

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 842 998**

51 Int. Cl.:

**A61K 51/08** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.08.2012 E 19164889 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.10.2020 EP 3536346**

54 Título: **Trazador TEP para imágenes de tumores neuroendocrinos**

30 Prioridad:

**31.08.2011 DK PA201100654**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**15.07.2021**

73 Titular/es:

**SOMSCAN APS (100.0%)  
Marielystvej 11  
2000 Frederiksberg, DK**

72 Inventor/es:

**KJAER, ANDREAS;  
KNIGGE, ULRICH;  
HØJGAARD, LISELOTTE y  
RASMUSSEN, PALLE**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

**ES 2 842 998 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Trazador TEP para imágenes de tumores neuroendocrinos

**5 CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere al compuesto basado en péptidos radiomarcados  $^{64}\text{Cu}$ -DOTA-TATE para la formación de imágenes de un tumor neuroendocrino en un paciente humano usando una tomografía por emisión de positrones (TEP). El compuesto puede así ser utilizado para el diagnóstico de enfermedades malignas.

10

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

Las técnicas de imagen conocidas con gran importancia en el diagnóstico médico son la tomografía por emisión de positrones (TEP), la tomografía computarizada (TC), las imágenes por resonancia magnética (IRM), la tomografía computarizada de fotón único (TCEFU) y los ultrasonidos (US). Aunque las tecnologías de imagen actuales están bien desarrolladas, dependen principalmente de cambios no específicos, macroscópicos, físicos, fisiológicos o metabólicos que diferencian el tejido patológico del normal.

15

La detección de imágenes moleculares (IM) tiene el potencial de alcanzar una nueva dimensión en el diagnóstico médico. El término "detección" está relacionado con la unión selectiva y altamente específica de un ligando natural o sintético (aglutinante) a una molécula de interés (diana molecular) *in vitro* o *in vivo*.

20

IM es una disciplina de investigación biomédica que está apareciendo rápidamente y puede definirse como la representación visual, caracterización y cuantificación de procedimientos biológicos a nivel celular y subcelular dentro de organismos vivos intactos. Es un novedoso campo multidisciplinario, en el que las imágenes producidas reflejan las vías celulares y moleculares y el mecanismo *in vivo* de la enfermedad presente en el contexto de entornos fisiológicamente auténticos en lugar de identificar los eventos moleculares responsables de la enfermedad.

25

Hoy en día se conocen varios agentes que mejoran el contraste y sus formas inespecíficas o no dirigidas ya se encuentran en el hábito clínico. Algunos ejemplos enumerados a continuación se presentan en la bibliografía.

30

Por ejemplo, los complejos de Gd podrían usarse como agentes de contraste para IRM según "Contrast Agents I" de W. Krause (Springer Verlag 2002, página uno y páginas siguientes). Además, las partículas superparamagnéticas son otro ejemplo de unidades que mejoran el contraste, que también podrían usarse como agentes de contraste para IRM (Textbook of Contrast Media, Superparamagnetic Oxides, Dawson, Cosgrove y Grainger Isis Medical Media Ltd, 1999, página 373 y páginas siguientes). Como se describe en Contrast Agent II de W. Krause (Springer Verlag 2002, página 73 y páginas siguientes), las microburbujas llenas de gas podrían usarse de manera similar a los agentes de contraste para ultrasonido. Además, "Contrast Agents II" de W. Krause (Springer Verlag, 2002, página 151 y páginas siguientes) informa sobre el uso de liposomas o ácidos grasos yodados como agentes de contraste para las imágenes de rayos X.

40

Los agentes que mejoran el contraste que pueden usarse en imágenes funcionales se desarrollan principalmente para TEP y TCEFU.

La aplicación de péptidos bioactivos radiomarcados para el diagnóstico por imagen está ganando importancia en la medicina nuclear. Las moléculas biológicamente activas que interactúan selectivamente con tipos celulares específicos son útiles para el suministro de radioactividad a los tejidos diana. Por ejemplo, los péptidos radiomarcados tienen un potencial significativo para el suministro de radionúclidos a tumores, infartos y tejidos infectados para el diagnóstico por imágenes y la radioterapia.

45

El DOTA (1,4,7,10-tetrakis (carboximetil) -1,4,7,10 tetraazaciclo dodecano) y sus derivados constituyen una clase importante de quelantes para aplicaciones biomédicas, ya que se adaptan de forma muy estable a una diversidad de iones de metales di y trivalentes. Un área emergente es el uso de péptidos bioactivos conjugados con quelantes para el etiquetado con radiometales en diferentes campos de diagnóstico y oncología nuclear terapéutica.

50

En los últimos años, se han publicado varios informes sobre radioterapia dirigida con análogos de somatostatina radiomarcados.

El documento US2007/0025910A1 describe análogos de somatostatina radiomarcados basados principalmente en el ligando DOTA-TOC. El radionucleótido puede ser  $^{64}\text{Cu}$  cobre y el análogo de la somatostatina puede ser octreótido, lanreótido, depreótido, vapreótido o derivados de los mismos. Los compuestos del documento US2007/0025910A1 son útiles en la terapia con radionucleótidos de los tumores. El documento US2007/0025910A1 no describe el  $^{64}\text{Cu}$

60

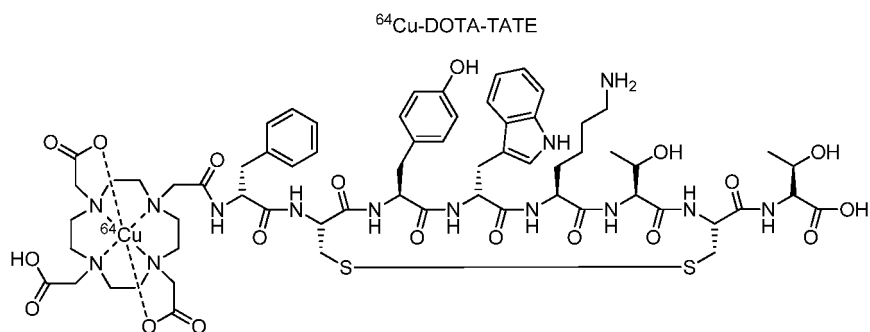
Cu-DOTA-TATE.

Hirofumi Hanaoka y sus colaboradores describen el uso de un DOTA-TOC marcado con (<sup>64</sup>) cobre para la formación de imágenes de tumores que expresan el receptor de somatostatina en un artículo científico publicado en 2009 (Ann Nucl Med, 2009, 23:559-567). El artículo no describe (<sup>64</sup>) Cu-DOTA-TATE.

DOTA-TATE y DOTA-TOC difieren claramente en la afinidad por los 5 receptores de somatostatina conocidos (SST1-SST2). En consecuencia, el DOTA-TATE tiene una afinidad 10 veces mayor por el receptor SST2, el receptor expresado en el grado más alto en los tumores neuroendocrinos. También la afinidad relativa para los otros subtipos de receptores es diferente. Además, dado que <sup>177</sup>Lu-DOTATATE se usa para la terapia con radionúclidos, solo <sup>64</sup>Cu-DOTATATE y no <sup>64</sup>Cu-DOTATOC se pueden usar para predecir el efecto de dicho tratamiento mediante una exploración TEP previa. Rajaventhana Srirajakanthan y colaboradores describen el uso de (<sup>68</sup>) Ga-DOTA-TATE para la formación de imágenes de tumores neuroendocrinos en pacientes humanos en un artículo científico publicado en 2010 (J Nucl Med 2010; 51:875-882). El artículo no describe el (<sup>64</sup>) Cu-DOTA-TATE. Existe la necesidad de otros compuestos basados en péptidos que tengan utilidad para técnicas de diagnóstico por imagen, tales como TEP.

### RESUMEN DE LA INVENCION

La invención se define mediante las reivindicaciones. Cualquier asunto en cuestión que caiga fuera del alcance de las reivindicaciones solo se proporciona para fines informativos. La presente invención se basa en el uso del compuesto <sup>64</sup>Cu-DOTA-TATE que tiene la fórmula:



como un trazador TEP para una mejor formación de imágenes de tumores neuroendocrinos.

Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que este compuesto o ligando funciona mejor (resolución/calidad de imagen más alta) que análogos similares para imágenes de TEP específicas de tumores que expresan somatostatina (tumores neuroendocrinos). Especialmente, los inventores han descubierto que el compuesto es particularmente útil para el uso diagnóstico, cuando el compuesto se administra con una dosis diana en el intervalo de 150 a 350 MBq, tal como 150 a 250 MBq. El compuesto es muy útil para el diagnóstico *in vivo* o la formación de imágenes, por ejemplo, mediante TEP, de un tumor neuroendocrino, cuando el compuesto se administra con una dosis diana en el intervalo de 191 a 210 MBq. Esta dosis diana no se puede determinar sin realizar varios ensayos clínicos en seres humanos; los modelos animales no son adecuados para encontrar esta dosis diana.

La invención se refiere al uso de una composición que comprende <sup>64</sup>Cu-DOTA-TATE o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un trazador TEP en un procedimiento de formación de imágenes radiográficas de un tumor neuroendocrino en un paciente humano.

La descripción también proporciona el uso del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de una composición para su uso en un procedimiento de formación de imágenes radiográficas, donde las células o los tejidos se ponen en contacto con el compuesto; y se realiza una imagen radiográfica. Preferentemente, el compuesto se detecta mediante una cámara gamma, tomografía por emisión de positrones (TEP) o tomografía por emisión de fotones individuales (TCEF), donde el compuesto se administra con una dosis diana en el intervalo de 150 a 350 MBq, tal como 150 a 250 MBq, preferible en el intervalo de 191 a 210 MBq.

La presente descripción también proporciona el uso del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de una composición para la detección de un tumor, tejido tumoral, cáncer o metástasis en un individuo, donde el compuesto se administra con una dosis diana en el intervalo de 150 a 350 MBq, tal como 150 a 250 MBq. Preferentemente, el compuesto de la presente descripción se usa para la fabricación de un producto

radiofármaco para su uso en un procedimiento de formación de imágenes *in vivo*, donde el compuesto se administra con una dosis diana en el intervalo de 191 a 210 MBq.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona un procedimiento para la formación de imágenes de la sobreexpresión de somatostatina en tumores u otros tejidos que comprende la administración de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto, donde el compuesto es capaz de ser capturado en una imagen mediante TEP, que detecta la sobreexpresión de somatostatina en tumores mediante la realización de TEP, donde el compuesto se administra con una dosis diana en el intervalo de 150 a 350 MBq, tal como de 150 a 250 MBq, preferentemente en el intervalo de 191 a 210 MBq.

10

En incluso otro aspecto, la presente descripción proporciona un procedimiento para generar una imagen de un cuerpo humano que comprende administrar un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a dicho cuerpo y generar una imagen de al menos una parte de dicho cuerpo, a la que se ha distribuido dicho compuesto usando TEP, donde el compuesto se administra con una dosis diana en el intervalo de 150 a 350 MBq, tal como de 150 a 250 MBq, preferentemente en el intervalo de 191 a 210 MBq.

15

También se proporciona un procedimiento para monitorizar el efecto del tratamiento de un cuerpo humano con un fármaco para combatir una condición asociada con el cáncer, preferentemente un tumor neuroendocrino, comprendiendo dicho procedimiento administrar a dicho cuerpo un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y detectar la absorción de dicho compuesto por parte de los receptores celulares, donde el compuesto se administra con una dosis diana en el intervalo de 150 y 350 MBq, tal como de 150 a 250 MBq, preferentemente en el intervalo de 191 a 210 MBq.

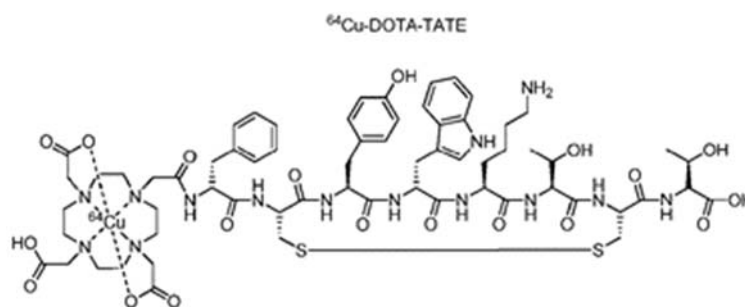
20

Adicionalmente, se proporciona un procedimiento de radioterapia para el tratamiento de tumores sólidos que comprende: administrar a un mamífero que aloja un tumor sólido, preferentemente un tumor neuroendocrino, que necesita dicho tratamiento, una dosis efectiva de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

Por último, se proporciona un procedimiento para fabricar un compuesto de la Fórmula I

30



Fórmula I

comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

- 35
- mezclar DOTA-TATE bajo la presencia de un sequestrante, tal como +ácido genticónico, con una sal de <sup>64</sup>Cu soluble en agua en una solución acuosa acídica;
  - dejar reposar la solución durante al menos 2 min;
  - pasar la solución a través de un filtro estéril; y
  - recuperar el material filtrado.

40

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 muestra las exploraciones TEP de un paciente con actividad intestinal intensa (abdomen inferior izquierdo).

45

La figura 2 muestra exploraciones TEP del paciente con metástasis.

La figura 3 muestra una lesión pancreática en una TEP-TC con <sup>64</sup>Cu-DOTA-TATE y en un corte de TC en la fase arterial tardía con contraste equivalente mejorado obtenida 12 meses después.

50

La figura 4 muestra exploraciones del mismo paciente de cáncer con tumores neuroendocrinos. A la izquierda el actual estándar de oro ( $^{111}\text{In}$ -octreótido) y a la derecha  $^{64}\text{Cu}$ -DOTATATE.

## 5 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invención se explica ahora con más detalle basándose en un ejemplo. Más detalles se pueden encontrar en THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE • Vol. 53 • No. 8 • agosto de 2012. Vol. 53, No. 8, agosto de 2012.

- 10 Antes de explicar las pruebas experimentales a continuación con más detalle, debe señalarse que los inventores ahora han probado clínicamente el complejo  $^{64}\text{Cu}$ -Dotatate-DOTA-TATE de la presente invención en más de 120 pacientes con resultados similares a los descritos a continuación.

### EJEMPLO

#### 15 Preparación de $^{64}\text{Cu}$ -Dotatate-DOTA-TATE

- $^{64}\text{Cu}$  se produjo utilizando un ciclotrón GE PETtrace equipado con una línea de luz. El  $^{64}\text{Cu}$  se produjo a través de la reacción de  $^{64}\text{Ni}$  (p,n)  $^{64}\text{Cu}$  usando un sistema diana sólido que consiste en una diana enfriada con agua montada en la línea de luz. La diana consistía en metal  $^{64}\text{Ni}$  (enriquecido a > 99 %) galvanizado en un disco de plata. Para este tipo específico de producción, se utilizó un haz de protones con una energía de 16 MeV y una corriente de haz de 20 uA. Después de la irradiación, la diana se transfirió al laboratorio para un procesamiento químico adicional en el que se aisló el  $^{64}\text{Cu}$  usando cromatografía de intercambio iónico. La evaporación final del HCl ac. produjo 2-6 GBq de  $^{64}\text{Cu}$  en forma de  $^{64}\text{CuCl}_2$  (actividad específica 300-3000 TBq/mmol; RNP >99 %). El etiquetado de  $^{64}\text{Cu}$  a DOTA-TATE se realizó añadiendo una solución estéril de DOTA-TATE (0,3 mg) y ácido gentísico (25 mg) en acetato de sodio acuoso (1 ml; 0,4 M, pH 5,0) a un vial seco que contenía  $^{64}\text{CuCl}_2$  (~1 GBq). Se añadió ácido gentísico como material trampa para reducir el efecto de la radiólisis. La mezcla se dejó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se diluyó con agua estéril (1 ml). Finalmente, la mezcla se pasó a través de un filtro estéril de 0,22  $\mu\text{m}$  (Millex GP, Millipore). La pureza radioquímica se determinó mediante CLAE-FI y la cantidad de  $^{64}\text{Cu}^{2+}$  sin marcar se determinó mediante cromatografía en capa fina. Todos los productos químicos se adquirieron de Sigma-Aldrich a menos que se especifique lo contrario. DOTA-Tyr3-Octreotate (DOTA-TATE) se adquirió de Bachem (Torrance, CA). El níquel-64 se compró con una pureza del +99 % de Campro Scientific GmbH. Todas las soluciones se prepararon utilizando agua Ultra pure (<0,07  $\mu\text{S}$ imens/cm). La cromatografía líquida de alta presión en fase inversa se realizó en un módulo de separaciones Waters Alliance 2795 equipado con un detector Waters 2489 UV/Visible y un detector de radioactividad Caroll Ramsey modelo 105 S-1 - la columna CLAE-FI fue Luna C18, HST, 50 x 2 mm, 2,5  $\mu\text{m}$ , Phenomenex. La fase móvil fue del 5 % de acetonitrilo acuoso (0,1 % de TFA) y 95 % de acetonitrilo acuoso (0,1 % de TFA).

- La cromatografía en capa fina se realizó con un escáner Raytest MiniGita Star TLC equipado con un detector Beta. El eluyente era 50 % de metanol acuoso y la placa de CCF era un Silica60 en una lámina de Al (Fluka). La cromatografía de intercambio iónico se realizó en una resina Dowex 1x8 (forma de cloruro, malla 200-400).

#### Pacientes y criterios de inclusión

- Catorce pacientes inscritos consecutivamente participaron en este estudio piloto y se sometieron a una exploración TEP con el nuevo trazador en varios puntos temporales. Los pacientes fueron elegibles en caso de un tumor neuroendocrino confirmado histopatológicamente que incluyó inmunotinción positiva para la cromogranina A y la sinaptofisina. Se les ofreció la inclusión en el estudio en caso de derivación a IRS convencional como parte del seguimiento habitual. El intervalo de tiempo máximo permitido entre ambas modalidades de imagen fue de 60 días. Según el hábito clínico local, no hubo necesidad de interrumpir la terapia biológica, por ejemplo, la retirada de análogos de somatostatina de acción prolongada o de corta duración. Sin embargo, los pacientes no deben haber sido sometidos a intervenciones quirúrgicas mayores o quimioterapia sistémica entre el IRS convencional y la exploración TEP. El grupo de estudio consistió en trece pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (2 de intestino anterior, 6 de intestino medio, 5 TNE de origen desconocido) y un paciente con una mutación conocida en el gen de neoplasia endocrina múltiple I, diagnosticado con un TNE broncogénico hace diez años. La edad osciló entre 40 y 80 años. Distribución por género: cuatro mujeres, diez hombres. Diez de los tumores tenían un funcionamiento activo que causaba síndromes carcinoides clásicos, principalmente debido a la carga de tumores hepáticos. Un paciente había mostrado manifestaciones clínicas y bioquímicas de un síndrome de Zollinger-Ellison en el momento del diagnóstico. Doce pacientes se encontraban en estado avanzado de enfermedad -estadio TNM IV según las clasificaciones más reciente de UICC/AJCC y ENETS. Dos pacientes se sometieron a resecciones R0 y R1 respectivamente, ambos sin enfermedad detectable hasta el momento. Las características suplementarias de los pacientes se presentan en la tabla 1. El reclutamiento y el seguimiento de los pacientes se llevaron a cabo en el Departamento de Cirugía de abdomen C. El IRS se realizó en el Departamento de Fisiología Clínica, Medicina Nuclear y TEP. Ambos

departamentos forman parte del Centro de Excelencia de Tumores Neuroendocrinos, Rigshospitalet, Universidad de Copenhague, Dinamarca. Todos los pacientes habían dado su consentimiento informado por escrito antes de la inclusión. El estudio fue aprobado por la Agencia Danesa de Medicamentos y el Comité Regional de Ética de Investigación.

5

**TABLA 1**  
Características del paciente

Paciente n.º	Primario	Género	Edad a la inclusión del estudio	Tiempo desde el diagnóstico (meses)	Primario reseccionado	Porcentaje de Ki67	Síndrome	TNM*	Metástasis	<sup>18</sup> F-FDG
1	Ciego	H	58	195	Sí	No realizado	Carcinoide	IV	Carcinomatosis	Positivo
2	Duodeno	M	50	97	Sí	1	Gastrinoma	R0		Negativo
3	CPD	H	44	16	No	5	Carcinoide	IV	Peritoneo	No realizado
4	Íleon	H	62	9	Sí	3	Ninguno	R1		No realizado
5	Íleon	H	63	88	Sí	3	Carcinoide	IV	Ganglios linfáticos	Negativo
6	CPD	M	40	23	No	5	Carcinoide	IV	Hígado	Negativo
7	Páncreas	H	72	2	No	7	Ninguno	IV	Hígado, huesos	No realizado
8	Parte inferior del intestino delgado	M	51	92	Sí	3	Carcinoide	IV	Hígado, mamas	Negativo
9	CPD	H	81	3	No	10	Carcinoide	IV	Hígado, peritoneo	Positivo
10	Íleon	H	64	10	Sí	1	Ninguno	IV	Ganglios linfáticos	No realizado
11	CPD	H	64	38	No	4	Carcinoide	IV	Hígado	Positivo
12	Íleon	H	72	6	No	10	Carcinoide	IV	Hígado, huesos, ganglios linfáticos	No realizado
13	TNE broncogénico	M	44	103	No	5	Carcinoide	IV	Pulmones, ganglios linfáticos	Positivo
14	CPD	H	76	3	No	7	Carcinoide	IV	Hígado	Positivo

\*estadio TNM antes de la inclusión al estudio según las clasificaciones más recientes de la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos y el Comité Conjunto Estadounidense en el Cáncer/la Unión Cáncer/Internacional Contra el Cáncer.  
Resección R0 = resección completa, sin tumor residual microscópico; CPD= cáncer de primario desconocido; resección R1 = tumor residual microscópico.

### Adquisición de imágenes

10

Los pacientes recibieron una dosis diana de 200 MBq <sup>64</sup>Cu-DOTATATE (intervalo de 191 a 210 MBq). Las imágenes TEP-TC se adquirieron en un TEP-TC Siemens Biograph True X integrada, multicorte. Los pacientes se sometieron a tomografías TEP al menos dos veces después de la aplicación de una dosis media de <sup>64</sup>Cu-DOTATATE a través de una vena anticubital. La imagen se realizó 1h, 3h y 24h después de la inyección.

15

<sup>111</sup>In-pentrotéido se aplicó por vía intravenosa con una dosis diana de 200 MBq. Las exploraciones consistieron en escintigrafía planar de todo el cuerpo y TCEFU-TC: se adquirieron imágenes planas a las 24 h (exploración anterior y posterior de todo el cuerpo, velocidad de exploración de 5 cm/min, matriz de 512\*1.024) y a las 48 h (imagen planar estática de 15 min. (matriz de 256\*256) del abdomen utilizando un gran campo de visión de colimador de energía media (escáner de 16 cortes Precedence, Philips Healthcare; VG Hawkeye, GE Healthcare). TCEFU (20 seg/etapa, 128 ángulos, matriz de 128\*128) sobre el abdomen se obtuvo a las 24 o 48 h, e incluyó también el tórax si se sospechaba un foco patológico en la exploración del cuerpo entero. Se usó una TC de dosis baja como guía anatómica

20

y para la corrección de la atenuación. Se fusionaron la TCEFU y la TC y se revisaron en estaciones de trabajo dedicadas (EBW, Philips Healthcare; eNTEGRA, GE Healthcare).

### **Análisis de imágenes**

5 Las exploraciones planares de todo el cuerpo/imágenes TCEFU-TC y TEP-TC fueron evaluadas por dos equipos separados que consistían en un médico de medicina nuclear y un radiólogo. Ambos equipos fueron informados sobre el historial médico de los pacientes. Cuando los hallazgos anormales que solo se detectaron en la TC de registro conjunto llevaron la atención a un sitio anatómico específico, esta región en particular se revaluó utilizando los datos  
10 de imágenes moleculares. Juzgado visualmente, también tenía que haber una lesión claramente detectable para que se considerara como un IRS verdadero positivo, ya que este era el principal foco de interés del presente estudio. Sin embargo, todas las lesiones fueron documentadas, ya sea identificadas en imágenes de TC o por IRS. Los hallazgos se informaron según su sitio anatómico respectivo y, si es posible, con números absolutos de lesiones por sistema orgánico. Todas las exploraciones  $^{64}\text{Cu}$ -DOTATATE TEP se complementaron con TC de alta dosis potenciada con  
15 contraste, mientras que la mitad de todas las exploraciones TCEFU con  $^{111}\text{In}$ -pentreótido se llevaron a cabo por razones de radioprotección utilizando solo la TC de baja dosis, excepto si se ordenó un diagnóstico por TC potenciada con contraste por el médico referente. Mientras aún permanecía oculto a los resultados de IRS opuestos, esta disparidad se intentó equilibrar al proporcionar al equipo que evaluaba exploraciones TCEFU-TC con  $^{111}\text{In}$ -pentreótido con los hallazgos del diagnóstico por TC mejorada por contraste. La interpretación de IRS convencional se realizó sobre la  
20 base del conocimiento de la acumulación de tejido normal de  $^{111}\text{In}$ -pentreótido. La interpretación de los hallazgos del nuevo procedimiento TEP se llevó a cabo de manera similar, al ser conscientes de las posibles diferencias con respecto a los tiempos de residencia y los patrones de excreción del nuevo trazador. La confirmación de las lesiones señaladas se buscó mediante un seguimiento habitual que incluía TC, IRM, IRS convencional y biopsia, de ser posible. También se aceptaron las confirmaciones de las lesiones recientemente detectadas en la imagen de TC de registro  
25 conjunto. El análisis semicuantitativo de las concentraciones de radioactividad tisular se realizó al dibujar volúmenes de interés (VDI) alrededor de las lesiones detectadas y abarcando tejidos normales con captación apreciable del trazador en imágenes de TEP-TC fusionadas. Los valores de captación estandarizados (VCE) se calcularon automáticamente y se informaron solo para aquellas lesiones con la mayor captación de trazadores por sistema orgánico (incluidas las lesiones óseas y de los ganglios linfáticos).  $\text{VCE}_{\text{MÁX}}$  se considera un procedimiento bastante  
30 reproducible y conveniente para el análisis cuantitativo de datos TEP. Sin embargo, este enfoque se basa en el cálculo de VCE considerando solo el píxel de imagen más alto del área diana y puede no reflejar la distribución normal/promedio de los receptores de somatostatina dentro del órgano respectivo. Además, podría ser fácilmente sesgado por la participación errónea del tejido adyacente con una alta captación del trazador. Por lo tanto, también se  
35 generaron valores de  $\text{VCE}_{0,5 \text{ MÁX}}$ .

### **DOSIMETRÍA**

#### **Radioquímica y toxicidad**

40 El etiquetado de  $^{64}\text{Cu}$ -DOTATATE tomó menos de 30 minutos y dio como resultado un rendimiento superior al 95 %, como se muestra con la radio-CLAE-FI. No se requirió ninguna etapa de purificación radioquímica adicional. La cantidad de  $^{64}\text{Cu}$  sin marcar en el producto fue inferior al 1 %, como lo demuestra la radio-TLC. La actividad específica de  $^{64}\text{Cu}$ -DOTATATE fue de 4,78 MBq/mmol. La media de 6 DT de la masa administrada de  $^{64}\text{Cu}$ -DOTATATE fue de 33,9 6 1,7 ng (intervalo, 31,7 a 38,0 ng). La actividad media administrada fue de 207 6 10 MBq (intervalo, 193 a 232  
45 MBq). No hubo efectos farmacológicos adversos o clínicamente detectables en ninguno de los 14 individuos, excepto en 4 que experimentaron náuseas autolimitadas de segundos a unos pocos minutos inmediatamente después de la inyección. Este efecto secundario probablemente se debió al análogo de somatostatina contenido en el trazador. No se observaron cambios significativos en los signos vitales.

#### **Biodistribución de $^{64}\text{Cu}$ -DOTATATE**

Una serie de imágenes características que ilustran la biodistribución de la actividad a las 1, 3 y 24 h después de la inyección se muestra en la figura 1. Sobre la base de la cuantificación de VCE, la acumulación de trazadores se clasificó en las 3 categorías siguientes: alta, moderada y débil. Se observó una alta acumulación de  $^{64}\text{Cu}$ -DOTATATE  
55 en la hipófisis (promedio de  $\text{VCE}_{\text{MÁX}}$  6 ETM a 1 h y 3 h, 19,0 6 2,6 y 19,4 6 3,3, respectivamente), glándulas suprarrenales (21,1 6 3,1 y 27,8 6 3,6, respectivamente), riñones (21,3 6 2,5 y 19,9 6 2,0, respectivamente), pelvis renal y vejiga urinaria. Se observó una captación de moderada a alta en el hígado (11,3 6 0,8 y 13,6 6 0,8, respectivamente) y el bazo (17,8 6 1,8 y 18,0 6 1,8, respectivamente). Las glándulas salivales mostraron una captación de débil a moderada en 12 de los 14 pacientes. En 2 pacientes, se observó una acumulación moderada de trazadores  
60 en la glándula tiroides, con un patrón de distribución difusa en un paciente y un patrón focal en el otro. En la mayoría de los pacientes, se delinearon claramente numerosas lesiones del tejido circundante (fondo), mostrando una captación del trazador que oscila de moderada a intensa (intervalo  $\text{VCE}_{\text{MÁX}}$  a 1 h y 3 h: lesiones hepáticas, 20 a 81 y

26 a 81, respectivamente; lesiones óseas, 30 a 117 y 27 a 111, respectivamente, y ganglios linfáticos, 9 a 110 y 9 a 115, respectivamente). Los RRD fueron correspondientemente altos (1 h y 3 h: lesiones hepáticas, 2:1 y 7:1, respectivamente; lesiones óseas, 4:1 y 8:1, respectivamente; y ganglios linfáticos, 3:1 y 19:1, respectivamente). El VCEmáx de referencia de fondo para los ganglios linfáticos se calculó a partir de los VDI extraídos sobre la parte lumbar del músculo psoas, y el VCEmáx de referencia para los huesos se generó al extraer los VDI sobre el hueso normal contralateral o adyacente. El VCEmáx de las imágenes tempranas y tardías se mantuvo relativamente estable (variabilidad # 20 %) para tejidos que tenían una alta densidad fisiológica de receptores de somatostatina y no participaron en la excreción de trazadores o actividad (es decir, hipófisis, suprarrenales y bazo). Lo mismo sucedió con la mayoría de las lesiones. A la inversa, se observó una mayor variabilidad intrapaciente dependiente del tiempo para VCEmáx para los riñones, correspondiente a la excreción del trazador urinario, como lo demuestra la acumulación de actividad en la pelvis renal y la vejiga urinaria observada solo en las imágenes tempranas y tardías. Como un posible signo de excreción hepatobiliar, el aumento de VCEmáx de la exploración de 1 h a 3 h en el tejido hepático normal osciló entre el 10 % y el 65 % entre los pacientes. Este hallazgo se debía a la actividad visible localizada en la vesícula biliar en imágenes de 3 h, la cual no era evidente en imágenes de la adquisición temprana

Las imágenes de la exploración tardía (24 h) se caracterizaron por el lavado de la actividad de la mayoría de los órganos y las lesiones, mientras que la retención de la actividad en el hígado y la acumulación de actividad en los intestinos se hicieron evidentes. No se observó actividad en el sistema colector renal ni en la vejiga urinaria en el punto de tiempo tardío.

La tabla 2 representa la actividad acumulada normalizada para los órganos de origen. La tabla 3 muestra las estimaciones de dosis absorbidas asociadas basadas en una fracción de excreción urinaria estimada del 10 %, con un intervalo de supuesto vaciado de 2 h y una semivida biológica de 1 h. Los cálculos de dosis dieron una dosis efectiva de 0,0315 mSv/MBq. Además de la hipófisis, que se estimó que recibió una dosis absorbida de 0,19 mGy/MBq, el hígado fue el órgano con la dosis absorbida más alta (0,16 mGy/MBq), seguido de los riñones (0,14 mGy/MBq).

**TABLA 2**  
Actividad acumulada normalizada en los órganos

Órgano de origen	Media (MBq h/ MBq)	ET (MBq h/ MBq)
Suprarrenales	2,65E-02	1,19E-02
Vesícula biliar	1,50E-02	6,71E-03
Contenido de la parte inferior del intestino grueso	9,74E-02	4,36E-02
Contenido del intestino delgado	5,23E-01	2,34E-01
Riñones	4,78E-01	2,14E-01
Hígado	3,33E+00	1,49E+00
Músculo	4,23E+00	1,89E+00
Páncreas	9,40E-02	4,20E-02
Médula ósea roja	3,59E-01	1,60E-01
Bazo	2,40E-01	1,07E-01
Contenido de la vejiga urinaria	1,10E-01	-
Resto	7,23E+00	3,23E+00

30

**TABLA 3**  
Dosis absorbidas

Órgano diana	Dosis media absorbida * (mGy/MBq)
Suprarrenales	1,37E-01
Cerebro	1,27E-02
Mamas	1,32E-02
Pared de la vesícula biliar	3,96E-02
Parte inferior de la pared del intestino grueso	4,32E-02
Intestino delgado	6,55E-02
Pared estomacal	1,93E-02
Parte superior del intestino grueso	2,18E-02
Pared del corazón	1,86E-02
Riñones	1,39E-01
Hígado	1,61E-01
Pulmones	1,67E-02
Músculo	1,90E-02
Ovarios	1,92E-02
Páncreas	9,27E-02
Médula ósea roja	2,65E-02
Células osteógenas	3,35E-02
Piel	1,22E-02
Bazo	1,15E-01
Testículos	1,36E-02
Timo	1,49E-02
Tiroide	1,41E-02
Pared de la vejiga urinaria	3,70E-02
Útero	1,89E-02
Cuerpo total	2,50E-02
*Media de 5 pacientes. La dosis efectiva (mSv/MBq) fue de 3,15E-02.	

## 5 Detección comparativa de lesiones

- En una comparación basada en órganos de las 2 modalidades de IRS, <sup>64</sup>Cu-DOTATATE TEP detectó lesiones adicionales en 6 de 14 pacientes (43 %). Todas las lesiones detectadas en <sup>111</sup>In-DTPA-octreótido TCEFU también se detectaron en <sup>64</sup>Cu-DOTATATE TEP En 5 pacientes, las lesiones adicionales se localizaron en órganos u sistemas de órganos no reconocidos previamente como sitios metastásicos: lesiones pulmonares (paciente 1), metástasis en un solo hueso y lesiones hepáticas (se conocieron lesiones hepáticas de una TC realizada anteriormente; paciente 8), metástasis óseas y ganglios linfáticos (paciente 9), carcinomatosis peritoneal (paciente 12), lesiones pancreáticas y pulmonares (se conocieron lesiones pulmonares; paciente 13) y una metástasis cerebral y una lesión de un solo hueso (paciente 14). Todos los focos detectados por <sup>64</sup>Cu-DOTATATE TEP pero no por <sup>111</sup>In-DTPA-octreótido TCEFU se evaluaron retrospectivamente como lesiones verdaderas positivas, con la excepción de las lesiones óseas en los pacientes 9 y 14. Por lo tanto, en estos 6 pacientes, se confirmó una o más de las lesiones adicionales encontradas por TEP. <sup>64</sup>Cu-DOTATATE TEP puso de manifiesto en general más lesiones (n> 219, incluidos 98 ganglios linfáticos) que el IRS convencional (n> 105, incluidos 29 ganglios linfáticos). Una característica común de casi todas las lesiones descubiertas adicionalmente fue su tamaño diminuto (figura 2).
- En la tabla 4 se proporciona una descripción más detallada de los resultados de los hallazgos de las 2 modalidades de IRS, la TC de diagnóstico de registro conjunto y las imágenes de seguimiento. La figura 3 muestra las lesiones pancreáticas del paciente conocido con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo I (paciente 13) en un corte de <sup>64</sup>Cu-DOTATATE TEP/TC y en un corte de TC de la fase arterial tardía potenciada con contraste equivalente obtenido 6 meses más tarde. La figura 4 ilustra la lesión cerebral del paciente 14 vista en <sup>64</sup>Cu-DOTATATE TEP pero no en

111In-DTPA-octreótido TCEFU.

**TABLA 4**  
Número y localización de lesiones detectadas por diferentes procedimientos de imágenes

Paciente n.º	<sup>111</sup> In-DTPA-octreótido TCEFU	<sup>64</sup> Cu-DOTATATE TEP	TC	Seguimiento*
1	Carcinomatosis peritoneal, huesos (1), ganglios linfáticos (8)	Carcinomatosis peritoneal, huesos (>10), ganglios linfáticos (>30) + pulmones (6) <sup>†</sup>	Carcinomatosis peritoneal, huesos (1), ganglios linfáticos (>25), pulmones (1) <sup>†</sup>	
2	Negativo	Negativo	Negativo	
3	Masa grande y solitaria peritoneal de tejido blando (1)	Masa grande y solitaria peritoneal de tejido blando (1)	Masa grande y solitaria peritoneal de tejido blando (1)	
4	Negativo	Negativo	Negativo	
5	Ganglios linfáticos (9)	Ganglios linfáticos (>30)	Ganglios linfáticos (10)	
6	Hígado (6), masa grande y solitaria peritoneal de tejido blando (1)	Hígado (>10), masa grande y solitaria peritoneal de tejido blando (1)	Hígado (2)	
7	Páncreas (1), hígado (>10), huesos (5)	Páncreas (1), hígado (>10), huesos (>10)	Páncreas (1), hígado (>10), huesos (1)	Huesos <sup>‡</sup>
8	Mamas (>10), masa grande y solitaria peritoneal de tejido blando (1), ganglios linfáticos (1)	Mamas (>10), masa grande y solitaria peritoneal de tejido blando (1), ganglios linfáticos (19) + hígado (>10) <sup>†</sup> + huesos (1) <sup>†</sup>	Mamas (>10), masa grande y solitaria peritoneal de tejido blando (1), ganglios linfáticos (12) + hígado (2) <sup>†</sup>	
9	Hígado (1), masa grande y solitaria peritoneal de tejido blando (1)	Hígado (1), masa grande y solitaria peritoneal de tejido blando (1) + huesos (3) <sup>†</sup> + ganglios linfáticos (2) <sup>†</sup>	Hígado (1)	Ganglios linfáticos <sup>‡</sup>
10	Ganglios linfáticos (8)	Ganglios linfáticos (10)	Ganglios linfáticos (4)	
11	Hígado (>10)	Hígado (>10)	Hígado (10)	
12	Íleon (1), hígado (>10), huesos (4), ganglios linfáticos (2)	Íleon (1), hígado (>10), huesos (7), ganglios linfáticos (6) + carcinomatosis peritoneal <sup>†</sup>	Íleon (1), hígado (>10), ganglios linfáticos (4)	Carcinomatosis peritoneal <sup>†</sup>
13	Ganglios linfáticos (1), glándula tiroidea (1)	Ganglios linfáticos (1), glándula tiroidea (1) + páncreas (3) <sup>†</sup> + pulmones (4) <sup>†</sup>	Ganglios linfáticos (1), glándula tiroidea (1) + páncreas (3) <sup>†</sup> + pulmones (4) <sup>†</sup>	Páncreas <sup>‡</sup>
14	Hígado (1), masa grande y solitaria peritoneal de tejido blando (1), carcinomatosis peritoneal	Hígado (1), masa grande y solitaria peritoneal de tejido blando (1), carcinomatosis peritoneal + cerebro (1) <sup>†</sup> + huesos (1) <sup>‡</sup>	Hígado (1), masa grande y solitaria peritoneal de tejido blando (1), carcinomatosis peritoneal	Cerebro <sup>‡</sup>

\*Confirmación mediante seguimiento con TC (por registro conjunto, independiente).

<sup>†</sup>Hallazgos adicionales detectados mediante el procedimiento TEP.

<sup>‡</sup>Aún no se han confirmado lesiones óseas en los pacientes 9 y 14.

Si se conocían lesiones de investigaciones anteriores, no se requería confirmación (tabla 1). Además del TCEFU abdominal, se realizó un TCEFU torácico en los pacientes 1, 5, 7, 8, 10, 11, 13 y 14. Los números se proporcionan entre paréntesis.

5

Los inventores descubrieron que el TEP con <sup>64</sup>Cu-DOTATATE proporcionó una calidad de imagen considerablemente mejor que el TCEFU con <sup>111</sup>In-DTPA-octreótido, lo que resultó en una mayor tasa de detección de lesiones para <sup>64</sup>Cu-DOTATATE TEP que para <sup>111</sup>In-DTPA-octreótido TCEFU. En 5 pacientes (36 %), <sup>64</sup>Cu-DOTATATE TEP puso

de manifiesto lesiones en órganos que previamente no se conocían como sitios metastásicos. Este hallazgo es de especial interés porque puede conducir a una estadificación más precisa, que a su vez puede afectar de manera crítica el manejo terapéutico de los pacientes con TNE. En ningún caso,  $^{111}\text{In}$ -DTPA-octreótido TCEFU detectó lesiones que tampoco fueron detectadas por  $^{64}\text{Cu}$ -DOTATATE TEP. Las estimaciones de dosis absorbidas específicas para cada 5 órgano se proporcionan en la tabla 3. Sobre la base de los datos de dosimetría para los 5 pacientes, la TEP con  $^{64}\text{Cu}$ -DOTATATE se asoció con una dosis de radiación más baja que después de una actividad administrada estándar de  $^{111}\text{In}$ -DTPA-octreótido.

10 A pesar de las deficiencias conocidas y el número limitado de pacientes, este resultado puede considerarse bastante sólido. Aplicando factores de ponderación tisular según IRCP 60 y dada la actividad inyectada de 200 MBq, se puede determinar que  $^{64}\text{Cu}$ -DOTATATE suministró una dosis efectiva estimada de 6,3 mSv a los pacientes, en comparación con 12 mSv para  $^{111}\text{In}$ -DTPA-octreótido para una actividad administrada estándar.

15 La IRS convencional con  $^{111}\text{In}$ -DTPA-octreótido generalmente sigue un protocolo 2d. En contraste, el tiempo requerido para IRS se reduce considerablemente cuando se usa  $^{64}\text{Cu}$ -DOTATATE debido a los procedimientos de imágenes acelerados que ofrecen las características físicas y farmacocinéticas de este trazador.

20 Como se muestra en este documento, la adquisición de imágenes puede iniciarse 1 h después de la administración de  $^{64}\text{Cu}$ -DOTATATE. La resolución espacial alta se ilustró mediante imágenes nítidas, lo que permitió una delimitación clara de los órganos pequeños con una expresión apreciable del receptor de somatostatina, como las suprarrenales y la hipófisis. Se pudo demostrar un alto contraste de imagen mediante RRD notablemente altos, incluso en órganos con alta densidad de receptores de somatostatina fisiológicos, como el páncreas. Según esto, se encuentra la detección de una lesión pancreática adicional (RRD, 6:1) en el paciente 13 con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo I conocida.

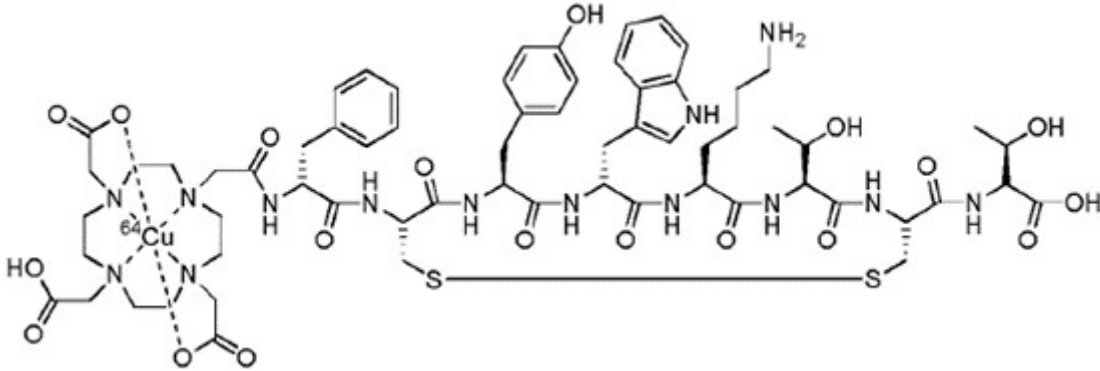
25 A pesar de una mayor conciencia clínica y una exploración diagnóstica consecutiva mediante ecografía endoscópica, la validación de la lesión mostrada en la TEP no se logró hasta 6 meses más tarde mediante una TC potenciada con contraste, lo que demuestra un tamaño de la lesión de 6 mm. Las ventajas obvias de los sistemas TEP, como la mayor sensibilidad de los fotones y la reducción de los tiempos de adquisición, han allanado el camino para la implementación 30 clínica de los análogos de la somatostatina unidos al emisor de positrones. Además, la resolución espacial alcanzable por TEP es generalmente mayor que la de TCEFU. Sin embargo, un factor limitante para el TEP de alta resolución es la energía de positrones del isótopo usado.

35 El uso de isótopos con una energía de positrones más baja se considera, por lo tanto, ventajoso y puede resultar en una reducción del desenfoque de la imagen debido a intervalos de positrones correspondientemente más cortos. Se considera que ese impacto es modesto en los escáneres TEP de cuerpo entero con tecnología de punta y resolución espacial intrínseca del orden de 4-6 mm de ancho total a la mitad del máximo. Sin embargo, el impacto de la energía de positrones puede ser más decisivo a medida que la tecnología del escáner TEP continúa avanzando.

REIVINDICACIONES

1. El uso de una composición que comprende el compuesto de la Fórmula I

5 Fórmula I

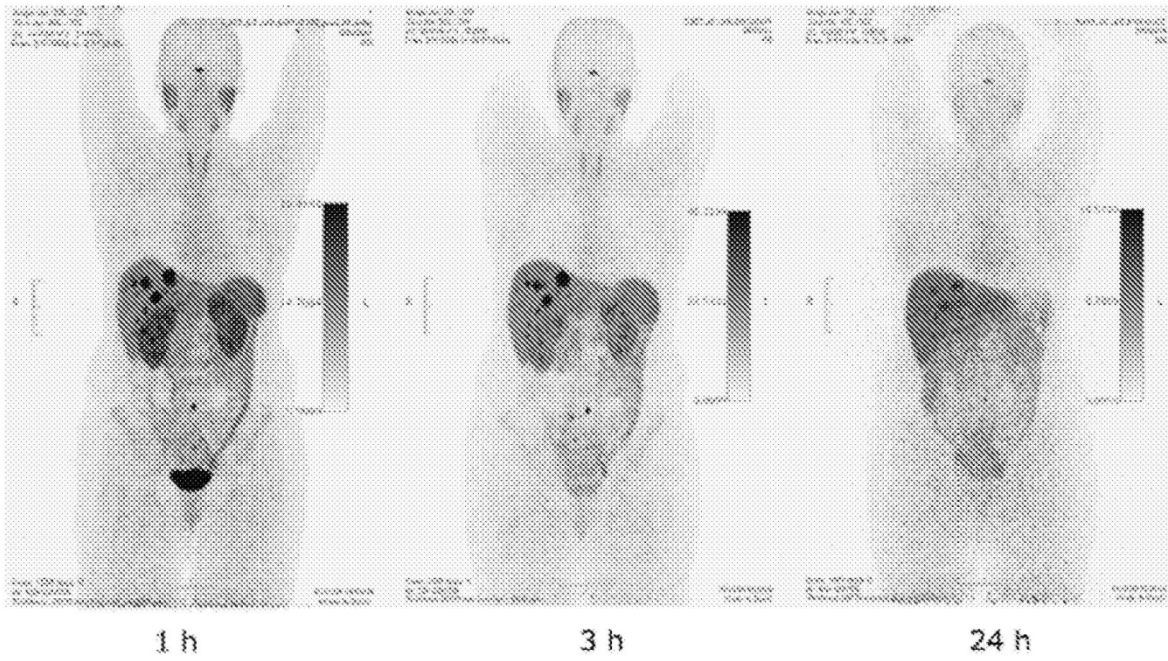


<sup>64</sup>Cu-DOTA-TAE;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,  
 como un trazador TEP en un procedimiento para la formación de imágenes radiográficas de un tumor neuroendocrino en un paciente humano.

2. El uso según la reivindicación 1, donde la composición además comprende ácido gntísico.

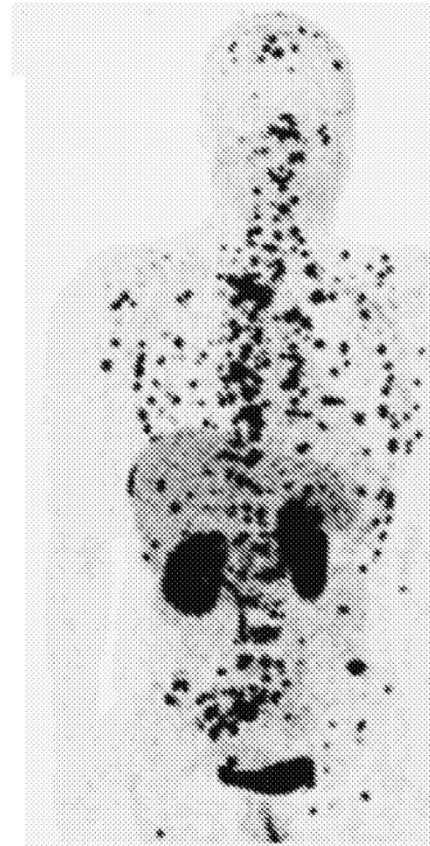
15 3. El uso según la reivindicación 1, donde la composición además comprende acetato sódico.



**FIGURA 1**

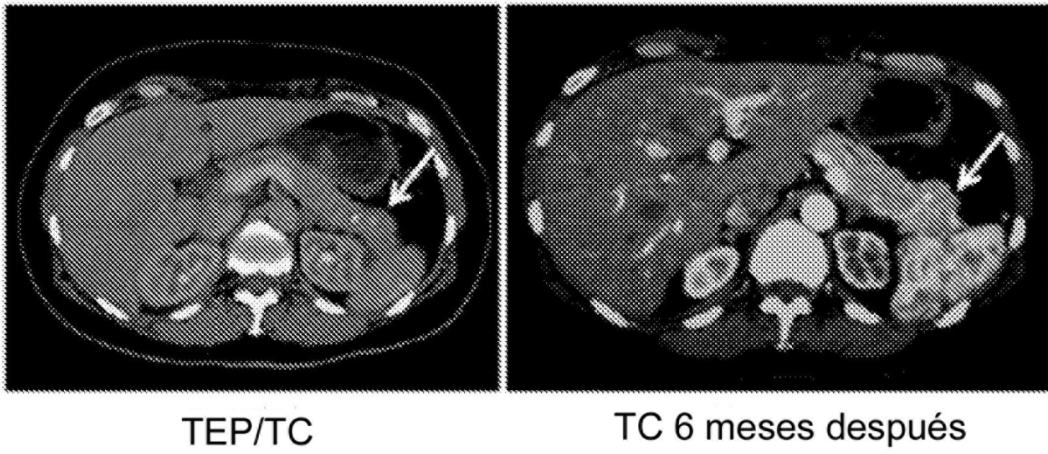


$^{111}\text{In}$ -DTPA-octreótido

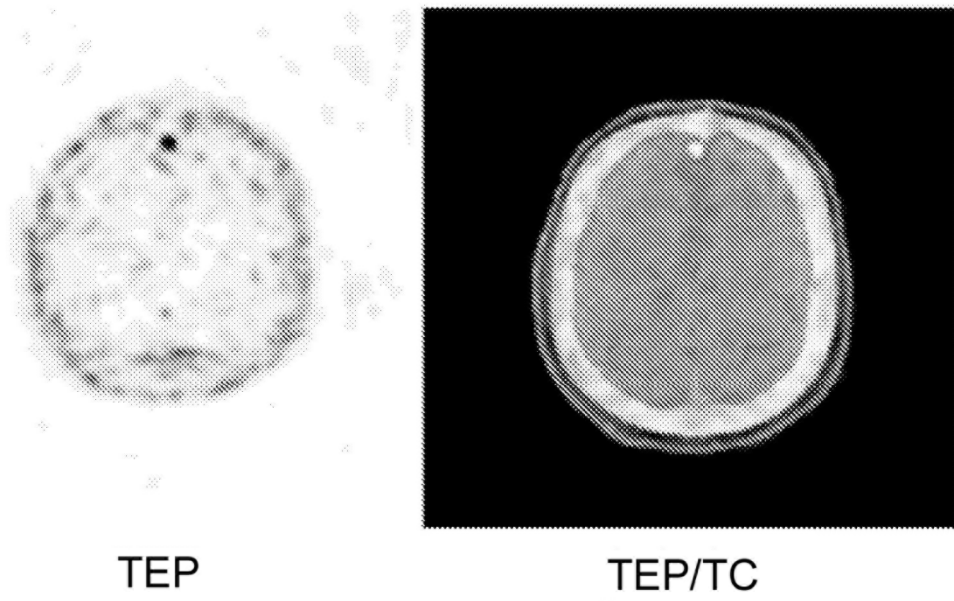


$^{64}\text{Cu}$ -DOTATATE

**FIGURA 2**



**FIGURA 3**



**FIGURA 4**