浪涛^{1,2*}

¹ 原子高科股份有限公司, ² 中国原子能科学研究院

目的

^{99m}Tc-硫胶体药盒可用于肝、脾、骨髓以及淋巴结的显像, 也可用于胃食管反流的检查。该药物在美国和其它许多国家早已在临床中得到了广泛应用。而在我国尚无经药监局批准的硫胶体药盒。为此, 我们研制了硫胶体药盒, 并进行了^{99m}Tc标记以及^{99m}Tc-硫胶体在小鼠体内的生物分布研究。

方法

1. 硫胶体药盒的制备: 硫胶体药盒内含硫代硫酸钠、明胶、磷酸缓冲液等多种化学物质, 通过各种工艺条件的摸索后在GMP条件下制备而成。整套药盒由瓶A、瓶B和瓶C组成。

2. ^{99m}Tc的标记: 取Na^{99m}TcO₄注入反应瓶内, 振荡溶解, 再抽取出A瓶溶液注入到反应瓶中, 置于沸水浴中保持5 min, 放置冷却后抽取出瓶溶液注入到反应瓶, 摇匀后即得^{99m}Tc-硫胶体。用ITLC测定^{99m}Tc-硫胶体的标记率和8 h内的放射纯 (见图1)。

3. 生物分布: 选取20-25 g的雌性昆明小鼠6只, 经尾静脉注射100 μL (~20 pCi) 的^{99m}Tc-硫胶体, 分别在注射药物后20 min断头处死, 取全部的肝和脾, 用γ计数器测定肝、脾和注入小鼠体内的放射性总计数, 计算肝和脾注入总剂量的百分数。

结果

研究结果表明, ^{99m}Tc-硫胶体的标记率>99%, 8 h内放射纯>98%。小鼠体内生物分布显示: 肝部摄取占总注射剂量的89.9%-95.1%, 脾部摄取占总注射剂量的3.7%-5.5% (见表1)。

结论

本工作成功地制备了硫胶体药盒, 用来药盒制备的^{99m}Tc-硫胶体的放射纯及生物分布均符合美国药典的要求。本工作为硫胶体药盒的药品注册申报提供了有用的实验数据。

器官	1	2	3	4	5	6
肝	91.5	93.0	94.5	95.1	89.9	91.0
脾	4.5	4.0	3.7	5.5	4.2	4.6

注: 美国药典要求: 肝摄取>80%, 脾摄取<5%, 3只小鼠中需有2只合格。

Synthesis of Site-specific Radiolabeled Antibodies for Radioimmunotherapy via Genetic Code Expansion

Yiming Wu, Zhi Yang* and Demin Zhou*

State Key Laboratory of Natural and Biomimetic Drugs, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, 38 Xueyuan Road, Beijing 100191, China.

Introduction

Radioimmunotherapy (RIT) delivers radioisotopes to antigen-expressing cells via mono-antibodies for the imaging of lesions or medical therapy (*Nat Rev Cancer* (2015) 15(6):347-360). The chelates are typically conjugated to the antibody through cysteine or lysine residues, resulting in heterogeneous chelate to antibody ratios and various conjugation sites (*Bioconjug Chem* (2015) 26(2):176-192). To overcome this heterogeneity, we developed an approach for site-specific radiolabeling of antibodies by combination of genetic code expansion and click chemistry (*Proc Natl Acad Sci U S A* (2012) 109(40):16101-16106).

Figure A. To generate the antibody with azide-modification, unnatural amino acid was incorporated with the aid of engineered orthogonal tRNA and aminoacyl tRNA synthetase pairs. To label the antibody with radioisotope, a bifunctional linker was synthesized with DOTA on one end for chelating the nucleides and a cyclooctyne group on the other end for site-specific conjugation of the azide-bearing antibody.

Figure B. To assess the ratio of linker per antibody, ESI mass was performed, with site-specific conjugation group showed an exact molecular weight shift of one bifunctional linker compared with the unconjugated antibody.

Conclusion

Our results reveal that the uptake in the CD20-positive tumors was significantly higher than in the blocked control. Thus, the site-specific radioimmunoconjugates showed improved homogeneity without changing the pharmacokinetics and antigen binding of the antibody.

Preparation and Preliminary Evaluation of Iodine-131 Labeled Estradiol Analogue

Duo Xue, Zhibo Guo*, Rongqiang Zhang*, Jinyi Yu*, Xianhong Zhang*

Introduction

In this study, a novel ¹³¹I-labeled estradiol derivative named [¹³¹I]PEDT was successfully synthesized and characterized. [¹³¹I]PEDT has high radiochemical yield and high purity. It has good stability both in serum and in normal saline. [¹³¹I]PEDT has high affinity for ER-positive MCF-7 cells and can be blocked. High tumor uptake and tumor uptake proved [¹³¹I]PEDT is an ideal imaging agent for breast cancer.

Figure 1. (A) Synthetic route of [¹³¹I]PEDT. (B) The HPLC chromatogram of [¹³¹I]PEDT (H244 line) and [¹³¹I]PEDT (H245 line). They were analyzed by using reversed-phase HPLC method. Nonradioactive compounds were replaced with a 175 Å solvent while the radioisotope was not.

Methods

The estradiol derivative had been radiolabeled with ¹³¹I using "click" methods. MCF-7 (ER+) cell lines were implanted subcutaneously in Balb/c nude mice. After 18-30 days, mice were sacrificed and main tissues were removed. Normal Sprague Dawley rats were used to perform biodistribution.

Results

In cell saturation binding study (Fig. 2A), [¹³¹I]PEDT had K_d of 49.66 nM and B_{max} of 1.27 × 10⁵ sites per cell. As Fig. 2B shows, the radioligand demonstrated increased tracer uptakes with time in 1 h and reached to the top at 1 h after incubation. The biodistribution results in normal SD rats displayed considerable uterus uptake at 1 h and 2 h. (5.72 ± 0.14 %ID/g and 4.81 ± 0.66, separately). While for the blocking studies, the uterus uptake of [¹³¹I]PEDT was obviously inhibited. As shown in Fig. 4, [¹³¹I]PEDT had considerable uptake in MCF-7 tumor (11.65 ± 1.28 %ID/g).

Conclusion

In this study, [¹³¹I]PEDT showed favorable characteristics in vitro and in vivo. [¹³¹I]PEDT has specificity for ER-positive

Synthesis and Monkey-PET Study of (R)- and (S)-¹⁸F-Labeled ZB35: Amyloid-avid Probes with Distinctive *in vivo* Kinetics

Yanping Yang,¹ Xuedan Wang,¹ Xiaojun Zhang,¹ Hui Yang,¹ Jinning Zhang,¹ Boli Liu,¹ and Mengchao Cu^{1,2}

¹ Key Laboratory of Radiopharmaceuticals, Ministry of Education, College of Chemistry, Beijing Normal University, Beijing 100875, China; ² Department of Nuclear Medicine, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, P. R. China

Background

- Imaging β-amyloid (Aβ) plaques by PET/SPECT with radiolabeled amyloid-binding molecules could aid in achieving presymptomatic diagnosis of AD patients and accurately assessing the effectiveness of ongoing therapeutic strategies.
- These Aβ probes have been approved by U.S. FDA but they exhibited a high degree of nonspecific white matter retention which could lead to lower signal-to-noise ratio and less accurate interpretation of PET scans.
- In order to reduce lipophilicity and enhance signal-to-noise ratio, herein, we introduce a hydroxyl group into the side chain of 2-arylbenzothiazole derivatives. Preliminary bio-evaluations have screened out a novel Aβ tracer, (S)-¹⁸F-ZB35, from twenty-four enantiopure 2-arylbenzothiazole derivatives.

Results and discussion

Radiochemistry

A reported nucleophilic epoxide opening reaction with ¹⁸F⁻ failed at the beginning, thus an alternative radiolabeling method was adopted in which the Os-III-pyridine complexes [Os(OAc)₃Py] were employed as the precursors (Scheme 1). Radiochemical yield: 22–37%; radiochemical purity > 98%; specific activity: 80 GBq/μmol.

Structure-Activity Relationships

(S)-ZB35 exhibited higher binding affinity for Aβ aggregates than (R)-ZB35. In addition, the *K_d* values of both ligands were in the same range (Table 1). Comparison of log *P_{oct}*, binding affinity and *in vivo* properties.

Ligands	Log <i>P_{oct}</i>	<i>K_d</i> (nM)	Brain uptake (pMol/g)	Brain/Plasma
(R)-ZB35	3.08	15.5 ± 3.2	2.36	1.38
(S)-ZB35	3.09	7.6 ± 2.8	9.46	5.38
Racemic	3.09	—	10.93	6.5
(R)-ZB35	3.61	8.8 ± 1.3	16.59	12.3
(S)-ZB35	4.43	12.3 ± 1.4	—	3.3

Acknowledgements: Supported by NSFC (21571022)

^{99m}Tc-Labeled 2-Arylbenzothiazole Derivatives with PEG Linkers As Imaging Probes for Aβ Plaques

Xiaoyang Zhang, Yanping Yang, Huabing Fu, Boli Liu, and Mengchao Cu¹

¹ Key Laboratory of Radiopharmaceuticals, Ministry of Education, Beijing Normal University, Beijing 100875, China

Background

It is of great practical value to develop ^{99m}Tc-labeled imaging probes with fine properties for early detecting Aβ plaques in the brain. However, most published works found it difficult to keep the balance between potent binding affinity and sufficient brain uptakes.^{1,2} In this work, we designed and synthesized 2-arylbenzothiazole derivatives conjugated with Biotin chelating group through PEG linkers. The purpose of this study was to identify potential SPECT imaging probes for Aβ plaques with potent binding affinity and also favorable brain pharmacokinetics.

Results and Discussion

Chemistry

Two rhodium complexes (**7** and **8**) and corresponding precursors (**5** and **6**) for ^{99m}Tc-labeling were synthesized (Scheme 1).

In Vivo Fluorescence Staining on Brain Sections

In vivo fluorescence staining was performed with rhodium complexes on brain sections of a Tg mouse and an AD patient. Aβ plaques were clearly stained (Figure 1 and 2), indicating specific binding ability.

In Vivo Biodistribution in Normal Mice

(^{99m}Tc)**7** showed relatively high initial brain uptake, while (^{99m}Tc)**8** exhibited faster washout rate from normal mice brain.

Table 1. Inhibition constants (*K_d*) for binding of [^{99m}Tc]MPY to Aβ₁₋₄₂ aggregates

Compound	<i>K_d</i> (nM)
MPY	39.9 ± 4.1
(R)-ZB35	15.5 ± 3.2
(S)-ZB35	7.6 ± 2.8
MPY	12.3 ± 1.4

Table 2. Biodistribution in normal mice (18–22 mice, n = 3)

Time (min)	(^{99m} Tc) 7 (pMol/g)	(^{99m} Tc) 8 (pMol/g)
Brain	8.13 ± 1.08	2.86 ± 0.37
Heart	1.57 ± 0.15	1.84 ± 0.23
Liver	25.11 ± 2.46	7.75 ± 1.22
Spleen	13.84 ± 2.38	40.75 ± 6.58
Stomach	12.16 ± 1.71	8.94 ± 1.39
Intestine	25.29 ± 4.08	7.85 ± 1.26
Bladder	27.18 ± 3.76	16.36 ± 1.52
Uterus	1.88 ± 0.32	5.94 ± 0.52
Excretory	8.84 ± 1.19	19.29 ± 2.72
Excretory	6.47 ± 0.36	3.06 ± 0.51
Excretory	9.92 ± 0.14	0.76 ± 0.05
Excretory	10.97 ± 0.30	4.81 ± 0.75
Excretory	18.17 ± 0.67	26.46 ± 2.88
Excretory	9.40 ± 2.40	4.28 ± 0.57
Excretory	18.32 ± 0.26	3.41 ± 0.37
Excretory	18.3 ± 1.62	8.35 ± 0.40
Excretory	1.63 ± 0.11	2.86 ± 0.27
Excretory	4.10 ± 0.49	10.35 ± 0.40
Excretory	—	29.31 ± 1.35

Conclusion

We prepared and evaluated two 2-arylbenzothiazole derivatives conjugated with Biotin chelating group through PEG linkers. Rhodium complex **7** showed sufficient binding affinity towards Aβ₁₋₄₂ aggregates. (^{99m}Tc)**7** exhibited relatively high initial brain uptake and moderate washout rate from normal mice brain. (^{99m}Tc)**7** should be studied further as an Aβ imaging probe.

新型整合素α_vβ₃受体显像剂^{99m}Tc-12P-RGD₂的制备与初步生物评价

赵朝刚, 卓连刚, 周志军, 杨夏, 廖伟

1. 中国医学科学院北京协和医学院, 北京 100071
2. 放射医学研究所核医学实验室, 北京协和医学院, 北京 100875

目的:

新生血管和淋巴管的形成在肿瘤发生、发展和转移中发挥着重要的作用。肿瘤新生血管形成促进肿瘤生长和转移, 淋巴管形成与肿瘤转移密切相关。整合素 (integrin) 是肿瘤主要靶向靶点的形成, 是一组跨膜蛋白, 与细胞外基质的蛋白受体识别序列 RGD 特异性结合。α_vβ₃是目前研究最多的整合素, 在多种实体肿瘤细胞表面和新生血管管壁有丰富表达, 在肿瘤血管内皮细胞和大多数正常组织的表达则几乎不表达。α_vβ₃在肿瘤新生血管生成和淋巴管转移发挥着重要作用。α_vβ₃的高表达水平具有肿瘤的诊断和转移能力特异性标志作用, 也可以作为评价某些恶性肿瘤预后的指标。本研究首次采用以功能连接型整合素基-乙二胺, 成功制备了新型α_vβ₃受体显像剂^{99m}Tc-12P-RGD₂并进行初步生物评价。

方法:

以12P-RGD₂和HYNC-ONS为原料, 加入DIEA, 室温反应24 h, EHPIC活化得到HYNC-12P-RGD₂, 并经CEBSM的鉴定。将TcCl₄、TPPTS和HYNC-12P-RGD₂制备成前体之后, ^{99m}TcCl₄对其直接标记, 标记条件为100 °C反应16.5 min, 得到^{99m}Tc-12P-RGD₂。^{99m}Tc-12P-RGD₂通过HPLC进行表征, 并对其进行初步生物评价研究。

结果:

^{99m}Tc-12P-RGD₂在K562 Na⁺Na⁻瘤小鼠中的SPECT显像

^{99m}Tc-12P-RGD₂的制备时间为15 min, 放射化学纯度>95%, 室温条件下α_vβ₃识别率为185 GBq/μmol, 总放射化学纯度>95%。^{99m}Tc-12P-RGD₂的标记时间为12.5 min, SPECT显像证实α_vβ₃。^{99m}Tc-12P-RGD₂在K562 Na⁺Na⁻瘤小鼠中有明显的肿瘤摄取, 较佳的肿瘤/正常组织比, 肿瘤/正常组织比, 证实α_vβ₃。^{99m}Tc-12P-RGD₂与α_vβ₃受体是特异性结合的, 有强亲和力和高选择性, 使得该化合物在K562 Na⁺Na⁻瘤小鼠模型中有良好的靶向/非靶比值。

本研究首次采用羧基-乙二胺功能连接型成功制备了^{99m}Tc-12P-RGD₂, 与以往报道该化合物相比, α_vβ₃受体有强亲和力和高选择性, 在K562 Na⁺Na⁻瘤小鼠模型中肿瘤摄取佳, 肿瘤/正常组织比, 在肿瘤转移模型中更具竞争力。

结论:

[1] Liu S. (2015) Radiolabeled cyclic RGD peptide conjugates as radiotracers targeting multiple integrins. *Biomol. Chem.* 26, 1413-1418.
[2] Li S, Zhou X, Shao G, and Liu S. (2013) Evaluation of KIBYNYC as a bifunctional chelator for ^{99m}Tc-labeling of small biomolecules. *Biomol. Chem.* 24, 761-771.

关键词: ^{99m}Tc, SPECT, α_vβ₃, RGD

通信作者: 赵朝刚, 主任医师; E-mail: zhaocg@bj130.com; 中国医学科学院北京协和医学院

131I-碘标记靶向拮抗剂多肽/富肌基化合物细胞穿透性研究

赵朝刚, 卓连刚, 周志军, 杨夏, 廖伟

中国工程物理研究院核物理与化学研究所 207室, 四川绵阳, 621000
邮箱: zhaocg2021@126.com

背景介绍:

Agonist-GPCR 和 Antagonist-GPCR 的相互作用示意图。图1展示了激动剂与受体结合导致细胞破坏，而拮抗剂则阻止了这一过程。

实验结果:

1) **131I-碘标记性评价:** 高标记效率, 高稳定性, 良好的水溶性, 良好的生物相容性。图131-碘标记反义寡核苷酸电泳图。

2) **细胞穿透性实验:** 含有不同数目131I的寡核苷酸在细胞内的穿透能力, 对细胞穿透能力进行验证。图4展示了实验结果, 相对于含有羧基基团的寡核苷酸, 含有4个羧基基团的寡核苷酸 (寡核苷酸-4) 具有更强的细胞穿透能力。实验结果表明, 富肌基基团的引入能有效提高寡核苷酸的细胞穿透性, 从而实现对肿瘤细胞的靶向治疗, 达到了预期的设计目标。

研究课题:

为了验证抗转移多肽以内化的细胞, 本研究采用在抗转移多肽上连接穿透性强的富肌基基团 (GAD) 的策略, 提高细胞穿透性, 延长抗肿瘤药物在肿瘤细胞内的滞留时间, 从而提高抗肿瘤药物的治疗效果。

参考文献:

[1] Lantry L, et al. *J. Nucl. Med.* 2006, 47, 1144.
[2] Nook B, et al. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2009, 30, 247.
[3] Mani R, et al. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2011, 36, 97.

致谢:

感谢国家自然科学基金项目的大力支持, 感谢中国工程物理研究院核物理与化学研究所放射药物研发团队的支持。

(十)、 第 13 屆全國放射性藥物與標記化合物學術交流會紀要(參展廠商)



廠商展示會場



北京永新醫療(Novel Medical)



Ion Beam Applications; IBA



華益埃索托普公司(Huayi Isotopes)

本次會議有多家廠商於展示區參展,有加速器、自動合成盒及其模組、PET、SPECT、CT 等廠商,國際知名廠商如 IBA (Ion Beam Applications S.A., EURONEXT) 公司展示其加速器模型及 Synthera 自動合成模組。美商奇異公司(General Electric Company; GE)現場展示其最新型式自動合成盒 FASTlab 2 以及 ABX(advanced biochemical compounds)提供各種前驅化合物型錄供參考。大陸廠商如北京永新醫療公司展示其與清華大學合作開發之 PET/SPECT/CT 多功能動物分子影像系統,為大陸自行開發之儀器,顯示大陸在影像系統已掌握關鍵技術並可將其商品化。華益埃索托普公司(Huayi Isotopes)亦為大陸本土公司,已具備生產氧 18 水、試劑盒、正電子藥物前驅物、客製化合成、自動合成盒卡套、無菌過濾器、無菌真空瓶等產品並已通過美國 FDA 現場查核。

(十一)、於 10 月 23 日中午進行優秀論文評選結果頒獎及閉幕式，本屆承辦單位將會旗移交下屆承辦單位(圖七)，至此為本屆放射性藥物與標記化合物學術交流會畫下句點。陳員於次日 105 年 10 月 24 日晚間 8 點自北京首都國際機場回台灣桃園國際機場，結束參加第 13 屆放射性藥物與標記化合物學術交流會行程，於 25 日凌晨返抵台灣桃園國際機場，結束此次出國公差全部行程。



圖七、放射性藥物與標記化合物學術交流會會旗交接



圖八、演講者及主辦單位代表合影

三、心得

本次同位素組助理研究員陳俊宏赴大陸北京參加第 13 屆放射性藥物與標記化合物學術交流會，參與國際核醫藥物相關會議，蒐集國際核醫藥物開發應用與最新放射性藥物標誌技術，並受邀發表研究結果。公差期間自 105 年 10 月 20 日至 10 月 24 日止共計 5 天。陳員係應邀參加第 13 屆放射性藥物與標記化合物學術交流會並口頭發表論文：**Efficient radiosynthesis of [¹⁸F] FLT using microreactor system**，藉由參與國際放射性藥物發展會議，蒐集放射性藥物與標記化合物的最新技術、方法及研究成果進行交流與討論。會議主題涵蓋醫用放射性核素研製、放射性藥物研製、放射性藥物的質量控制與管理、放射性藥物的生物學評價與應用、標記化合物研究、製備及應用、多模態分子探針的設計、製備及應用等領域。此行收獲豐富，心得條列如下：

- (一)、 本次放射性藥物與標記化合物學術交流會於北京舉行，總與會人數約二百多人，收錄論文摘要 158 篇。有來自包含葡萄牙、韓國、日本及大陸放射性藥物及核醫界專家學者。藉該會進行技術交流與論文發表，有助於提升國內放射性藥物研發技術與強化本職學能。
- (二)、 此次會議主題演講(Keynote speaker)由韓國首爾大學 Jae Min Jeong 教授進行演說，演講主題為 **Development and Evaluation of multifunctional nanoparticles**，說明多功能奈米粒子的應用因奈米技術的發展，為多模態分子影像探針的研究提供了良好的研究平台，結合放射性核種、雙功能螯合劑及生物活性標靶分子(如抗體及胜肽)發展相當快速的條件下，組合各種元素的特點而成的多功能奈米粒子就可運用於多種臨床上造影的需求。可以將核醫學、光學、MR 等多種影像探針合而為一，單次注射就可進行多種造影檢查，且其具備靈活的多功能修飾彈性搭配一鍋化合成的技術，提供了分子探針所需的專一性及多模性，此觀念將有助運用於未來的研發工作上。
- (三)、 在此次會議上常見使用的核種有 ⁶⁸Ga(半衰期：68 分鐘)、¹⁸F(半衰期：109 分鐘)、⁶⁴Cu(半衰期：12.7 小時)、^{99m}Tc(半衰期：6 小時)、⁸⁹Zr(半衰期：78.4 小時)，由研究者依據前驅物特性、藥物半衰期、偵測儀器及核種取得難易程度等因素選用適當的放射性核種，目前在 ⁶⁸Ga、⁶⁴Cu、⁸⁹Zr 等新興核種的應用越來越廣，且大陸原本使用這些核種皆須仰賴進口，但現今已有多家實驗室開始自行運用加速器產製 ⁶⁴Cu、⁸⁹Zr，讓研究者在核種的選用更加有彈性也更具時效性。
- (四)、 放射性藥物的研究趨勢已經由傳統小分子轉向胜肽類藥物發展，甚至經由奈米粒子(nanoparticle)結合多種標靶性藥物形成多模態分子探針，因此在藥物合成方面日趨複雜，使得技術門檻也越來越高，如要跟上國際發展勢必需要不斷學習新的技術與知識並掌握關鍵技術才能永續發展。

四、建議事項

- (一)、 **持續參與放射性藥物相關研討會**：本次放射性藥物與標記化合物學術交流會為中國同輻股份有限公司主辦，會議原本為大陸國內相關領域學者互相交流，近來逐漸發展為國際性研討會，並維持兩年一次於大陸國內舉辦。建議所內可派員參加由 Society of Radiopharmaceutical Sciences 主辦的第 22 屆 International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences 將在 2017 年 5 月 14-19 日於德國 Dresden 舉行，此為放射性藥物相當重要的國際性研討會，會議包括 Radiolabelled Compounds-Oncology (Imaging)、Radiolabelled Compounds-Oncology (Therapy)、Radiolabelled Compounds-Neuro Sciences、Radiolabelled Compounds-other med. Disciplines、Radiopharmacology、Targetry、Radiometals-Chemistry、C-11-Radiochemistry、F-18-Radiochemistry、Other Radionuclides、Multimodality Imaging Probes / Nanoparticles、Automation / Microfluidics / Process Development、New licenced radiopharmaceuticals (with marketing authorization)、Miscellaneous 等 14 個主題，且預計第 23 屆將於 2019 年在北京舉行。建議持續派員參與會議，蒐集論文與現場相關之資料，作為本所後續研究之參考，並於會議上發表壁報或口頭論文，以提升我國核醫藥物研究之國際能見度。
- (二)、 **持續引進最新技術**：放射性藥物的設計日新月異，已由傳統小分子研究轉為胜肽、單株抗體的領域，需要最新技術與研發能量才能與國際接軌，本次會議見到許多專家學者皆是從歐美知名研究單位回國分享經驗及演講，技術傳承與創新是推動國內研究發展的主要動能，建議可以與留外學者建立流暢溝通合作管道進行技術交流甚至派員前往學習，才能確保國內技術的新穎性及開拓國際視野。
- (三)、 **與臨床醫師建立溝通管道**：放射性藥物研發與臨床核醫學應用有密不可分的關係，也是轉譯醫學運用的實例，會中亦邀請許多醫院的核子醫學科醫師及研究人員報告 PET、SPECT 放射性藥物於腫瘤、阿茲海默症、動脈粥狀硬化及細菌性感染等疾病的應用。藥物研發初期就必須請臨床醫師一起評估臨床應用的可行性及市場性才可避免無謂的消耗研發資源。

五、附 錄

附錄一、會議手冊



会议组织机构

组织委员会

会议主席：武健

副主席：李亚明 罗志福 张生栋

执行主席：杜进

委员（按拼音字母顺序）：崔海平 黄伟 贾红梅 李方 刘宜树 罗顺忠

王荣福 杨志 张华北 张锦明 张俊波

学术委员会

主任：杜进

委员（按拼音字母顺序）：程登峰 褚泰伟 崔海平 杜晓宁 侯桂华

黄勇 胡骥 贾兵 贾红梅 蒋福宾 李洪玉 李云春 刘宁 刘兴党 刘宇

刘宜树 罗世能 罗顺忠 罗志福 沈浪涛 唐刚华 王丁泉 王峰 王明伟

王荣福 魏宏源 谢敏浩 杨敏 杨志 张春丽 张华北 张俊波 张锦明

张岚 张现忠 朱华 朱清峰

秘书组

李子颖 赵萌 王钊 李超群 王宁

主办单位：中国同辐股份有限公司

中华医学会核医学分会

中国核学会同位素分会

中国核学会核化学与放射化学分会

承办单位：中国同辐股份有限公司

会议指南

Proceedings and Guide for participants

第十三届全国放射性药物与标记化合物学术交流会会议日程

日期	时间	内容		地点	主持人	
10月21日	09:00-22:00	北京石景山景园假日酒店报到、注册		酒店大堂		
10月22日	08:30-08:50	开幕式 大会主席 中国同辐股份有限公司总经理武健致开幕词 中华医学会核医学分会主任委员李亚明教授致词 中国核学会同位素分会主任委员罗志福研究员致词 中国核学会核化学与放射化学分会副主任委员张华北教授致词 国际放射性药物学会候任主席, 韩国首尔国立大学医院 Jae Min Jeong 教授致词		主会场	杜进	
	08:50-09:10	集体合影		酒店正门		
	大会主题报告					
		时间	报告人	报告题目		
		09:10-09:40	Jae Min Jeong	Development and evaluation of multifunctional nanoparticles	主会场	罗志福 汪静
		09:40-10:05	田嘉禾	放射性药物与临床核医学		
		10:05-10:30	程震	Radioactive multimodality probes for molecular imaging		
		10:30-10:45	休息			
		10:45-11:10	梁欢	Precision PET Radiochemistry and Radiotracer Development	主会场	张锦荣 张华北
		11:10-11:35	刘荣	胰腺肿瘤的 PET 应用		
		11:35-12:00	张现忠	中国放射性药物研究现状与展望		
		12:00-13:30	午餐			
		12:40-13:20	GE 公司卫星会		第一会场	
			殷国维	台湾正电子示踪剂应用开发现状和趋势分析		
		13:30-17:30	分组报告 具体时间安排见 分组报告时间表		PET 放射性药物 放射性核素	第一会场
		SPECT 放射性药物 放射性治疗药物 标记化合物			第二会场	贾红梅 王明伟 张俊波 褚泰伟
	17:30-18:00	壁报展示与评奖				
	18:00-20:30	晚餐				

会议指南

Proceedings and Guide for participants

10月23日	08:00-10:30	青年优秀论文竞赛（具体时间安排见报告时间表）	主会场	张锦明 张 岚
	10:30-12:15	放射性药物与临床热点问题讨论		徐白萱
	12:15-12:30	青年优秀论文、优秀壁报颁奖、交接仪式、大会闭幕式		杨 志
	12:30-14:00	午餐		
	14:00	会议结束、撤离		

主会场：宴会厅B+C厅

第一会场：宴会厅C厅

第二会场：宴会厅B厅

会议指南

Proceedings and Guide for participants

PET 药物-放射性核素分组 报告时间表

报告时间：10月22日 13:30-17:30

报告地点：第一会场

序号	时间	论文题目	报告人	对应文集页码	主持人	
1	13:30-13:42	^{18}F -Click 反应标记新的硝基咪唑衍生物研究	曹建花	8	刘宇 唐刚华	
2	13:42-13:54	^{18}F -labeled Benzyldiamine Derivatives as PET for β -amyloid Plaque Imaging	李子婧	14		
3	13:54-14:06	2- ^{18}F -FPA 对映异构体的合成及 PET 肿瘤显像	张占文	1		
4	14:06-14:18	Efficient radiosynthesis of ^{18}F -FLT using microreactor system	陳俊宏	54		
5	14:18-14:30	一种肿瘤凋亡 PET 显像剂的设计、合成及初步生物学性质评价	王伟	92		
6	14:30-14:42	优化筛选及构建亲和 GPC3 的分子影像探针靶向肝细胞癌显像	秦玉双	95		
7	14:42-14:54	钼(II)化合物介导的芳香硼化合物的高速高效 ^{11}C 氟基化反应	张周恩	79		
8	14:54-15:06	垂体腺瘤的 PETMR 诊断：一个初步的前瞻性研究	王浩	68		
	15:10-15:30	休息				
1	15:30-15:42	中能加速器生产 ^{68}Ga ：靶体内解决方案	V. Alves	209	杨敏 程登峰	
2	15:42-15:54	^{68}Ga 标记帕瑞肽类似物 Pasireotide-1 分子探针制备及其 Micro-PET 显像研究	刘菲	42		
3	15:54-16:06	新型 ^{89}Zr 标记亲合体用于肿瘤人表皮生长因子受体 PET 显像的初步研究	徐宇平	87		
4	16:06-16:18	^{64}Cu 标记的含硝基三氮唑的 PnAO 作为乏氧显像剂的体内及体外研究	张伟	36		
5	16:18-16:30	^{68}Ga 标记新型 PSMA 靶向分子探针应用于实体瘤的新生血管显像	韩雪迪	43		
6	16:30-16:42	^{64}Cu 标记的 PSMA 靶向小分子化合物的生物分布和代谢	王峰	35		
7	16:42-16:54	CS-30 加速器制备医用放射性核素 ^{89}Zr	唐禹	202		
8	16:54-17:06	^{64}Cu -BMS-2-P-2 肿瘤乏氧显像剂的研究	刘特立	32		
9	17:06-17:18	新诊疗核素 ^{64}Cu 的生产工艺	朱华	207		

SPECT 药物-治疗药物-标记化合物分组 报告时间表

报告时间: 10月22日 13:30-17:30

报告地点: 第二会场

序号	报告时间	报告题目	报告人	对应文集页码	主持人	
1	13:30-13:42	^{99m}Tc 标记的诺氟沙星黄原酸盐作为细菌性感染显像剂的研究	方思安	118	贾红梅 王明伟	
2	13:42-13:54	SPECT/MRI (T1&T2) 双模态成像探针 ^{99m}Tc -RGD- Fe_3O_4 构建及肺癌早期诊断研究	刘哲涛	130		
3	13:54-14:06	^{99m}Tc 标记的 PEG 链修饰的苯并噻唑类 A_β 斑块分子探针的合成与评价	张晓阳	114		
4	14:06-14:18	^{99m}Tc -HYNIC-Duramycin 用于动脉粥样硬化易损斑块的显像研究	呼岩	106		
5	14:18-14:30	^{99m}Tc 标记的阿仑膦酸氨硫酸盐配合物作为骨显像剂的研究	宋晓庆	117		
6	14:30-14:42	生长抑素类似物 ^{99m}Tc -HYNIC-KE108 的制备及生物学评价	张健	149		
7	14:42-14:54	三羧基 ^{99m}Tc 标记的长链脂肪酸心肌代谢显像剂的合成、标记及小鼠体内代谢机理研究	刘建萍	147		
8	14:54-15:06	放射性钆标记的核酸适配体在活体肿瘤靶向示踪的应用研究	康磊	139		
	15:10-15:30	休息				
1	15:30-15:42	^{99m}Tc 标记的去甲肾上腺素类似物的制备及初步细胞抑制实验	张颖	119	张俊波 褚泰伟	
2	15:42-15:54	一种铜介导的以苯硼酸类化合物为底物的新型放射性碘标记方法	张蒲	183		
3	15:54-16:06	^{99m}Tc 标记的叶酸和 PEG 功能化纳米氧化石墨烯与肿瘤靶向性 SPECT/CT 分子显像研究	周晓宝	120		
4	16:06-16:18	雌激素受体显像剂 ^{131}I 标记的雌二醇二聚体的合成与评价	许多	133		
5	16:18-16:30	一种新型 RGD 肽的制备与生物学性能评价	张春丽	161		
6	16:30-16:42	骨骼显像药物 ^{99m}Tc -TTHMP 研制	王关全	141		
7	16:42-16:54	用于同位素标记的氯霉素微量合成工艺研究	杨征敏	200		
8	16:54-17:06	同位素标记的他替瑞林- ^{13}C - D_3 的合成	刘伟军	192		
9	17:06-17:18	Astatine-211-Labeled Octreotide for NSCLC Therapy	秦珊珊	178		

会议指南

Proceedings and Guide for participants


青年优秀论文竞赛 时间表

报告时间: 10月23日 08:00-10:30


报告地点: 主会场

序号	时间	论文题目	报告人	对应文集页码	主持人
1	08:00-08:10	^{89}Zr 标记肿瘤靶向抗体和免疫 PET 显像	蔡 飞	50	张锦明 张 岚
2	08:10-08:20	体内点击法实现肿瘤细胞膜上胆碱磷脂的放射性标记	陈庆鑫	153	
3	08:20-08:30	Gluc-Lys($[\text{Fe}^{18}\text{F}]\text{NOTA}$)- Y^3 -Octreotate 的制备方法研究和初步生物学评价	郭飞虎	57	
4	08:30-08:40	^{125}I -radiiodinated Palladium Nanoplate for Tumor Imaging with SPECT	郭志德	123	
5	08:40-08:50	EphB4 受体特异性 PET 多肽探针的制备及肿瘤分子显像研究	解清华	56	
6	08:50-09:00	^{89}Zr 标记抗 PD-L1 抗体用于靶向非小细胞肺癌免疫 PET 显像	李 丹	45	
7	09:00-09:10	特异性靶向 TNFR1 PET 探针合成及显像研究	李业森	83	
8	09:10-09:20	^{131}I 标记的靶向 OPE 小分子与细胞相互作用研究	廖 伟	168	
9	09:20-09:30	靶向恶性黑色素瘤的显像剂 ^{131}I -5-IPN 的制备及其显像研究	柳轻瑶	131	
10	09:30-09:40	新型 ^{68}Ga 标记亲合体用于乳腺癌 HER2PET 显像的研究	潘栋辉	86	
11	09:40-09:50	^{18}F 标记的 2-芳基苯并咪唑类 $\text{A}\beta$ 斑块显像的研究	宋 佳	23	
12	09:50-10:00	4-[[[4-碘苯]甲基]-4H-1,2,4-三氮唑-4-氨基]-苯乙腈: 一个潜在的芳香化酶显像剂	宋 瑾	103	
13	10:00-10:10	^{188}Re 标记 duramycin 增强索拉非尼治疗肝癌裸鼠疗效的临床前研究	肖 杰	174	
14	10:10-20:10	靶向肿瘤趋化因子受体 CXCR4 显像剂在小细胞肺癌中的 PET 显像研究	要少波	64	
15	10:20-10:30	^{64}Cu 标记 HER2 受体靶向 Trastuzumab 单抗及其 Micro-PET 显像研究	朱 华	34	

附錄二、陳員於 105 年 10 月 22 日口頭論文報告簡報內容


对应文集页码: 54

Efficient radiosynthesis of 3'-deoxy-3'-¹⁸F-fluorothymidine [¹⁸F]FLT using microreactor system



陳俊宏
 Jyun-Hong Chen, PhD
 Institute of Nuclear Energy Research, Taoyuan, Taiwan

Question

What do we need in radio-labeling works?

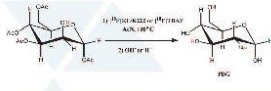

- Chemicals: precursors
- Radiolabeling: conditions
- Evaluation: efficiency, yield
- Data collection and process
- Radiation Protection

Manual
 v.s.
 Automated synthesis





Automated synthesizer (¹⁸F-FDG)

1990's Hamacher radio-synthesizer

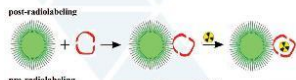

GE TRACERlab MX IBA Synthra TRASIS AllinONE (AIO)



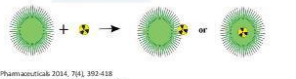
<http://www.abnova.com/>

Chemical reaction



Introduction

Stop-Flow (batch mode)



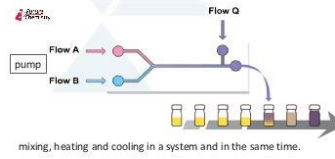
Pharmaceuticals 2014, 7(4), 393-418
<http://dx.doi.org/10.1080/17445019.2014.941021>
[http://www.tandfonline.com/](http://www.tandfonline.com)

Flow chemistry

Introduction

A chemical reaction runs in a continuously flowing stream rather than in batch production. In other words, pumps move fluid into a tube, and where tubes join one another, the fluids contact one another. If these fluids are reactive, a reaction takes place.



mixing, heating and cooling in a system and in the same time.


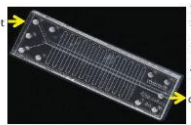
Advantages:
 • Improved heat transfer
 • Improved mass transfer/mixing
 • Reproducibility
 • Scale-up
 • Extreme reaction conditions (high/low temperature, high pressure)
 • Multistep (telescoping)
 • In-line downstream processing
 • Automation
 • Improved Safety (managing hazardous reagents and intermediates)

<http://www.sagepub.com/reference/flowchemistry>

Microfluidic microreactor

Introduction

- A microreactor or microstructured reactor or microchannel reactor is a device in which chemical reactions take place in a confinement with typical lateral dimensions below 1 mm.
- The microreactor is usually a continuous flow reactor.

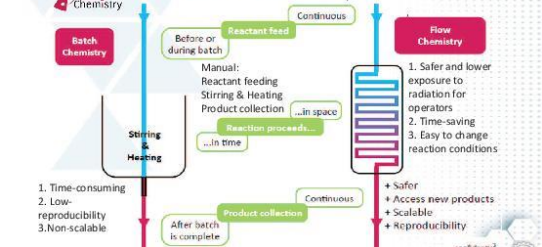
Methods of fabrication:
 Laser cutter
 Plasma etching
 Wet etching

<http://www.micofluidics.com/blog/microfluidics-a-beginners-guide>
<http://www.sciencedirect.com/image/figure/S156/96609.jpg>

Why Microfluidic radio-synthesis?

Introduction

Batch versus flow chemistry



Batch Chemistry:
 1. Time-consuming
 2. Low-reproducibility
 3. Non-scalable

Flow Chemistry:
 1. Safer and lower exposure to radiation for operators
 2. Time-saving
 3. Easy to change reaction conditions
 + Safer
 + Access new products
 + Scalable
 + Reproducibility

confidential

Potential Improvements Utilizing Microfluidics

Introduction

- **Speed ↑:** Short Reaction Time
- **Reproducibility:** Inter-Lab & Intra-Lab
- **Yield ↑:** Radiochemical yield(RCY)
- **Purity ↑:** By-product formation
- **Versatility:** many optimization reactions possible in one day.
- **Conservation of reagents:** reaction channel volume

<http://www.action.com/wp-content/uploads/WhyMicrofluidics.pdf>

Purposes

- Microfluidic systems currently have more applications on radiotracers' synthesis and receive much attention on PET imaging.
- 3'-deoxy-3'-[¹⁸F]fluoro-thymidine ([¹⁸F]FLT) is used to image proliferative tissues and has been widely studied for years.
- We report here a reliable design for preclinical and clinical studies with automated production of [¹⁸F]FLT by using flow-based microfluidic devices.

Materials & Methods

Future Chemistry

FlowSafe D-540

- Temperature**
- Valves**
- Drying oven**
 - Volume = 1.5 mL
 - Heated to 200 °C
 - With integrated vacuum pump
- Pumps**
 - 1 mL up to 12.5 mL
 - 5 µL/min up to 15 mL/min
- Reservoirs**
 - 2 mL
 - 10 mL
- Microreactor**
 - Rt up to 140°C with two different temperature zones
 - Volume: 100 µL
- Microreactor with a heater**

[¹⁸F]FLT synthesis by FlowSafe

Materials & Methods

Synthesis

- FlowSafe® and Absynth®
- [¹⁸F] and Kryptofix 2.2.2. dried and dissolved with anhydrous MeCN
- Precursor: 3-N-Boc-5'-O-dimethoxytrityl-3'-O-nosylthymidine (from ABX) in MeCN
- Hydrolysis: 1 N HCl

Microreactor for fluorination and hydrolysis

- flow rate: optimum
- first microreactor: 105 °C
- second microreactor: 105 °C

HPLC settings

Materials & Methods

Analysis and purification

- Isocratic ddH₂O/ethanol 92:8 (v/v)
- Flow rate: 5 mL/min
- HPLC: Dionex UltiMate® 3000 LC system with UV detector
- Radio HPLC Detector: LabLogic® Flow-RAM
- Column: Phenomenex® Luna reversed-phase C-18 column (5 µm, 250 mm × 10 mm)
- UV_Wavelength = 254 nm
- Radiation detection
- Collection time = 20 min
- [¹⁸F]: in 3 min
- [¹⁸F]FLT: ~13 min

Repeating tests

Results

Table Reaction conditions of five times of repeating tests for radio-labeling of [¹⁸F]FLT by FlowSafe®.

Test	Activity	Precursor	Reaction time*	Radiochemical yield	Purified activity
1	70 mCi	10 mg	2 min	66.3%	
2	200 mCi	10 mg	2 min	55.3%	20 mCi
3	150 mCi	5 mg	2 min	23.43%	
4	60 mCi	5 mg	1 min	11.99%	
5	55 mCi	5 mg	2 min	33.3%	8 mCi

*Reaction time is determined by the flow rate passing through microreactors.
Total reaction time was ~60 min.
Note: precursors amount ≥ 10 mg, reaction time ≥ 2 min, yield ≥ 55%.

Radio-HPLC of repeating tests

Results

Fig. Results of radio-HPLC trials among repeating tests. The peaks of F-18 and [¹⁸F]FLT are indicated and the yield of labeling of [¹⁸F]FLT is shown.

Test	Activity	Precursor	Reaction time*	Radiochemical yield
1	70 mCi	10 mg	2 min	66.3%
3	150 mCi	5 mg	2 min	23.4%

[¹⁸F]FLT synthesis by manual labeling

Results

Drying: [¹⁸F] was dried for three times with MeCN added and N₂ gas supply
Fluorination: 100 °C for 10 min
Hydrolysis: 1N HCl (1 mL), 100 °C for 10 min
Neutralization: 10M NaOH (100 µL)

Activity	Precursor	Reaction time*	Hydrolysis time	Radiochemical yield	Collected activity
140 mCi	20 mg	10 min	10 min	13.54%	80 mCi

Fig. 2. The yield of manual labeling of [¹⁸F]FLT was determined by radio-HPLC.

Synthesis ref: Nucl Med Biol. 2000 Feb;27(2):143-56.

Conclusions

- The study has demonstrated that commercial microreactor system (FlowSafe®) can continuously and rapidly provide automated radio-synthesis and purification of 3'-deoxy-3'-[¹⁸F] fluorothymidine ([¹⁸F]FLT) with sufficient quantity and purity for PET studies.
- We suggested that using automated flow-based microfluidic device was a good tool for testing optimized reaction condition of new PET tracers.