

(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 2012/000781 A2**

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

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP201 1/059845

(22) Internationales Anmeldedatum:  
14. Juni 2011 (14.06.2011)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
10 2010 026 060.6 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): KOLB, Hartmuth C. [DE/US]; 6413 Pacific Avenue, Playa Del Rey, CA 90293 (US). KRÜGER, Ursus [DE/DE]; Kramplitzer Weg 11, 14089 Berlin (DE). LADE, Oliver [DE/DE]; Hohenheimer Straße 9, 13465 Berlin (DE). STECKENBORN, Arno [DE/DE]; Stadtrandstr. 467B, 13589 Berlin (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.

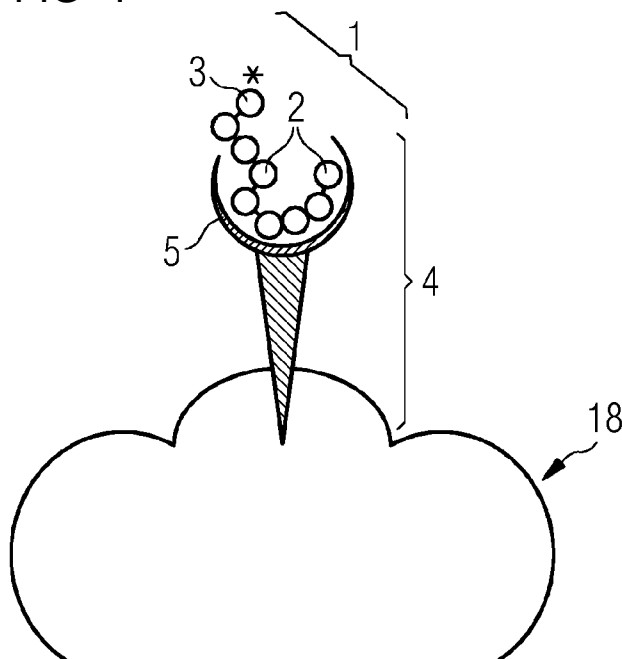
(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, 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).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: <sup>11</sup>C-LABELLED PEPTIDE FOR DETECTING A TUMOUR WHICH EXPRESSES A SOMATOSTATIN RECEPTOR

(54) Bezeichnung : <sup>11</sup>C-MARKIERTES PEPTID ZUR DETEKTION EINES TUMORS, DER EINEN SOMATOSTATINREZEPTOR EXPRIMIERT

FIG 1



(57) Abstract: 200922936 foreign-countries Version 18 abstract <sup>11</sup>C-labelled peptide for detecting a tumour which expresses a somatostatin receptor. The use of a peptide (1) for the preparation of an agent for detecting a tumour (18) which expresses a somatostatin receptor (4) is described. The peptide (1) binds to the somatostatin receptor (4) and has an <sup>11</sup>C carbon atom. There is furthermore described a radiopharmaceutical for localizing a tumour (18) which expresses a somatostatin receptor (4). The radiopharmaceutical comprises a peptide (1) which binds to the somatostatin receptor (4) and which includes an <sup>11</sup>C carbon atom. Figure 1

(57) Zusammenfassung: 200922936 Auslandsfassung 18 Zusammenfassung <sup>11</sup>C-markiertes Peptid zur Detektion eines Tumors, der einen Somatostatinrezeptor exprimiert 5 Es wird die Verwendung eines Peptids (1) zur Herstellung eines Agens zur Detektion eines Tumors (18), der einen Somatostatinrezeptor (4) exprimiert, beschrieben. Das Peptid (1) bindet an den Somatostatinrezeptor (4) und weist ein <sup>11</sup>C-Kohlenstoffatom auf. Ferner wird ein Radiopharmakon zur Lokalisation eines Tumors (18), der einen Somatostatinrezeptor (4) exprimiert, beschrieben. Dieses umfasst ein Peptid (1), das an den Somatostatinrezeptor (4) bindet und ein <sup>11</sup>C-Kohlenstoffatom aufweist. 15 Figur 1

WO 2012/000781 A2

**Veröffentlicht:**

- *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe g)*

## Beschreibung

$^{11}\text{C}$ -markiertes Peptid zur Detektion eines Tumors, der einen Somatostatinrezeptor exprimiert

5

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

In der modernen Krebsdiagnostik werden sowohl biochemische Analysen von Blut und anderen Körperflüssigkeiten, als auch bildgebende Verfahren zum Nachweis von Tumoren eingesetzt. Traditionell werden Röntgen, Ultraschall und Kernspintomographie verwendet, um ektopische Zellansammlungen zu lokalisieren. Neuere Verfahren nutzen dazu die erhöhte Stoffwechsellaktivität 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 an Hand von Tumorspezifischen 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 Tumorzellen aber auch Moleküle, die an ihrer Zelloberfläche verankert bleiben. Dabei handelt es sich vor allem um Zellrezeptoren, wie beispielsweise Rezeptoren des Epidermalen Wachstumsfaktors, des Insulinähnlichen Wachstumsfaktors oder des Wachstumshormons. An Hand diese Oberflächenmoleküle ist ein bio-

chemischer Nachweis von Tumorzellen *in vivo* möglich, indem sie mit bildgebenden Verfahren sichtbar gemacht werden.

Somatostatinrezeptoren werden von einer großen Anzahl verschiedener Krebsarten exprimiert. Somatostatin ist ein endogen gebildetes Peptid, das je nach Umgebung unterschiedliche Funktionen erfüllt. Unter anderem reguliert es die Freisetzung von Adrenocorticotropin, Insulin und Glutagon. Medizinisch wird es beispielsweise als Antihämorrhagikum verwendet.

10 Neben Somatostatin binden auch andere Moleküle, sogenannte Liganden, an Somatostatinrezeptoren. Um Somatostatinrezeptoren *in vivo* nachzuweisen, wurden geeignete Liganden radioaktiv markiert, so dass sie mittels Szintigraphie im Körper des Patienten detektiert werden konnten. Dazu wurden sie über

15 große Chelatormoleküle, beispielsweise Ethylendiamintetraacetat (EDTA), mit Radionukliden versehen. Die Herstellung solcher radioaktiv-markierter Moleküle ist jedoch sehr aufwendig, da die drei Komponenten, Ligand, Chelator und Radionuklid, erst individuell bereitgestellt und anschließend verbunden werden müssen. Darüber hinaus verursachen herkömmliche

20 radioaktiv-markierte Somatostatinrezeptor-Liganden durch ihre körperfremden radioaktiven Elemente und chemischen Chelatormoleküle bei vielen Patienten Nebenwirkungen, wie Unwohlsein oder Allergien.

25

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein kostengünstiges und für den Patienten gut verträgliches Agens zur Detektion eines Tumors, der einen Somatostatinrezeptor exprimiert, bereitzustellen. Diese Aufgabe wird durch die Verwendung eines Peptids zur Herstellung eines Agens zur Detektion

30 eines Tumors, der einen Somatostatinrezeptor exprimiert, gelöst. Indem ein Peptid, das an den Somatostatinrezeptor bindet und ein <sup>11</sup>C-Kohlenstoffatom aufweist, verwendet wird, kann das Agens kostengünstig hergestellt und in dem Organis-

mus, in dem der Tumor nachgewiesen wird, gut verstoffwechselt werden .

Der Begriff "Peptid" bezeichnet eine organische Verbindung  
5 aus mindestens zwei, über eine Peptidbindung verknüpften,  
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  
10 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 Somatostatinrezeptor bindet. Soma-  
tostatinrezeptor bindende Moleküle, wie beispielsweise Soma-  
tostatin, Somatostatin-Analoga und -Antagonisten, sind aus  
15 der Literatur bekannt (Reubi JC, Maecke HR, 2008; Wadas TJ et  
al., 2008). Einige Somatostatinrezeptor-Liganden werden auch  
zur symptomatischen Behandlung gastrointestinaler Tumore, Ul-  
cusblutungen oder erosiver Gastritis verwendet. Durch ihre  
spezifische Bindung an den Somatostatinrezeptor können diese  
20 Peptide zum Nachweis von Tumoren eingesetzt werden, die einen  
Somatostatinrezeptor bilden. Dadurch, dass das Peptid selbst  
aus Aminosäuren, das heißt aus körpereigenen bzw. körperähn-  
lichen Molekülen aufgebaut ist, ist es für den Patienten sehr  
gut verträglich. Es ist nicht toxisch und kann natürlich  
25 verstoffwechselt , abgebaut und ausgeschieden werden.

Der Begriff "Tumor" bezeichnet eine örtliche Zunahme des Vo-  
lumens eines Gewebes, etwa durch eine entzündliche Anschwel-  
lung oder eine spontane, ungehemmte Neubildung von Zellen.  
30 Tumorzellen exprimieren häufig bestimmte Rezeptormoleküle,  
die auf der Zelloberfläche sitzen und von spezifischen Ligan-  
den gebunden werden. Zu diesen Rezeptoren gehören auch Soma-  
tostatinrezeptoren, die unter anderem in neuroendokrinen Tu-  
morzellen stark exprimiert werden. Somatostatinrezeptoren

sind G-Protein gekoppelte Transmembranrezeptoren, die unter anderem auf Zellen der Langerhanschen Inseln, der Schilddrüse und der Niere gefunden wurden, wo sie beispielsweise die Filtrationsrate und die Blutströmung beeinflussen. Insgesamt sind bisher fünf verschiedene humane Somatostatinrezeptoren bekannt. Dadurch, dass Somatostatinrezeptoren in gesundem Gewebe nur in geringen Mengen, in einigen Tumoren aber vergleichsweise stark exprimiert werden, sind sie zum Nachweis dieser Tumore besonders geeignet. Das erfindungsgemäß verwendete Peptid bindet spezifisch an den Somatostatinrezeptor und sammelt sich daher an einem Tumor, der den Rezeptor trägt. Das ermöglicht eine zuverlässige Lokalisation des Tumors.

Die Detektion des Peptids und des daran gebundenen Somatostatinrezeptors erfolgt über ein integriertes  $^{11}\text{C}$ -Kohlenstoffatom. Beim Zerfall des  $^{11}\text{C}$ -Kohlenstoffisotops werden Positronen, die auch als  $\beta^+$ -Strahlung bezeichnet werden, gebildet. Stoßen die Positronen auf ein Elektron bilden sie zwei Photonen, die sich in einem Winkel von  $180^\circ$ , also genau in entgegengesetzter Richtung, von einander entfernen. Die Photonen können detektiert und daraus die Position der Positronenemission, bzw. des  $^{11}\text{C}$ -Kohlenstoffatoms, berechnet werden. Die Integration eines  $^{11}\text{C}$ -Kohlenstoffatoms in das erfindungsgemäß verwendete Peptid, ermöglicht es, die Verwendung chemischer, körperfremder Stoffe zu vermeiden. Durch den direkten Einbau des  $^{11}\text{C}$ -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  $^{18}\text{F}$  Fluor,  $^{133}\text{Xe}$  Xenon, oder  $^{68}\text{Ga}$  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 Somatostatinrezeptors 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  $^{11}\text{C}$  markierten Peptids liegt in dem günstigen Signal/Hintergrund Verhältnis während der Detektion. Das Peptid bindet spezifisch an den Somatostatinrezeptor und bildet mit diesem einen stabilen Komplex, der in das Zytoplasma transportiert werden kann. 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 Somatostatinrezeptors, 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 alpha-C-Kohlenstoffatom ein chirales Zentrum und können daher als Konfigurationisomere, nämlich als D- oder L-Aminosäure, vorliegen. Körper-eigene 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 (Neundorf 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 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 Somatostatinrezeptor zu verändern.

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  $^{133}\text{Xenon}$ , "Technetium,  $^{68}\text{Gallium}$ , und  $^{18}\text{Fluor}$ , 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 der Tumor erhöhte Mengen des Somatostatinrezeptors. Im Vergleich zu gesundem Gewebe tragen die Zellen verschiedener Tumore besonders hohe Mengen an Somatostatinrezeptoren auf ihrer Oberfläche. Zu diesen zählen zum Beispiel Lungen-, Brust-, und Schilddrüsenkrebs, Meningeome, Astrozytome und Lymphome, sowie vor allem neuroendokrine und primitive neuroectodermale Tumore.

Gemäß einer vorteilhaften Weiterbildung der Erfindung ist das  $^{11}\text{C}$ -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  $^{11}\text{C}$ -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  $^{11}\text{C}$ -Kohlenstoffatom das Carbonylkohlenstoffatom der N-terminalen Aminosäure des Peptids. Diese Ausführungsform ist besonders bevorzugt, weil das Peptid direkt nach dem Anbringen der  $^{11}\text{C}$ -markierten Aminosäure verwendet werden kann.

<sup>11</sup>C-Kohlenstoff hat eine Halbwertszeit von nur ca. 20 Minuten, so dass die Strahlungs-dosis desto höher gewählt werden muss, je mehr Zeit zwischen der Synthese des Peptids und seiner Verwendung liegt. Wird die <sup>11</sup>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 <sup>11</sup>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 <sup>11</sup>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.

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

Das erfindungsgemäße Radiopharmakon bietet daher ein wirtschaftlich und medizinisch vorteilhaftes Agens, um die Position eines Tumors, der einen Somatostatinrezeptor 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 Somatostatinrezeptoren. Dadurch sammeln sie sich an den Zellen des Tumors wo sie durch das radioaktive Signal des <sup>11</sup>C-Kohlenstoff-

atoms nachgewiesen werden. Auf diese Weise wird die Position des Tumors im Körper des Patienten bestimmt.

In einer bevorzugten Ausführungsform exprimiert der Tumor, im Vergleich zu gesundem Gewebe, erhöhte Mengen des Somatostatinrezeptors, wie es für verschiedene Tumorarten beobachtet wurde.

Gemäß einer vorteilhaften Ausführungsform ist das  $^{11}\text{C}$ -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 Zerfallsergebnisse in ihrer räumlichen Verteilung im Körperinneren dargestellt werden. Im Gegensatz zu den bisher üblichen Szintigraphieverfahren ist durch die ringförmige Anordnung der PET-Detektoren eine exaktere räumliche Lokalisation der Positronenemission und damit eine wesentlich genauere und detailliertere Abbildung des 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, der einen Somatostatinrezeptor exprimiert, 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 bindet das Peptid

an den Somatostatinrezeptor und weist ein  $^{11}\text{C}$ -Kohlenstoffatom auf.

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

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

Figur 1 zeigt schematisch die Bindung zwischen einem Peptid 1 und einem Somatostatinrezeptor 4.

Das Peptid 1 umfasst neun Aminosäuren 2, von denen die N-terminale Aminosäure 3 mit einem  $^{11}\text{C}$ -Kohlenstoffatom radioaktiv markiert ist. Die radioaktive Markierung ist durch einen Stern (\*) dargestellt. Ein Teil des Peptids 1 ist an die schematisch dargestellte Bindungsstelle 5 des Somatostatinrezeptors 4 gebunden, der sich auf der Oberfläche eines Tumors 18 befindet.

Das  $^{11}\text{C}$ -markierte Peptid 1 bindet spezifisch an die Bindungsstelle 5 des Somatostatinrezeptors 4, nicht aber an andere Moleküle. Das Peptid 1 kann daher zur Detektion des Somatostatinrezeptors 4 verwendet werden. Die beim Zerfall des  $^{11}\text{C}$ -Kohlenstoffatoms abgegebenen Positronen werden mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) nachgewiesen. Der Ort

der Positronenemission entspricht dem Ort des Peptids 1 und des daran gebundenen Somatostatinrezeptors 4. Das Peptid 1 kann daher zur Bestimmung der Position eines Tumors 18 verwendet werden, der den Somatostatinrezeptor 4 bildet.

5

Zur Lokalisation eines Tumors 18 im Rahmen einer Krebsdiagnose wird einem Patienten ein Radiopharmakon verabreicht, welches das  $^{11}\text{C}$ -markierte Peptid 1 enthält. Das Peptid 1 bindet spezifisch an den Somatostatinrezeptor 4 und sammelt sich so an dem Tumor 18, dessen Zellen den Somatostatinrezeptor 4 bilden. Diese Anhäufung wird durch PET abgebildet und die Verteilung des Somatostatinrezeptors 4 bzw. die Lokalisation des Tumors 18 im Körper des Patienten bestimmt. Auf diese Art lassen sich auch neu gebildete Metastasen, die den Somatostatinrezeptor tragen, mittels PET identifizieren. Außerdem kann die Medikation eines Tumorthapeutikums, zum Beispiel Wirkstoffmenge und Verabreichungsplan, entsprechend der Position, Größe und Verteilung des Tumors 18 angepasst werden.

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

Das Peptid der SEQ ID Nr.: 1 umfasst acht Aminosäuren 2 der folgenden Sequenz: D-Phenylalanin - Cystein - Phenylalanin -  
25 D-Tryptophan - Lysin - Threonin - Cystein - Threonin.

Das N-terminale Phenylalanin ist mittels Strukturformel dargestellt, die folgenden Aminosäuren 2 durch ihren jeweiligen Drei-Buchstaben Code. Aminosäuren in D-Konfiguration sind  
30 durch ein (D) angezeigt. Die Sequenz des Peptids ist auch in SEQ ID Nr.: 1 angegeben. Das Carbonylkohlenstoffatom des N-terminalen Phenylalanins ist ein  $^{11}\text{C}$ -Kohlenstoffatom, dargestellt durch die Ziffer 11 oberhalb des Carbonylkohlenstoffatoms.

Das Peptid 1 wird mit herkömmlichen Proteinsyntheseverfahren hergestellt und die  $^{11}\text{C}$ -markierte N-terminale Aminosäure 3 im letzten Schritt hinzu gefügt, weil die Halbwertszeit des  $^{11}\text{C}$ -Kohlenstoff isotops bei nur ca. 20 Minuten liegt. Dadurch dass  
5 Kohlenstoff isotops bei nur ca. 20 Minuten liegt. Dadurch dass die Peptidsynthese mit der  $^{11}\text{C}$ -markierten Aminosäure abgeschlossen wird, kann das Peptid 1 nach der radioaktiven Markierung sofort verwendet werden. Je weniger Zeit zwischen der Markierung und der Verabreichung des Peptids 1 an den Patienten  
10 ten liegt, desto geringer kann die Gesamtstrahlendosis gewählt werden, welcher der Patient ausgesetzt wird.

Die SEQ ID Nr.: 1 entspricht dem Somatostatin-Analagon Octreotid. Octreotid bindet an Somatostatinrezeptoren 4 und simuliert so die Funktion von Somatostatin, unter anderem die  
15 Hemmung der Freisetzung von Wachstumshormonen und Peptidhormonen im Gastrointestinaltrakt . Im Gegensatz zu Somatostatin beträgt die Halbwertszeit von Octreotid ca. 1,5 Stunden. Dies beruht auf dem Austausch der L-Aminosäuren an Position 1 und  
20 4 des Peptids 1 gegen D-Aminosäuren. Ein Austausch dieser Aminosäuren beeinträchtigt nicht die Bindungsspezifität des Peptids 1. Die Verstoffwechslung von D-Aminosäuren ist jedoch langsamer, weil die körpereigenen Proteasen stereospezifisch arbeiten und überwiegend Aminosäuren 2 in L-Konfiguration  
25 ration abbauen. Octreotid wird, wie auch andere Somatostatin-Analoga zur symptomatischen Behandlung bei endokrin aktiven gastrointestinalen Tumoren verwendet, da diese Tumore vermehrt Somatostatinrezeptoren 4 bilden.

30 Octreotid bindet spezifisch an den Somatostatinrezeptor 4, vorwiegend an den Somatostatinrezeptor II, der in große Mengen von einigen Tumorzellen gebildet werden. Daher wird ein markiertes Octreotid dazu verwendet, solche Tumorzellen zu lokalisieren. Eine Markierung mittels  $^{11}\text{C}$ -Kohlenstoff ist da-

bei besonders geeignet, weil sie die physiologische Struktur des Peptids 1 nicht beeinflusst und weder die Verteilung im Gewebe noch die Verträglichkeit des Octreotids beeinträchtigt.

5

Figur 3 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.

10

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 Blutkreislaufsystems 10 ist zusätzlich ein Tumor 18 dargestellt, an den vermehrt Somatostatinrezeptoren 4 und daran Peptide 1 angelagert sind.

20

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

25 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.

30

Phase III: Das zirkulierende Peptid 1 bindet spezifisch an die Bindungsstelle 5 des Somatostatinrezeptors 4 und sammelt

sich an dem Tumor 18, weil dieser den Somatostatinrezeptor 4 produziert .

Phase IV: Nicht gebundenes Peptid 1 wird schnell verstoff-  
5 wechselt 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  
10 der Aminosäuren 2, 3 sammeln sich vorwiegend in der Niere 16 von wo aus sie über die Blase und den Harnleiter ausgeschieden werden.

## Referenzen :

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

5

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

10 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 .

15 Reubi JC, Maecke HR; Peptide-based probes for cancer imaging; J Nucl Med, 2008 Nov; 49 (11) :1735-8 .

Wadas TJ, Eiblmaier M, Zheleznyak A, Sherman CD, Ferdani R, Liang K, Achilefu S, Anderson CJ; Preparation and biological evaluation of <sup>64</sup>Cu-CB-TE2A-sst2-ANT, a somatostatin antagonist for PET imaging of somatostatin receptor-positive tumors; J Nucl Med. 2008 Nov; 49 (11) :1819-27 .

20

## Patentansprüche

1. Verwendung eines Peptids (1) zur Herstellung eines Agens zur Detektion eines Tumors (18), der einen Somatostatinrezeptor (4) exprimiert,  
5 dadurch gekennzeichnet ,  
dass das Peptid (1) an den Somatostatinrezeptor (4) bindet und ein  $^{11}\text{C}$ -Kohlenstoffatom aufweist, wobei das  $^{11}\text{C}$ -Kohlenstoffatom das Carbonylkohlenstoffatom einer Aminosäure (2), vorzugsweise der N-terminalen Aminosäure (3)  
10 des Peptids (1) ist.
2. Verwendung nach Anspruch 1,  
dadurch gekennzeichnet ,  
15 dass das Peptid (1) mindestens eine D-Aminosäure (2) aufweist .
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2 ,  
dadurch gekennzeichnet ,  
20 dass das Agens ein Radiopharmakon ist.
4. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet ,  
dass der Tumor (18), im Vergleich zu gesundem Gewebe,  
25 erhöhte Mengen des Somatostatinrezeptors (4) exprimiert.
5. Radiopharmakon zur Lokalisation eines Tumors (18), der einen Somatostatinrezeptor (4) exprimiert, umfassend ein Peptid (1),  
30 dadurch gekennzeichnet ,  
dass das Peptid (1) an den Somatostatinrezeptor (4) bindet und ein  $^{11}\text{C}$ -Kohlenstoffatom aufweist wobei das  $^{11}\text{C}$ -Kohlenstoffatom das Carbonylkohlenstoffatom einer Amino-

säure (2), vorzugsweise der N-terminalen Aminosäure (3) des Peptids (1) ist.

6. Radiopharmakon nach Anspruch 5,  
5 dadurch gekennzeichnet,  
dass der Tumor (18), im Vergleich zu gesundem Gewebe, erhöhte Mengen des Somatostatinrezeptors (4) exprimiert .
7. Radiopharmakon nach einem der Ansprüche 5 bis 6,  
10 dadurch gekennzeichnet,  
dass es ein Positronen-Emissions-Tomographie (PET) Bio-marker ist.

FIG 1

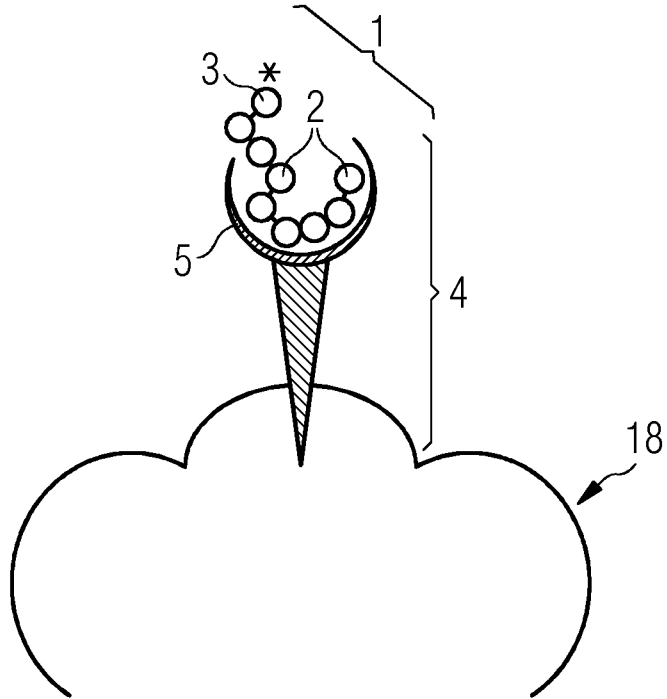


FIG 2

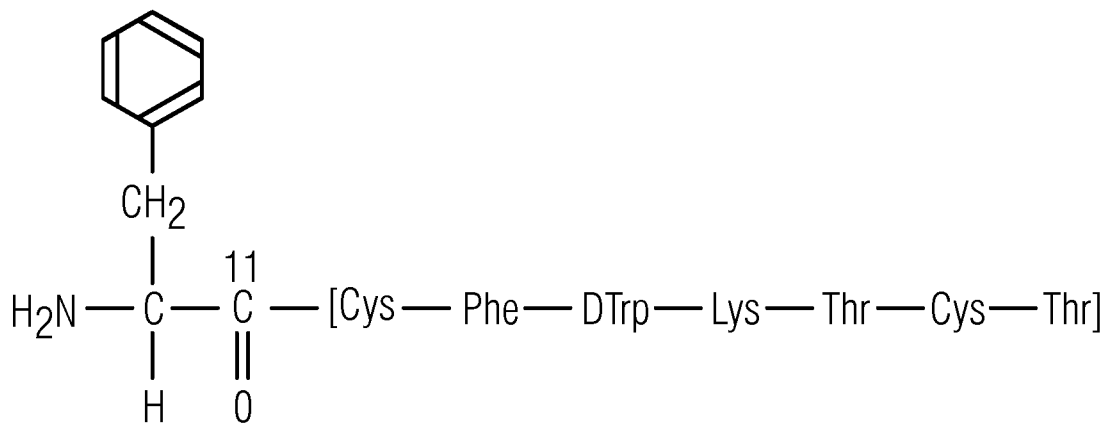


FIG 3

