



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 28 779 T2** 2006.01.05

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 975 373 B1**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 51/04** (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 28 779.7**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US98/08776**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 918 880.0**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 98/048849**

(86) PCT-Anmeldetag: **30.04.1998**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **05.11.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **02.02.2000**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **26.01.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **05.01.2006**

(30) Unionspriorität:

846999 01.05.1997 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(73) Patentinhaber:

The General Hospital Corp., Boston, Mass., US

(72) Erfinder:

**ELMALEH, R., David, Newton, US; BABICH, W.,
John, Scituate, US**

(74) Vertreter:

**Reitstötter, Kinzebach & Partner (GbR), 81679
München**

(54) Bezeichnung: **RADIONUKLEIDE ASSOZIIERTE NUKLEOTID-POLYPHOSPHATE ZUR BILDDARSTELLUNG
VON TUMOREN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft das Gebiet der Nuklearmedizin. Insbesondere betrifft die Erfindung die diagnostische Bilddarstellung von Tumoren.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Die Technik der Bilddarstellung im klinischen Bereich spielt eine bedeutende Rolle bei der Diagnose von Verletzungen und Krankheitsverläufen. Viele Teile des menschlichen Körpers können heutzutage unter Verwendung verschiedener Verfahren der Bild-darstellung zu diagnostischen Zwecken untersucht werden. Seit langem wird die Radiographie zur Bild-darstellung von Körperteilen eingesetzt, die mit externen erzeugten Röntgenstrahlen durchleuchtet werden. Mittels axialer Computertomographie (CAT) sind Querschnitt-Röntgenbilder einer Ebene des Körpers zugänglich. Bestimmte Gewebe oder Organe können mittels Positronen-Emissionstomographie (PET), Single-Photon-Emissionscomputertomographie (SPECT) und γ -Szintigraphie gezielt untersucht werden. Bei der PET, SPECT und γ -Szintigraphie werden radioaktive pharmazeutische Mittel, die bis zu einem gewissen Grad im Zielgewebe oder -organ abgelagert (konzentriert) werden können, dem Patienten innerlich verabreicht; durch Detektion der von dem konzentrierten radioaktiven pharmazeutischen Mittel ausgehenden Strahlung werden Bilddarstellungen erzeugt. Einige der derzeit zur Bilddarstellung eingesetzten radioaktiven pharmazeutischen Mittel umfassen Nuklide wie ^{201}Tl , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{133}Xe und dergleichen; Chelate von Nukliden; radioaktiv markierte Stoffwechselprodukte wie ^{11}C -Desoxy-D-glukose, ^{18}F -2-Fluorodesoxy-D-glukose, $[1-^{11}\text{C}]$ - und $[^{123}\text{I}]\text{-}\beta$ -Methylfettsäureanaloge, ^{13}N -Ammoniak und dergleichen; Infarktprüfmittel wie $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetracyclin, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pyrophosphat, ^{203}Hg -Quecksilberverbindungen, ^{67}Ga -Citrat und dergleichen; sowie radioaktiv markierte Liganden, Proteine, Peptide und monoklonale Antikörper. Auch ganze Zellen wie Erythrozyten, Plättchen, Leukozyten und andere Zellen können mit einem Radionuklid markiert werden und als radioaktive pharmazeutische Mittel fungieren.

[0003] Die Menge und Art der klinischen Information, die aus durch PET, SPECT und γ -Szintigraphie erzeugten Bilddarstellungen gewonnen werden kann, hängt zum Teil davon ab, inwieweit das radioaktive pharmazeutische Mittel im Zielgewebe oder -organ konzentriert werden kann. Obwohl eine Vielzahl radioaktiver pharmazeutischer Mittel zur klinischen Verwendung verfügbar ist, kann die Auflösung der erzeugten Bilddarstellung in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren begrenzt sein. Die Auflösung eines bestimmten Kontrastmittels zur Bilddarstellung erkrankten oder verletzten Gewebes hängt zum Teil von der Affinität ab, die das radioaktive pharmazeutische Mittel für den Ort der Verletzung oder

Krankheit im Vergleich zu seiner Affinität für das umgebende gesunde Gewebe aufweist.

[0004] Radioaktive pharmazeutische Mittel werden zur Diagnose und Behandlung von Tumoren eingesetzt.

[0005] D.R. Elmaleh, et al. (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81, 918-921 beschreibt $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markiertes Ap_4A ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ - Ap_4A), das zur Bilddarstellung von in Ratten implantierten Tumoren eingesetzt wird. Bei dem in dieser Studie zur Komplexierung des $^{99\text{m}}\text{Tc}$ mit dem Ap_4A angewendeten Verfahren resultierte eine Mischung, in welcher das $^{99\text{m}}\text{Tc}$ mit dem Ap_4A -Dinukleotid verknüpft war und die möglicherweise auch unkomplexiertes $^{99\text{m}}\text{Tc}$ enthalten hat. Diese Studie basierte auf der Prämisse, dass einige menschliche Tumorzellen für exogenes ATP und ADP durchlässig sind und dass diese Zellen im Gegensatz zu normalen Zellen die intakten Nukleotide in intrazelluläre Pools einlagern. Es wurde gezeigt, dass Ap_4A in Hepatom-Zellen, in eine Reihe nichttransformierter Säugerzelllinien aber nicht eindringt. Zusätzlich zur Anreicherung in implantierten Tumoren reicherte sich das $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - Ap_4A in der Studie von 1984 auch in der Niere, Leber, den Knochen, Muskeln und der Lunge an.

[0006] Fritzberg et al. beschreibt in der US 5,606,028 mehrere anchimere chelatbildende Strukturen, die sowohl eine schwach als auch eine stark komplexierende Stelle für Radionuklide umfassen. Die komplexierten Radionuklide werden zur radioaktiven Markierung von Proteinen eingesetzt.

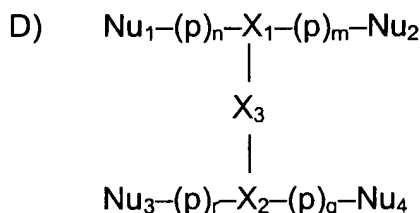
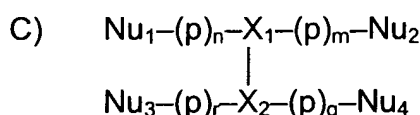
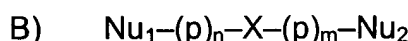
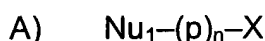
Zusammenfassung der Erfindung

[0007] Radionuklid-markierte Nukleotidpolyphosphate akkumulieren mit hoher Spezifität in Tumoren. Eine Ausführungsform der Erfindung betrifft allgemein Mittel zur Bilddarstellung von Tumoren, die ein mit einem Radionuklid assoziiertes Nukleotidpolyphosphat umfassen, wobei letzteres eine dirigierende Einheit darstellt. Das Mittel zur Bilddarstellung weist in Folge der Verwendung eines Coeluenten wie Mannitol ein verbessertes Verhältnis von zielgerichteter zu nicht zielgerichteter Radioaktivität auf.

[0008] In einer weiteren Ausführungsform wird erfindungsgemäß ein Mittel zur Bilddarstellung von Tumoren bereitgestellt, das ein mit einer dirigierenden Nukleotidpolyphosphateinheit assoziiertes Radionuklid umfasst. Das Mittel zur Bilddarstellung wird üblicherweise mit einem vorliegend beschriebenen Elutionsmittel eluiert, sodass die Formulierung des Mittels Spuren des genannten Mittels aufweisen kann.

[0009] Bei der dirigierenden Einheit handelt es sich üblicherweise um einen Rest eines dirigierenden Vorläufers; ein dirigierender Vorläufer wird beispielsweise

se mit einer markierenden Einheit umgesetzt, die das Radionuklid und einen Chelatbildner für das Radionuklid umfasst. Das Mittel zur Bilddarstellung ist das Umsetzungsprodukt, das einen Rest des dirigierenden Vorläufers und den Chelatbildner, assoziiert mit dem Radionuklid, umfasst. Die Assoziierung kann auf eine oder mehrere der folgenden Arten erfolgen: Chelatbildung, kovalente Bindung oder elektrostatische Bindung, oder sie kann des Weiteren auf anderen Kräften oder einer Kombination von Kräften beruhen, die das Nukleosid in räumlicher Nähe zu einem dirigierenden Molekül fixieren. Bei dem Mittel zur Bilddarstellung kann es sich um das Umsetzungsprodukt des oben definierten dirigierenden Vorläufers mit einer radionuklidhaltigen Einheit handeln; eine solche Umsetzung kann unter Bildung eines Chelats, eines kovalenten Umsetzungsprodukts oder eines Produkts, bei dem sowohl Chelatbildung als auch kovalente Bindungen beteiligt sind, erfolgen. Der dirigierende Vorläufer ist üblicherweise ein Molekül der Formel A) oder der Formel B) oder von Dimeren oder Trimeren davon wie die Moleküle der Formeln C) oder D):



worin

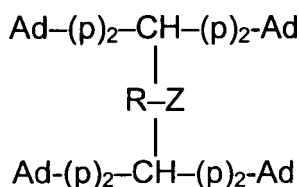
- (1) jedes der Symbole Nu_1 bis Nu_4 für ein unabhängig ausgewähltes Nukleosid steht;
- (2) p unter einer Phosphateinheit, einer Phosphorothioateinheit, einer Alkylphosphonateinheit, einer Phosphorodithioateinheit, einer Phosphoramidateinheit, einer Aminoalkylphosphoramidateinheit, einer Aminoalkylphosphotriestereinheit, einer Aminoalkylphosphorothioamidateinheit und einer Thiophosphateinheit ausgewählt ist;
- (3) jedes der Symbole X, X_1 , X_2 und X_3 unter einer Alkylgruppe, einer halogenierten Alkylgruppe, einer stickstoffhaltigen Alkylgruppe, einer schwefelhaltigen Alkylgruppe, einer Alkylengruppe, einer halogenierten Alkylengruppe, einer stickstoffhaltigen Alkylengruppe und einer schwefelhaltigen Alkylengruppe ausgewählt ist;
- (4) $(n+m)$ für 2 bis 8 steht; und $(r+q)$ für 2 bis 8 steht.

[0010] Weitere Mittel (oder deren mit der dirigieren-

den Einheit umgesetzte Reste) zur Unterstützung der Chelatbildung oder -bindung können zusammen mit dem Mittel zur Bilddarstellung vorliegen.

[0011] Bevorzugt gilt für die Formel B), dass X nicht optional vorliegt und die Symbole Nu_1 und Nu_2 identisch sind und für Adenosin, Guanin, Cytidin, Thymin, Uracil oder Inosin stehen. Vorzugsweise steht wenigstens eines der Symbole Nu_1 - Nu_4 (besonders bevorzugt jedes der Symbole Nu_1 - Nu_4) für Adenosin. Bevorzugte Einheiten für X (sofern es vorliegt) sind Alkyleinheiten oder Chloralkyleinheiten, p steht bevorzugt für eine Phosphateinheit. Sofern X nicht anwesend ist, kann die radionuklidhaltige Struktur über ein Sauerstoffatom des(der) Phosphate(s) komplexiert werden. Vorzugsweise ist das Nukleosid Adenosin, p ein Phosphat und $n = 2$ und $m = 2$.

[0012] Das letztlich mit dem dirigierenden Vorläufer assoziierte oder komplexierte Radionuklid (Z) kann ^{123}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{18}F , ^{68}Ga , ^{62}Cu und ^{111}In sein, wobei $^{99\text{m}}\text{Tc}$ bevorzugt ist. Wenn das Radionuklid über eine optionale chelatbildende Struktur (R) assoziiert ist, insbesondere bei $^{99\text{m}}\text{Tc}$, kann die chelatbildende Struktur eine $-\text{N}_2\text{S}_2$ -Struktur, eine $-\text{NS}_3$ -Struktur, eine $-\text{N}_4$ -Struktur, ein Isonitril, ein Hydrazin, eine HYNIC (Hydrazinonikotinsäure) enthaltende Struktur, eine 2-Methylthiolnikotinsäure enthaltende Struktur, eine phosphorhaltige Gruppe oder eine Carboxylatgruppe sein. In einer speziellen Ausführungsform steht Z für $^{99\text{m}}\text{Tc}$ und ist Teil eines $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Komplexes mit der folgenden Formel:



worin Ad für Adenosin, p für PO_2H und R für eine komplexierende Einheit stehen.

[0013] Die vorgenannten Mittel können verabreicht werden, um Tumorgewebe in einem Säuger bildlich darzustellen. Ein spezielles Verfahren zur Bilddarstellung detektiert Tumore, indem dem Säuger das Mittel zur Bilddarstellung verabreicht wird und die räumliche Verteilung des Mittels detektiert wird. Eine abweichende Anreicherung des Mittels indiziert einen Tumor.

[0014] Gegenstand der Erfindung sind auch das Mittel zur Bilddarstellung umfassende Kits zur Bilddarstellung von Tumoren. Das Kit kann auch ein chelatbildendes Mittel und/oder ein unter Mannitol, Gluconat, Glucoheptonat und Tartrat ausgewähltes Hilfsmolekül sowie ein zinnhaltiges Reduktionsmittel wie SnCl_2 oder Zinntartrat enthalten.

Kurze Beschreibung der Zeichnungen

[0015] Die vorgenannten und weitere Gegenstände der Erfindung, deren diverse Merkmale sowie die Erfindung selbst werden durch die nachfolgende Beschreibung umfassender verständlich, wenn die beigefügten Zeichnungen berücksichtigt werden, wobei:

[0016] [Fig. 1](#) ein HPLC-Chromatogramm einer Reaktionsmischung zeigt, die unter Verwendung von 50 mg Mannitol als Hilfsmolekül erhalten wurde. Die Peaks des Elutionsprofils wurden extrapoliert, wobei die Flächen unter den Peaks des Chromatogramms unterhalb des Elutionsprofils tabelliert sind.

[0017] [Fig. 2](#) ein HPLC-Chromatogramm einer weiteren Reaktionsmischung zeigt, wobei 10 mg Mannitol als Hilfsmolekül verwendet wurden. Die Peaks des Elutionsprofils wurden extrapoliert, wobei die Flächen unter den Peaks des Chromatogramms unterhalb des Elutionsprofils tabelliert sind.

[0018] [Fig. 3](#) ein Set von Radiobilddarstellungen von Tumoren in SCID-Mäusen darstellt.

Detaillierte Beschreibung der bevorzugten Ausführungsformen

[0019] Die Patent- und wissenschaftliche Literatur, auf die hier Bezug genommen wird, stellt das dem Fachmann verfügbare Fachwissen dar.

[0020] Durch die vorliegende Erfindung werden neuartige Mittel zur Bilddarstellung von Tumoren bereitgestellt, bei denen mit einem Radionuklid assoziierte Analoga von Nukleotidpolyphosphaten vorliegen. Die erfindungsgemäßen Mittel zur Bilddarstellung reichern sich spezifisch in Tumoren an.

[0021] Die erfindungsgemäßen Mittel zur Bilddarstellung enthalten ein dirigierendes Molekül, das sich spezifisch in Tumoren anreichert. Im Allgemeinen weisen bevorzugte dirigierende Moleküle die nachfolgende Formel (oder Dimere oder andere Multimere davon) auf:



worin das Symbol Nu für ein unter Adenosin, Guanin, Cytidin, Thymidin, Uracil und Inosin ausgewähltes Nukleosid steht; p unter einer Phosphateinheit, einer Phosphorthioateinheit, einer Alkylphosphonateinheit, einer Phosphorodithioateinheit, einer Phosphoramidateinheit, einer Aminoalkylphosphoramidateinheit, einer Aminoalkylphosphotriestereinheit und einer Aminoalkylphosphorothioamidateinheit ausgewählt ist; X unter Sauerstoff, einer Alkylgruppe, einer halogenierten Alkylgruppe, einer stickstoffhaltigen Alkylgruppe, einer schwefelhaltigen Alkylgruppe, einer Alkylengruppe, einer halogenierten Alkylengruppe, ei-

ner stickstoffhaltigen Alkylengruppe und einer schwefelhaltigen Alkylengruppe ausgewählt ist; und (n+m) für 2 bis 8 steht. Die Formulierungen von mehr als einem Nuklid-markiertem dirigierenden Molekül.

[0022] Als „Nu“-Komponente des dirigierenden Moleküls kann ein beliebiges Nukleosid verwendet werden. Zusätzlich zu den oben angeführten Ribonukleosiden kann es sich bei der „Nu“-Komponente des dirigierenden Moleküls um ein Desoxynukleosid, ein unsubstituiertes Ribonukleosid, ein substituiertes Desoxyribonukleosid, ein substituiertes Ribonukleosid oder ein substituiertes Desoxyribonukleosid handeln. Erfindungsgemäß können Substitutionen im Nukleinsäure-Basisteil des Nukleosids oder im Zuckerteil des Nukleosids auftreten. Es können auch andere Zucker als Ribose oder Desoxyribose in der „Nu“-Komponente des dirigierenden Moleküls vorliegen. Vorzugsweise ist das Nukleosid des dirigierenden Moleküls Adenosin.

[0023] Als „p“-Einheit zur Verknüpfung der Nukleosidkomponenten des dirigierenden Moleküls kommen beliebige Moleküle in Betracht. Das dirigierende Molekül kann synthetische Nukleoside verknüpfende Einheiten, die sich von den oben aufgezählten „p“-Einheiten unterscheiden, enthalten, in denen die „p“-Einheit ein substituiertes Phosphat darstellt. Beispielsweise kann die substituierte Phosphateinheit „p“ eine oder mehrere Alkylgruppen, Carbamatgruppen, Acetamidatgruppen und dergleichen enthalten. Die „p“-Einheit kann zudem eine nicht-phosphorhaltige Gruppe wie ein Carboxymethylester oder ein Carbonat sein, soweit die Konformation des resultierenden dirigierenden Moleküls in etwa derjenigen eines regulären Dinukleosids wie Ap_4A entspricht.

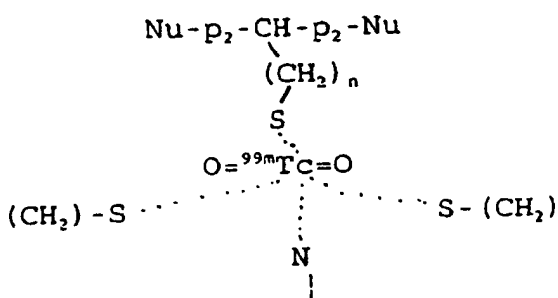
[0024] Als „X“-Komponente des dirigierenden Moleküls kann eine beliebige Einheit verwendet werden, soweit die Konformation des resultierenden dirigierenden Moleküls in etwa derjenigen eines regulären Dinukleosids wie Ap_4A oder Dimeren von Ap_4A entspricht.

[0025] Eine allgemeine Darstellung von Verfahren zur Synthese des dirigierenden Moleküls findet sich in G.M. Blackburn et al. (1986), in *Biophosphates and Their Analogues – Synthesis, Structure, Metal and Activity*, Hg. Bruzik, K.S. & Stec, W.J. (Elsevier, Amsterdam) S. 451-464; G.M. Blackburn et al. (1987), *Nucleic Acids Res.* 17, 6991-7004; A. Guranowski et al. (1987), *Biochemistry* 26, 3425-3429; und G.M. Blackburn et al. (1992), in *Dinucleoside Polyphosphates*, Hg. McLennan, A.G. (CRC, Boca Raton, FL) Kapitel 11.

[0026] Erfindungsgemäß liegt das dirigierende Molekül mit dem Nuklid assoziiert (in räumlicher Nähe dazu) vor. Die räumliche Nähe zwischen dem dirigierenden Molekül und dem Nuklid kann auf jede Weise

bewirkt werden, bei der die Spezifität des dirigierenden Moleküls für dessen Zielgewebe erhalten bleibt. Beispielsweise kann die räumliche Nähe zwischen dem Nuklid und dem dirigierenden Molekül mittels einer kovalenten oder nicht kovalenten chemischen Bindung bewirkt werden. Eine solche chemische Bindung kann mittels einer chelatbildenden Substanz und/oder eines Hilfsmoleküls wie Mannitol, Gluconat, Glucoheptonat, Tartrat und dergleichen bewirkt werden. Alternativ kann die räumliche Nähe zwischen dem Nuklid und dem dirigierenden Molekül durch Einbau des Nuklids und des dirigierenden Moleküls in eine Mizelle oder ein Liposom auf eine solche Weise bewirkt werden, dass die Affinität des dirigierenden Moleküls für dessen Zielgewebe erhalten bleibt. Die räumliche Nähe zwischen dem Nuklid und dem dirigierenden Molekül kann auch dadurch bewirkt werden, dass man das Nuklid und das dirigierende Molekül mit einer Matrix wie einer Mikrosphäre oder Liposomen verknüpft.

[0027] Der Fachmann erkennt, dass es eine Reihe von Arten gibt, die Mittel zur Bilddarstellung zu synthetisieren. Bei einem Syntheseweg wird $\text{Nu-p}_2\text{-CHCl-p}_2\text{Nu}$ mit X-R umgesetzt, worin X für X_{1-3} wie oben definiert steht und R für ein Radionuklid oder ein ein Radionuklid komplexierendes Mittel wie ein $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -komplexierendes Mittel steht. Übliche $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -komplexierende Mittel umfassen Allyl- oder Arylamine oder Alkyl- oder Arylthiole. Weitere $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -komplexierende Gruppen umfassen N_2S_2 , S_4 . Es wird ein Vorläufer gebildet, der das chelatbildende Mittel -R enthält, welches wiederum mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$ aus einem Standard- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Reduktions-Kit umgesetzt wird. Handelt es sich bei -R zum Beispiel um ein Alkylthiol, so bildet die -NS_3 -chelatabbildende Umsetzung die folgende Struktur:



[0028] Wenn die Zusammensetzung eine chelatbildende Struktur umfasst, insbesondere für $^{99\text{m}}\text{Tc}$, so kann die chelatbildende Struktur eine N_2S_2 -Struktur, eine -NS_3 -Struktur, eine N_4 -Struktur, ein Isonitril, ein Hydrazin, eine HYNIC (Hydrazinonikotinsäure)-Gruppe, eine phosphorhaltige Gruppe oder eine Carboxylatgruppe sein. Es versteht sich für den Fachmann, dass eine Vielzahl weiterer chelatbildender Umsetzungen verwendet werden können.

[0029] Die vorstehend beschriebenen Mittel zur Bilddarstellung können erfindungsgemäß ein beliebiges Radionuklid enthalten. Vorzugsweise enthalten

die erfindungsgemäßen Mittel zur Bilddarstellung Radionuklide, die zur Bilddarstellung mittels PET oder SPECT geeignet sind. Besonders bevorzugt ist das für das Mittel zur Bilddarstellung verwendete Radionuklid (Z) ein unter ^{123}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{18}F , ^{68}Ga , ^{62}Cu , ^{111}In und dergleichen ausgewähltes Radionuklid. Solche Radionuklide können durch kovalente Bindung direkt an ein Atom des dirigierenden Moleküls in das Mittel zur Bilddarstellung eingearbeitet werden, oder das Radionuklid kann durch eine chelatbildende Struktur oder durch ein Hilfsmolekül wie Mannitol, Gluconat, Glucoheptonat, Tartrat und dergleichen nicht kovalent oder kovalent mit dem dirigierenden Molekül assoziiert werden. Wenn eine chelatbildende Struktur eingesetzt wird, um die räumliche Nähe zwischen dem Radionuklid und dem dirigierenden Molekül zu gewährleisten, so kann die chelatbildende Struktur direkt mit dem dirigierenden Molekül assoziiert werden oder sie kann durch ein Hilfsmolekül wie Mannitol, Gluconat, Glucoheptonat, Tartrat und dergleichen mit dem dirigierenden Molekül assoziiert werden.

[0030] Um die räumliche Nähe zwischen dem Radionuklid und dem dirigierenden Molekül des Mittels durch kovalente oder nicht kovalente Assoziation zu gewährleisten, kann jede geeignete chelatbildende Struktur eingesetzt werden. Viele solcher chelatbildender Strukturen sind im Fachgebiet gekannt. Vorzugsweise handelt es sich bei der chelatbildenden Struktur um eine N_2S_2 -Struktur, eine NS_3 -Struktur, eine N_4 -Struktur, eine Isonitril-enthaltende Struktur, eine Hydrazin-enthaltende Struktur, eine eine HYNIC (Hydrazinonikotinsäure)-Gruppe enthaltende Struktur, eine 2-Methylthiolnikotinsäuregruppe-enthaltende Struktur, eine Carboxylatgruppeenthaltende Struktur und dergleichen. In einigen Fällen kann die Chelatbildung ohne Einsatz einer separaten chelatbildenden Struktur erreicht werden, weil das Radionuklid direkt von einem oder mehreren Atomen in der dirigierenden Einheit komplexiert wird, beispielsweise von Sauerstoffatomen in der (den) Phosphatgruppe(n) oder Carboxylatgruppe(n).

[0031] Die chelatbildende Struktur, das Hilfsmolekül oder Radionuklid kann in räumlicher Nähe zu jeder Position des dirigierenden Moleküls gebracht werden, die die Wechselwirkung des dirigierenden Moleküls mit dessen Rezeptor in Tumoren nicht beeinflusst. Die chelatbildende Struktur, das Hilfsmolekül oder Radionuklid können mit jeder Einheit des dirigierenden Moleküls außer der Rezeptor-bindenden Einheit kovalent oder nicht kovalent assoziiert werden. Beispielsweise kann die chelatbildende Struktur, das Hilfsmolekül oder Radionuklid mit der Phosphateinheit des dirigierenden Moleküls oder mit der -X-Einheit des dirigierenden Moleküls assoziiert werden.

[0032] Radionuklide können unter Verwendung bekannter Verfahren, die eine Chelatbildung, Assoziation oder Verknüpfung des speziellen Radionuklids

mit den Liganden bewirken oder verbessern, in räumliche Nähe zu dem dirigierenden Molekül gebracht werden. Wenn das Radionuklid z. B. ^{123}I ist, kann das Mittel zur Bilddarstellung entsprechend den bekannten Radioiodierungsverfahren markiert werden, wie direkte Radioiodierung mit Chloramin T, Radioiodierungsaustausch eines Halogens oder einer organometallischen Gruppe und dergleichen. Wenn $^{99\text{m}}\text{Tc}$ das Radionuklid ist, kann das Mittel zur Bilddarstellung unter Verwendung eines jeden zur Verknüpfung von $^{99\text{m}}\text{Tc}$ mit einem Ligandmolekül geeigneten Verfahren markiert werden. Wenn $^{99\text{m}}\text{Tc}$ das Radionuklid ist, umfasst die markierende Reaktionsmischung vorzugsweise eine Hilfsmolekül wie Mannitol, Glukonat, Glukoheptonat oder Tartrat, wobei eine chelatbildende Struktur entweder anwesend oder nicht anwesend ist. Besonders bevorzugt bringt man das $^{99\text{m}}\text{Tc}$ in räumliche Nähe zu dem dirigierenden Molekül, indem man $^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ in Gegenwart von Mannitol und dem dirigierenden Molekül mit Zinn reduziert. Ist das dirigierende Molekül Ap_4A oder ein Analogon von Ap_4A , so wird es vorzugsweise durch Reduktion von etwa 50 bis 100 mCi $^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ mit 0,05 bis 1 mg SnCl_2 in Gegenwart von etwa 1 bis 20 mg Mannitol pro mg Ap_4A oder Ap_4A -Analogon hergestellt. Besonders bevorzugt werden pro mg Ap_4A oder Ap_4A -Analogon etwa 0,05 mg SnCl_2 und etwa 10 mg Mannitol zur Reduktion des $^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ eingesetzt. Weitere Reduktionsmittel, z. B. Zinntartrat, können ebenfalls zur Herstellung der erfindungsgemäßen Mittel zur Bilddarstellung verwendet werden. Ein Verfahren, bei dem $^{99\text{m}}\text{Tc}$ in räumliche Nähe zu Ap_4A und dem Ap_4A -Analogon gebracht wird, wobei die „X“-Einheit für $-\text{CHCl}-$ steht, ist beispielhaft in Beispiel 1 dargestellt.

[0033] Nachdem die zur Markierung durchgeführte Umsetzung abgeschlossen ist, kann die Reaktionsmischung gegebenenfalls unter Einsatz eines oder mehrerer Hochleistungsflüssigchromatographie(HPLC)-Schritte aufgereinigt werden. Sofern ein Reinigungsschritt durchgeführt wird, kann jedes brauchbare HPLC-System verwendet werden, die Ausbeute des nach dem HPLC-Schritt erhaltenen Mittels zur Bilddarstellung kann durch dem Fachmann bekannte Variation der Parameter des HPLC-Systems gesteigert werden. Zur Steigerung der Ausbeute des erfindungsgemäßen Mittels zur Bilddarstellung können alle HPLC-Parameter variiert werden. Beispielsweise kann der pH variiert, z. B. erhöht, werden, so dass die Elutionszeit des dem erfindungsgemäßen Mittel zur Bilddarstellung entsprechenden Peaks verringert wird.

[0034] Das erfindungsgemäße Kit zur Bilddarstellung umfasst eines oder mehrere der vorstehend beschriebenen Mittel zur Bilddarstellung in Kombination mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger wie humanem Serumalbumin. Humanes Serumalbumin zur Verwendung im erfindungsgemäßen Kit kann auf jede Art hergestellt werden, z. B. durch Aufreinigung

des Proteins aus humanem Serum oder durch rekombinante Expression eines Vektors, der ein humanes Serumalbumin codierendes Gen enthält. Erfindungsgemäß können für diese Ausführungsform weitere Substanzen als Träger verwendet werden, z. B. Detergenzien, verdünnte Alkohole, Kohlenhydrate, Hilfsmoleküle und dergleichen. Es versteht sich, dass das erfindungsgemäße Kit ferner solche weiteren Gegenstände enthält, die seine Anwendung erleichtern, wie Spritzen, Bedienungsanleitungen, Reaktionsfläschchen und dergleichen.

[0035] In einer Ausführungsform enthält das erfindungsgemäße Kit von etwa 1 bis etwa 30 mCi des oben beschriebenen Radionuklid-markierten Mittels zur Bilddarstellung von Tumoren in Kombination mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger. Die erfindungsgemäßen Kits können Radionuklid-markierte Ap_4A -Analoge enthalten. Das Mittel zur Bilddarstellung von Tumoren und der Träger können in Lösung oder in lyophilisierter Form bereitgestellt werden. Liegen das Mittel zur Bilddarstellung von Tumoren und der Träger in dem Kit in lyophilisierter Form vor, so enthält das Kit gegebenenfalls ein steriles und physiologisch verträgliches Rekonstitutionsmedium wie Wasser, Kochsalzlösung, gepufferte Kochsalzlösung und dergleichen.

[0036] In einer weiteren Ausführungsform kann das erfindungsgemäße Kit das unmarkierte kovalent oder nicht kovalent mit einem chelatbildenden Mittel kombinierte dirigierende Molekül; ein Hilfsmolekül wie Mannitol, Glukonat, Glukoheptonat, Tartrat und dergleichen; und ein Reduktionsmittel wie SnCl_2 oder Zinntartrat enthalten. In dieser Ausführungsform kann das Kit unmarkiertes Ap_4A oder ein unmarkiertes Ap_4A -Analogon enthalten. Das unmarkierte dirigierende Molekül/chelatbildende Mittel und das Hilfsmolekül können als separate Komponenten des Kits vorliegen oder sie können in einer Komponente des Kits kombiniert werden. Das unmarkierte dirigierende Molekül/chelatbildende Mittel, das Hilfsmolekül und das Reduktionsmittel können in Lösung oder in lyophilisierter Form bereitgestellt werden; diese Komponenten des erfindungsgemäßen Kits enthalten gegebenenfalls Stabilisatoren wie NaCl , Silikat, Phosphatpuffer, Ascorbinsäure, Gentsinsäure und dergleichen. In dieser Ausführungsform kann eine zusätzliche Stabilisierung der Komponenten des Kits erfolgen, indem man z. B. das Reduktionsmittel in einer Oxidations-resistenten Form bereitstellt. Die Bestimmung und Optimierung solcher Stabilisatoren und Stabilisationsverfahren gehören zum Fachwissen. Liegt das unmarkierte dirigierende Molekül/chelatbildende Mittel in dieser Ausführungsform in lyophilisierter Form vor, enthält das Kit gegebenenfalls ein steriles und physiologisch verträgliches Rekonstitutionsmedium wie Wasser, Kochsalzlösung, gepufferte Kochsalzlösung und dergleichen. Die Mengen an unmarkiertem dirigierendem Molekül/chelatbildendem

Mittel, Hilfsmolekül und Reduktionsmittel werden in dieser Ausführungsform entsprechend den oben dargestellten Verfahren zur Herstellung des Mittels zur Bilddarstellung von Tumoren angepasst. Radionuklide wie ^{99m}Tc aus einer kommerziell verfügbaren $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ -Quelle oder kommerziell erhältliches ^{123}I können mit dem unmarkierten dirigierenden Molekül/chelatbildenden Mittel und dem Reduktionsmittel während eines Zeitraums und bei einer Temperatur kombiniert werden, der bzw. die zur Komplexierung des Radionuklids durch das dirigierende Molekül/chelatbildende Mittel ausreichen; das so gebildete Mittel zur Bilddarstellung wird dem Patienten injiziert.

[0037] Die erfindungsgemäßen Mittel zur Bilddarstellung von Tumoren können vom Fachmann, z. B. von Spezialisten in Nuklearmedizin, in den erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzt werden, um Gewebe in einem Säuger bildlich darzustellen. Jeder Tumor eines Säugers kann durch die erfindungsgemäßen Mittel zur Bilddarstellung bildlich dargestellt werden. Die erfindungsgemäßen Mittel zur Bilddarstellung sind z. B. zur Bilddarstellung von Brusttumoren, Prostata Tumoren, Melanomen, Darmtumoren etc. geeignet. Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren können Radionuklidmarkiertes Ap_4A oder ein Radionuklid-markiertes Ap_4A -Analogon eingesetzt werden.

[0038] Bilddarstellungen werden mittels Unterschieden in der räumlichen Verteilung des Mittels zur Bilddarstellung erzeugt, welches in den verschiedenen Geweben und Organen des Säugers angereichert wird. Die räumliche Verteilung des in einem Säuger, in einem Organ oder in einem Gewebe angereicherten Mittels zur Bilddarstellung kann unter Verwendung jeden geeigneten Mittels, z. B. einer Gamma-Kamera, einer PET-Apparatur, einer SPECT-Apparatur und dergleichen, gemessen werden. Einige Tumore können sichtbar werden, wenn ein Fleck mit geringerer Intensität innerhalb der Bilddarstellung auftritt, z. B. innerhalb einer ^{99m}Tc - Ap_4A -Markierung, was die Anwesenheit von Gewebe anzeigt, in dem eine geringere Konzentration des Mittels zur Bilddarstellung angereichert wird, relativ zu der Konzentration des Mittels zur Bilddarstellung, welches im Tumor angereichert wird. Alternativ kann ein Tumor als ein Fleck höherer Intensität innerhalb der Bilddarstellung detektiert werden, was eine Region erhöhter Konzentration des Mittels zur Bilddarstellung am Ort des Tumors relativ zu der Konzentration des Mittels, das sich in dem umgebenden Gewebe anreichert, aufzeigt. Das Ausmaß der Anreicherung des Mittels zur Bilddarstellung kann unter Verwendung bekannter Verfahren zur Quantifizierung radioaktiver Emissionen bestimmt werden. Bei einem besonders geeigneten Vorgehen zur Bilddarstellung wird mehr als ein Mittel zur Bilddarstellung verwendet, so dass Simultanstudien durchgeführt werden können.

[0039] Die erfindungsgemäßen Mittel zur Bilddarstellung werden auf die folgende Art und Weise eingesetzt. Eine wirksame Menge eines wenigstens ein dirigierendes Molekül und ein Nuklid (von 1 bis 50 mCi) umfassenden Mittels zur Bilddarstellung kann zur Verwendung in Studien zur Bilddarstellung mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger kombiniert werden. Erfindungsgemäß wird „eine wirksame Menge“ des erfindungsgemäßen Mittels zur Bilddarstellung definiert als eine Menge, die ausreicht, um unter Verwendung von im klinischen Bereich verfügbarer Ausrüstung eine akzeptable Bilddarstellung zu erzeugen. Eine wirksame Menge des erfindungsgemäßen Mittels zur Bilddarstellung kann durch mehr als eine Injektion verabreicht werden. Wirksame Mengen des erfindungsgemäßen Mittels zur Bilddarstellung werden in Abhängigkeit von Faktoren wie dem Grad der Aufnahmefähigkeit des Individuums, dem Alter, Geschlecht und Gewicht des Individuums, idiosynkratischen Reaktionen des Individuums und der Dosimetrie variieren. Die wirksamen Mengen des erfindungsgemäßen Mittels werden zudem entsprechend der Apparatur und Filmbezogener Faktoren variieren. Die Optimierung derartiger Faktoren gehört zum Fachwissen.

[0040] Wie hierin verwendet umfasst der „pharmazeutisch verträgliche Träger“ alle beliebigen Lösungsmittel, Dispersionsmedien, Beschichtungen, antibakteriellen und antimykotischen Mittel, isotonischen Mittel, absorptionsverzögernden Mittel und dergleichen. Die erfindungsgemäß verwendete Formulierung kann ferner Stabilisatoren, Konservierungsstoffe, Puffer, Antioxidationsmittel und weitere dem Fachmann bekannte Additive enthalten. Die Verwendung solcher Medien und Mittel für pharmazeutisch wirksame Substanzen gehört zum Fachwissen. Dem erfindungsgemäßen Mittel zur Bilddarstellung können auch ergänzende aktive Verbindungen zugegeben werden. Das erfindungsgemäße Mittel zur Bilddarstellung kann einem Individuum ferner in einem geeigneten Verdünnungsmittel oder Adjuvans verabreicht werden, zusammen mit Enzyminhibitoren oder in einem geeigneten Träger wie humanem Serumalbumin oder Liposomen verabreicht werden. Pharmazeutisch verträgliche Verdünnungsmittel umfassen sterile Kochsalzlösung und weitere wässrige Pufferlösungen. Hier in Betracht kommende Adjuvantien umfassen Resorzine, nicht ionische oberflächenaktive Substanzen wie Polyoxyethylen, Oleyl ether und n-Hexadecylpolyethylenether. Enzyminhibitoren umfassen den Bauchspeicheldrüsen-Trypsininhibitor, Diethylpyrocarbonat und Trasylol. Liposominhibitoren umfassen Wasser-in-Öl-in-Wasser-CGF-Emulsion sowie herkömmliche Liposomen (Strejan et al. (1984) J. Neuroimmunol. 7, 27).

[0041] Das erfindungsgemäße Mittel zur Bilddarstellung wird vorzugsweise intravenös verabreicht, wobei das Mittel zur Bilddarstellung als sterile Pyro-

gen-freie, parenteral verträgliche wässrige Lösung formuliert wird. Die Herstellung solcher parenteral verträglicher Lösungen unter Berücksichtigung von pH, Isotonizität, Stabilität und dergleichen gehört zum Fachwissen. Eine bevorzugte Formulierung zur intravenösen Injektion enthält zusätzlich zu dem Mittel zur Bilddarstellung ein isotonisches Vehikel wie Natriumchlorid-Injektionslösung, Ringer's Injektionslösung, Dextrose-Injektionslösung, Dextrose- und Natriumchlorid-Injektionslösung, Ringer-Laktat-Injektionslösung oder andere im Fachgebiet bekannte Vehikel.

[0042] Die Menge des zu diagnostischen Zwecken eingesetzten Mittels zur Bilddarstellung und die Dauer der Bilddarstellungsstudie hängt von der Natur und Schwere des behandelten Krankheitszustands, von der Art der therapeutischen Behandlungen, denen der Patient unterzogen wurde, und von den idiosynkratischen Reaktionen des Patienten ab. Letztendlich entscheidet der behandelnde Arzt über die den jeweiligen individuellen Patienten zu verabreichende Menge des Mittels zur Bilddarstellung und über die Dauer der Studie zur Bilddarstellung.

[0043] Die folgenden Beispiele dienen lediglich der Veranschaulichung und stellen keine Beschränkung der Erfindung dar.

BEISPIEL 1

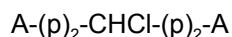
SYNTHESE von ^{99m}Tc - Ap_4A -Coligand (Mannitol oder Gluconat) und ^{99m}Tc - $\text{Ap}_2\text{CHClp}_2\text{A}$ -Coligand (Mannitol oder Gluconat)

[0044] Fünzig bis 100 mCi $^{99m}\text{TcO}_4$ wurden aus einer $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ -Quelle (DuPont Merck, Billerica, MA) in 1,5 ml sterilem Wasser erhalten und mit einer Lösung von einem mg Ap_4A (Sigma, St. Louis, MO), 50 mg Mannitol und 100 μg SnCl_2 in 200 μl sterilem Wasser vermischt. Die Lösung wurde gerührt und zehn Minuten bei Raumtemperatur zur Umsetzung stehen gelassen. Die Reaktionsmischung wurde dann mittels HPLC durch Adsorption auf eine C8-ODS-Umkehrphasensäule (Waters, Milford, MA) von 25 cm Länge und 5 mm Durchmesser und Elution mit CH_3CN :Puffer (20:80) gereinigt. Der Puffer für den Elutionsschritt enthielt 3,1 ml konzentriertes H_3PO_4 , 3,9 ml t-Butylammoniumhydroxid, die zusammengegeben und mit NaOH auf pH 2,4 eingestellt wurden.

Fig. 1 zeigt ein unter Verwendung dieses Verfahrens erhaltenes Elutionsprofil, wobei das unmarkierte Material durch die fettgedruckte Linie (gemessen mittels A_{254}) dargestellt ist und das markierte Material durch die schwächer durchgezogene Linie (gemessen mittels τ -Emissionen) dargestellt ist. Die gepunktete Linie in **Fig. 1** ist das Radioaktivitäts-Elutionsprofil. Bei dem bei 15,826 Minuten eluierten radioaktiven Peak handelt es sich um ^{99m}Tc - Ap_4A , das wie in Beispiel 3 dargestellt in SCID-Mäuse injiziert wurde, um Gewe-

be bildlich darzustellen. Bei dem bei 1 bis 3 Minuten in diesem Chromatogramm eluierenden radioaktiven Peak handelte es sich um ^{99m}Tc -Mannitol, das in den unter Beispiel 3 beschriebenen Versuchen als Kontrolle verwendet wurde.

[0045] Ein ähnliches Verfahren wurde angewendet, um das Ap_4A -Analogon der Formel:



mit ^{99m}Tc zu markieren.

[0046] **Fig. 2** zeigt ein Umkehrphasen-HPLC-Elutionsprofil einer ^{99m}Tc - Ap_4A -Zubereitung, bei der zur Reduktion von einem mg Ap_4A 10 mg Mannitol und 40 μg SnCl_2 eingesetzt wurden. Diese Reaktionsmischung wurde ebenfalls gerührt und zehn Minuten bei Raumtemperatur zur Umsetzung stehengelassen. Die Aufreinigung der Reaktionsmischung mittels HPLC wurde wie oben beschrieben durchgeführt, mit der Änderung, dass das Verhältnis von CH_3CN :Puffer 15:85 betrug und der Elutionspuffer 3,0 ml konzentriertes H_3PO_4 und 3,36 ml t-Butylammoniumhydroxid enthielt, das mit NaOH auf pH 3,4 eingestellt wurde. **Fig. 2** zeigt das Elutionsprofil in der Reaktionsmischung, wobei der bei 13,430 Minuten eluierende Peak $^{99m}\text{TcAp}_4\text{A}$ entspricht.

[0047] Wurde bei der Umsetzung zur Markierung ein mg Mannitol als Hilfsmolekül eingesetzt, so war die erhaltene Ausbeute an ^{99m}Tc - Ap_4A sehr gering.

BEISPIEL 2

[0048] Ap_4A wurde durch Umsetzung mit Tc-99m -Glukonat mit Tc-99m markiert und das Produkt wurde durch eine Umkehrphasen-HPLC-C-8-Ods-Säule (0,5 × 25 cm) gereinigt. Das Produkt wurde mit CH_3CN :Puffer (Volumenverhältnis 20:80) eluiert. Der Puffer wurde durch Mischen von H_3PO_4 (3,1 ml) mit t-Butylammoniumhydroxid (3,9 ml) hergestellt, wobei der pH durch Zugabe von zusätzlichem t-Butylammoniumhydroxid auf 2,4 eingestellt wurde. In dem verwendeten HPLC-System eluierte Tc-99m - Ap_4A -Glyko mit einer Retentionszeit von 16 Minuten. Die radiochemischen Ausbeuten betrugen 10 bis 30 %, die radiochemische Reinheit lag bei > 95%.

BEISPIEL 3

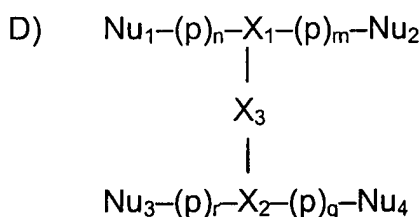
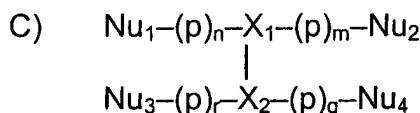
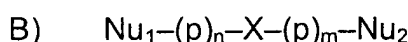
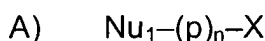
Bilddarstellung von Tumoren

[0049] Ein Tumormodell wurde durch Inokulation von humanen BT20-Brusttumorzellen in der Schulterregion von SCID-Mäusen präpariert. Als die Tumore eine Größe von etwa 0,5 cm erreichten, wurden Gruppen von Mäusen (n=14) 0,5 mCi an Tc-99m - Ap_4A -Gluco oder Tc-99m -Mannitol (Kon-

trolle), hergestellt wie oben beschrieben, injiziert. Nach 0,5, 3 und 5 Stunden wurden Bilddarstellungen mittels einer Gamma-Kamera erzeugt und Tumor-zu-Kontralateral-Verhältnisse berechnet. Nach 5 und 8 Stunden wurden Gruppen von 9 und 5 Tieren geopfert und die Biodistribution wurde gemessen. Bei allen Tieren wurden die Tumore nach 0,5 Stunden eindeutig visualisiert, bei den späteren Bilddarstellungen nahm das T/B (Tumor-zu-Blut-Verhältnis) zu. Zu allen drei Zeitpunkten der Bilddarstellung lag ein sehr geringer Grad an Anreicherung von Tracer in normalen Geweben vor. Die Untersuchungen zur Biodistribution zeigten hohe Konzentrationen (%ID/Gramm) von Tc-99m-Ap₄-A-Mannitol in den Tumoren: $7,3 \pm 3,2$ und $11,0 \pm 2,8$ nach 5 bzw. 8 Stunden. Im Gegensatz dazu betrug die Konzentration an Tc-99m-Mannitol 0,9 %. **Fig. 3** zeigt eine Art Bilddarstellung, die unter Verwendung des obigen Verfahrens im Allgemeinen erhalten wird.

Patentansprüche

1. Verwendung eines Mittels zur Bilddarstellung von Tumoren, das ein mit einer dirigierenden Einheit assoziiertes Radionuklid umfasst, wobei die dirigierende Einheit den Vorläufer eines Nukleotidpolyphosphatrestes der Formel A), B), C) oder D) umfasst:



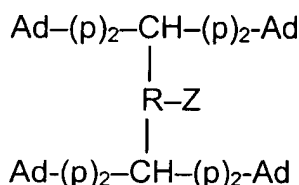
worin

(1) jedes der Symbole Nu₁ bis Nu₄ für ein unabhängig ausgewähltes Nukleosid steht;

(2) p unter einer Phosphateinheit, einer Phosphorothioateinheit, einer Alkylphosphonateinheit, einer Phosphorodithioateinheit, einer Phosphoramidateinheit, einer Aminoalkylphosphoramidateinheit, einer Aminoalkylphosphotriestereinheit, einer Aminoalkylphosphorothioamidateinheit und einer Thiophosphateinheit ausgewählt ist;

(3) jedes der Symbole X, X₁, X₂ und X₃ unter einer Alkylgruppe, einer halogenierten Alkylgruppe, einer stickstoffhaltigen Alkylgruppe, einer schwefelhaltigen Alkylgruppe, einer Alkylengruppe, einer halogenierten Alkylengruppe, einer stickstoffhaltigen Alkylengruppe und einer schwefelhaltigen Alkylengruppe ausgewählt ist;

(4) (n+m) für 2 bis 8 steht; und (r+q) für 2 bis 8 steht; oder den Vorläufer eines Nukleotidpolyphosphatrestes der Formel E):



worin Ad für Adenosin steht, p für PO₂H, Z für ^{99m}Tc steht und R für eine chelatbildende Einheit steht; zur Herstellung eines Arzneimittels zur Diagnose von Tumoren in einem Säuger.

2. Verwendung eines Tumormittels nach Anspruch 1, wobei das Mittel zur Bilddarstellung von Tumoren zum Nachweis der räumlichen Verteilung des im Säuger angesammelten Mittels verwendet wird.

3. Verwendung eines Tumormittels nach Anspruch 1, wobei X für eine Alkyleinheit oder eine Chloralkyleinheit steht und p für eine Phosphateinheit steht.

4. Verwendung eines Tumormittels nach Anspruch 1, wobei man den dirigierenden Vorläufer mit einer Radionuklideinheit umsetzt.

5. Verwendung eines Tumormittels nach Anspruch 1, wobei jedes der Symbole Nu₁ bis Nu₄ jeweils unabhängig unter den Nukleosiden Adenosin, Guanosin, Cytidin, Thymidin, Uridin und Inosin ausgewählt sind.

6. Verwendung eines Tumormittels nach Anspruch 1, wobei wenigstens eines der Symbole Nu₁ bis Nu₄ für Adenosin steht.

7. Verwendung eines Tumormittels nach Anspruch 6, wobei jedes der Symbole Nu₁ bis Nu₄ für Adenosin steht.

8. Verwendung eines Tumormittels nach Anspruch 1, wobei das Radionuklid unter ¹²³I, ^{99m}Tc, ¹⁸F, ⁶⁸Ga, ⁶²Cu und ¹¹¹In ausgewählt ist.

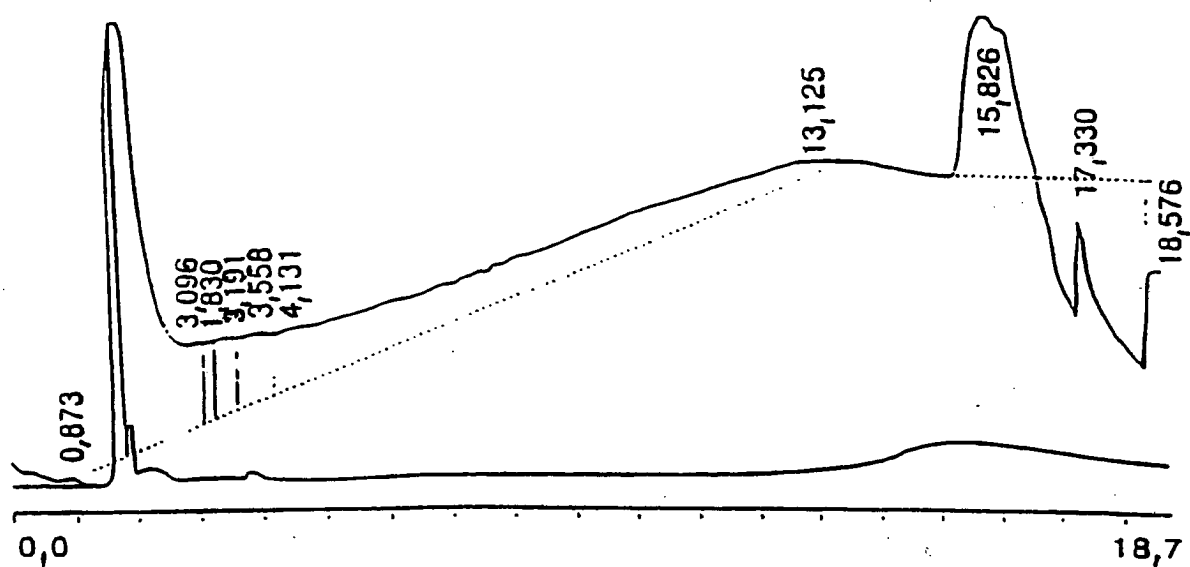
9. Verwendung eines Tumormittels nach Anspruch 1, wobei das bilddarstellende Mittel das Produkt der Kombination der dirigierenden Einheit mit einer chelatbildenden Struktur umfasst, die das Radionuklid komplexiert.

10. Verwendung eines Tumormittels nach Anspruch 9, wobei die chelatbildende Struktur unter einer -N₂S₂-Struktur, einer -NS₃-Struktur, einer -N₄-Struktur, einem Isonitril, einem Hydrazin, einer Hydrazinonikotinsäuregruppe, 2-Methylthiolnikotinsäuregruppe und einer Carboxylatgruppe enthaltenden Struktur ausgewählt ist.

11. Verwendung eines Tumormittels nach Anspruch 9 oder 10, wobei das Radionuklid ^{99m}Tc ist.

Es folgen 3 Blatt Zeichnungen

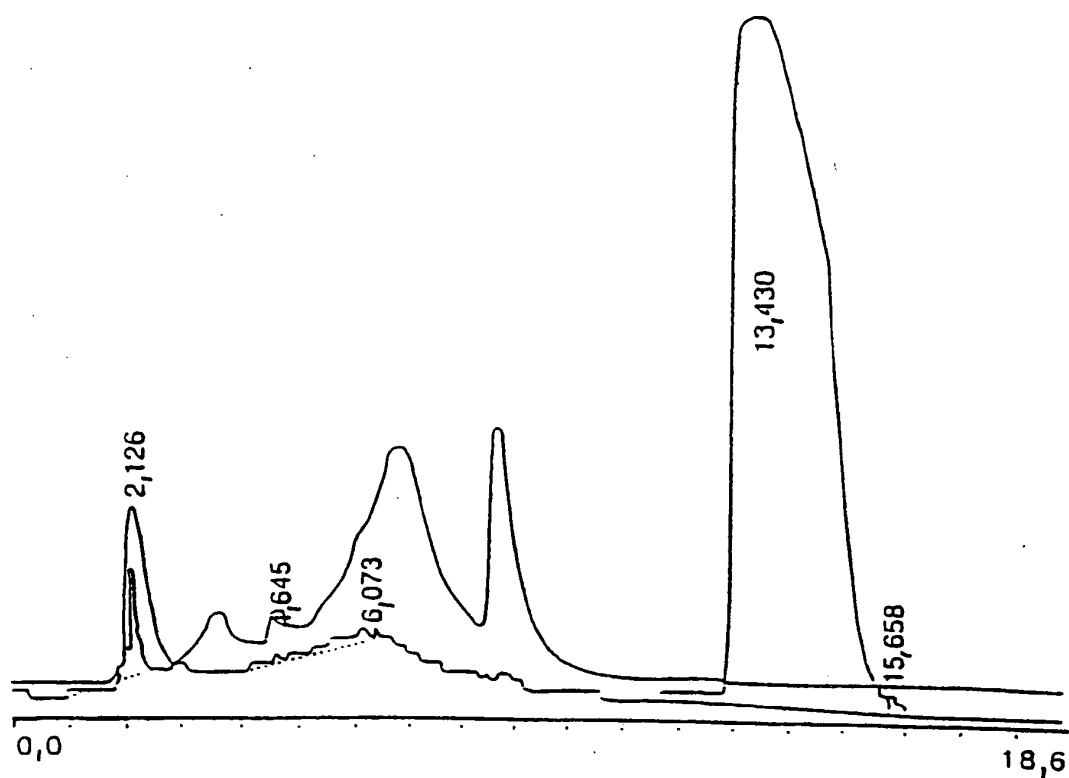
Anhängende Zeichnungen



Analyse: Kanal A

Peak Nr.	Zeit	Art	Höhe (µV)	Fläche (µV-sec)	Fläche %
1	0,873	N1	1151	322364	0,554
2	1,830	N2	435613	16133566	27,769
3	3,096	N3	83999	1453500	2,501
4	3,191	N4	81683	812867	1,399
5	3,558	N5	75705	1604953	2,762
6	4,131	N6	66433	2468158	4,248
7	13,125	N7	14474	20136526	34,659
8	15,826	N1	160489	4282915	7,371
9	17,330	N2	42142	3650566	14,889
10	18,576	X3	89134	2233271	3,843
Gesamtfläche				58098686	99,995

FIGUR 1



Analyse: Kanal A

Peak Nr.	Zeit	Art	Höhe (µV)	Fläche (µV-sec)	Fläche %
1	2,126	N	19831	497612	1,987
2	4,645	N1	1073	15200	0,060
3	6,073	N2	1503	69821	0,278
	6,358	N3	1039	1417	0,005
	8,340	N	988	2219	0,008
4	13,430	N1	513118	24436264	97,579
5	15,656	N2	2071	19843	0,079
Gesamtfläche				25042376	99,996

FIGUR 2

Sequenzielle Bilddarstellungen nach 30, 60 und 180 min
von BT20 Tumor-implantierten SCID-Mäusen
nach IV Injektion von drei verschiedenen Mitteln

