

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
5. Januar 2012 (05.01.2012)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2012/000763 AI

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61K 51/08 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP201 1/059600

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. Juni 2011 (09.06.2011)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2010 026 052.5 30. Juni 2010 (30.06.2010) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): SIEMENS AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Wittelsbacherplatz 2, 80333 München (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KRÜGER, Ursus [DE/DE]; Krampnitzer Weg 11, 14089 Berlin (DE). LADE, Oliver [DE/DE]; Hohenheimer Straße 9, 13465 Berlin (DE). STECKENBORN, Arno [DE/DE]; Stadtrandstr. 467B, 13589 Berlin (DE). VON WERDER, Sylvie [DE/DE]; Im Mariental 7, 52064 Aachen (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: SIEMENS AKTIENGESELLSCHAFT; Postfach 22 16 34, 80506 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

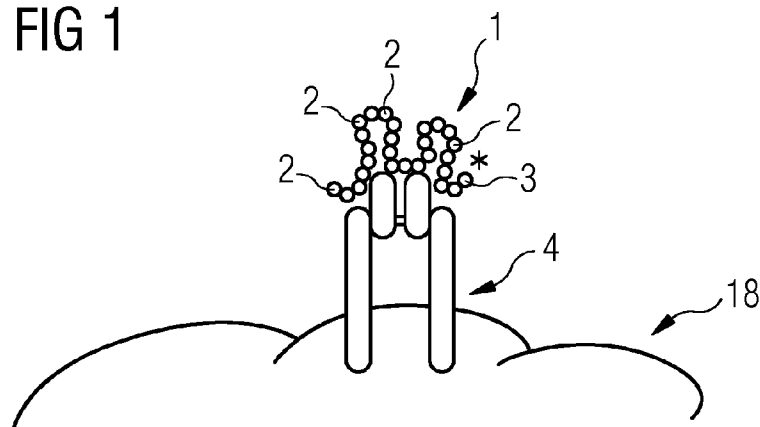
— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz V)

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: IIC-MARKED PEPTIDE FOR DETECTING A DISEASED TISSUE THAT EXPRESSES AN IGF RECEPTOR

(54) Bezeichnung : ¹¹C-MARKIERTES PEPTID ZUR DETEKTION EINES KRANKHAFTEN GEWEBES, DAS EINEN IGF-REZEPTOR EXPRIMIERT

FIG 1



(57) Abstract: The invention relates to the use of a peptide (1) for producing an agent for detecting a diseased tissue (18) that expresses an insulin-like growth factor receptor (IGF receptor) (4). The peptide (1) bonds to the IGF receptor (4) and has an ¹¹C carbon atom. The invention further relates to a radiopharmaceutical for locating a tumor (18) that expresses an IGF receptor (4). Said radiopharmaceutical comprises a peptide (1) that bonds to the IGF receptor (4) and has an ¹¹C carbon atom.

(57) Zusammenfassung: Es wird die Verwendung eines Peptids (1) zur Herstellung eines Agens zur Detektion eines krankhaften Gewebes (18), das einen insulinähnlichen Wachstumsfaktor-Rezeptor (IGF-Rezeptor) (4) exprimiert, beschrieben. Das Peptid (1) bindet an den IGF-Rezeptor (4) und weist ein ¹¹C-Kohlenstoffatom auf. Ferner wird ein Radiopharmakon zur Lokalisation eines Tumors (18), der einen IGF-Rezeptor (4) exprimiert, beschrieben. Dieses umfasst ein Peptid (1), das an den IGF-Rezeptor (4) bindet und ein ¹¹C-Kohlenstoffatom aufweist.

WO 2012/000763 A1

Beschreibung

^{11}C -markiertes Peptid zur Detektion eines krankhaften Gewebes, das einen IGF-Rezeptor exprimiert

5

Die Erfindung betrifft die Verwendung eines Peptids zur Herstellung eines Agens zur Detektion eines krankhaften Gewebes, das einen insulinähnlichen Wachstumsfaktor-Rezeptor (engl.: insulinlike-growth factor-receptor) (= IGF-Rezeptor) exprimiert. Sie betrifft ferner ein Radiopharmakon, das ein solches Peptid umfasst, zur Lokalisation eines krankhaften Gewebes, das einen IGF-Rezeptor exprimiert.

In der modernen Diagnostik werden sowohl biochemische Analysen von Blut und anderen Körperflüssigkeiten, als auch bildgebende Verfahren, beispielsweise zum Nachweis von Tumoren eingesetzt. Traditionell werden Röntgen, Ultraschall und Kernspintomographie verwendet, um krankhafte Gewebe und ekto-

20 nutzen dazu die erhöhte Stoffwechselaktivität von Tumorzellen im Vergleich zu gesundem Gewebe. Dabei werden dem Patienten radioaktiv markierte Zuckermoleküle injiziert, die sich in den Tumorzellen ansammeln. Anschließend wird die radioaktive Strahlung dieser Moleküle, beispielsweise mit einer Gamma Kamera, zur sogenannten Szintigraphie, aufgenommen und die Position des Tumors festgestellt. Biochemisch werden Krebserkrankungen, wie auch andere Erkrankungen, an Hand von spezifischen Molekülen nachgewiesen. Dabei wird die Anwesenheit und Menge dieser Stoffe in Blut- oder Gewebeproben des Patienten bestimmt. Neben löslichen Stoffen, die in die Körperflüssigkeiten abgegeben werden, produzieren krankhafte Zellen aber auch Moleküle, die an ihrer Zelloberfläche verankert bleiben. Dabei handelt es sich vor allem um Zellrezeptoren, wie beispielsweise IGF-Rezeptoren. An Hand dieser Oberflä-

chenmoleküle ist ein biochemischer Nachweis von krankhaften Zellen *in vivo* möglich, indem sie mit bildgebenden Verfahren sichtbar gemacht werden.

5 IGF-Rezeptoren sind transmembrane Tyrosinkinase-Rezeptoren, die aus vier Untereinheiten aufgebaut sind. Sie werden von mehreren Liganden, unter anderem Insulin und insulinähnlichen Wachstumsfaktoren (IGF) I und II gebunden und aktiviert. Durch die Bindung des Liganden kommt es zur Phosphorylierung
10 der Tyrosinkinase, wodurch verschiedene zelluläre Signalwege aktiviert werden. Das IGF-Signalsystem ist für die Steuerung grundlegender Zellfunktionen von Bedeutung, wie beispielsweise Zellproliferation, Differenzierung und Apoptose (Gualco E et al., 2009). Dadurch fördert IGF das Wachstum von Zellen
15 und Organen, sowohl während der frühen Entwicklung als auch im adulten Organismus. Darüber hinaus wurde bei einer Vielzahl von Erkrankungen, insbesondere bei Krebserkrankungen, eine ektopische Aktivierung des IGF-Signalsystems beobachtet. In Krebszellen führt die Überaktivierung dieses Signalwegs
20 dazu, dass die betroffenen Zellen nicht absterben und stetig weiter proliferieren. Dementsprechend werden bei Biopsien maligner Tumore regelmäßig erhöhte Mengen an IGF-Rezeptoren festgestellt. Auch werden zunehmend Krebstherapien entwickelt, die spezifisch in das IGF-Signalsystem eingreifen (Law
25 J et al., 2008).

Die übermäßige Expression von IGF-Rezeptoren ist ein Indikator sowohl für die Bösartigkeit eines Tumors als auch für die Bildung von Metastasen (Zhang C et al., 2010) und damit auch
30 für eine ungünstige Krankheitsprognose. Daher ist es von großer medizinischer Bedeutung, frühzeitig festzustellen, ob und gegebenenfalls wie viele Zellen eines Tumors einen IGF-Rezeptor exprimieren. Außerdem bedarf es einer Möglichkeit IGF-Rezeptor-positive Metastasen frühzeitig zu erkennen.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein kostengünstiges und für den Patienten gut verträgliches Agens zur Detektion eines krankhaften Gewebes, das einen IGF-Rezeptor exprimiert, bereitzustellen. Diese Aufgabe wird durch die Verwendung eines Peptids zur Herstellung eines Agens zur Detektion eines krankhaften Gewebes, das einen IGF-Rezeptor exprimiert, gelöst. Indem ein Peptid, das an den IGF-Rezeptor bindet und ein ¹¹C-Kohlenstoffatom aufweist, verwendet wird, kann das Agens kostengünstig hergestellt und in dem Organismus, in dem das krankhafte Gewebe nachgewiesen wird, gut verstoffwechselt werden.

Der Begriff "Peptid" bezeichnet eine organische Verbindung aus mindestens zwei, über eine Peptidbindung verknüpften, Aminosäuren. Er umfasst dabei sowohl Oligopeptide aus bis zu ca. zehn Aminosäuren, Polypeptide aus bis zu ca. 50 Aminosäuren, als auch Proteine von bis zu 150 Aminosäuren, unabhängig von deren Primär-, Sekundär- oder Tertiärstruktur. Dabei sind sowohl natürlich vorkommende als auch biotechnologisch oder synthetisch hergestellte Verbindungen umfasst. Das erfindungsgemäß verwendete Peptid wird so gewählt, dass es an den IGF-Rezeptor bindet. Geeignet sind dazu Antikörper, deren Fragmente und andere Polypeptide, die an den IGF-Rezeptor binden. Durch ihre spezifische Bindung an den IGF-Rezeptor können die Peptide zum Nachweis von krankhaften Geweben eingesetzt werden, die den IGF-Rezeptor bilden. Vorzugsweise wird das Peptid dabei so gewählt, dass die Bindung zwischen dem Peptid und dem IGF-Rezeptor einen linearen Koeffizienten, sog. K_D -Wert, von ≤ 100 nM, bevorzugt von ≤ 10 nM, weiter bevorzugt von 7,5 nM aufweist. Das Peptid selbst ist aus Aminosäuren, das heißt aus körpereigenen bzw. körperähnlichen Molekülen aufgebaut, so dass es für den Patienten sehr gut ver-

träglich ist. Es ist nicht toxisch und kann natürlich
verstoffwechselt, abgebaut und ausgeschieden werden.

Der Begriff "krankhaftes Gewebe" bezeichnet Zellen, Teile von
5 Organen oder ganze Organe, die ihre physiologische Funktion
nicht oder nicht in vollem Umfang erfüllen. Dazu zählen bei-
spielsweise mit Viren oder Bakterien infizierte Zellen, hy-
pertrophes Gewebe, entzündete Gewebe und Organe, hyperplasti-
sches und neoplastisches Gewebe, etwa Geschwüre, Tumore und
10 Karzinome. Krankhafte Zellen bilden häufig Proteine, deren
Expression für eine bestimmte Erkrankung kennzeichnend ist,
beispielsweise Rezeptoren für Wachstumsfaktoren. Diese Rezep-
toren sitzen auf der Zelloberfläche und können dort von dem
erfindungsgemäß verwendeten Peptid gebunden werden. IGF-
15 Rezeptoren werden von einer Vielzahl, insbesondere bösarti-
gen, Tumoren exprimiert. Sie wurden unter anderem bei Tumoren
des Pankreas, der Lunge und des Rektums, sowie bei unter-
schiedlichen Gehirntumoren, vor allem bei Kindern, nachgewie-
sen (Gualco E et al., 2009, Kim S Y et al., 2009). Durch das
20 erfindungsgemäß verwendete Peptid können solche Tumore iden-
tifiziert und zuverlässig lokalisiert werden, ohne dass es
eines invasiven Eingriffs zur Biopsieentnahme, bedarf. Ebenso
können Metastasen solcher Tumore nachgewiesen werden, sofern
auch sie den IGF-Rezeptor bilden.

25 Die Detektion des Peptids und des daran gebundenen IGF-
Rezeptors erfolgt über ein integriertes ^{11}C -Kohlenstoffatom.
Beim Zerfall des ^{11}C -Kohlenstoffisotops werden Positronen,
die auch als β^+ -Strahlung bezeichnet werden, gebildet. Stoßen
30 die Positronen auf ein Elektron, bilden sie zwei Photonen,
die sich in einem Winkel von 180° , also genau in entgegen ge-
setzter Richtung, von einander entfernen. Die Photonen können
detektiert und daraus die Position der Positronenemission,
bzw. des ^{11}C -Kohlenstoffatoms, berechnet werden. Die Integra-

tion eines ^{11}C -Kohlenstoffatom in das erfindungsgemäß verwendete Peptid, ermöglicht es, die Verwendung chemischer, körperfremder Stoffe zu vermeiden. Durch den direkten Einbau des ^{11}C -Kohlenstoffisotops in das Peptid ist die radioaktive Markierung ohne Komplexbildner, wie Diethylentriaminpentaacetat (DTPA), 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid (DOTA) oder Ethylendiamintetraacetat (EDTA), möglich. Außerdem kann vermieden werden, dass ein radioaktiver Fremdstoff, wie beispielsweise ^{18}F Fluor, ^{133}Xe Xenon, oder ^{68}Ga Gallium, in den Organismus eingebracht werden muss. Zur Herstellung eines erfindungsgemäß zu verwendenden Peptids sind insbesondere die Verfahren, die in den Patentanmeldungen DE 10 2009 035 648.7 und DE 10 2009 035 645.2 beschrieben werden, geeignet. Somit kann durch die erfindungsgemäße Verwendung des Peptids sowohl des Vorhandensein, als auch die Position des IGF-Rezeptors nachgewiesen und abgebildet werden. Des Weiteren kann auch die Menge an Peptiden, die sich an einer bestimmten Stelle befindet, quantifiziert werden.

Ein weiterer Vorteil des direkt mit ^{11}C markierten Peptids liegt in dem günstigen Signal/Hintergrund Verhältnis während der Detektion. Das Peptid bindet spezifisch an den IGF-Rezeptor und bildet mit diesem einen stabilen Komplex. Freie, ungebundene Peptide werden dagegen rasch verstoffwechselt und aus dem Organismus ausgeschieden, weil sie von endogenen Enzymen zügig abgebaut werden können. Dadurch entsteht ein starkes und spezifisches Signal an der Position des IGF-Rezeptors, und das Hintergrundsignal wird minimiert.

In einer vorteilhaften Weiterbildung der Erfindung weist das Peptid mindestens eine D-Aminosäure auf. Mit Ausnahme des Glycins, besitzen Aminosäuren an ihrem α -C-Kohlenstoffatom ein chirales Zentrum und können daher als Konfigurationsisomere, nämlich als D- oder L-Aminosäure, vorliegen.

Körpereigene Peptide und Proteine sind weitgehend aus Aminosäuren in L-Konfiguration aufgebaut. Zudem arbeiten die meisten natürlichen Proteasen und Peptidasen stereoselektiv und verstoffwechseln hauptsächlich L-Aminosäuren. Daher dauert
5 der Abbau von D-Aminosäuren durch körpereigene Enzyme länger als der von L-Aminosäuren. Dieser Umstand kann verwendet werden, um die Halbwertszeit eines Proteins oder Peptids zu verlängern, indem neben L-Aminosäuren auch D-Aminosäuren verwendet werden (Neundorf I et al., 2008). Dadurch kann die pharmakologische Clearance, also die Zeit bis das Peptid aus dem
10 Organismus ausgeschieden wird, positiv beeinflusst werden. Bei dem Austausch einzelner L-Aminosäuren gegen ihre D-Konfiguration ist jedoch darauf zu achten, dass die Bindungsspezifität des Peptids nicht verändert wird. Eine weitere Möglichkeit, die pharmakologische Clearance des Peptids zu
15 beeinflussen, besteht darin einzelne der Aminosäuren des Peptids durch nicht natürliche Aminosäuren mit ähnlichen chemischen Eigenschaften zu ersetzen. Die nicht natürlichen Aminosäuren werden langsamer verstoffwechselt, weil die körpereigenen proteolytischen Enzyme speziell an den Abbau natürlicher Aminosäuren angepasst sind. Bei der Modifizierung des Peptids sollten die nicht natürlichen Aminosäuren jedoch so gewählt werden, dass die Bindungsaffinität des Peptids nicht verändert wird. Darüber hinaus sind auch andere chemische Mo-
20 difikationen einzelner Aminosäuren des Peptids möglich, um die Halbwertszeit des Peptids gezielt zu beeinflussen. Beispielsweise kann die endständige Aminogruppe des Peptids durch eine Isonitrilgruppe ersetzt werden. Eine solche Modifikation reduziert die, von der Aminogruppe vermittelte, Interaktion mit proteolytischen Enzymen, ohne die Bindung zwischen dem erfindungsgemäß verwendeten Peptid und dem IGF-Rezeptor zu verändern.
25
30

In einer vorteilhaften Ausführungsform der Erfindung ist das Peptid ein Antagonist des IGF-Rezeptors . IGF-Rezeptoren werden in der Regel durch die Bindung von Insulin oder insulin-ähnlichen Wachstumsfaktoren aktiviert, wodurch Phosphorylierungs-Kaskaden in der Zelle angestoßen werden. Um zu vermeiden, dass es durch die Bindung des erfindungsgemäß verwendeten Peptids zu einer Aktivierung der IGF gesteuerten Signalwege kommt, ist es vorteilhaft, wenn das Peptid an den IGF-Rezeptor bindet, ohne dessen Autophosphorylierung auszulösen. Besonders geeignet sind hierfür Peptide, die als Antagonisten des IGF-Rezeptors fungieren. Sie zeigen eine spezifische Bindungsaffinität zu dem Rezeptor, führen aber nicht zur Aktivierung der nachfolgenden zellulären Signalwege.

In einer vorteilhaften Weiterbildung der Erfindung ist das Agens ein Radiopharmakon . Der Begriff "Radiopharmaka" bezeichnet Arzneimittel, die Radionuklide enthalten, deren Strahlung zur Diagnostik und Therapie verwendet wird. Die wichtigsten Anwendungsgebiete sind dabei die Onkologie, Kardiologie und Neurologie, aber auch die Arzneimittelforschung. Als Radionuklide werden Gamma- bzw. Beta-Strahlen emittierende Nuklide, zum Beispiel ¹³³Xenon, "Technetium, ⁶⁸Gallium, und ¹⁸Fluor, verwendet. Sie werden üblicherweise über Komplexbildner wie DOTA, DTPA oder EDTA an Mono- oder Polysaccharide gebunden. Die Nuklide werden, je nach der Art ihrer Strahlung, mittels Szintigraphie, Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) oder Positronen-Emissions-Tomographie (PET) detektiert. Aufgrund ihrer unphysiologischen Bestandteile können herkömmliche Radiopharmaka jedoch Nebenwirkungen, wie anaphylaktische oder allergische Reaktionen, im Körper eines Patienten verursachen. Die Verwendung eines Peptids aus körpereigenen Aminosäuren reduziert diese Gefahr deutlich, weil weder das Peptid selbst, noch seine Abbauprodukte toxisch sind. Zudem ist Kohlenstoff, im Gegensatz

zu Technetium oder Xenon, ein im Körper vorkommendes Element, das natürlich verstoffwechselt werden kann.

In einer bevorzugten Ausführungsform exprimiert das krankhafte Gewebe erhöhte Mengen des IGF-Rezeptors. Im Vergleich zu gesundem Gewebe tragen beispielsweise die Zellen verschiedener Tumore besonders hohe Mengen an IGF-Rezeptoren auf ihrer Oberfläche. Zu diesen zählen zum Beispiel Lungen-, Brust-, und Pankreaskrebs, Sarkome, sowie pädiatrische gastrointestinale Stromatumore.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform ist der IGF-Rezeptor ein IGF-1-Rezeptor. Zur Familie der IGF-Rezeptoren zählen der IGF-1-Rezeptor, der IGF-2-Rezeptor, sowie zwei Insulin Rezeptoren (IR), IR-A und IR-B. Der IGF-1-Rezeptor wird von vielen bösartigen Tumorarten in erhöhten Mengen gebildet und ist nicht auf Geschwüre bestimmter Gewebe beschränkt. Daher ist ein Agens, das ein Peptid aufweist, welches an den IGF-1-Rezeptor bindet, zur Detektion und Lokalisation vieler unterschiedlicher krankhafter Gewebe, insbesondere Tumorgewebe, geeignet. Der IGF-2-Rezeptor wurde bisher vor allem auf Adenokarzinomen des Ösophagus und des Gastrointestinaltrakts nachgewiesen.

Gemäß einer vorteilhaften Weiterbildung der Erfindung ist das ^{13}C -Kohlenstoffatom das Carbonylkohlenstoffatom einer Aminosäure. Die Carbonylgruppen sind Teil der Peptidbindungen zwischen den Aminosäuren und liegen im Inneren des Peptids. Dadurch ist gewährleistet, dass das ^{13}C -Kohlenstoffatom nicht vom Peptid abgespalten wird, wie es etwa bei einer Seitenkette einer der Aminosäuren möglich wäre.

Gemäß einer weiter bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist das ^{13}C -Kohlenstoffatom das Carbonylkohlenstoffatom der

N-terminalen Aminosäure des Peptids. Diese Ausführungsform ist besonders bevorzugt, weil das Peptid direkt nach dem Anbringen der ^{11}C -markierten Aminosäure verwendet werden kann. ^{11}C -Kohlenstoff hat eine Halbwertszeit von nur ca. 20 Minuten, so dass die Strahlungsdosis desto höher gewählt werden muss, je mehr Zeit zwischen der Synthese des Peptids und seiner Verwendung liegt. Wird die ^{11}C -Markierung mit der N-terminalen Aminosäure und damit im letzten Schritt der Synthese angebracht, kann das Peptid sofort nach seiner Synthese verwendet werden. Auf diese Weise wird die Zeitspanne zwischen der Verarbeitung des ^{11}C -Kohlenstoffs und dem Einsatz des Peptids reduziert, so dass der Strahlungsverlust während der Herstellung des Peptids minimiert wird. Deshalb kann die Strahlendosis, die bei der Verarbeitung des ^{11}C -Kohlenstoffs eingesetzt werden muss um eine bestimmte Strahlungsstärke des Produkts zu gewährleisten, entsprechend geringer sein. Die Herstellung wird dadurch kostengünstiger und die Strahlenbelastung für das technische Personal, welches das Peptid herstellt, verringert.

20

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Radiopharmakon, das ein Peptid mit einem ^{11}C -Kohlenstoffatom umfasst, zur Lokalisation eines Tumors, der einen IGF-Rezeptor exprimiert. Indem ein Peptid, das an den IGF-Rezeptor bindet und ein ^{11}C -Kohlenstoffatom aufweist, verwendet wird, ist das Radiopharmakon für den Patienten gut verträglich und kann kostengünstig produziert werden.

25

Das erfindungsgemäße Radiopharmakon bietet daher ein wirtschaftlich und medizinisch vorteilhaftes Agens, um die Position eines Tumors, der einen IGF-Rezeptor exprimiert, *in vivo* zu bestimmen. Nachdem das Radiopharmakon einem Patienten verabreicht wurde, verteilen sich die darin enthaltenen Peptide in dessen Körper und binden spezifisch an IGF-Rezeptoren. Da-

30

durch sammeln sie sich an den Zellen des Tumors, wo sie durch das radioaktive Signal des ^{11}C -Kohlenstoffatoms nachgewiesen werden. Auf diese Weise wird die Position des Tumors und gegebenenfalls die von Metastasen im Körper des Patienten bestimmt.

Gemäß einer vorteilhaften Ausführungsform ist das ^{11}C -Kohlenstoffatom ein Carbonylkohlenstoffatom einer Aminosäure, bevorzugt das Carbonylkohlenstoffatom der N-terminalen Aminosäure des Peptids.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist das Radiopharmakon ein PET Biomarker. Die PET ist ein etabliertes Verfahren um die Strahlung radioaktiver Elemente zu erfassen und ihre Position zu bestimmen (Massoud TF, Gambhir SS, 2003). Mit Hilfe von ringförmig um den Patienten angeordneten Detektorgeräten werden Schnittbilder erstellt, auf denen die Zerfallereignisse in ihrer räumlichen Verteilung im Körperinneren dargestellt werden. Im Gegensatz zu den bisher üblichen Szintigraphie-Verfahren, ist durch die ringförmige Anordnung der PET-Detektoren eine exaktere räumliche Lokalisation der Positronenemission und damit eine wesentlich genauere und detaillierter Abbildung eines krankhaften Gewebes bzw. Tumors möglich. Die PET ermöglicht es auch, die Menge an markierten Molekülen in einem Gewebe quantitativ zu bestimmen.

Außerdem wird ein Verfahren zur Lokalisation eines Tumors in einem Organismus, der einen IGF-Rezeptor exprimiert, offenbart, umfassend die Schritte, a) Bereitstellen eines Peptids, b) Verabreichen des Peptids an den Organismus und c) Detektieren des Peptids in dem Organismus mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Dabei bindet das Peptid an den IGF-Rezeptor und weist ein ^{11}C -Kohlenstoffatom auf.

Mit dem erfindungsgemäß verwendeten Peptid wird ein IGF-Rezeptor im Inneren eines Organismus detektiert und lokalisiert, so dass die Verteilung des IGF-Rezeptors im Körper eines Patienten beobachtet werden kann. Auf diese Weise kann
5 die Größe oder Ausdehnung eines Tumors, der den IGF-Rezeptor exprimiert, bestimmt werden. Das erfindungsgemäß verwendete Peptid ist daher hervorragend zur Beobachtung von Verlauf und Erfolg einer Behandlung, sog. Therapiemonitoring, geeignet.

10 Im Folgenden werden bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung anhand der beigefügten schematischen Zeichnungen erläutert.

Figur 1 zeigt schematisch die Bindung zwischen einem Peptid 1
15 und einem IGF-Rezeptor 4.

Das Peptid 1 umfasst 27 Aminosäuren 2, von denen die N-terminale Aminosäure 3 mit einem ^{11}C -Kohlenstoffatom radioaktiv markiert ist. Die radioaktive Markierung ist durch einen
20 Stern (*) dargestellt. Ein Teil des Peptids 1 ist an den IGF-Rezeptor 4 angelagert, der sich auf der Oberfläche eines Tumors 18, befindet.

Das ^{11}C -markierte Peptid 1 bindet spezifisch an den IGF-Rezeptor 4, nicht aber an andere Moleküle. Das Peptid 1 kann
25 daher zur Detektion des Tumors, der den IGF-Rezeptor 4 exprimiert, verwendet werden. Die beim Zerfall des ^{11}C -Kohlenstoffatoms abgegebenen Positronen werden mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) nachgewiesen. Der Ort
30 der Positronenemission entspricht dem Ort des Peptids 1 und des daran gebundenen IGF-Rezeptors 4. Das Peptid 1 kann daher zur Bestimmung der Position des Tumors 18 verwendet werden, der den IGF-Rezeptor 4 bildet.

Zur Lokalisation eines Tumors 18 im Rahmen einer Krebsdiagnose wird einem Patienten ein Radiopharmakon verabreicht, welches das ^{11}C -markierte Peptid 1 enthält. Das Peptid 1 bindet spezifisch an den IGF-Rezeptor 4 und sammelt sich so an dem Tumor 18, der den IGF-Rezeptor 4 bildet. Diese Anhäufung wird durch PET sichtbar gemacht und die Verteilung des IGF-Rezeptors 4 bzw. die Lokalisation des Tumors 18 im Körper des Patienten bestimmt. Außerdem kann die Medikation eines Therapeutikums, zum Beispiel Wirkstoffmenge und Verabreichungsplan, entsprechend der Position, Größe und Verteilung des Tumors 18 angepasst werden.

Figur 2 zeigt eine Darstellung eines Peptids mit der Sequenz SEQ ID Nr.: 1 mittels chemischer Formel.

15

Das Peptid der SEQ ID Nr.: 1 umfasst 27 Aminosäuren 2 der folgenden Sequenz: Serin-Phenylalanin-Tyrosin-Serin-Cystein-Leucin-Glutaminsäure-Serin-Leucin-Valin-Asparagin-Glycin-Prolin-Alanin-Glutaminsäure-Lysin-Serin-Arginin-Glycin-Glutamin-Tryptophan-Asparaginsäure-Glycin-Cystein-Arginin-Lysin-Lysin .

Die N-terminalen Aminosäuren 2 Serin und Phenylalanin sind mittels Strukturformel dargestellt, die folgenden Aminosäuren 2 durch ihren jeweiligen Drei-Buchstaben Code. Die Sequenz des Peptids ist auch in SEQ ID Nr.: 1 angegeben. Das Carboxylkohlenstoffatom des N-terminalen Serins ist ein ^{11}C -Kohlenstoffatom, dargestellt durch die Ziffer 11 oberhalb des Carboxylkohlenstoffatoms .

30

Das Peptid 1 wird mit herkömmlichen Proteinsyntheseverfahren hergestellt und die ^{11}C -markierte N-terminale Aminosäure 3 im letzten Schritt hinzu gefügt, weil die Halbwertszeit des ^{11}C -Kohlenstoffisotops bei nur ca. 20 Minuten liegt. Dadurch,

dass die Peptidsynthese mit der ^{11}C -markierten Aminosäure 3 abgeschlossen wird, kann das Peptid 1 nach der radioaktiven Markierung sofort verwendet werden.

5 Das Peptid der SEQ ID Nr.: 1 bindet spezifisch an den IGF-1-Rezeptor 4 (US 7,173,005 B2). Dieser Rezeptor befindet sich in großen Mengen an der Oberfläche von Zellen kolonrekta-
Tumore. Zu den natürlichen Liganden des IGF-1-Rezeptor 4 ge-
hören unter anderem Insulin, IGF-I und IGF-II. Das Peptid der
10 SEQ ID Nr.: 1 bindet ebenfalls an den IGF-1-Rezeptor 4 und
ist daher für die Detektion eines IGF-1-Rezeptor 4 exprimie-
renden Gewebes geeignet. Eine Markierung mittels ^{11}C -
Kohlenstoff ist dabei besonders geeignet, weil sie die phy-
siologische Struktur des Peptids 1 nicht beeinflusst und we-
15 der die Verteilung im Gewebe noch die Verträglichkeit des
Peptids 1 beeinträchtigt.

Figur 3 zeigt eine schematische Darstellung (stark vereinfacht nach Faller A, Schünke M, Der Körper des Menschen,
20 Thieme, 2008) eines Blutkreislaufsystems 10 eines Organismus
und die Verteilung eines Peptids 1 darin.

Das Blutkreislaufsystem 10 umfasst verschiedene schematisch
dargestellte Organe, wie Lunge 12, Herz 13, Leber 14, Darm 15
25 und Niere 16 und die Hauptadern 11, welche diese Organe ver-
binden. Das Peptid 1 ist durch Dreiecke entlang der Adern 11
dargestellt. Die Abbauprodukte 17 des Peptids 1 sind durch
einzelne Striche innerhalb der Umrisse der Niere 16 darge-
stellt. Links der Mitte des Blutkreislaufsystems 10 ist zu-
30 sätzlich ein krankhaftes Gewebe 18 mit IGF-Rezeptoren 4 dar-
gestellt, an das vermehrt Peptide 1 angelagert sind.

Die Verteilung des Peptids 1 im Blutkreislaufsystem 10 umfasst vier Phasen, die entlang der Darstellung von oben nach unten aufgeführt sind.

5 Phase I: Das Peptid 1 wird in das Blutkreislaufsystem 10 des Organismus injiziert.

Phase II: Über das Blutkreislaufsystem 10 wird das Peptid 1 in die Organe 12, 13, 14, 15, und 16 des Organismus transportiert.
10

Phase III: Das zirkulierende Peptid 1 bindet spezifisch an den IGF-Rezeptor 4 und sammelt sich an dem krankhaften Gewebe 18, weil dieses den IGF-Rezeptor 4 produziert.
15

Phase IV: Nicht gebundenes Peptid 1 wird schnell verstoffwechselt und enzymatisch abgebaut. Der Organismus unterscheidet nicht zwischen eigenen Peptiden und dem Peptid 1, weil es aus Aminosäuren 2, 3 aufgebaut ist, die den körpereigenen Molekülen entsprechen. Die Abbauprodukte 17 des Peptids 1 und der Aminosäuren 2, 3 sammeln sich vorwiegend in der Niere 16 von wo aus sie über die Blase und den Harnleiter ausgeschieden werden.
20

Referenzen

Faller A, Schünke M; Der Körper des Menschen; Thieme-Verlag; 2008

5

Gualco E, Wang JY, Del Valle L, Urbanska K, Peruzzi F, Khalili K, Amini S, Reiss K; IGF-IR in neuroprotection and brain tumors; Front Biosci. 2009 Jan 1; 14:352-75.

10

Kim SY, Toretsky JA, Scher D, Heiman LJ; The role of IGF-IR in pediatric malignancies ; Oncologist . 2009 Jan; 14(1): 83-91.

15

Law JH, Habibi G, Hu K, Masoudi H, Wang MY, Stratford AL, Park E, Gee JM, Finlay P, Jones HE, Nicholson RI, Carboni J, Gottardis M, Pollak M, Dünn SE; Phosphorylated insulin-like growth factor-i/insulin receptor is present in all breast Cancer Subtypes and is related to poor survival; Cancer Res. 2008 Dec 15; 68 (24) :10238-46 .

20

Massoud TF, Gambhir SS; Molecular imaging in living subjects: seeing fundamental biological processes in a new light; Genes Dev. 2003 Mar 1; 17 (5) :545-80 .

25

Neundorff I, Rennert R, Franke J, Közle I, Bergmann R; Detailed analysis concerning the biodistribution and metabolism of human calcitonin-derived cell-penetrating peptides; Bioconjug Chem. 2008 Aug; 19 (8) :1596-603 .

30

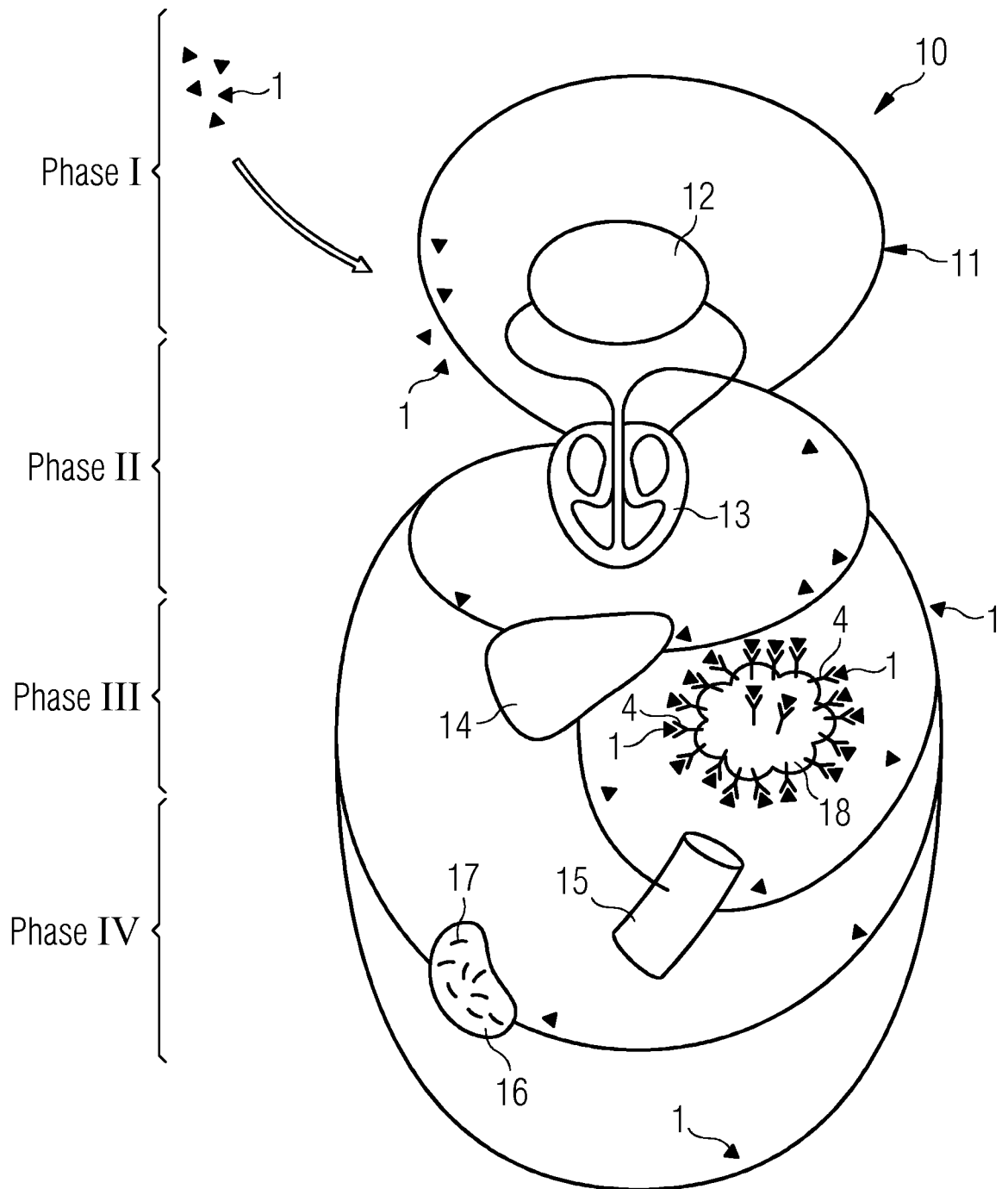
Zhang C, Hao L, Wang L, Xiao Y, Ge H, Zhu Z, Luo Y, Zhang Y, Zhang Y; Elevated IGFIR expression regulating VEGF and VEGF-C predicts lymph node metastasis in human colorectal Cancer; BMC Cancer. 2010 May 7;10(1):184.

Patentansprüche

1. Verwendung eines Peptids (1) zur Herstellung eines Agens zur Detektion eines krankhaften Gewebes (18), das einen insulinähnlichen Wachstumsfaktor-Rezeptor (IGF-Rezeptor) (4) exprimiert,
5
dadurch gekennzeichnet,
dass das Peptid (1) an den IGF-Rezeptor (4) bindet und ein ¹¹C-Kohlenstoffatom aufweist .
- 10
2. Verwendung nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
dass das Peptid (1) mindestens eine D-Aminosäure (2) aufweist .
- 15
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet,
dass das Peptid (1) ein Antagonist des IGF-Rezeptors (4) ist .
- 20
4. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass das Agens ein Radiopharmakon ist .
- 25
5. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass das krankhafte Gewebe (18), im Vergleich zu gesundem Gewebe, erhöhte Mengen des IGF-Rezeptors (4) exprimiert .
- 30
6. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass der IGF-Rezeptor (4) ein IGF-1-Rezeptor (4) ist .

7. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass das ^{11}C -Kohlenstoffatom das Carbonylkohlenstoffatom
einer Aminosäure (2), vorzugsweise der N-terminalen Ami-
5 nosäure (3) des Peptids (1) ist.
8. Radiopharmakon zur Lokalisation eines Tumors (18), der
einen IGF-Rezeptor (4) exprimiert, umfassend ein Peptid
(1),
10 dadurch gekennzeichnet,
dass das Peptid (1) an den IGF-Rezeptor (4) bindet und
ein ^{11}C -Kohlenstoffatom aufweist.
9. Radiopharmakon nach Anspruch 8,
15 dadurch gekennzeichnet,
dass das ^{11}C -Kohlenstoffatom das Carbonylkohlenstoffatom
einer Aminosäure (2), vorzugsweise der N-terminalen Ami-
nosäure (3) des Peptids (1) ist.
- 20 10. Radiopharmakon nach einem der Ansprüche 8 oder 9,
dadurch gekennzeichnet,
dass es ein Positronen-Emissions-Tomographie (PET) Bio-
marker ist.

FIG 3



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/059600

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K51/08
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national Classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (Classification System followed by Classification Symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal , WPI Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No.
X	X. TIAN ET AL: "PET Imaging of CCND1 mRNA in Human MCF7 Estrogen Receptor Positive Breast Cancer Xenografts with Oncogene-Specific [64Cu] Chelator-Peptide Nuclear Acid-IGF1 Analog Radiolabeled Probes", THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE, vol. 48, no. 10, 1 October 2007 (2007-10-01) , pages 1699-1707 , XP55009526, ISSN: 0161-5505 , DOI : 10.2967/jnu.med.107.042499 abstract figure 1 Schema 1 figures 3,4 ----- -/- .	1-6,8, 10

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general State of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 October 2011

Date of mailing of the international search report

24/10/2011

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Monami , Amelie

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/059600

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No.
A	<p>H ZHANG ET AL: "Fl uorescent tumour imagi ng of type I IGF receptor in vivo: compari son of anti body-conjugated quantum dots and smal l-mol ecul e fl uorophore" , BRITISH JOURNAL OF CANCER, vol . 101, no. 1, 7 July 2009 (2009-07-07) , pages 71-79 , XP55009524, ISSN: 0007-0920, DOI : 10. 1038/ sj .bj .c. 6605103 abstract page 72, col umn 1, paragraph 7 - col umn 2, Paragraph 2 figures 3-7</p>	1-10
A	<p>HENRI KSEN G ET AL: "Proof of pri nci ple for the use of HC-I label led Pepti des in tumour diagnosi s wi th PET" , EUROPEAN JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE AND MOLECULAR IMAGING, SPRINGER VERLAG, HEIDELBERG, DE, vol . 31, no. 12, 10 August 2004 (2004-08-10) , pages 1653-1657 , XP002383248, ISSN: 1619-7070, DOI : 10. 1007/S00259-004-1582-1 abstract figures 1-3</p>	1-10
A	<p>NAGREN K ET AL: "The synthesi s of the neuropepti de Met-enkephal in and two metabol ic fragments label led wi th <sup>11</sup>C in the methi oni ne methyl group" , APPLI ED RADIATION AND ISOTOPES, INTERNATIONAL JOURNAL OFRADIATION APPLICATIONS AND INSTRUMENTATION, PART A, PERGAMON PRESS LTD, GB, vol . 37, no. 6, 1 January 1986 (1986-01-01) , pages 537-539 , XP024725671 , ISSN: 0883-2889 , DOI : 10. 1016/0883-2889 (86)90162-0 [retri eved on 1986-01-01] abstract Schema 1</p>	1-10
A	<p>US 7 173 005 B2 (PI LLUTLA RENUKA [US] ET AL) 6 February 2007 (2007-02-06) cited in the appl icati on exampl e 14 tabl e 23; sequence 2232</p>	1-10
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/059600

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No.
A, P	wo 2011/012414 AI (SI EMENS AG [DE] ; LADE OLIVER [DE] ; KINZL MARKUS [DE] ; STECKENBORN ARNO) 3 February 2011 (2011-02-03) cited in the appl icati on figures 1, 2 -----	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/059600

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 7173005	B2 06-02-2007	US 2003236190 AI	25-12-2003
		US 2004023887 AI	05-02-2004

WO 2011012414	AI 03-02-2011	DE 102009035645 AI	03-02-2011

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. A61K51/08

ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

A61K

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal , WPI Data, EMBASE, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	X. TIAN ET AL: "PET Imaging of CCND1 mRNA in Human MCF7 Estrogen Receptor Positive Breast Cancer Xenografts with Oncogene-Specific [64Cu] Chelator-Peptide Nuclear Acid-IGF1 Analog Radiohybridization Probes", THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE, Bd. 48, Nr. 10, 1. Oktober 2007 (2007-10-01) , Seiten 1699-1707 , XP55009526, ISSN: 0161-5505 , DOI : 10.2967/jnumed.107.042499 Zusammenfassung Abbildung 1 Schema 1 Abbildungen 3,4 ----- -/- .	1-6,8, 10

 Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen
 Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18. Oktober 2011

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

24/10/2011

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Monami , Amelie

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>H ZHANG ET AL: "Fl uorescent tumour imagi ng of type I IGF receptor in vivo: compari son of anti body-conjugated quantum dots and smal l-mol ecul e fl uorophore" , BRITISH JOURNAL OF CANCER, Bd. 101, Nr. 1, 7. Jul i 2009 (2009-07-07) , Sei ten 71-79 , XP55009524, ISSN: 0007-0920, DOI : 10. 1038/ sj .bj .c.6605103 Zusammenfassung Sei te 72, Spal te 1, Absatz 7 - Spal te 2, Absatz 2 Abbi l dungen 3-7</p>	1-10
A	<p>HENRI KSEN G ET AL: "Proof of pri nci ple for the use of HC-I abel led Pepti des in tumour diagnosi s wi th PET" , EUROPEAN JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE AND MOLECULAR IMAGING, SPRINGER VERLAG, HEIDELBERG, DE, Bd. 31, Nr. 12, 10. August 2004 (2004-08-10) , Sei ten 1653-1657 , XP002383248, ISSN: 1619-7070, DOI : 10. 1007/S00259-004-1582-1 Zusammenfassung Abbi l dungen 1-3</p>	1-10
A	<p>NAGREN K ET AL: "The synthesi s of the neuropepti de Met-enkephal in and two metabol ic fragments l abel led wi th <sup>11</sup>C in the methi oni ne methyl group" , APPLI ED RADIATION AND ISOTOPES, INTERNATIONAL JOURNAL OFRADIATION APPLICATIONS AND INSTRUMENTATION, PART A, PERGAMON PRESS LTD, GB, Bd. 37, Nr. 6, 1. Januar 1986 (1986-01-01) , Sei ten 537-539 , XP024725671 , ISSN: 0883-2889 , DOI : 10. 1016/0883-2889 (86)90162-0 [gefunden am 1986-01-01] Zusammenfassung Schema 1</p>	1-10
A	<p>US 7 173 005 B2 (PI LLUTLA RENUKA [US] ET AL) 6. Februar 2007 (2007-02-06) in der Anmel dung erwähnt Bei spi el 14 Tabel le 23; Sequenz 2232</p>	1-10
A, P	<p>wo 2011/012414 AI (SI EMENS AG [DE] ; LADE OLIVER [DE] ; KINZL MARKUS [DE] ; STECKENBORN ARNO) 3. Februar 2011 (2011-02-03) in der Anmel dung erwähnt Abbi l dungen 1, 2</p>	1-10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2011/059600

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 7173005	B2 06-02-2007	US 2003236190 AI	25-12-2003
-----	-----	US 2004023887 AI	05-02-2004
WO 2011012414	AI 03-02-2011	DE 102009035645 AI	03-02-2011
-----	-----	-----	-----