

(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 2012/000843 AI

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 51/08 (2006.01) C07B 59/00 (2006.01)
A61K 51/10 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP201 1/060352

(22) Internationales Anmeldedatum:
21. Juni 2011 (21.06.2011)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2010 026 054. 1 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). UNIVERSITÄT KONSTANZ [DE/DE]; Universitäts Straße 10, 78464 Konstanz (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KOLB, Hartmuth [DE/US]; 6413 Pacific Avenue, Playa Del Rey, California

90293 (US). KRÜGER, Ursus [DE/DE]; Krampnitzer Weg 11, 14089 Berlin (DE). LADE, Oliver [DE/DE]; Hohenheimer Straße 9, 13465 Berlin (DE). MANEA, Marilena [RO/DE]; Steinstr. 60, 78467 Konstanz (DE). PRZYBYLSKI, Michael [DE/DE]; Eichenstr. 21, 65468 Trebur (DE). STECKENBORN, Arno [DE/DE]; Stadtrandstr. 467B, 13589 Berlin (DE).

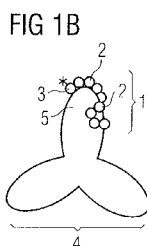
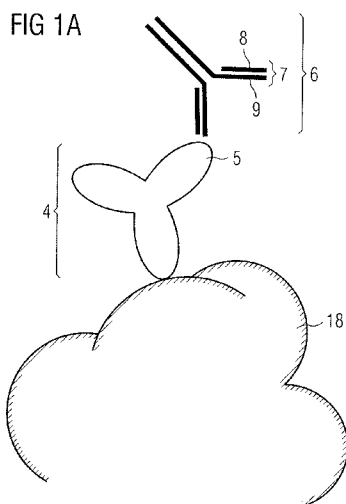
(74) Anwalt: ELBEL, Michaela; Pateris, Patentanwälte, Partnerschaft, Altheimer Eck 13, 80331 München (DE).

(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.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: "C-LABELLED PEPTIDE FOR DETECTING AN ANTIGEN

(54) Bezeichnung : "C-MARKIERTES PEPTID ZUR DETEKTION EINES ANTIGENS



(57) Abstract: There is described the use of a peptide (1) for the preparation of an agent for detecting an antigen (4) which (a) includes an amino acid sequence of a paratope (7) of an antibody (6) which is directed against the antigen (4), b) binds specifically to an epitope (5) of the antigen (4) and c) includes an ^{11}C carbon atom. There is furthermore provided a radiopharmaceutical for locating a tumour, which radiopharmaceutical comprises a peptide (1) which includes an ^{11}C carbon atom. The peptide (1) includes an amino acid sequence of a paratope (7) of an antibody (6) which is directed against the tumour (18).

(57) Zusammenfassung: Es wird die Verwendung eines Peptids (1) zur Herstellung eines Agens zur Detektion eines Antigens (4) beschrieben, das a) eine Aminosäuresequenz eines Paratops (7) eines Antikörpers (6) aufweist, der gegen das Antigen (4) gerichtet ist, b) spezifisch an ein Epitop (5) des Antigens (4) bindet, und das c) ein ^{11}C -Kohlenstoffatom aufweist. Außerdem wird ein Radiopharmakon zur Lokalisation eines Tumors bereitgestellt, das ein Peptid (1) mit einem ^{11}C -Kohlenstoffatom umfasst. Das Peptid (1) weist dabei eine Aminosäuresequenz eines Paratops (7) eines Antikörpers (6) auf, der gegen den Tumor (18) gerichtet ist.



(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
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eingehen (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe h)

ⁱⁱC-markiertes Peptid zur Detektion eines Antigens

Die Erfindung betrifft die Verwendung eines Peptids zur Herstellung eines Agens zur Detektion eines Antigens. Sie betrifft ferner ein Radiopharmakon zur Lokalisation eines Tumors, das ein solches Peptid umfasst.

Das Immunsystem dient der Abwehr von körperfremden Molekülen, Viren und Bakterien und identifiziert Fremdstoffe unter anderem mit Hilfe von Antikörpern. Diese erkennen und binden körperfremde Moleküle, sogenannte Antigene, die anschließend durch weitere Bestandteile des Immunsystems abgebaut und ausgeschieden werden. Dabei binden Antikörper jedoch nicht das gesamte Antigen, sondern nur kleine genau definierte Regionen davon, die auch als Epitope bezeichnet werden. Jeder Antikörper besitzt zwei identische Antigenbindungsstellen, sogenannte Paratope, die an identische Epitope binden. Die Bindung selbst beruht auf elektrostatischen, hydrophoben und/oder van der Waals-Wechselwirkungen und/oder auf Wasserstoffbrücken.

Die spezifischen Bindungsaffinitäten zwischen Antikörper und Antigen werden auch zu Diagnose- und Therapie Zwecken genutzt. Krankhafte Zellen produzieren häufig Antigene, zum Beispiel Proteine, die in gesundem Gewebe nicht oder nur in sehr geringen Mengen vorkommen. Auch Tumorzellen bilden spezifische Moleküle, sogenannten Tumorantigene. Um Krankheiten zu charakterisieren werden Antigene, überwiegend mit biotechnologisch hergestellten Antikörpern, in Blut- oder Gewebeproben *in vitro* nachgewiesen. Dazu werden, in einem zweiten Schritt, die entstandenen Antikörper-Antigen Komplexe, beispielsweise über Fluoreszenz-markierte sekundäre Antikörper, detektiert. Ein solcher Nachweis von Antikörper-Antigen Komplexen ist *in vivo* jedoch bedeutend schwieriger. Daher werden Antikörper, die *in vivo* nachgewiesen werden, unmittelbar markiert, beispielsweise durch ein Radionuklid. Ein Arzneimittel, das einen solchen, direkt markierten Antikörper enthält, ist WX-G250, Redectanee, der Firma Willex AG, München, Deutschland

(Divgl CR et al., 2007). Der Antikörper ist mit ^{124}Jod markiert und kann über seine radioaktive Strahlung im lebenden Organismus nachgewiesen werden.

5 Die Untersuchung eines krankhaften Gewebes, *in vivo*, mit Hilfe eines vollständigen Antikörpermoleküls weist aber erhebliche Nachteile auf. Die Herstellung direkt markierter Antikörper ist sehr aufwendig, weil sie erst biotechnologisch produziert und anschließend mit einer Markierung versehen werden
10 müssen. Dadurch ist ihre Herstellung teuer. Zudem werden Antikörper, auf Grund ihrer Größe, im Organismus nur sehr langsam verstoffwechselt, so dass ihre biologische Halbwertszeit bei etwa 200 Stunden liegt. Das beeinträchtigt die Verträglichkeit eines radioaktiven Arzneimittels erheblich, denn das
15 radioaktive Element, auch als Radioisotop bezeichnet, verbleibt über eine sehr lange Zeit im Körper. Außerdem zirkulieren die Antikörper, die nicht an ein Antigen gebunden sind, weiterhin im Organismus und generieren ein starkes Hintergrundsignal. Um das Hintergrundsignal zu reduzieren, wird
20 deshalb mit dem Nachweis gewartet, bis die freien radioaktiv markierten Antikörper abgebaut sind. Um die Antikörper aber nach der langen Wartezeit noch detektieren zu können, müssen Radioisotope mit besonders langen Halbwertszeiten verwendet werden. Diese emittieren jedoch eine geringere Strahlungsmen-
25 ge pro Zeitintervall, so dass eine entsprechend hohe Strahlungsdosis eingesetzt werden muss, um die notwendige Strahlungsintensität während der Aufnahme zu gewährleisten. Dadurch steigt die Strahlenbelastung für den Patienten. Außerdem ergeben sich lange Untersuchungs- und Überwachungszeiten
30 des Patienten.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein kostengünstig herzustellendes und für den Patienten verträgliches Agens zur Detektion eines Antigens *in vivo* bereitzustellen.
35 Diese Aufgabe wird durch die Verwendung eines Peptids zur Herstellung eines Agens zur Detektion eines Antigens gelöst. Indem das Peptid eine Aminosäuresequenz eines Paratops eines

Antikörpers aufweist, der gegen das Antigen gerichtet ist und spezifisch an ein Epitop des Antigens bindet, kann die Verteilung und Position des Antigens in einem Organismus mit diesem Peptid bestimmt werden. Der Nachweis des Peptids und
5 des daran gebundenen Antigens wird durch das ^{11}C -Kohlenstoffatom des Peptids ermöglicht.

Der Begriff "Peptid" bezeichnet eine organische Verbindung aus mindestens zwei, über eine Peptidbindung verknüpften,
10 Aminosäuren. Er umfasst dabei sowohl Oligopeptide aus bis zu ca. zehn Aminosäuren, als auch Polypeptide aus bis zu ca. 30 Aminosäuren, unabhängig von deren Primär-, Sekundär- oder Tertiärstruktur. Dabei sind sowohl natürlich vorkommende als auch biotechnologisch oder synthetisch hergestellte Verbindungen umfasst.
15

Der Begriff "Antigen" bezeichnet jede Art von anorganischer oder organischer Verbindung, insbesondere Proteine, Peptide und Polysaccharide, deren Oberflächenstruktur geeignet ist,
20 um von einem Antikörper erkannt und gebunden zu werden. Der Begriff "Antikörper" bezeichnet natürliche oder synthetische Proteinkomplexe aus der Gruppe der Immunglobuline. Sie sind in der Regel aus zwei leichten und zwei schweren Polypeptidketten aufgebaut, wobei jeweils eine leichte Kette und der N-terminale Teil einer schweren Kette gemeinsam ein Paratop des
25 Antikörpers bilden. Das Paratop vermittelt die Bindung zwischen dem Antikörper und dem Antigen, indem es mit einer bestimmten, verhältnismäßig kleinen, Struktur des Antigens, dem Epitop, interagiert. Die Spezifität der Bindung wird dabei
30 von der individuellen Struktur des Paratops und des Epitops bestimmt. Für ein definiertes Epitop ergibt sich die Spezifität des entsprechenden Paratops aus dessen Aminosäuresequenz.

Im Rahmen der Erfindung wird ein Peptid verwendet, das spezifisch an ein Epitop eines Antigens bindet, um dieses Antigen
35 nachzuweisen. Dazu wird das Peptid so gewählt, dass seine Aminosäuresequenz der Aminosäuresequenz des Paratops ent-

spricht, welches das Epitop des Antigens bindet. Dazu wird ein Antikörper ausgewählt, der gegen das zu detektierende Antigen gerichtet ist, dessen Paratop also mit einem Epitop des Antigens interagiert. Anschließend wird die Aminosäuresequenz des Paratops dieses Antikörpers ermittelt. Dazu ist es notwendig zu untersuchen, welche Aminosäuren der Polypeptidketten des Antikörpers an der Bildung des Paratops beteiligt sind. Die Anzahl und Art der Aminosäuren des Paratops unterscheidet Antikörper voneinander und bestimmt ihre Spezifität für ein Epitop. Die Sequenz der Aminosäuren, die tatsächlich das Paratop bilden, kann beispielsweise durch eine Punktmutationsanalyse des Antikörpers ermittelt werden (Colbi DW et al., 2004). Dazu wird die Bindungsaffinität verschiedener Varianten des Antikörpers, die unterschiedliche Punktmutationen tragen, untersucht. Alternativ kann das Paratop auch durch die Verwendung von Alanin Scanning und Surface Plasmon Resonance Verfahren, wie bei Heap CJ et al., 2005 beschrieben, analysiert werden. Das Peptid wird entsprechend der Aminosäuresequenz des Paratops synthetisiert, so dass es eine besonders hohe Spezifität für das Epitop des Antigens aufweist, und nicht an andere Moleküle bindet. Vorzugsweise wird das Peptid dabei so gewählt, dass die Bindung zwischen dem Peptid und dem Antigen einen linearen Koeffizient, sog. K_D -Wert, von ≤ 100 nM, bevorzugt von ≤ 10 nM, am meisten bevorzugt von 7,5 nM aufweist. Unter Verwendung eines solchen Peptids kann das Antigen nachgewiesen werden.

Die Detektion erfolgt dabei über die radioaktive Markierung des Peptids mit einem ^{11}C -Kohlenstoffatom. Beim Zerfall des ^{11}C -Kohlenstoffisotops werden Positronen, die auch als β^+ -Strahlung bezeichnet werden, gebildet. Stoßen die Positronen auf ein Elektron bilden sie zwei Photonen, die sich in einem Winkel von 180° , also genau in entgegengesetzter Richtung, voneinander entfernen. Die Photonen können detektiert und daraus die Position der Positronenemission, bzw. des ^{11}C -Kohlenstoffatoms, berechnet werden. Die Integration eines ^{11}C -Kohlenstoffatoms in das erfindungsgemäß verwendete Peptid,

ermöglicht es sowohl des Vorhandensein, als auch die Position des Peptids nachzuweisen und abzubilden. 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. Des Weiteren kann auch die Menge an Peptiden, die sich an einer bestimmten Stelle befindet, quantifiziert werden.

Ein Vorteil der Verwendung eines ^{11}C -markierten Peptids liegt in seinem Aufbau aus körpereigenen Aminosäuren, wodurch es für den Organismus verträglich ist. Das Peptid und seine einzelnen Aminosäuren sind nicht toxisch, sie können natürlich verstoffwechselt, abgebaut und ausgeschieden werden. Durch die Verwendung eines integrierten ^{11}C -Kohlenstoffatoms kann außerdem vermieden werden, dass ein radioaktiver Fremdstoff, wie beispielsweise ^{18}F Fluor, ^{133}Xe Xenon, oder ^{67}Ga Gallium, in den Organismus eingebracht werden muss.

Ein weiterer Vorteil der Verwendung eines direkt mit ^{11}C markierten Peptids liegt in dem günstigen Signal/Hintergrund Verhältnis während der Detektion des Peptids. Das Peptid bindet an das Epitop des Antigens, mit dem es einen stabilen, für den enzymatischen Abbau schwer zugänglichen, Komplex bildet. 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 Antigens, und das Hintergrundsignal wird minimiert.

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 emittieren-

de Nuklide, zum Beispiel $^{133}\text{Xenon}$, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Technetium, ^{67}Ga Gallium, und ^{18}F Fluor, verwendet. Sie werden üblicherweise über Komplexbildner wie Diethylentriaminpentaacetat (DTPA), 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7, 10-tetraacetic acid (DOTA) oder
5 Ethylendiamintetraacetat (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 Bestand-
10 teile 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
15 toxisch sind. Zudem ist Kohlenstoff, im Gegensatz zu Technetium oder Xenon, ein im Körper vorkommendes Element, das natürlich verstoffwechselt werden kann.

Gemäß einer bevorzugten Weiterbildung der Erfindung, wird das
20 Antigen von einem Tumor gebildet. Der Begriff "Tumor" bezeichnet dabei eine örtliche Zunahme des Volumens eines Gewebes, etwa durch eine entzündliche Anschwellung oder eine spontane, ungehemmte Neubildung von Zellen. Tumorzellen exprimieren häufig bestimmte Antigene, die von körpereigenen
25 oder biotechnologisch hergestellten Antikörpern erkannt und gebunden werden. Die Detektion eines solchen Antigens ist medizinisch besonders relevant, weil es den Nachweis eines Tumors *in vivo* erlaubt.

30 Gemäß einer weiter bevorzugten Ausführungsform ist das Antigen ein Tumorantigen. Tumorantigene werden speziell von Tumorzellen exprimiert, kommen aber nicht oder nur in sehr geringen Mengen in gesundem Gewebe vor. Tumorantigene sind häufig Proteine, die bei der Entwicklung der Stammzellen während
35 der Embryogenese eine Rolle spielen, im adulten Organismus aber nicht mehr gebildet werden. Die ektopische Expression solcher Gene führt zu einer besonders aggressiven und schnell

wachsenden Form von Tumoren. Im Rahmen der Krebsdiagnose ist es daher besonders vorteilhaft, solche Tumore *in vivo* nachzuweisen und ihre Position zu bestimmen.

5 Gemäß einer vorteilhaften Weiterbildung der Erfindung ist die Aminosäuresequenz des Peptids die Aminosäuresequenz eines variablen Bereichs einer Polypeptidkette des Antikörpers. An der Bildung des Paratops sind jeweils die N-terminalen Enden einer leichten und einer schweren Polypeptidkette des Anti-
10 körpers beteiligt. In diesem Bereich unterscheiden sich Antikörper am stärksten voneinander, weil sich das Gen, das für die Polypeptidketten codiert, in diesem Bereich stets ändert. Die N-terminalen Enden der Polypeptidketten werden deshalb als "variable Bereiche" bezeichnet. Da sie die Bindungsspezifität des Antikörpers bestimmen, ist es vorteilhaft ein Peptid zu verwenden, dessen Aminosäuresequenz der Aminosäuresequenz eines dieser Bereiche entspricht.

Gemäß einer vorteilhaften Weiterbildung der Erfindung ist das
20 ^{11}C -Kohlenstoffatom ein Carbonylkohlenstoffatom einer Aminosäure. Die Carbonylgruppen sind Teil der Peptidbindungen zwischen den Aminosäuren und liegen im Inneren des Peptids. Dadurch ist gewährleistet, dass das ^{11}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 ^{11}C -Kohlenstoffatom das Carbonylkohlenstoffatom der N-terminalen Aminosäure des Peptids. Diese Ausführungsform
30 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 Strahlungs-dosis desto höher gewählt werden kann, 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 ^{14}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 ^{14}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.

In einer vorteilhaften Weiterbildung der Erfindung weist das Peptid mindestens eine D-Aminosäure auf. Mit Ausnahme des Glycins, besitzen alle Aminosäuren an ihrem alpha-C-Kohlenstoffatom ein chirales Zentrum und können daher als Konfigurationsisomere, nämlich als D- oder L-Aminosäure, vorliegen. Endogene 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 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 (Neundorff I et al., 2008). Dadurch kann die pharmakologische Clearance, also die Zeit bis das Peptid aus dem Organismus ausgeschieden ist, 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 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 Modifikationen einzelner Aminosäuren des Peptids möglich, um
5 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
10 dem erfindungsgemäß verwendeten Peptid und dem Antikörper zu verändern .

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Radiopharmakon zur Lokalisation eines Tumors, das ein Peptid mit einem ^{14}C -Kohlenstoffatom umfasst. Indem das Peptid eine Aminosäuresequenz eines Paratops eines Antikörpers aufweist, der gegen
15 den Tumor gerichtet ist, kann der Tumor im Körper des Patienten nachgewiesen werden.

Auf Grund der Vorteile des enthaltenen Peptids, bietet das erfindungsgemäße Radiopharmakon ein kostengünstiges und gut verträgliches Mittel, um die Position eines Tumors *in vivo* zu bestimmen. Das Radiopharmakon wird dem Patienten verabreicht und die darin enthaltenen Peptide verteilen sich, auf Grund
20 ihrer Größe, schnell und effizient im Körper. Sie binden das Epitop des krankheitsspezifischen Antigens und sammeln sich an dem Gewebe, welches das Antigen produziert. Dieses Gewebe kann beispielsweise ein Entzündungsherd oder ein Tumor sein. Die Häufung der radioaktiv markierten Peptide wird mittels
25 PET nachgewiesen und so die genaue Position der Entzündung oder des Tumors im Körper des Patienten bestimmt.

Gemäß einer vorteilhaften Weiterbildung der Erfindung ist die Aminosäuresequenz des Peptids die Aminosäuresequenz eines variablen Bereichs einer Polypeptidkette des Antikörpers.
35

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

5

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 Zerfallsereignisse in ihrer räumlichen Verteilung im Körperinneren dargestellt werden. Die PET ermöglicht es auch, die Menge an markierten Molekülen in einem Gewebe quantitativ zu bestimmen.

15

Außerdem wird ein Verfahren zur Lokalisation eines Antigens in einem Organismus 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 weist das Peptid eine Aminosäuresequenz eines Paratops eines Antikörpers auf, der gegen das Antigen gerichtet ist, bindet spezifisch an ein Epitop des Antigens, und weist ein ^{11}C -Kohlenstoffatom auf.

25

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

35

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

Figur 1A zeigt schematisch die Bindung zwischen einem Antikörper 6 und einem Antigen 4. Der Antikörper 6 besteht aus zwei schweren Polypeptidketten 9 und zwei leichten Polypeptidketten 8, die jeweils durch lange und kurze, zueinander parallele Linien dargestellt sind. Eine der leichten Polypeptidketten 8 bildet zusammen mit dem N-terminalen Teil einer der schweren Polypeptidketten 9 jeweils ein Paratop 7 des Antikörpers 6. Eines der beiden identischen, sich gegenüberliegenden, Paratope 7 des Antikörpers 6 bindet an ein Epitop 5 des Antigens 4. Das Antigen 4 befindet sich auf der Oberfläche eines krankhaften Gewebes 18, das im dargestellten Fall ein Tumor ist.

Figur 1B zeigt schematisch das Peptid 1, das an das Epitop 5 des Antigens 4 gebunden ist. Das Peptid 1 umfasst neun Aminosäuren 2, von denen die N-terminale Aminosäure 3 mit einem ^{11}C -Kohlenstoffatom radioaktiv markiert ist. Die radioaktive Markierung ist durch einen Stern (*) dargestellt.

Die spezifische Bindungsaffinität zwischen dem Antigen 4 und dem Antikörper 6 kommt auf Grund chemischer Wechselwirkungen zwischen dem Epitop 5 des Antigens 4 und dem Paratop 7 des Antikörpers 6 zustande. Diese Wechselwirkungen werden durch die Aminosäuresequenzen des Epitops 5 und des Paratops 7 bestimmt.

Die Aminosäuresequenz des ^{11}C -markierten Peptids 1 entspricht der Aminosäuresequenz des Paratops 7 des Antikörpers 6, so dass das Peptid 1 die Bindungsaffinität des Paratops 7 besitzt und spezifisch an das Epitop 5 des Antigens 4 bindet. Auf Grund dieser Bindungsspezifität kann das ^{11}C -markierte Peptid 1 zur Detektion des Antigens 4 verwendet werden. Die beim Zerfall des ^{11}C -Kohlenstoffatoms abgegebenen Positronen werden mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) nachgewiesen. Der Ort der Positronenemission entspricht dem Ort des Peptids 1, und des daran gebundenen Antigens 4.

Tumorzellen bilden häufig Substanzen, die in gesundem Gewebe nicht vorkommen und gegen die natürliche oder biotechnologische Antikörper 6 produziert werden können. Die Aminosäuresequenz der Paratope 7 dieser Antikörper 6 wird mit Hilfe von Punktmutationsanalysen festgestellt (Colby DW et al., 2004). Anschließend wird ein ^{11}C -markiertes Peptid 1, entsprechend der Aminosäuresequenz des Paratops 7 des Antikörpers 6, hergestellt. Es bindet spezifisch an das Epitop 5 des Tumorantigens 4. Um nun die Position des Tumors 18 im Körper eines Patienten zu bestimmen, wird das ^{11}C -markierte Peptid 1 dem Patienten verabreicht. Das Peptid 1 bindet an das Epitop 5 des Tumorantigens 4 und sammelt sich an den Zellen des Tumors 18. Diese Anhäufung wird bei einer Positronen-Emissions-Tomographie (PET) sichtbar, so dass die Verteilung des Tumorantigens 4 bzw. die Position des Tumors 18 bestimmt werden. Auf diese Art werden auch neu gebildete Metastasen mittels PET aufgespürt.

Figur 2 zeigt eine schematische Darstellung (stark vereinfacht nach Faller A, Schünke M, Der Körper des Menschen, 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 und Niere 16 und die Hauptadern 11, welche diese Organe verbinden. 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 dargestellt. Links der Mitte des Blutkreislauf Systems 10 ist zusätzlich ein krankhaftes Gewebe 18, zum Beispiel ein Tumor oder eine Entzündung, dargestellt, 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.

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

15 Phase III: Das zirkulierende Peptid 1 bindet spezifisch an das Epitop 5 des Antigens 4 und sammelt sich an dem krankhaften Gewebe 18, weil dieses das Antigen 4 bildet.

20 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.

25

Referenzen

- Colby DW, Garg P, Holden T, Chao G, Webster JM, Messer A, Ingram VN, Wittrup KD; Development of a human light chain variable domain (V(L)) intracellular antibody specific for the amino terminus of huntingtin via yeast surface display; J Mol Biol. 2004 Sep 17; 342(3):901-12.
- Divgi CR, Pandit-Taskar N, Jungbluth AA, Reuter VE, Gönen M, Ruan S, Pierre C, Nagel A, Pryma DA, Humm J, Lareon SM, Old LJ, Russo P; Preoperative characterisation of clear-cell renal Carcinoma using iodine-124-labelled antibody chimeric G250 (124I-cG250) and PET in patients with renal masses: a phase I trial; Lancet Oncol. 2007 Apr; 8(4):304-10.
- Faller A, Schünke M; Der Körper des Menschen; Thieme-Verlag; 2008.
- Heap CJ, Wang Y, Pinheiro TJ, Reading SA, Jennings KR, Dimmock NJ; Analysis of a 17-amino acid residue, virus-neutralizing microantibody; J Gen Virol. 2005 Jun; 86(Pt 6):1791-800.
- 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.
- 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.

Bezugszeichenliste

- 1 Peptid
- 2 Aminosäure
- 3 N-terminale Aminosäure
- 4 Antigen / Tumorantigen
- 5 Epitop
- 6 Antikörper
- 7 Paratop
- 8 leichte Polypeptidkette
- 9 schwere Polypeptidkette
- 10 Blutkreislaufsystem
- 11 (Haupt-) ädern
- 12 Lunge
- 13 Herz
- 14 Leber
- 15 Darm
- 16 Niere
- 17 Abbauprodukte
- 18 krankhaftes Gewebe / Tumor

Patentansprüche

1. Verwendung eines Peptids (1) zur Herstellung eines Agens zur Detektion eines Antigens (4), dadurch gekennzeichnet, dass das Peptid (1)
 - a) eine Aminosäuresequenz eines Paratops (7) eines Antikörpers (6) aufweist, der gegen das Antigen (4) gerichtet ist,
 - b) spezifisch an ein Epitop (5) des Antigens (4) bindet, und
 - c) ein ^{11}C -Kohlenstoffatom aufweist.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Agens ein Radiopharmakon ist.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Antigen (4) von einem Tumor (18) gebildet wird.
4. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Aminosäuresequenz die Aminosäuresequenz eines variablen Bereichs einer Polypeptidkette (8,9) des Antikörpers (6) ist.
5. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das ^{11}C -Kohlenstoffatom das Carbonylkohlenstoffatom einer Aminosäure (2), vorzugsweise der N-terminalen Aminosäure (3) des Peptids (1) ist.
6. Radiopharmakon zur Lokalisation eines Tumors (18) umfassend ein Peptid (1) mit einem ^{11}C -Kohlenstoffatom, dadurch gekennzeichnet, dass das Peptid (1) eine Aminosäuresequenz eines Paratops (7) eines Antikörpers (6) aufweist, der gegen den Tumor (18) gerichtet ist.

7. Radiopharmakon nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Aminosäuresequenz die Aminosäuresequenz eines variablen Bereichs einer Polypeptidkette (8,9) des Antikörpers (6) ist.
- 5 8. Radiopharmakon nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, dass das ^{11}C -Kohlenstoffatom das Carbonylkohlenstoffatom einer Aminosäure (2), vorzugsweise der N-terminalen Aminosäure (3) des Peptids (1) ist.
- 10 9. Radiopharmakon nach einem der Ansprüche 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass es ein Positronen-Emissions-Tomographie (PET) Biomarker ist.

1/2

FIG 1A

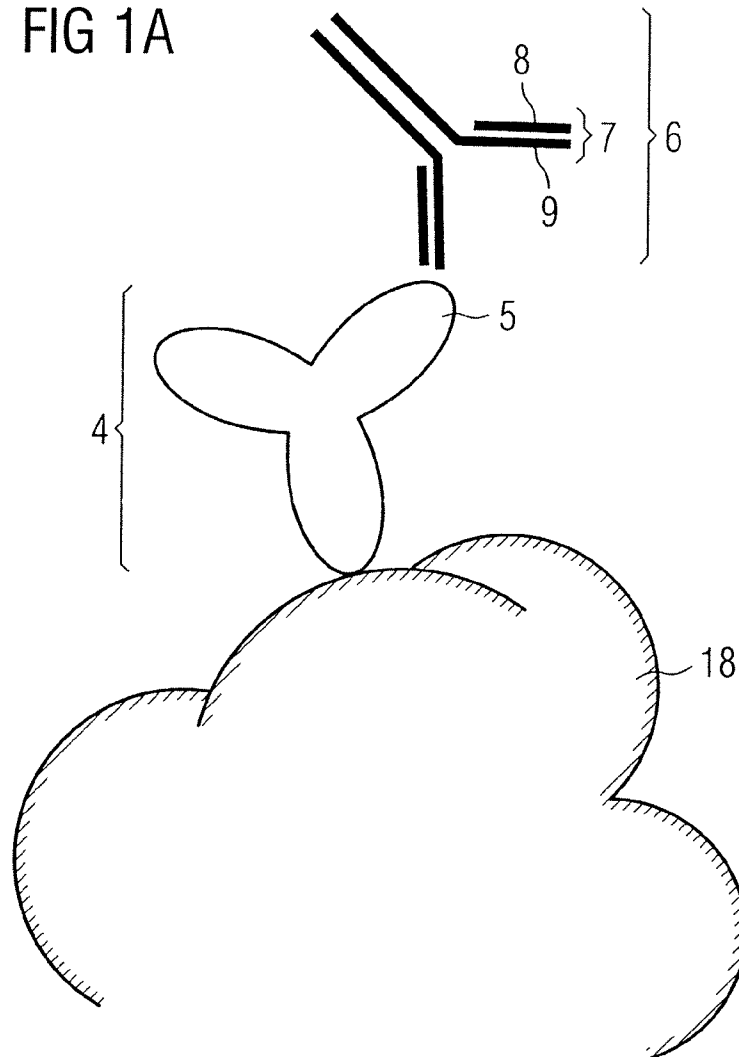


FIG 1B

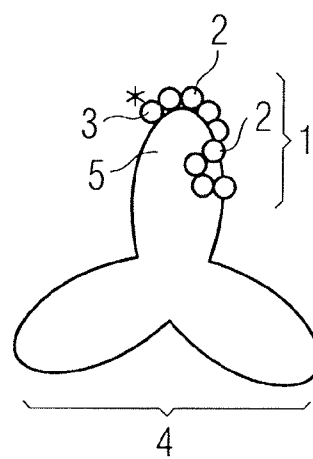
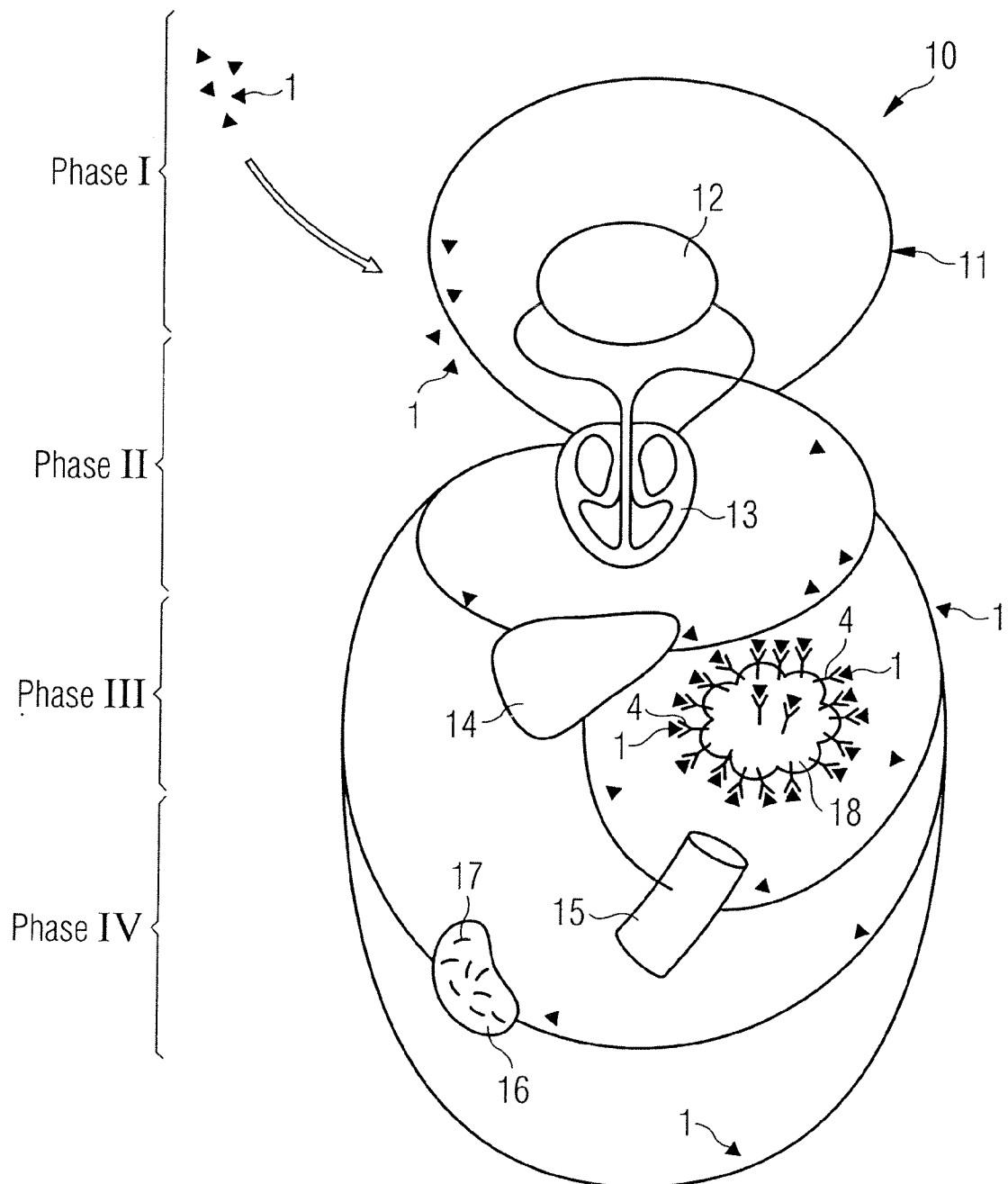


FIG 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/06Q352

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K51/08 A61K51/10 C07B59/00
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	J. V. LEYTON ET AL: "Engineered humanized di antibodies for microPET imaging of prostate stem cell antigen-expressing tumors" , PROTEIN ENGINEERING DESIGN AND SELECTION , vol . 22, no. 3, 1 January 2008 (2008-01-01) , pages 209-216, XP55012799, ISSN : 1741-0126, DOI : 10.1093/protein/gzn055 abstract page 211, column 2, paragraph 1 - Paragraph 2 figure 4 ----- - / - -	1-4,6,7, , 9



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

24 November 2011

Date of mailing of the international search report

30/11/2011

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/EP2011/06Q352

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No.
A	BERND NEUMAIER ET AL: "Short Communication : 18 F-Immuno-PET: Determination of Anti -CD66 Biodistribution in a Patient with High-Risk Leukemia" , CANCER BIOTHERAPY & RADIOPHARMACEUTICALS, vol . 23, no. 6, 1 December 2008 (2008-12-01) , pages 819-824, XP55012816, ISSN: 1084-9785, DOI : 10.1089/cbr.2008.0512 abstract figure 1 table 1 page 820, column 2, Paragraph 3 - page 821, column 1, paragraph 1	1-9
A	HENRIKSEN G ET AL: "Proof of principle for the use of HC-labelled Peptides in tumour diagnosis with 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 page 1656, column 2, paragraph 3	1-9
A	SANDELL J ET AL: "Labeling of a cholecystokinin (CCK) peptide with HC, and examination of its brain uptake in a cynomolgus monkey with PET", JOURNAL OF LABELLED COMPOUNDS AND RADIOPHARMACEUTICALS, JOHN WILEY, CHICHESTER, GB, vol . 40, 1 December 1997 (1997-12-01) , pages 771-773 , XP002663002, ISSN: 0362-4803 Schema 1 page 771, paragraph 2 - page 772, paragraph 2	1-9
A, P	wo 2011/012414 AI (SIEMENS AG [DE] ; LADE OLIVER [DE] ; KINZL MARKUS [DE] ; STECKENBORN ARNO) 3 February 2011 (2011-02-03) cited in the application page 7, line 27 - page 8, line 8 figures 1, 2	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/06Q352

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011012414 AI	03-02-2011	DE 102009035645 AI	03-02-2011
		WO 2011012414 AI	03-02-2011

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2011/06G352

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. A61K51/08 A61K51/10 CQ7B59/G0
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	J. V. LEYTON ET AL: "Engineered humanized diabodies for microPET imaging of prostate stem cell anti gen-expressing tumors" , PROTEIN ENGINEERING DESIGN AND SELECTION, Bd. 22, Nr. 3, 1. Januar 2008 (2008-01-01) , Seiten 209-216, XP55012799 , ISSN: 1741-0126, DOI : 10.1093/protein/gzn055 Zusammenfassung Seite 211, Spalte 2, Absatz 1 - Absatz 2 Abbildung 4 ----- -/--	1-4,6,7, 9



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

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

24. November 2011

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

30/11/2011

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	BERND NEUMAIER ET AL: "Short Communication : 18 F-Immuno-PET: Determination of Anti -CD66 Biodistribution in a Patient With High-Risk Leukemia" , CANCER BIOTHERAPY & RADIOPHARMACEUTICALS, Bd. 23, Nr. 6, 1. Dezember 2008 (2008-12-01) , Seiten 819-824, XP55012816, ISSN: 1084-9785, DOI : 10.1089/cbr.2008.0512 Zusammenfassung Abbildung 1 Tabelle 1 Seite 820, Spalte 2, Absatz 3 - Seite 821, Spalte 1, Absatz 1 -----	1-9
A	HENRIKSEN G ET AL: "Proof of principle for the use of HC-labelled Peptides in tumour diagnosis with PET", EUROPEAN JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE AND MOLECULAR IMAGING, SPRINGER VERLAG, HEIDELBERG, DE, Bd. 31, Nr. 12, 10. August 2004 (2004-08-10) , Seiten 1653-1657, XP002383248, ISSN: 1619-7070, DOI : 10.1007/S00259-004-1582-1 Zusammenfassung Abbildungen 1-3 Seite 1656, Spalte 2, Absatz 3 -----	1-9
A	SANDELL J ET AL: "Labeling of a cholecystokinin (CCK) peptide with HC, and examination of its brain uptake in a cynomolgus monkey with PET" , JOURNAL OF LABELLED COMPOUNDS AND RADIOPHARMACEUTICALS, JOHN WILEY, CHICHESTER, GB, Bd. 40, 1. Dezember 1997 (1997-12-01) , Seiten 771-773, XP002663002, ISSN: 0362-4803 Schema 1 Seite 771, Absatz 2 - Seite 772, Absatz 2 -----	1-9
A, P	wo 2011/012414 AI (SIEMENS AG [DE] ; LADE OLIVER [DE] ; KINZL MARKUS [DE] ; STECKENBORN ARNO) 3. Februar 2011 (2011-02-03) in der Anmeldung erwähnt Seite 7, Zeile 27 - Seite 8, Zeile 8 Abbildungen 1, 2 -----	1-9

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

PCT/EP2011/06G352

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
W O 2011012414 A I	03-02-2011	D E 102009035645 A I	03-02-2011
		W O 2011012414 A I	03-02-2011
