

MÉTODO PARA DETECTAR EL CÁNCER DE PRÓSTATA EN UN SER HUMANO MEDIANTE UNA INYECCIÓN DE CU-64 PSMA I&T

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUD RELACIONADA

[0001] Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional estadounidense n.º 63/518,272 presentada el 8 de agosto de 2023, la solicitud provisional estadounidense n.º 63/588,202 presentada el 5 de octubre de 2023, la solicitud provisional estadounidense n.º 63/621.965 presentada el 17 de enero de 2024 y la solicitud provisional estadounidense n.º 63/626.838 presentada el 30 de enero de 2024, todas las cuales se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCION

[0002] La presente divulgación se refiere a métodos de uso de composiciones radiofarmacéuticas que comprenden cobre y que actúan como agente de imagen molecular dirigido para su uso en la tomografía por emisión de positrones («PET», por sus siglas en inglés).

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0003] El cáncer de próstata («PC», por sus siglas en inglés) es el segundo tipo de cáncer más común entre los hombres en todo el mundo y la quinta causa más común de mortalidad relacionada con el cáncer en los hombres. La determinación de los niveles séricos del antígeno prostático específico («PSA», por sus siglas en inglés) es un procedimiento estándar para el cribado y la detección precoz del PC, pero ha demostrado tener un valor diagnóstico subóptimo. Aunque supone una mejora, la estadificación no invasiva mediante modalidades de imagen estándar, como la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM) y la gammagrafía ósea, ofrece resultados insatisfactorios con una sensibilidad insuficiente para detectar metástasis a distancia y en los ganglios linfáticos (LNM, por sus siglas en inglés), lo que conduce a una subestimación significativa de la enfermedad.

[0004] Se han estudiado diferentes trazadores emisores de positrones, como la colina C-11 (carbono-11) y la colina F-18 (flúor-18), y se ha comprobado que son útiles para la detección de lesiones en pacientes con CP mediante PET. Las imágenes PET/CT con colina C-11 o F-18 se han utilizado

para complementar los niveles de PSA en la detección precoz del adenocarcinoma de próstata; sin embargo, numerosos estudios clínicos informan de una baja sensibilidad y especificidad, especialmente con niveles bajos de PSA y puntuaciones de Gleason altas. Además, los procedimientos de imagen con colina C-11 o F-18 tienen un flujo limitado y puede producirse una mayor captación en pacientes con hiperplasia prostática benigna. Aunque las imágenes PET/CT con colina C-11 o F-18 tienen una buena especificidad para detectar LNM, este procedimiento de imagen vuelve a mostrar una baja sensibilidad, que oscila entre el 10 % y el 73 %.

[0005] El antígeno prostático específico de membrana («PSMA»), una glicoproteína de tipo II unida a la membrana con un amplio dominio extracelular (44-750 aminoácidos), desempeña un papel importante en la carcinogénesis y la progresión del cáncer de próstata. Esta proteína transmembrana se sobre expresa en el cáncer de próstata metastásico avanzado andrógeno-dependiente e andrógeno-independiente, en el schwannoma, en la neovascularización tumoral de muchos tumores sólidos y en ciertos subtipos de carcinoma de vejiga, pero muestra un nivel bajo de expresión en las células prostáticas normales y en órganos como el cerebro, los riñones, las glándulas salivales y el intestino delgado. Es este conjunto de características lo que convierte al PSMA en un objetivo ejemplar para el diagnóstico, el tratamiento y el manejo del cáncer de próstata.

[0006] La imagen PET/CT dirigida al PSMA se ha convertido en un método muy sensible para la detección de lesiones localmente recurrentes o metastásicas en el contexto de la recurrencia bioquímica tras el tratamiento del cáncer de próstata primario y para la localización del cáncer de próstata primario. Se han evaluado clínicamente varios ligandos del PSMA marcados con galio-68 (Ga-68) y todos parecen igualmente beneficiosos para la estadificación y el tratamiento de los pacientes con CP.

[0007] Hasta la fecha, los ligandos PSMA marcados con Ga-68 han recibido la mayor atención para ayudar a tratar a los pacientes con CP. Sin embargo, la corta vida media del Ga-68 (67,7 minutos) presenta limitaciones logísticas. Esta vida media corta limita la aplicación del Ga-68 PSMA a los

centros de PET con capacidad de preparación cercana que utilizan un generador de germanio-68/galio-68 y grupos analíticos para proporcionar control de calidad del producto final.

[0008] Un radionucleido PET con una vida media más larga ofrecería a los centros de diagnóstico PET la oportunidad de utilizar las propiedades diagnósticas y de tratamiento de pacientes de las imágenes PSMA. Un excelente candidato para esta aplicación es el cobre-64 (Cu-64), que tiene una vida media más larga, de 12,7 horas, y emite positrones de energía favorablemente baja ($E_{\beta+prom} = 278$ keV) en comparación con la energía media de los positrones emitidos por el Ga-68 ($E_{\beta+prom} = 830$ keV). Los positrones de menor energía recorren distancias más cortas antes de la aniquilación, lo que puede mejorar la resolución de una imagen PET, ya que los fotones de aniquilación resultantes detectados por el escáner se generan más cerca de su punto de origen. La vida media más larga del Cu-64 mejora las restricciones logísticas tanto en las distancias aceptables entre el lugar de fabricación del radiofármaco Cu-64 y el lugar de administración al paciente, como en la mayor flexibilidad de los programas de dosificación de los pacientes. Por lo tanto, el uso del Cu-64 como radioisótopo diagnóstico puede permitir retrasar los puntos temporales de obtención de imágenes, lo que proporciona tiempo suficiente para la eliminación de los tejidos de fondo y da como resultado un mayor contraste de la imagen y la detección de áreas objetivo más pequeñas.

[0009] En particular, actualmente no se dispone de tiempo suficiente y prolongado para la obtención de imágenes en seres humanos, lo que es muy buscado y deseado por la industria médica. Dado el aumento de la carga de trabajo, los tiempos de espera y el estrés del personal médico, la industria necesita disponer de un margen adicional y prolongado para obtener imágenes de pacientes humanos. De hecho, el aumento de las ventanas de obtención de imágenes, sin una disminución significativa de la calidad de estas, permite una mayor flexibilidad y un análisis más cuidadoso (y menos apresurado) por parte del personal médico. Estas ventajas se traducen, en última instancia, en una mejor atención a los pacientes humanos.

[0010] Por lo tanto, existe una necesidad clínica de un agente diagnóstico eficaz para el PC que pueda superar las limitaciones logísticas de los agentes PET de vida más corta y que pueda ofrecer una

sensibilidad y una resolución mejoradas con respecto a agentes similares marcados con Ga-68. También existe la necesidad clínica de una ventana de imagen más amplia en la que el personal médico pueda obtener imágenes de los pacientes de forma eficaz y precisa y, a continuación, revisar los resultados en un intervalo de tiempo más largo, por ejemplo, de 1 a 4 horas. La inyección de Cu-64 PSMA I&T descrita en el presente documento es una opción diagnóstica nueva y prometedora para los pacientes con CP y para permitir al personal médico obtener imágenes de los pacientes entre 1 y 4 horas después de la administración de la dosis adecuada.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0011] Estudios clínicos recientes en seres humanos, tal y como se describe en el presente documento, muestran que el uso de Cu-64 como radioisótopo diagnóstico puede permitir un tiempo de obtención de imágenes retrasado hasta cuatro veces más largo de lo esperado originalmente, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 4 horas. Basándose en este resultado inesperado, se describe aquí un método para diagnosticar el cáncer de próstata en el cuerpo humano mediante la administración de una dosis de Cu-64 PSMA I&T y la obtención de imágenes del paciente aproximadamente entre 1 y 4 horas después de la administración de la dosis.

[0012] Este método descrito permite al personal médico obtener imágenes de los pacientes de forma eficaz y precisa hasta 4,5 horas después de la administración de la dosis de Cu-64 PSMA I&T. De este modo, el método descrito mejora la técnica anterior al revelar un mayor rango de obtención de imágenes, de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 horas, al tiempo que sigue permitiendo la obtención de imágenes precisas y eficaces en seres humanos. En otras realizaciones, el método descrito proporciona un mayor rango de obtención de imágenes, de aproximadamente 45 minutos a aproximadamente 4 horas y 30 minutos después de la administración del producto Cu-64 PSMA I&T, al tiempo que sigue produciendo imágenes precisas y eficaces en seres humanos.

[0013] En otra realización más, el método permite la detección del cáncer de próstata en un paciente que lo necesita, y comprende los pasos de administrar al paciente entre 7 mCi y 9 mCi de una

composición de Cu-64 PSMA I&T y obtener imágenes del paciente entre 1 hora y 4 horas después de la administración de la composición, en las que la imagen es de una calidad aceptable.

[0014] En otra realización más, el método permite la detección de cáncer de próstata en un paciente que lo necesita, y comprende los pasos de administrar al paciente entre 5 mCi y 9 mCi de una composición de Cu-64 PSMA I&T y obtener imágenes del paciente entre aproximadamente 1 hora $\pm$ 15 minutos y aproximadamente 4 horas $\pm$ 30 minutos después de la administración de la composición, en la que la imagen es de una calidad aceptable.

[0015] En otra realización más, el método permite la detección del cáncer de próstata en un paciente que lo necesita, y comprende los pasos de administrar al paciente entre 5 mCi y 9 mCi de una composición de Cu-64 PSMA I&T y obtener imágenes del paciente entre 1 hora y 4 horas después de la administración de la composición, en la que la imagen resultante no produce una tasa de detección correcta inferior al 80 %.

[0016] Otras características y aspectos de la divulgación se describen en detalle a continuación.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0017] La FIG. 1 es una estructura general de Cu-64 PSMA I&T. El cobre-64 se muestra en la posición donde se produce el marcaje radiactivo.

[0018] La FIG. 2 muestra imágenes a 1 y 4 horas, respectivamente, de un paciente al que se le ha inyectado una dosis de 8,89 mCi de cobre 64 CU PSMA I&T en comparación con imágenes estándar de referencia.

[0019] La FIG. 3 muestra imágenes a 1 y 4 horas, respectivamente, de un paciente al que se le ha inyectado una dosis de 8,46 mCi de cobre 64 CU PSMA I&T, en comparación con las imágenes estándar de referencia.

[0020] La FIG. 4 muestra imágenes tomadas a la hora 1 y a la hora 4, respectivamente, de un paciente al que se le inyectó una dosis de 8,59 mCi de cobre 64 CU PSMA I&T, en comparación con las imágenes estándar de referencia.

- [0021] La FIG. 5 muestra imágenes a la hora 1 y a la hora 4, respectivamente, de un paciente al que se le inyectó una dosis de 8,34 mCi de cobre 64 CU PSMA I&T, en comparación con las imágenes estándar de referencia.
- [0022] La FIG. 6 muestra la detección de un ganglio linfático pélvico metastásico con 8,9 mCi de cobre 64 CU PSMA I&T en imágenes tomadas a la hora y a las 4 horas, confirmada por imágenes estándar de referencia en un paciente de 70 años con un PSA de 0,6 ng/mL.
- [0023] La FIG. 7 muestra una evaluación independiente de la calidad general de la imagen de las exploraciones de 1 hora basada en el número de lesiones visibles y la puntuación de calidad de la imagen de las exploraciones de 5, 7 y 9 mCi (media [DE]).
- [0024] La FIG. 8 es una evaluación independiente realizada por un lector de la calidad general de la imagen de las exploraciones de 4 horas basada en el número de lesiones visibles y la puntuación de calidad de imagen de las exploraciones de 5, 7 y 9 mCi (media [DE]).
- [0025] La FIG. 9 es una evaluación independiente realizada por un lector de la calidad de la evaluación de las lesiones en exploraciones de 4 horas basada en el número de lesiones visibles y la puntuación de calidad de imagen de exploraciones de 5, 7 y 9 mCi (media [DE]).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- [0026] A continuación se describirán detalladamente los diversos aspectos y realizaciones. Sin embargo, estos aspectos y realizaciones pueden materializarse de muchas formas diferentes y no deben interpretarse como limitativos; más bien, estas realizaciones se proporcionan para que la divulgación sea exhaustiva y completa, y transmita plenamente el alcance del presente tema a los expertos en la materia. Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente citadas en el presente documento, ya sea *supra* o *infra*, se incorporan por referencia en su totalidad.
- [0027] Los títulos incluidos en el presente documento son simplemente para facilitar la consulta y no pretenden limitar la divulgación en modo alguno.

I. Definiciones

[0028] A menos que se defina lo contrario, todos los términos y frases utilizados en el presente documento incluyen los significados que los términos y frases han adquirido en la técnica, a menos que se indique claramente lo contrario o sea claramente evidente por el contexto en el que se utiliza el término o la frase. Aunque en la práctica o en las pruebas de la presente invención se pueden utilizar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento, a continuación se describen métodos y materiales concretos.

[0029] Los compuestos útiles en las composiciones y métodos incluyen los descritos en el presente documento en cualquiera de sus formas farmacéuticamente aceptables, incluidos isómeros tales como diastereómeros y enantiómeros, sales, solvatos y polimorfos, así como mezclas racémicas e isómeros puros de los compuestos descritos en el presente documento, cuando sea aplicable.

[0030] Al introducir elementos de las diversas realizaciones de la presente divulgación, los artículos «un», «una», «el» y «dicho» pretenden significar que hay uno o más de los elementos. Los términos «que comprende», «que incluye» y «que tiene» pretenden ser inclusivos y significan que puede haber elementos adicionales además de los elementos enumerados.

[0031] El uso de valores numéricos individuales se indica como aproximaciones, como si los valores estuvieran precedidos por la palabra «aproximadamente» o «alrededor de». Del mismo modo, los valores numéricos en los diversos rangos especificados en esta solicitud, a menos que se indique expresamente lo contrario, se indican como aproximaciones, como si los valores mínimos y máximos dentro de los rangos indicados estuvieran precedidos por la palabra «aproximadamente» o «alrededor de». De esta manera, las variaciones por encima y por debajo de los rangos indicados pueden utilizarse para lograr sustancialmente los mismos resultados que los valores dentro de los rangos. Tal y como se utilizan en el presente documento, los términos «aproximadamente» y «aproximadamente», cuando se refieren a un valor numérico, tendrán su significado claro y ordinario para una persona con conocimientos técnicos normales en la materia a la que se refiere más estrechamente el objeto divulgado o la técnica relevante para el rango o elemento en cuestión. La cantidad de ampliación desde el límite numérico estricto depende de muchos factores. Por ejemplo,

algunos de los factores que pueden tenerse en cuenta son la importancia crítica del elemento y/o el efecto que una determinada cantidad de variación tendrá en el rendimiento del objeto reivindicado, así como otras consideraciones conocidas por los expertos en la materia. Tal y como se utiliza en el presente documento, el uso de diferentes cantidades de dígitos significativos para diferentes valores numéricos no pretende limitar la forma en que el uso de las palabras «aproximadamente» o «alrededor de» servirá para ampliar un valor numérico o rango concreto. Además, «aproximadamente» o «alrededor de» pueden ampliar un valor numérico o rango concreto en al menos un $\pm 10\%$. Por lo tanto, en general, «aproximadamente» o «alrededor de» amplían el valor numérico. Asimismo, la divulgación de rangos pretende ser un rango continuo que incluye todos los valores entre los valores mínimo y máximo, más la ampliación del rango que proporciona el uso del término «aproximadamente» o «alrededor de». Por consiguiente, la enumeración de rangos de valores en el presente documento tiene por único objetivo servir como método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que se encuentra dentro del rango, a menos que se indique lo contrario en el presente documento, y cada valor separado se incorpora a la especificación como si se enumerara individualmente en el presente documento.

[0032] El término «calidad de imagen aceptable» o «AIQ», tal y como se utiliza en el presente documento, se refiere a la calidad de imagen que es médicamente aceptable para fines de diagnóstico.

[0033] El término «agente activo» o «fármaco», tal y como se utiliza en el presente documento, se refiere a cualquier sustancia química que provoque una respuesta bioquímica cuando se administra a un ser humano o a un animal. El fármaco puede actuar como sustrato o producto de una reacción bioquímica, o puede interactuar con un receptor celular y provocar una respuesta fisiológica, o puede unirse a un receptor y bloquearlo para que no provoque una respuesta fisiológica.

[0034] El término «tasa de localización correcta» o «CLR» (por su siglas en inglés), tal y como se utiliza en el presente documento, se refiere al porcentaje de regiones que contienen al menos una lesión positiva real en la PET, con una correspondencia localizada exactamente entre las imágenes de PET/CT y el estándar de referencia compuesto, independientemente de cualquier hallazgo falso

positivo coexistente, dentro de la misma región, de entre todas las regiones que contienen al menos un hallazgo positivo en la PET.

[0035] El término «tasa de detección correcta» o «CDR», por sus siglas en inglés, tal y como se utiliza en el presente documento, se refiere al porcentaje de pacientes que tienen al menos una lesión positiva verdadera en la PET, con una correspondencia localizada exactamente entre las imágenes de la PET y el estándar de referencia compuesto, independientemente de cualquier resultado falso positivo coexistente, de entre todos los pacientes que se someten a la exploración.

[0036] El término «estándar de referencia compuesto», tal y como se utiliza en el presente documento, se refiere a la histopatología local obtenida en los 60 días anteriores o posteriores a la PET/TC con Cu-64 PSMA I&T o, si no se dispone de histopatología, a la correlación anatómica de los hallazgos de imágenes convencionales (*por ejemplo*, resonancia magnética o tomografía computarizada específicas o cualquier agente PET PSMA aprobado por la FDA) obtenidos en los 60 días anteriores o posteriores a la PET/TC con Cu-64 PSMA I&T.

[0037] Tal y como se utiliza en el presente documento, los términos «fin de la síntesis», «después de la formulación» y «fin de la formulación» se utilizan indistintamente para referirse al momento en que se ha completado el proceso de preparación de la composición. Esto también puede incluir el tiempo transcurrido después del control de calidad y la liberación del producto farmacéutico por parte de una persona calificada.

[0038] El término «vida media», tal y como se utiliza en el presente documento en el contexto químico, se refiere al tiempo que tarda la mitad de los átomos radiactivos de un radionucleido específico en desintegrarse.

[0039] El término «vida media», tal y como se utiliza en el presente documento en el contexto clínico, se refiere a la vida media biológica, por ejemplo, el tiempo necesario para que la concentración de un fármaco en sangre o plasma se reduzca a la mitad. Esta disminución de la concentración del fármaco es un reflejo de su excreción o eliminación una vez completada la absorción y alcanzado un estado de equilibrio o cuasi equilibrio en la distribución. La vida media de un fármaco en la sangre

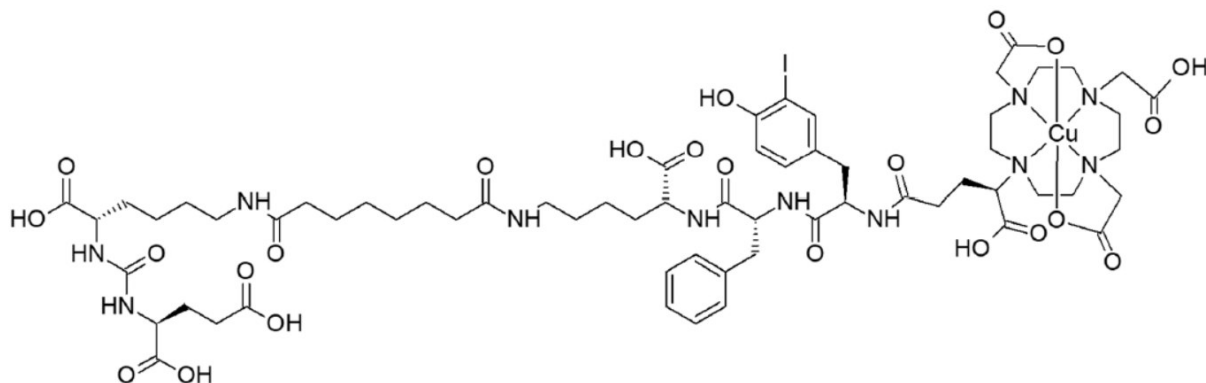
puede determinarse gráficamente a partir de un gráfico farmacocinético de la concentración del fármaco en sangre en función del tiempo, normalmente después de la administración intravenosa a una población de muestra. La vida media también puede determinarse mediante cálculos matemáticos bien conocidos en la técnica. Además, tal y como se utiliza en el presente documento, el término «vida media» también incluye la «vida media aparente» de un fármaco. La vida media aparente puede ser un número compuesto que tiene en cuenta las contribuciones de otros procesos además de la eliminación, como la absorción, la recaptación o el reciclaje enterohepático.

[0040] Los términos «sujeto» o «paciente» se utilizan indistintamente en el presente documento y se refieren a un vertebrado, preferiblemente un mamífero. Los mamíferos incluyen, entre otros, a los seres humanos.

II. Descripción general del producto PSMA I&T de cobre 64

[0041] La presente divulgación se refiere a una composición radiofarmacéutica que comprende PSMA I&T de Cu-64, que combina las capacidades de imagen PET del Cu-64 con la capacidad de orientación al PSMA del PSMA I&T para formar un agente diagnóstico capaz de monitorizar la expresión del PSMA in vivo. El Cu-64 PSMA I&T consiste en el bioconjugado PSMA I&T radiomarcado con Cu-64, que se une al PSMA I&T a través del quelante bifuncional DOTAGA (véase la figura 1).

[0042] La inyección de Cu-64 PSMA I&T se suministra como una solución radiofarmacéutica filtrada estéril. El nombre químico de la inyección de Cu-64 PSMA I&T es: 64 Cu-(3S, 7S, 26R, 29R, 32R, 37R)-29-bencil-32(4-hidroxi-3-yodobencil)-5, 13, 20, 28, 31, 34- hexaóxo-37-(4,7,10-tris(carboximetil)-1, 4, 7, 10-tetraazaciclododecan-1-il)-4, 6, 12, 21, 27, 30, 33-heptaazaheptatriacontano-1, 3, 7, 26, 37-ácido pentacarboxílico. Tiene la siguiente estructura química:



Chemical Structure of Cu-64 PSMA I&T

Estructura química de Cu-64 PSMA I&T

[0043] La invención aquí descrita ofrece varias ventajas clave. Las formulaciones y métodos de Cu-64 PSMA I&T aquí descritos permiten la preparación de lotes de mayor actividad (*por ejemplo*, hasta 60 Ci o 2220 GBq) y la formulación del producto final como una dosis humana químicamente estable y lista para su administración. En otra realización, los métodos de preparación y las formulaciones de Cu-64 PSMA I&T aquí descritos permiten la preparación de lotes de mayor actividad, de entre 15 Ci y 60 Ci aproximadamente, o de entre 555 GBq y 2220 GBq aproximadamente, y la formulación del producto final como una dosis para administración en humanos químicamente estable y lista para su administración. En otra realización más, los métodos de preparación y las formulaciones de Cu-64 PSMA I& T descritos en el presente documento permiten la preparación de lotes de mayor actividad, de entre 15 Ci y 20 Ci, 25 Ci, 30 Ci, 35 Ci, 40 Ci, 45 Ci, 50 Ci, 55 Ci y 60 Ci, y la formulación del producto final como una dosis para administración en humanos químicamente estable y lista para su administración. En otra realización más, los métodos de preparación y las formulaciones de Cu-64 PSMA I&T descritos en el presente documento permiten la preparación de lotes de aproximadamente 250 mCi.

[0044] La inyección de Cu-64 PSMA I&T es un agente PET que se dirige específicamente a los antígenos de membrana específicos de la próstata que se expresan en las células cancerosas metastásicas de la próstata. Concretamente, el Cu-64 PSMA I&T está indicado para la detección y localización del cáncer de próstata recurrente en hombres con recurrencia bioquímica basada en

niveles elevados de antígeno prostático específico (PSA) en sangre tras un tratamiento previo. Las realizaciones de la composición del producto farmacéutico se presentan en la tabla 1(a) y (b).

Tabla 1(a)

Tabla 1(a)

Composición objetivo-representativa de un medicamento de cobre Cu 64 PSMA I&T

Nombre del ingrediente o ingredientes	Función	Norma de calidad	Cantidad por mililitro (1 ml)	Cantidad por dosis unitaria (4 ml)
⁶⁴ Cu-PSMA I&T	Sustancia farmacéutica/ingrediente e farmacéutico activo	GMP	1.25 - 2.25 mCi ^a	5 - 9 mCi ^{a,b}
Ácido ascórbico ^c (ascorbato sódico)	Excipiente (tampón de pH y estabilizador)	USP	32-39 mg	84-148 mg ^b
Agua estéril para inyección	Excipiente (disolvente)	USP	q.s.	q.s.

q.s.: quantum satis (tanto como sea necesario). ^aEn la calibración. ^bLa dosis del paciente será de 5 mCi, 7 mCi o 9 mCi; ^cEl ascorbato sódico se utiliza para formular soluciones para la fabricación de medicamentos. La concentración de ascorbato sódico se determina en el medicamento y se indica en la especificación como contenido de ácido ascórbico (objetivo: 37 mg/ml).

Tabla 1(b)

Composiciones objetivo-representativas de un medicamento de cobre Cu 64 PSMA I&T

Nombre del ingrediente o ingredientes	Composición 1	Composición 2
Cobre Cu-64 PSMA I&T: dosis para el paciente	8 (+/-10 %) mCi/vial en la calibración	8 (+/-10 %) mCi/vial en el momento de la inyección
PSMA-I&T	≤ 0,0028 % (p/v)	≤ 0,0028 % (p/v)
Ácido gentísico	≤ 0,06 % (p/v)	≤ 0,06 % (p/v)
Ácido ascórbico	3,2 - 4,2 % (p/v)	3,2 - 4,2 % (p/v)
Agua estéril para inyección	100 % (v/v)	100 % (v/v)

III. Detalles adicionales sobre la composición y las formulaciones

[0045] En una realización, el producto medicinal o la composición radiofarmacéutica (o formulación) es una solución radiofarmacéutica filtrada estérilmente que contiene una dosis de Cu-64 PSMA I&T en una solución acuosa de acetato de sodio/ácido gentísico que contiene ascorbato de sodio/ácido ascórbico. El producto se diluye hasta alcanzar una concentración estándar, por lo que el volumen final del producto a granel varía en función de la actividad inicial introducida.

[0046] En otra realización, la composición o formulación radiofarmacéutica comprende al menos un agente estabilizador, un regulador del pH, un quelante de iones metálicos o una combinación de estos.

[0047] En otra realización, se seleccionan uno o más estabilizadores de la lista que comprende etanol, ácido paraaminobenzoico (PABA), ácido dihidroxibenzoico (compuestos de gentisato), ácido gentísico, cisteína, selenometionina, ácido ascórbico/ascorbato sódico y metionina.

[0048] En otra realización, los ajustadores de pH se seleccionan del grupo que consiste en acetato de sodio/ácido acético, ácido gentísico, ácido ascórbico/ascorbato de sodio, acetato de amonio, ácido cítrico, citrato de sodio, gentísico sódico y carbonato/bicarbonato de sodio.

[0049] En una realización, la composición o formulación radiofarmacéutica tiene una pureza de al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 96 %, al menos aproximadamente el 97 %, al menos aproximadamente el 98 % o al menos aproximadamente el 99 %, según se mida mediante cromatografía líquida de alta resolución («HPLC», por sus siglas en inglés), cromatografía en capa fina («TLC», por sus siglas en inglés), cromatografía en capa fina instantánea («iTLC», por sus siglas en inglés) o cromatografía de gases («GC», por sus siglas en inglés). En otra realización, la composición o formulación radiofarmacéutica tiene una pureza de aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 90,5 %, aproximadamente el 91 %, aproximadamente el 91,5 %, aproximadamente el 92 %, aproximadamente el 92,5 %, aproximadamente el 93 %, aproximadamente el 93,5 %, aproximadamente el 94 % , aproximadamente el 94,5 %, aproximadamente el 95 %, aproximadamente el 95,5 %, aproximadamente el 96 %, aproximadamente el 96,5 %, aproximadamente el 97 %, aproximadamente el 97,5 %, aproximadamente el 98 %, aproximadamente el 98,5 %, aproximadamente el 99 % o aproximadamente el 99,5 %, según se mide mediante HPLC, TLC, iTLC o GC.

[0050] En una realización, la composición o formulación radiofarmacéutica se almacena a una temperatura de entre aproximadamente 2 °C y aproximadamente 55 °C, de entre aproximadamente

10 °C y aproximadamente 50 °C, de entre aproximadamente 15 °C y aproximadamente 45 °C, o de entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 40 °C. En una realización específica, la composición o formulación radiofarmacéutica se almacena a una temperatura de aproximadamente 10 °C, aproximadamente 12,5 °C, aproximadamente 15 °C, aproximadamente 17,5 °C, aproximadamente 20 °C, aproximadamente 20,5 °C, aproximadamente 21 °C, aproximadamente 21,5 °C, aproximadamente 22 °C, aproximadamente 22,5 °C, aproximadamente 23 °C, aproximadamente 23,5 °C, aproximadamente 24 °C, aproximadamente 24,5 °C, aproximadamente 25 °C, aproximadamente 25,5 °C, aproximadamente 26 °C, aproximadamente 26,5 °C, aproximadamente 27 °C, aproximadamente 27,5 °C, aproximadamente 28 °C, aproximadamente 28,5 °C, aproximadamente 29 °C, aproximadamente 29,5 °C, aproximadamente 30 °C, aproximadamente 32,5 °C, aproximadamente 35 °C, aproximadamente 37,5 °C, aproximadamente 40 °C, aproximadamente 42,5 °C, aproximadamente 45 °C, aproximadamente 47,5 °C, aproximadamente 50 °C, aproximadamente 52,5 °C o aproximadamente 55 °C.

[0051] En una realización, la dosis unitaria es de 1 ml, 2 ml, 3 ml, 4 ml, 5 ml, 6 ml, 7 ml, 8 ml, 9 ml o 10 ml. En otra realización, la dosis unitaria es de 3,0 ml, 3,1 ml, 3,2 ml, 3,3 ml, 3,4 ml, 3,5 ml, 3,6 ml, 3,7 ml, 3,8 ml, 3,9 ml o 4 ml. En una realización específica, la dosis unitaria es de 4 ml. En otra realización, la dosis unitaria es de 3,6 ml.

I. Cu-64 PSMA I&T

[0052] La cantidad total de Cu-64 PSMA I&T marcado presente en la composición radiofarmacéutica puede variar y variará. En algunas realizaciones, la cantidad total de Cu-64 PSMA I&T presente en la composición radiofarmacéutica puede ser de hasta aproximadamente 50 mCi/ml al final de la síntesis («EOS», por sus siglas en inglés). En diversas realizaciones, la cantidad total de Cu-64 PSMA I&T presente en la composición radiofarmacéutica puede ser de aproximadamente 5 mCi/ml, aproximadamente 7,5 mCi/ml, aproximadamente 10 mCi/ml, aproximadamente 12,5 mCi/ml, aproximadamente 15 mCi/ml, aproximadamente 17,5, aproximadamente 20 mCi/ml, aproximadamente 22,5 mCi/mL, aproximadamente 25 mCi/mL, aproximadamente 27,5 mCi/mL,

aproximadamente 30 mCi/mL, aproximadamente 32,5 mCi/mL, aproximadamente 35 mCi/mL, aproximadamente 37,5 mCi/mL, aproximadamente 40 mCi/ ml, aproximadamente 42,5 mCi/ml, aproximadamente 45 mCi/ml, aproximadamente 47,5 mCi/ml o aproximadamente 50 mCi/ml al final del tratamiento. En otras realizaciones, la cantidad total de Cu-64 PSMA I&T presente en la composición radiofarmacéutica puede ser de aproximadamente 30 mCi/ml, aproximadamente 31 mCi/mL, aproximadamente 32 mCi/mL, aproximadamente 33 mCi/mL, aproximadamente 34 mCi/mL, aproximadamente 35, aproximadamente 36 mCi/mL, aproximadamente 37 mCi/mL, aproximadamente 38 mCi/mL, aproximadamente 39 mCi/mL o aproximadamente 40 mCi/mL al final del estudio (EOS). En otra realización, la cantidad total de Cu-64 PSMA I&T presente en la composición radiofarmacéutica es de aproximadamente 25 mCi/mL a aproximadamente 50 mCi/mL al final del tratamiento (EOS). En otra realización más, la cantidad total de Cu-64 PSMA I&T presente en la composición radiofarmacéutica es de aproximadamente 30 mCi/mL a aproximadamente 45 mCi/mL al final del estudio (EOS). En otra realización más, la cantidad total de Cu-64 PSMA I&T presente en la composición radiofarmacéutica es de aproximadamente 35 mCi/mL a aproximadamente 40 mCi/mL al final del estudio (EOS).

[0053] En otra realización, la cantidad total de Cu-64 PSMA I&T marcado presente en la composición radiofarmacéutica puede oscilar entre aproximadamente 1 mCi/mL y 3 mCi/mL en la calibración. En diversas realizaciones, la cantidad total de Cu-64 PSMA I&T marcado presente en la calibración puede ser de aproximadamente 1 mCi/mL, aproximadamente 1,25 mCi/mL, aproximadamente 1,5 mCi/mL, aproximadamente 1,75 mCi/mL, aproximadamente 2 mCi/mL, aproximadamente 2,25 mCi/mL, aproximadamente 2,5 mCi/mL, 2,75 mCi/mL o aproximadamente 3 mCi/mL.

[0054] La cantidad de PSMA I&T presente en la composición radiofarmacéutica también puede variar. En una realización, la cantidad de PSMA I&T presente en la composición radiofarmacéutica puede oscilar entre aproximadamente 10 µg/mL y aproximadamente 30 µg/mL de PSMA I&T. En diversas realizaciones, la cantidad total de PSMA I&T puede ser de aproximadamente 1 µg/mL,

aproximadamente 1,25 µg/mL, aproximadamente 1,5 µg/mL, aproximadamente 1,75 µg/mL, aproximadamente 2 µg/mL, aproximadamente 2,25 µg/mL o aproximadamente 2,5 µg/mL. En otra realización, la cantidad total de PSMA I&T puede oscilar entre 1 µg/mL y aproximadamente 30 µg/, de aproximadamente 10 µg/mL a aproximadamente 30 µg/mL, de aproximadamente 15 µg/mL a aproximadamente 27,5 µg/mL, o de aproximadamente 20 µg/mL a aproximadamente 25 µg/mL. En otra realización, la cantidad total de PSMA I&T puede oscilar entre aproximadamente 22, 5 µg/mL a aproximadamente 27,5 µg/mL.

[0055] En una realización, la radiactividad del Cu-64 PSMA I&T en la composición radiofarmacéutica en EOS es inferior a aproximadamente 150 mCi, inferior a aproximadamente 140 mCi, inferior a aproximadamente 130 mCi, menos de aproximadamente 120 mCi, menos de aproximadamente 110 mCi, menos de aproximadamente 100 mCi, menos de aproximadamente 90 mCi, menos de aproximadamente 80 mCi, menos de aproximadamente 70 mCi, menos de aproximadamente 60 mCi, menos de aproximadamente 50 mCi, menos de aproximadamente 40 mCi, menos de aproximadamente 30 mCi, menos de aproximadamente 20 mCi o menos de aproximadamente 10 mCi por dosis unitaria. En otra realización, la radiactividad del Cu-64 PSMA I&T en la composición radiofarmacéutica en EOS es de aproximadamente 1 mCi a aproximadamente 150 mCi, de aproximadamente 1 mCi a aproximadamente 125 mCi, de aproximadamente 1 mCi a aproximadamente 100 mCi, de aproximadamente 1 mCi a aproximadamente 75 mCi, de aproximadamente 1 mCi a aproximadamente 50 mCi, de aproximadamente 1 mCi a aproximadamente 40 mCi, de aproximadamente 1 mCi a aproximadamente 30 mCi, de aproximadamente 1 mCi a aproximadamente 20 mCi, de aproximadamente 1 mCi a aproximadamente 10 mCi, o de aproximadamente 4 mCi a aproximadamente 10 mCi, o de aproximadamente 5 mCi a aproximadamente 9 mCi, por dosis unitaria. En una realización específica, la radiactividad del Cu-64 PSMA I&T en la composición radiofarmacéutica es de aproximadamente 1 mCi, aproximadamente 2 mCi, aproximadamente 3 mCi, aproximadamente 4 mCi, aproximadamente 5 mCi, aproximadamente 6 mCi,

aproximadamente 7 mCi, aproximadamente 8 mCi, aproximadamente 9 mCi, aproximadamente 10 mCi, aproximadamente 11 mCi, aproximadamente 12 mCi, aproximadamente 13 mCi, aproximadamente 14 mCi, aproximadamente 15 mCi, aproximadamente 18 mCi, aproximadamente 21 mCi, aproximadamente 24 mCi, aproximadamente 27 mCi, aproximadamente 30 mCi, aproximadamente 40 mCi, aproximadamente 50 mCi, aproximadamente 60 mCi, aproximadamente 70 mCi, aproximadamente 80 mCi, aproximadamente 90 mCi, aproximadamente 100 mCi, aproximadamente 110 mCi, aproximadamente 120 mCi, aproximadamente 130 mCi, aproximadamente 140 mCi o aproximadamente 150 mCi por dosis unitaria.

[0056] En otra realización, la radiactividad del Cu-64 PSMA I&T en la composición radiofarmacéutica en EOS es inferior a aproximadamente 50 mCi, inferior a aproximadamente 40 mCi, menos de aproximadamente 30 mCi, menos de aproximadamente 20 mCi, menos de aproximadamente 10 mCi, menos de aproximadamente 5 mCi, menos de aproximadamente 4 mCi, menos de aproximadamente 3 mCi, menos de aproximadamente 2,5 mCi, menos de aproximadamente 2 mCi, menos de aproximadamente 1,5 mCi o menos de aproximadamente 1 mCi por 1 ml. En otra realización, la radiactividad del Cu-64 PSMA I&T en la composición radiofarmacéutica es de aproximadamente 1 mCi a aproximadamente 100 mCi, de aproximadamente 1 mCi a aproximadamente 50 mCi, de aproximadamente 1 mCi a aproximadamente 20 mCi, o de aproximadamente 1 mCi a aproximadamente 10 mCi por 1 ml. En una realización específica, la radiactividad del Cu-64 PSMA I&T en la composición radiofarmacéutica en EOS es de aproximadamente 1 mCi, aproximadamente 1,25 mCi, aproximadamente 1,5 mCi, aproximadamente 1,75 mCi, aproximadamente 2 mCi, aproximadamente 2,25 mCi, aproximadamente 2,5 mCi, aproximadamente 2,75 mCi, aproximadamente 3 mCi, aproximadamente 3,25 mCi, aproximadamente 3,5 mCi, aproximadamente 3,75 mCi, aproximadamente 4 mCi, aproximadamente 4,25 mCi, aproximadamente 4,5 mCi, aproximadamente 4,75 mCi, aproximadamente 5 mCi, aproximadamente 7 mCi, aproximadamente 9 mCi, aproximadamente 12 mCi, aproximadamente

15 mCi, aproximadamente 18 mCi, aproximadamente 21 mCi, aproximadamente 24 mCi, aproximadamente 27 mCi, aproximadamente 30 mCi, aproximadamente 40 mCi o aproximadamente 50 mCi por 1 ml.

[0057] En una realización, la radiactividad del Cu-64 PSMA I&T en la composición radiofarmacéutica en el momento de la calibración es inferior a aproximadamente 150 mCi, inferior a aproximadamente 140 mCi, inferior a aproximadamente 130 mCi, inferior a aproximadamente 120 mCi, menos de aproximadamente 110 mCi, menos de aproximadamente 100 mCi, menos de aproximadamente 90 mCi, menos de aproximadamente 80 mCi, menos de aproximadamente 70 mCi, menos de aproximadamente 60 mCi, menos de aproximadamente 50 mCi, menos de aproximadamente 40 mCi, menos de aproximadamente 30 mCi, menos de aproximadamente 20 mCi o menos de aproximadamente 10 mCi por dosis unitaria. En otra realización, la radiactividad del Cu-64 PSMA I&T en la composición radiofarmacéutica en el momento de la calibración es de aproximadamente 1 mCi a aproximadamente 150 mCi, de aproximadamente 1 mCi a aproximadamente 125 mCi, de aproximadamente 1 mCi a aproximadamente 100 mCi, de aproximadamente 1 mCi a aproximadamente 75 mCi, de aproximadamente 1 mCi a aproximadamente 50 mCi, de aproximadamente 1 mCi a aproximadamente 40 mCi, de aproximadamente 1 mCi a aproximadamente 30 mCi, de aproximadamente 1 mCi a aproximadamente 20 mCi, de aproximadamente 1 mCi a aproximadamente 10 mCi, o de aproximadamente 4 mCi a aproximadamente 10 mCi, o de aproximadamente 5 mCi a aproximadamente 9 mCi, por dosis unitaria. En una realización específica, la radiactividad del Cu-64 PSMA I&T en la composición radiofarmacéutica en el momento de la calibración es de aproximadamente 1 mCi, aproximadamente 2 mCi, aproximadamente 3 mCi, aproximadamente 4 mCi, aproximadamente 5 mCi, aproximadamente 6 mCi, aproximadamente 7 mCi, aproximadamente 8 mCi, aproximadamente 9 mCi, aproximadamente 10 mCi, aproximadamente 11 mCi, aproximadamente 12 mCi, aproximadamente 13 mCi, aproximadamente 14 mCi, aproximadamente 15 mCi, aproximadamente 18 mCi, aproximadamente 21 mCi, aproximadamente

24 mCi, aproximadamente 27 mCi, aproximadamente 30 mCi, aproximadamente 40 mCi, aproximadamente 50 mCi, aproximadamente 60 mCi, aproximadamente 70 mCi, aproximadamente 80 mCi, aproximadamente 90 mCi, aproximadamente 100 mCi, aproximadamente 110 mCi, aproximadamente 120 mCi, aproximadamente 130 mCi, aproximadamente 140 mCi o aproximadamente 150 mCi por dosis unitaria.

[0058] En otra realización, la radiactividad del Cu-64 PSMA I&T en la composición radiofarmacéutica en el momento de la calibración es inferior a aproximadamente 50 mCi, inferior a aproximadamente 40 mCi, menos de aproximadamente 30 mCi, menos de aproximadamente 20 mCi, menos de aproximadamente 10 mCi, menos de aproximadamente 5 mCi, menos de aproximadamente 4 mCi, menos de aproximadamente 3 mCi, menos de aproximadamente 2,5 mCi, menos de aproximadamente 2 mCi, menos de aproximadamente 1,5 mCi o menos de aproximadamente 1 mCi por 1 ml. En otra realización, la radiactividad del Cu-64 PSMA I&T en la composición radiofarmacéutica en el momento de la calibración es de aproximadamente 1 mCi a aproximadamente 100 mCi, de aproximadamente 1 mCi a aproximadamente 50 mCi, de aproximadamente 1 mCi a aproximadamente 20 mCi, o de aproximadamente 1 mCi a aproximadamente 10 mCi por 1 ml. En una realización específica, la radiactividad del Cu -64 PSMA I&T en la composición radiofarmacéutica en el momento de la calibración es de aproximadamente 1 mCi, aproximadamente 1,25 mCi, aproximadamente 1,5 mCi, aproximadamente 1,75 mCi, aproximadamente 2 mCi, aproximadamente 2,25 mCi, aproximadamente 2,5 mCi, aproximadamente 2,75 mCi, aproximadamente 3 mCi, aproximadamente 3,25 mCi, aproximadamente 3,5 mCi, aproximadamente 3,75 mCi, aproximadamente 4 mCi, aproximadamente 4,25 mCi, aproximadamente 4,5 mCi, aproximadamente 4,75 mCi, aproximadamente 5 mCi, aproximadamente 7 mCi, aproximadamente 9 mCi, aproximadamente 12 mCi, aproximadamente 15 mCi, aproximadamente 18 mCi, aproximadamente 21 mCi, aproximadamente 24 mCi, aproximadamente 27 mCi, aproximadamente 30 mCi, aproximadamente 40 mCi o aproximadamente 50 mCi por 1 ml.

[0059] En una realización, el RAC del Cu-64 PSMA I&T en la composición radiofarmacéutica es inferior a aproximadamente 50 mCi/ml, inferior a aproximadamente 45 mCi/ml, inferior a aproximadamente 40 mCi/ml, inferior a aproximadamente 35 mCi/ml, inferior a aproximadamente 30 mCi/ml, inferior a aproximadamente 25 mCi/ml, inferior a aproximadamente 20 mCi/ml, menos de aproximadamente 15 mCi/mL, menos de aproximadamente 10 mCi/mL, menos de aproximadamente 5 mCi/mL, menos de aproximadamente 4 mCi/mL, menos de aproximadamente 3 mCi/mL o menos de aproximadamente 2 mCi/mL.

[0060] En otra realización más, el RAC del Cu-64 PSMA I&T en la composición radiofarmacéutica es de hasta aproximadamente 40 mCi/mL, hasta aproximadamente 39 mCi/mL, hasta aproximadamente 38 mCi/mL, hasta aproximadamente 37 mCi/mL, hasta aproximadamente 36 mCi/mL, hasta aproximadamente 35 mCi/ mL, hasta aproximadamente 34 mCi/mL, hasta aproximadamente 33 mCi/mL, hasta aproximadamente 32 mCi/mL, hasta aproximadamente 31 mCi/mL, hasta aproximadamente 30 mCi/mL, hasta aproximadamente 29 mCi/mL, hasta aproximadamente 28 mCi/mL, hasta aproximadamente 27 mCi/mL, hasta aproximadamente 26 mCi/mL, hasta aproximadamente 25 mCi/mL, hasta aproximadamente 24 mCi/mL, hasta aproximadamente 23 mCi/mL, hasta aproximadamente 22 mCi/mL, hasta aproximadamente 21 mCi/mL, hasta aproximadamente 20 mCi/mL, hasta aproximadamente 19 mCi/ ml, hasta aproximadamente 18 mCi/ml, hasta aproximadamente 17 mCi/ml, hasta aproximadamente 16 mCi/ml, hasta aproximadamente 15 mCi/ml, 14 mCi/ml, hasta aproximadamente 13 mCi/ml, hasta aproximadamente 12 mCi/ml, hasta aproximadamente 11 mCi/ml, hasta aproximadamente 10 mCi/ml, hasta aproximadamente 9 mCi/mL, hasta aproximadamente 8 mCi/mL, hasta aproximadamente 7 mCi/mL, hasta aproximadamente 6 mCi/mL, hasta aproximadamente 5 mCi/mL, hasta aproximadamente 4 mCi/mL, hasta aproximadamente 3 mCi/mL, hasta aproximadamente 2 mCi/mL o hasta aproximadamente 1 mCi/mL.

[0061] En otra realización, el RAC del Cu-64 PSMA I&T en la composición radiofarmacéutica es de aproximadamente 1 mCi/mL a aproximadamente 100 mCi/mL, de aproximadamente 2

mCi/mL a aproximadamente 90 mCi/mL, de aproximadamente 3 mCi/mL a aproximadamente 80 mCi/mL, de aproximadamente 4 mCi/mL a aproximadamente 60 mCi/mL, de aproximadamente 5 mCi/mL a aproximadamente 50 mCi/mL, de aproximadamente 10 mCi/mL a aproximadamente 40 mCi/mL, de aproximadamente 1 mCi/mL a aproximadamente 40 mCi/mL, de aproximadamente 1 mCi/mL a aproximadamente 36 mCi/mL, de aproximadamente 1 mCi/mL a aproximadamente 35 mCi/mL, o de aproximadamente 20 mCi/mL a aproximadamente 35 mCi/mL. En una realización específica, el RAC del Cu-64 PSMA I&T en la composición radiofarmacéutica es de aproximadamente 1 mCi/mL, aproximadamente 10 mCi/mL, aproximadamente 13,5 mCi/mL, aproximadamente 15 mCi/mL, aproximadamente 20 mCi/mL, aproximadamente 27 mCi/ml, aproximadamente 30 mCi/ml, aproximadamente 33 mCi/ml, aproximadamente 35 mCi/ml, aproximadamente 40 mCi/ml, aproximadamente 45 mCi/ml o aproximadamente 50 mCi/ml.

[0062] En otra realización más, el medicamento Cu-64 PSMA I& T tiene una concentración estándar al final de la producción de aproximadamente 15 mCi/mL a aproximadamente 40 mCi/mL al final de la producción.

[0063] En una realización, la masa del ingrediente farmacéutico radiactivo (Cu-64 PSMA I&T) en el producto farmacéutico y las sustancias no radiactivas relacionadas es inferior a aproximadamente 200 µg, inferior a aproximadamente 175 µg, inferior a aproximadamente 150 µg, menos de aproximadamente 125 µg, menos de aproximadamente 120 µg, menos de aproximadamente 115 µg, menos de aproximadamente 110 µg, menos de aproximadamente 105 µg, menos de aproximadamente 100 µg, menos de aproximadamente 75 µg o menos de aproximadamente 50 µg por vial. En otra realización, la masa del ingrediente farmacéutico radiactivo (Cu-64 PSMA I&T) en el producto farmacéutico y las sustancias no radiactivas relacionadas es inferior a aproximadamente 100 µg, inferior a aproximadamente 90 µg, inferior a aproximadamente 80 µg, inferior a aproximadamente 70 µg, menos de aproximadamente 60 µg, menos de aproximadamente 50 µg, menos de aproximadamente 40 µg, menos de aproximadamente 30 µg, menos de aproximadamente

20 µg, menos de aproximadamente 10 µg por vial. En otra realización más, la masa del ingrediente farmacéutico radiactivo (Cu-64 PSMA I&T) en el producto farmacéutico y las sustancias no radiactivas relacionadas es inferior a aproximadamente 120 µg. En una realización específica, la masa del ingrediente farmacéutico radiactivo (Cu-64 PSMA I&T) en el producto farmacéutico y las sustancias no radiactivas relacionadas es inferior o igual a aproximadamente 100 µg.

II. Antioxidantes

[0064] En una realización, la formulación comprende un antioxidante. En otra realización, el antioxidante es ascorbato/ácido ascórbico. En otra realización, el antioxidante es ácido gentísico. En una realización específica, el antioxidante es una solución de acetato de sodio/ácido gentísico.

[0065] En otra realización, la cantidad total de solución de acetato de sodio/ácido gentísico en la composición radiofarmacéutica puede variar y variará. En algunas realizaciones, la solución de acetato de sodio/ácido gentísico presente en la composición radiofarmacéutica puede oscilar entre aproximadamente 0 µg/mL y aproximadamente 600 µg/mL o entre aproximadamente 130 µg/mL y aproximadamente 320 µg/mL de ácido gentísico, y entre aproximadamente 0 mg/ml y aproximadamente 3,5 mg/ml o entre aproximadamente 1,3 mg/ml y aproximadamente 3,3 mg/ml de acetato de sodio.

[0066] En otra realización, la concentración de acetato de sodio en la composición radiofarmacéutica final puede ser de aproximadamente 0,2 M a aproximadamente 0,5 M, de aproximadamente 0,25 M a aproximadamente 0,4 M, o de aproximadamente 0,3 M a aproximadamente 0,35 M.

[0067] En otra realización más, la concentración de acetato de sodio en la composición radiofarmacéutica final puede ser de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, de aproximadamente 2 mg/ml a aproximadamente 4 mg/ml, o de aproximadamente 2,5 mg/ml a aproximadamente 3,5 mg/ml. En otra realización, la concentración de acetato de sodio en la composición radiofarmacéutica final puede ser de aproximadamente 0 mg/ml a aproximadamente 1 mg/ml. En otra realización más, la concentración de acetato de sodio en la composición radiofarmacéutica final puede ser inferior o igual a aproximadamente 1 mg/ml.

[0068] En la dosis final de la composición radiofarmacéutica, la concentración de ácido gentísico puede oscilar entre aproximadamente 0 mg/ml y aproximadamente 3,5 mg/ml. En otra realización, la concentración de ácido gentísico puede oscilar entre aproximadamente 1, 3 mg/ml a aproximadamente 3,3 µg/ml.

[0069] En la dosis final de la composición radiofarmacéutica, la concentración de ácido gentísico puede oscilar entre aproximadamente 0 mg/ml y aproximadamente 600 µg/ml. En otra realización, la concentración de ácido gentísico puede oscilar entre aproximadamente 130 mg/ml y aproximadamente 320 µg/ml.

III. Agente estabilizador

[0070] En una realización, la formulación comprende un agente estabilizador.

[0071] En otra realización, el agente estabilizador es ascorbato de sodio. La cantidad total de ascorbato de sodio en la composición radiofarmacéutica puede variar y variará. En algunas realizaciones, el ascorbato de sodio presente en la composición radiofarmacéutica puede oscilar entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 300 mg por dosis unitaria. En una realización, el ascorbato de sodio está presente en la composición radiofarmacéutica en una cantidad de aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg o aproximadamente 75 mg por 1 ml. En otra realización más, el ascorbato de sodio está presente en la composición radiofarmacéutica en una cantidad de aproximadamente 30 mg, aproximadamente 31 mg, aproximadamente 32 mg, aproximadamente 33 mg, aproximadamente 34 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 36 mg, aproximadamente 37 mg, aproximadamente 38 mg, aproximadamente 39 mg o aproximadamente 40 mg por 1 ml. En otra realización más, el ascorbato de sodio está presente en la composición radiofarmacéutica en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 30 mg a

aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 35 mg a aproximadamente 50 mg, o de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 45 mg por 1 ml.

[0072] Un aspecto de la divulgación proporciona una composición radiofarmacéutica con un pH de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 9, de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 9, de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 9, de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 8, de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 8, de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 7,5, de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 7,5, o de entre aproximadamente 5,5 y aproximadamente 7,5. El pH de la composición radiofarmacéutica puede ser de aproximadamente 3,0, aproximadamente 3,1, aproximadamente 3,2, aproximadamente 3,3, aproximadamente 3,4, aproximadamente 3,5, aproximadamente 3,6, aproximadamente 3,7, aproximadamente 3,8, aproximadamente 3,9, aproximadamente 4, aproximadamente 4,1, aproximadamente 4,2, aproximadamente 4,3, aproximadamente 4,4, aproximadamente 4,5, aproximadamente 4,6, aproximadamente 4,7, aproximadamente 4,8, aproximadamente 4,9, aproximadamente 5,0, aproximadamente 5,1, aproximadamente 5,2, aproximadamente 5,3, aproximadamente 5,4, aproximadamente 5,5, aproximadamente 5,6, aproximadamente 5,7, aproximadamente 5,8, aproximadamente 5,9, aproximadamente 6,0, aproximadamente 6,1, aproximadamente 6,2, aproximadamente 6,3, aproximadamente 6,4, aproximadamente 6,5, aproximadamente 6,6, aproximadamente 6,7, aproximadamente 6,8, aproximadamente 6,9, aproximadamente 7,0, aproximadamente 7,1, aproximadamente 7,2, aproximadamente 7,3, aproximadamente 7,4 o aproximadamente 7,5.

IV. Ligando

[0073] La presente invención incluye ligandos que son capaces de quelarse con Cu-64. En una realización, el ligando es PSMA I&T.

[0074] La cantidad de ligando que se añade a una mezcla de reacción que contiene Cu-64 varía en función de la cantidad de actividad del Cu-64 presente. Por ejemplo, la tabla 2 muestra diferentes

cantidades de ligando, PSMA, añadidas a la mezcla de reacción en función del rango de Cu-64 presente en el momento de la síntesis.

Tabla 2

Rango de Cu-64 (mCi en la síntesis)	Rango de PSMA (µg)	
	Cu-64 mCi x 0.4 µg/mCi	Cu-64 mCi x 0.6 µg/mCi
200	80	120
500	200	300
800	320	480
1000	400	600
3000	1200	1800
5000	2000	3000
7000	2800	4200
9000	3600	5400
12000	4800	7200
15000	6000	9000
20000	8000	12000

[0075] En una realización en la que la mezcla de reacción contiene aproximadamente 15 Ci de Cu-64, el ligando se añade a la mezcla de reacción en una cantidad de entre aproximadamente 8000 µg y aproximadamente 10 000 µg. En otra realización, se añaden aproximadamente 9000 µg a la mezcla de reacción.

[0076] En otra realización en la que la mezcla de reacción contiene aproximadamente 15 Ci de Cu-64, el ligando se añade a la mezcla de reacción en una cantidad de entre aproximadamente 7000 µg y aproximadamente 11 000 µg, de entre aproximadamente 8000 µg y aproximadamente 10 000 µg, o se añaden aproximadamente 9000 µg a la mezcla de reacción.

[0077] En otra realización en la que la mezcla de reacción contiene aproximadamente 20 Ci de Cu-64, el ligando se añade a la mezcla de reacción en una cantidad de entre aproximadamente 8000 µg y aproximadamente 12 000 µg, de entre aproximadamente 9000 µg y aproximadamente 11 000 µg, o aproximadamente 10 000 µg a la mezcla de reacción.

[0078] En otra realización en la que la mezcla de reacción contiene aproximadamente 50 Ci de Cu-64, el ligando se añade a la mezcla de reacción en una cantidad de aproximadamente 20 000 µg a aproximadamente 30 000 µg, de aproximadamente 22 000 µg a aproximadamente 28 000 µg, de aproximadamente 24 000 µg a aproximadamente 26 000 µg, o aproximadamente 25 000 µg a la mezcla de reacción.

[0079] En otra realización más, en la que la mezcla de reacción contiene aproximadamente 90 Ci de Cu-64, el ligando se añade a la mezcla de reacción en una cantidad de entre aproximadamente 36 000 µg y aproximadamente 54 000 µg, de entre aproximadamente 40 000 µg y aproximadamente 50 000 µg, o se añaden aproximadamente 45 000 µg a la mezcla de reacción.

[0080] En otra realización, se añade PSMA I&T a la mezcla de reacción en una cantidad de entre aproximadamente 1000 µg y aproximadamente 60 000 µg, de entre aproximadamente 5000 µg y aproximadamente 55 000 µg, de entre aproximadamente 7000 µg y aproximadamente 11 000 µg, de entre aproximadamente 8000 µg y aproximadamente 12 000 µg, de aproximadamente 8000 µg a aproximadamente 10 000 µg, de aproximadamente 9000 µg a aproximadamente 11 000 µg, de aproximadamente 20 000 µg a aproximadamente 30 000 µg, de aproximadamente 22 000 µg a aproximadamente 28 000 µg, de aproximadamente 24 000 µg a aproximadamente 26 000 µg, de aproximadamente 36 000 µg a aproximadamente 54 000 µg, o de aproximadamente 40 000 µg a aproximadamente 50 000 µg. En otra realización, el PSMA I&T se añade a la mezcla de reacción en una cantidad de aproximadamente 9000 µg, aproximadamente 10 000 µg, aproximadamente 25 000 µg o aproximadamente 45 000 µg. En otra realización más, el PSMA I&T se añade a la mezcla de reacción en una cantidad inferior a aproximadamente 11 000 µg, menos de aproximadamente 30 000 µg o menos de aproximadamente 55 000 µg.

[0081] En otra realización, el PSMA I&T se añade a la mezcla de reacción en una cantidad de aproximadamente 9000 µg para un lote de aproximadamente 15 Ci. En otra realización, se añade PSMA I&T a la mezcla de reacción en una cantidad de aproximadamente 8000 µg, de aproximadamente 9000 µg, de aproximadamente 10 000 µg o de aproximadamente 11 000 µg para

un lote de aproximadamente 20 Ci. En otra realización más, se añade PSMA I& T a la mezcla de reacción en una cantidad de aproximadamente 8000 µg a aproximadamente 11 000 µg para un lote de aproximadamente 20 Ci. En otra realización más, PSMA I& T a la mezcla de reacción en una cantidad de aproximadamente 20 000 µg a aproximadamente 30 000 µg para un lote de aproximadamente 50 Ci. En otra realización más, PSMA I&T se añade a la mezcla de reacción en una cantidad de aproximadamente 36 000 µg a aproximadamente 54 000 µg para un lote de aproximadamente 90 Ci.

[0082] En otra realización, PSMA I&T se utiliza en una cantidad de entre aproximadamente 0,1 µg/mCi y aproximadamente 20 µg/mCi, de entre aproximadamente 0,5 µg/mCi y aproximadamente 15 µg/mCi, de entre aproximadamente 1 µg/mCi y aproximadamente 11 µg/mCi, de aproximadamente 1 µg/mCi a aproximadamente 8 µg/mCi, de aproximadamente 1 µg/mCi a aproximadamente 5 µg/mCi, de aproximadamente 1 µg/mCi a aproximadamente 3 µg/mCi, o de aproximadamente 0,1 µg/mCi a aproximadamente 1,5 µg/mCi. En otra realización más, el PSMA I& T se utiliza en una cantidad de aproximadamente 0,1 µg/mCi, aproximadamente 0,25 µg/mCi, aproximadamente 0,4 µg/mCi, aproximadamente 0,5 µg/mCi, aproximadamente 0,6 µg/mCi, aproximadamente 0,75 µg/mCi, aproximadamente 0,8 µg/mCi, aproximadamente 1 µg/mCi, aproximadamente 1,25 µg/mCi, aproximadamente 1,5 µg/mCi, aproximadamente 1,75 µg/mCi, aproximadamente 2 µg/mCi, aproximadamente 2,5 µg/mCi, aproximadamente 3 µg/mCi, aproximadamente 3,5 o aproximadamente 4 µg/mCi.

[0083] En una realización, la concentración de PSMA I&T por ml en la etapa de radiomarcaje es superior a aproximadamente 100 µg/ml, superior a aproximadamente 150 µg/ml, superior a aproximadamente 200 µg/ml, superior a aproximadamente 250 µg/ml, superior a aproximadamente 300 µg/ml, superior a aproximadamente 333 µg/ml, o superior a aproximadamente 400 µg/ml. En otra realización más, la concentración de PSMA I&T por ml en la etapa de radiomarcaje es superior a aproximadamente 100 µg/ml, superior a aproximadamente 110 µg/ml, superior a aproximadamente 120 µg/ml, superior a aproximadamente 130 µg/mL, superior a

aproximadamente 140 µg/mL, superior a aproximadamente 150 µg/mL, superior a aproximadamente 160 µg/mL, superior a aproximadamente 170 µg/mL, superior a aproximadamente 180 µg/mL, superior a aproximadamente 190 µg/mL o superior a aproximadamente 200 µg/mL.

V. Radionúclido

[0084] En una realización, se añade $^{64}\text{CuCl}_2$ a la mezcla de reacción (como fuente de ^{64}Cu) en una cantidad de entre aproximadamente 100 mCi y aproximadamente 5000 mCi, de entre aproximadamente 200 mCi y aproximadamente 4000 mCi, de entre aproximadamente 300 mCi y aproximadamente 3500 mCi, de aproximadamente 400 mCi a aproximadamente 3000 mCi, de aproximadamente 500 mCi a aproximadamente 2500 mCi, de aproximadamente 500 mCi a aproximadamente 15 000 mCi, de aproximadamente 1000 mCi a aproximadamente 10 000 mCi, de aproximadamente 10 000 mCi a aproximadamente 15 000 mCi, o de aproximadamente 7500 mCi a aproximadamente 15 000 mCi. En otra realización, se añade $^{64}\text{CuCl}_2$ a la mezcla de reacción (como fuente de ^{64}Cu) en una cantidad de hasta aproximadamente 10 000 mCi. En otra realización más, se añade $^{64}\text{CuCl}_2$ a la mezcla de reacción (como fuente de ^{64}Cu) en una cantidad de hasta aproximadamente 15 000 mCi. En una realización adicional, se añade $^{64}\text{CuCl}_2$ a la mezcla de reacción (como fuente de ^{64}Cu) en una cantidad de aproximadamente 100 mCi, aproximadamente 200 mCi, aproximadamente 300 mCi, aproximadamente 400 mCi, aproximadamente 500 mCi, aproximadamente 600 mCi, aproximadamente 700 mCi, aproximadamente 800 mCi, aproximadamente 900 mCi, aproximadamente 1000 mCi, aproximadamente 1500 mCi, aproximadamente 2000 mCi, aproximadamente 2500 mCi, aproximadamente 3000 mCi, aproximadamente 3500 mCi, aproximadamente 4000 mCi, aproximadamente 4500 mCi, aproximadamente 5000 mCi, aproximadamente 5500 mCi, aproximadamente 6000 mCi, aproximadamente 6500 mCi, aproximadamente 7000 mCi, aproximadamente 7500 mCi, aproximadamente 8000 mCi, aproximadamente 8500 mCi, aproximadamente 9000 mCi, aproximadamente 9500 mCi, aproximadamente 10 000 mCi, aproximadamente 15 000 mCi,

aproximadamente 20 000 mCi, aproximadamente 30 000 mCi, aproximadamente 40 000 mCi, aproximadamente 50 000 mCi, aproximadamente 60 000 mCi, aproximadamente 70 000 mCi, aproximadamente 80 000 mCi, aproximadamente 90 000 mCi o aproximadamente 100 000 mCi. En otra realización más, se añade $^{64}\text{CuCl}_2$ a la mezcla de reacción (como fuente de ^{64}Cu) en una cantidad inferior a aproximadamente 100 mCi, inferior a aproximadamente 200 mCi, inferior a aproximadamente 300 mCi, inferior a aproximadamente 400 mCi, inferior a aproximadamente 500 mCi, inferior a aproximadamente 600 mCi, menos de aproximadamente 700 mCi, menos de aproximadamente 800 mCi, menos de aproximadamente 900 mCi, menos de aproximadamente 1000 mCi, menos de aproximadamente 1500 mCi, menos de aproximadamente 2000 mCi, menos de aproximadamente 2500 mCi, menos de aproximadamente 3000 mCi, menos de aproximadamente 3500 mCi, menos de aproximadamente 4000 mCi, menos de aproximadamente 4500 mCi, menos de aproximadamente 5000 mCi, menos de aproximadamente 5500 mCi, menos de aproximadamente 6000 mCi, menos de aproximadamente 6500 mCi, menos de aproximadamente 7000 mCi, menos de aproximadamente 7500 mCi, menos de aproximadamente 8000 mCi, menos de aproximadamente 8500 mCi, menos de aproximadamente 9000 mCi, menos de aproximadamente 9500 mCi o menos de aproximadamente 10 000 mCi.

[0085] En otra realización, se añade cobre no portador, como CuCl_2 , a la mezcla de reacción para mejorar la consistencia de la pureza radioquímica de la formulación precursora. Este proceso se denomina en el presente documento «adición». En una realización, hay al menos aproximadamente 5 ppm de cobre no portador en la formulación precursora. En otra realización, hay al menos aproximadamente 1 ppm, aproximadamente 2 ppm, aproximadamente 3 ppm, aproximadamente 4 ppm, aproximadamente 5 ppm, aproximadamente 10 ppm, aproximadamente 15 ppm, aproximadamente 20 ppm, aproximadamente 25 ppm o aproximadamente 30 ppm de cobre no portador en la formulación del precursor. En otra realización más, la cantidad de cobre no portador en la formulación del precursor es de aproximadamente 5 ppm a aproximadamente 30 ppm. En otra

realización más, la cantidad de cobre no portador en la formulación del precursor es inferior a aproximadamente 30 ppm.

VI. Solución tampón

[0086] En una realización, la solución tampón utilizada en la preparación de la solución a granel del producto farmacéutico es una solución tampón de acetato de sodio, una solución tampón de acetato de sodio/ácido genticónico, una solución tampón de ascorbato de sodio, una solución tampón de ascorbato de sodio/etanol, una solución tampón de acetato de amonio, una solución tampón de acetato de amonio/ácido genticónico, una solución tampón de ascorbato de amonio, una solución tampón de ascorbato de amonio/etanol, fosfato de sodio/difosfato de sodio, citrato de sodio/ácido cítrico o cualquier otro tampón adecuado. En una realización, la concentración de ácido genticónico en el tampón es de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml, de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, o de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml. En otra realización más, la concentración de ácido genticónico en el tampón es de aproximadamente 1 mg/ml, aproximadamente 2 mg/ml, aproximadamente 3 mg/ml, aproximadamente 4 mg/ml, aproximadamente 5 mg/ml, aproximadamente 6 mg/ml, aproximadamente 7 mg/ml, aproximadamente 8 mg/ml, aproximadamente 9 mg/ml, aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 30 mg/ml, aproximadamente 40 mg/ml o aproximadamente 50 mg/ml.

[0087] En otra realización, la concentración de acetato de sodio en el tampón es de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, de aproximadamente 20 mg/ml a aproximadamente 80 mg/ml, de aproximadamente 30 mg/ml a aproximadamente 60 mg/ml, o de aproximadamente 40 mg/ml a aproximadamente 60 mg/ml. En otra realización más, la concentración de acetato de sodio en el tampón es de aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 30 mg/ml, aproximadamente 40 mg/ml, aproximadamente 45 mg/ml, aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 54,8 mg/ml,

aproximadamente 55 mg/ml, aproximadamente 60 mg/ml, aproximadamente 70 mg/ml, aproximadamente 80 mg/ml, aproximadamente 90 mg/ml o aproximadamente 100 mg/ml.

[0088] En otra realización, el tampón comprende aproximadamente 1 mg/ml, aproximadamente 2 mg/ml, aproximadamente 3 mg/ml, aproximadamente 4 mg/ml, aproximadamente 5 mg/ml, aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 15 mg/ml, aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 25 mg/ml, aproximadamente 30 mg/ml, aproximadamente 35 mg/ml, aproximadamente 40 mg/ml, aproximadamente 45 mg/ml, aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 60 mg/ml, aproximadamente 70 mg/ml, aproximadamente 80 mg/ml, aproximadamente 90 mg/ml o aproximadamente 100 mg/ml de ácido gentísico y aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 30 mg/ml, aproximadamente 40 mg/ml, aproximadamente 45 mg/ml, aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 54,8 mg/ml, aproximadamente 55 mg/ml, aproximadamente 60 mg/ml, aproximadamente 70 mg/ml, aproximadamente 80 mg/ml, aproximadamente 90 mg/ml o aproximadamente 100 mg/ml de acetato de sodio.

[0089] En una realización, el tampón es una solución que contiene entre aproximadamente 2 mg/ml y aproximadamente 4 mg/ml de ácido gentísico y entre aproximadamente 0,25 M y aproximadamente 0,4 M de acetato de sodio. En otra realización, el tampón es una solución que contiene aproximadamente 4 mg/ml de ácido gentísico y aproximadamente 55 mg/ml de acetato de sodio. En otra realización, la solución tampón tiene un pH de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,5.

VII. Estabilizadores

[0090] En una realización, el estabilizador es ácido gentísico. En otra realización, el estabilizador es ascorbato. Sin embargo, se puede utilizar cualquier estabilizador adecuado.

[0091] En otra realización, se utiliza más de un estabilizador. En otra realización, se utiliza un estabilizador, como el ácido gentísico, durante el proceso de marcaje radiactivo, y se utiliza otro estabilizador, como el ascorbato sódico o el ácido ascórbico, en el producto formulado final.

[0092] En otra realización más, el estabilizador o una combinación de los mismos se añade a la mezcla de reacción en una concentración de aproximadamente 1 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, aproximadamente 10 mg/ml, 15 mg/ml, aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 25 mg/ml, aproximadamente 30 mg/ml, aproximadamente 35 mg/ml, aproximadamente 40 mg/ml, aproximadamente 45 mg/ml, aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 60 mg/ml, aproximadamente 70 mg/ml, aproximadamente 80 mg/ml, aproximadamente 90 mg/ml o aproximadamente 100 mg/ml.

[0093] En una realización, se añade ascorbato sódico a la mezcla de reacción en una concentración de aproximadamente 1 mg/ml, aproximadamente 2 mg/ml, aproximadamente 3 mg/ml, aproximadamente 4 mg/ml, aproximadamente 5 mg/ml, aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 15 mg/ml, aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 25 mg/ml, aproximadamente 30 mg/ml, aproximadamente 35 mg/ml, aproximadamente 40 mg/ml, aproximadamente 45 mg/ml, aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 60 mg/ml, aproximadamente 70 mg/ml, aproximadamente 80 mg/ml, aproximadamente 90 mg/ml o aproximadamente 100 mg/ml.

[0094] En otra realización, el ácido ascórbico se añade a la mezcla de reacción en una concentración de aproximadamente 1 mg/ml, aproximadamente 2 mg/ml, aproximadamente 3 mg/ml, aproximadamente 4 mg/ml, aproximadamente 5 mg/ml, aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 15 mg/ml, aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 25 mg/ml, aproximadamente 30 mg/ml, aproximadamente 35 mg/ml, aproximadamente 40 mg/ml, aproximadamente 45 mg/ml, aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 60 mg/ml, aproximadamente 70 mg/ml, aproximadamente 80 mg/ml, aproximadamente 90 mg/ml o aproximadamente 100 mg/ml.

IV. Método de detección del cáncer de próstata en un sujeto humano

[0095] En una realización, los productos Cu-64 PSMA I&T descritos en el presente documento se administran a un paciente humano en una dosis de aproximadamente 6,5 mCi, aproximadamente

6,6 mCi, aproximadamente 6,7 mCi, aproximadamente 6,8 mCi, aproximadamente 6,9 mCi, aproximadamente 7,0 mCi, aproximadamente 7,1 mCi, aproximadamente 7, 2 mCi, aproximadamente 7,3 mCi, aproximadamente 7,4 mCi, aproximadamente 7,5 mCi, aproximadamente 7,6 mCi, aproximadamente 7,7 mCi, aproximadamente 7,8 mCi, aproximadamente 7,9 mCi, aproximadamente 8,0 mCi, aproximadamente 8,1 mCi, aproximadamente 8,2 mCi, aproximadamente 8,3 mCi, aproximadamente 8,4 mCi, aproximadamente 8,5 mCi, aproximadamente 8,6 mCi, aproximadamente 8,7 mCi, aproximadamente 8,8 mCi, aproximadamente 8,9 mCi, aproximadamente 9,0 mCi, aproximadamente 9,1 mCi, aproximadamente 9,2 mCi, aproximadamente 9,3 mCi, aproximadamente 9,4 mCi y aproximadamente 9,5 mCi.

[0096] En otra realización, los productos Cu-64 PSMA I&T descritos en el presente documento se administran a un paciente humano en una dosis de aproximadamente 6, 5 mCi a aproximadamente 7,0 mCi, aproximadamente 7,0 mCi a aproximadamente 7,5 mCi, aproximadamente 7,5 mCi a aproximadamente 8,0 mCi, aproximadamente 8,0 mCi a aproximadamente 8,5 mCi, aproximadamente 8,5 mCi a aproximadamente 9,0 mCi y aproximadamente 9,0 mCi a aproximadamente 9,5 mCi.

[0097] En otra realización, la presente invención se administra a un paciente humano en una dosis de aproximadamente 6,5 mCi a aproximadamente 9,5 mCi.

[0098] En otra realización, la presente invención se administra y, a continuación, se obtienen imágenes mediante una tomografía computarizada.

[0099] En otra realización, la presente invención se administra y, a continuación, se obtienen imágenes mediante una tomografía por emisión de positrones.

[0100] En una realización, los productos Cu-64 PSMA I&T descritos en el presente documento se administran a un paciente humano y se obtienen imágenes del paciente a los 15 minutos, 30 minutos, aproximadamente 45 minutos, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 1 hora y 15 minutos, aproximadamente 1 hora y 30 minutos, aproximadamente 1 hora y 45 minutos, aproximadamente

2 horas, aproximadamente 2 horas y 15 minutos, aproximadamente 2 horas y 30 minutos, aproximadamente 2 horas y 45 minutos, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 3 horas y 15 minutos, aproximadamente 3 horas y 30 minutos, aproximadamente 3 horas y 45 minutos, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 4 horas y 15 minutos, aproximadamente 4 horas y 30 minutos, aproximadamente 4 horas y 45 minutos y aproximadamente 5 horas después de la administración.

[0101] En otra realización más, los productos Cu-64 PSMA I&T se administran a un paciente humano, y se obtienen imágenes del paciente entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 60 minutos, entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 90 minutos, entre aproximadamente 45 minutos y aproximadamente 90 minutos, entre aproximadamente 60 minutos y aproximadamente 90 minutos, de unos 45 minutos a unos 120 minutos, de unos 45 minutos a unos 150 minutos, de unos 45 minutos a unos 180 minutos, de unos 60 minutos a unos 180 minutos, de unos 60 minutos a unos 225 minutos, de unos 45 minutos a unos 225 minutos, de unos 60 minutos a unos 285 minutos, y entre 60 minutos y 300 minutos después de la administración.

[0102] En otra realización más, los productos Cu-64 PSMA I&T descritos en el presente documento se administran a un paciente humano y se obtienen imágenes del paciente a las 0,10 horas, 0,20 horas, 0,30 horas, 0,40 horas, 0,50 horas, aproximadamente 0,60 horas, aproximadamente 0,70 horas, aproximadamente 0,80 horas, aproximadamente 0,90 horas, aproximadamente 1,00 horas, aproximadamente 1,10 horas, aproximadamente 1,20 horas, aproximadamente 1,30 horas, aproximadamente 1,40 horas, aproximadamente 1,50 horas, aproximadamente 1,60 horas, aproximadamente 1,70 horas, aproximadamente 1,80 horas, aproximadamente 1,90 horas, aproximadamente 2,00 horas, aproximadamente 2,10 horas, aproximadamente 2,20 horas, aproximadamente 2,30 horas, aproximadamente 2,40 horas, aproximadamente 2,50 horas, aproximadamente 2,60 horas, aproximadamente 2,70 horas, aproximadamente 2,80 horas, aproximadamente 2,90 horas, aproximadamente 3,00 horas, aproximadamente 3,10 horas, aproximadamente 3,20 horas, aproximadamente 3,30 horas, aproximadamente 3,40 horas,

aproximadamente 3,50 horas, aproximadamente 3,60 horas, aproximadamente 3,70 horas, aproximadamente 3,80 horas, aproximadamente 3,90 horas, aproximadamente 4,00 horas, aproximadamente 4,10 horas, aproximadamente 4,20 horas, aproximadamente 4,30 horas, aproximadamente 4,40 horas, aproximadamente 4,50 horas, aproximadamente 4,60 horas, aproximadamente 4,70 horas, aproximadamente 4,80 horas, aproximadamente 4,90 horas y aproximadamente 5,00 horas después de la administración.

[0103] En otra realización, los productos Cu-64 PSMA I&T descritos en el presente documento se administran a un paciente humano y se obtienen imágenes del paciente aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 40 minutos, aproximadamente 50 minutos, aproximadamente 60 minutos, aproximadamente 70 minutos, aproximadamente 80 minutos, aproximadamente 90 minutos, aproximadamente 100 minutos, aproximadamente 110 minutos, aproximadamente 120 minutos, aproximadamente 130 minutos, aproximadamente 140 minutos, aproximadamente 150 minutos, aproximadamente 160 minutos, aproximadamente 170 minutos, aproximadamente 180 minutos, aproximadamente 190 minutos, aproximadamente 200 minutos, aproximadamente 210 minutos, aproximadamente 220 minutos, aproximadamente 230 minutos, aproximadamente 240 minutos, aproximadamente 250 minutos, aproximadamente 260 minutos, aproximadamente 270 minutos, aproximadamente 280 minutos, aproximadamente 290 minutos y aproximadamente 300 minutos después de la administración.

[0104] En otra realización, los productos Cu-64 PSMA I&T descritos en el presente documento se administran a un paciente humano y se obtienen imágenes del paciente entre aproximadamente 45 minutos y aproximadamente 4 horas y 30 minutos después de la administración. En otra realización más, el producto Cu-64 PSMA I&T descrito en el presente documento se administra a un paciente humano y se obtienen imágenes del paciente entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 4 horas después de la administración.

[0105] En una realización, el CLR a nivel regional del presente método a aproximadamente 1 hora osciló entre aproximadamente el 70 % y aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 71 % y aproximadamente el 81 %, aproximadamente el 72 % y aproximadamente el 82 %, aproximadamente el 73 % y aproximadamente el 83 %, aproximadamente el 74 % y aproximadamente el 84 %, aproximadamente el 75 % y aproximadamente el 85 %, aproximadamente el 76 % y aproximadamente el 86 %, aproximadamente del 77 % al 87 %, aproximadamente del 78 % al 88 %, aproximadamente del 79 % al 89 %, aproximadamente del 80 % al 90 %, aproximadamente del 81 % al 91 %, aproximadamente del 82 % al 92 %, aproximadamente del 83 % al 93 %, aproximadamente del 84 % al 94 %, aproximadamente del 85 % al 95 %, aproximadamente del 86 % al 96 %, aproximadamente del 87 % al 97 %, aproximadamente del 88 % al 98 %, aproximadamente del 89 % al 99 % y aproximadamente del 90 % al 100 % . En otra realización más, el CLR a nivel del paciente a aproximadamente 1 hora osciló entre aproximadamente el 70 % y aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 70 % y aproximadamente el 85 %, y aproximadamente el 75 % y aproximadamente el 90 %.

[0106] En otra realización, el CLR a nivel de la región del presente método a aproximadamente 4 horas osciló entre aproximadamente el 74 % y aproximadamente el 84 % , entre aproximadamente el 75 % y aproximadamente el 85 %, entre aproximadamente el 76 % y aproximadamente el 86 %, entre aproximadamente el 77 % y aproximadamente el 87 %, entre aproximadamente el 78 % y aproximadamente el 88 %, entre aproximadamente el 79 % y aproximadamente el 89 %, entre aproximadamente el 80 % y aproximadamente el 90 %, entre aproximadamente el 81 % y aproximadamente el 91 %, entre aproximadamente el 82 % y aproximadamente el 92 %, aproximadamente del 83 % al 93 %, aproximadamente del 84 % al 94 %, aproximadamente del 85 % al 95 %, aproximadamente del 86 % al 96 %, aproximadamente del 87 % al 97 %, aproximadamente del 88 % al 98 %, aproximadamente del 89 % al 99 % y aproximadamente del 90 % al 100 % . En otra realización más, el CLR a nivel de paciente a las 4 horas osciló entre

aproximadamente el 70 % y aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 70 % y aproximadamente el 85 %, y aproximadamente el 75 % y aproximadamente el 90 %.

[0107] En una realización, las imágenes obtenidas que utilizaron los métodos descritos en el presente documento produjeron CLR a nivel de región superiores al 60 %. En otra realización más, las imágenes obtenidas que utilizaron los métodos descritos en el presente documento produjeron CLR a nivel de región superiores al 70 %. En otra realización más, las imágenes obtenidas que utilizaron los métodos descritos en el presente documento produjeron CLR a nivel de región superiores al 80 %. En una realización adicional, las imágenes obtenidas que utilizaron los métodos descritos en el presente documento produjeron CLR a nivel de región superiores al 90 %.

[0108] En otra realización, los CLR a nivel regional del presente método a la hora y a las cuatro horas fueron de aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 14 %, aproximadamente el 13 %, aproximadamente el 12 % y el 11 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 9 %, aproximadamente el 8 %, aproximadamente el 7 %, aproximadamente el 6 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 4 %, aproximadamente el 3 %, aproximadamente el 2 % y aproximadamente el 1 % entre sí.

[0109] En otra realización, el CDR a nivel de paciente a aproximadamente 1 hora osciló entre aproximadamente el 70 % y aproximadamente el 77 %, aproximadamente el 71 % y aproximadamente el 78 %, aproximadamente el 72 % y aproximadamente el 79 %, aproximadamente el 73 % y aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 74 % y aproximadamente el 81 %, aproximadamente el 75 % y aproximadamente el 82 %, aproximadamente del 76 % al 83 %, aproximadamente del 77 % al 84 %, aproximadamente del 78 % al 85 %, aproximadamente del 79 % al 86 %, aproximadamente del 80 % al 87 %, aproximadamente del 81 % al 88 %, aproximadamente del 82 % al 89 %, aproximadamente del 83 % al 90 %, aproximadamente del 84 % al 91 %, aproximadamente del 85 % al 92 %, aproximadamente del 86 % al 93 %, aproximadamente del 87 % al 94 %, aproximadamente del 88 % al 95 %, aproximadamente del 89 % al 96 %, aproximadamente del 90 % al 97 % , entre

aproximadamente el 91 % y el 98 %, entre aproximadamente el 92 % y el 99 %, y entre aproximadamente el 93 % y el 100 %. En otra realización más, el CDR a nivel del paciente a aproximadamente 1 hora osciló entre aproximadamente el 70 % y el 90 %, entre aproximadamente el 70 % y el 85 %, y entre aproximadamente el 75 % y el 90 %.

[0110] En otra realización, el CDR a nivel de paciente a las 4 horas osciló entre aproximadamente el 72 % y aproximadamente el 77 %, aproximadamente el 73 % y aproximadamente el 78 %, aproximadamente el 74 % y aproximadamente el 79 %, aproximadamente el 75 % y aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 76 % y aproximadamente el 81 %, aproximadamente el 77 % y aproximadamente el 82 %, aproximadamente el 78 % a aproximadamente el 83 %, aproximadamente del 79 % al 84 %, aproximadamente del 80 % al 85 %, aproximadamente del 81 % al 86 %, aproximadamente del 82 % al 87 %, aproximadamente del 83 % al 88 %, aproximadamente del 84 % al 89 %, aproximadamente del 85 % al 90 %, aproximadamente del 86 % al 91 % , entre aproximadamente el 87 % y el 92 %, entre aproximadamente el 88 % y el 93 %, entre aproximadamente el 89 % y el 94 %, entre aproximadamente el 90 % y el 95 %, entre aproximadamente el 91 % y el 96 %, entre aproximadamente el 92 % y el 97 %, entre aproximadamente el 93 % y el 98 %, entre aproximadamente el 94 % y el 99 %, entre aproximadamente el 95 % y aproximadamente el 100 %. En otra realización más, el CDR a nivel de paciente a las aproximadamente 4 horas osciló entre aproximadamente el 70 % y aproximadamente el 90 %, entre aproximadamente el 70 % y aproximadamente el 85 %, y entre aproximadamente el 75 % y aproximadamente el 90 %.

[0111] En una realización, las imágenes obtenidas que utilizaron los métodos descritos en el presente documento produjeron CDR a nivel de paciente superiores al 60 % aproximadamente. En otra realización más, las imágenes obtenidas que utilizaron los métodos descritos en el presente documento produjeron CDR a nivel de paciente superiores al 70 %. En otra realización más, las imágenes obtenidas que utilizaron los métodos descritos en el presente documento produjeron CDR a nivel de paciente superiores al 80 %. En una realización adicional, las imágenes obtenidas que

utilizaron los métodos descritos en el presente documento produjeron CDR a nivel de paciente superiores al 90 %.

[0112] En otra realización, los CDR a nivel de paciente del presente método a la hora 1 y a la hora 4 fueron de aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 14 %, aproximadamente el 13 %, aproximadamente el 12 % y aproximadamente el 11 % , aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 9 %, aproximadamente el 8 %, aproximadamente el 7 %, aproximadamente el 6 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 4 %, aproximadamente el 3 %, aproximadamente el 2 % y aproximadamente el 1 % entre sí.

[0113] En una realización, las imágenes obtenidas que utilizaron los métodos descritos en el presente documento produjeron CLR a nivel de región y CDR a nivel de paciente superiores al 60 %. En otra realización más, las imágenes obtenidas que utilizaron los métodos descritos en el presente documento produjeron CLR a nivel de región y CDR a nivel de paciente superiores al 70 %. En otra realización más, las imágenes obtenidas que utilizaron los métodos descritos en el presente documento produjeron CLR a nivel de región y CDR a nivel de paciente superiores al 80 %. En una realización adicional, las imágenes obtenidas que utilizaron los métodos descritos en el presente documento produjeron CLR a nivel de región y CDR a nivel de paciente superiores al 90 % aproximadamente.

[0114] En otra realización, los métodos descritos en el presente documento produjeron imágenes diagnósticas aceptables o AIQ a la hora y a las cuatro horas tras la administración de los productos Cu-64 PSMA I&T descritos en el presente documento a un sujeto humano.

EJEMPLOS

I. Ejemplo uno: Método para detectar cáncer de próstata en un sujeto humano mediante una inyección de Cu-64 PSMA I&T

A. Diseño del estudio

[0115] Se llevó a cabo un estudio para evaluar el uso de la inyección de Cu-64 PSMA I&T en la obtención de imágenes de pacientes humanos con cáncer de próstata metastásico recurrente. Los

objetivos principales eran determinar la eficacia a nivel regional y del paciente y evaluar la seguridad de su uso en seres humanos. El objetivo secundario era evaluar la calidad de la imagen o AIQ utilizando CLR y CDR.

[0116] El estudio tenía dos criterios de valoración coprimarios. En primer lugar, el CLR a nivel regional, definido como el porcentaje de regiones que contienen al menos una lesión verdadera positiva en la PET, con una correspondencia localizada exactamente entre las imágenes de PET/CT y el estándar de referencia compuesto, independientemente de cualquier hallazgo falso positivo coexistente, dentro de la misma región, de entre todas las regiones que contienen al menos un hallazgo positivo en la PET. En segundo lugar, la CDR a nivel de paciente, definida como el porcentaje de pacientes que tienen al menos una lesión verdadera positiva en la PET, con una correspondencia localizada exactamente entre las imágenes de la PET y el estándar de referencia compuesto, independientemente de cualquier hallazgo falso positivo coexistente, de entre todos los pacientes que se sometieron a la exploración.

[0117] Ambos criterios de valoración se midieron durante 1 y 4 horas después de la inyección utilizando exploraciones PET.

[0118] El estudio se diseñó para detectar una CLR (tasa de detección) superior al 60 %. Una muestra de 26 pacientes tiene una potencia del 80 % para detectar una sensibilidad verdadera del 85 %. Los criterios de inclusión clave incluyeron adenocarcinoma de próstata confirmado histológicamente, prostatectomía radical previa, radioterapia con intención curativa, recurrencia de la enfermedad basada en un aumento definido del PSA y al menos un sitio extraprostático de enfermedad sospechada basada en imágenes previas o diagnosticada por biopsia.

[0119] Se administró a los pacientes una inyección de 7-9 mCi de Cu-64 PSMA I&T y, a continuación, se obtuvieron imágenes de PET y/o TC de todos los pacientes aproximadamente entre 1 hora $\pm$ 15 minutos y 4 horas $\pm$ 30 minutos después de la inyección de Cu-64 PSMA I&T. De hecho, las imágenes se recopilaron en un intervalo aproximado de 45 minutos a 4 horas y 30 minutos después de la inyección para todos los pacientes.

[0120] Las imágenes de PET y TC fueron interpretadas de forma independiente por tres lectores que desconocían toda la información de los pacientes. Se evaluó y puntuó cada estudio de paciente para la detección de cáncer de próstata. Concretamente, cada lector clasificó las imágenes como «enfermedad» o «sin enfermedad» basándose únicamente en la captación tumoral de Cu-64 PSMA-I&T en cada una de las cinco regiones: (1) lecho o glándula prostáticos, (2) ganglios linfáticos (pélvicos), (3) ganglios linfáticos (extra pélvicos), (4) huesos y (5) vísceras/tejidos blandos. El análisis de las lecturas se utilizó para determinar el CLR y el CDR mediante la comparación con el estándar de referencia compuesto. El estándar de referencia compuesto se definió como la histopatología local obtenida en los 60 días anteriores o posteriores a la PET/CT con Cu-64 PSMA I&T o, si no se disponía de histopatología, la correlación anatómica de los hallazgos de imágenes convencionales (por ejemplo, resonancia magnética o tomografía computarizada específicas o cualquier agente PET PSMA aprobado por la FDA) obtenidos en los 60 días anteriores o posteriores a la PET/CT con Cu-64 PSMA I&T.

[0121] Se preestableció un umbral estadístico (con un límite inferior del intervalo de confianza del 95 %) del 60 % para los criterios de valoración CLR y CDR.

B. Resultados del estudio

[0122] *Características base*

[0123] Se inscribieron un total de 26 pacientes en el estudio en humanos. El nivel medio de PSA antes de la administración fue de 54 ng/ml (DE 190), con una mediana de 2,77 ng/ml y un rango de 0,30 a 790 ng/ml (mínimo-máximo). La distribución de los componentes del estándar de referencia para los criterios de valoración primarios fue la siguiente: histopatología 0 pacientes (0 %), tomografía computarizada 15 pacientes (32,61 %), resonancia magnética 4 pacientes (8,70 %), gammagrafía ósea 11 pacientes (23,91 %) y otras PET con PSMA 16 pacientes (34,78 %). Quince pacientes se sometieron a más de una modalidad estándar de referencia.

[0124] Se calcularon la sensibilidad y la especificidad por paciente y luego se promediaron entre todos los pacientes, como se muestra en la tabla 3. En esta evaluación, cada uno de los pacientes era

independiente y, por lo tanto, único en el cálculo. Diecinueve pacientes presentaban lesiones positivas en la tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/TC) con PSMA I&T Cu-64, mientras que en siete pacientes no se detectaron lesiones.

[0125] La Tabla 3, que muestra el resumen general de la población ITI de sensibilidad y especificidad por paciente, demuestra una tasa de detección correcta de pacientes del 100,00 % para todos los pacientes en imágenes de 1 y 4 horas. También muestra un intervalo de confianza del 95 % que oscila entre el 82,35 % y el 100 % en el extremo superior y entre el 59,04 % y el 100 % en el extremo inferior.

[0126] La especificidad por paciente demuestra que, aunque todos los pacientes tenían BCR verificado, no hubo un sesgo significativo por parte de los lectores hacia la clasificación de la PET como enfermo.

Tabla 3
Resumen de la sensibilidad y la especificidad por paciente
Población ITI

Parámetro	Lector	Visita	Número de pacientes reales	Tasa de detección correcta de pacientes	Intervalo de confianza exacto del 95 %
Sensibilidad del paciente al PET	LECTOR 1	Imagen de 1 hora	19	100.00%	(82.35%, 100.00)
		Imagen de 4 horas	19	100.00%	(82.35%, 100.00)
	LECTOR 2	Imagen de 1 hora	19	100.00%	(82.35%, 100.00)
		Imagen de 4 horas	19	100.00%	(82.35%, 100.00)
	LECTOR 3	Imagen de 1 hora	19	100.00%	(82.35%, 100.00)
		Imagen de 4 horas	19	100.00%	(82.35%, 100.00)
Especificidad del paciente Pa	LECTOR 1	Imagen de 1 hora	7	100.00%	(59.04%, 100.00)
		Imagen de 4 horas	7	100.00%	(59.04%, 100.00)
	LECTOR 2	Imagen de 1 hora	7	100.00%	(59.04%, 100.00)
		Imagen de 4 horas	7	100.00%	(59.04%, 100.00)
	LECTOR 3	Imagen de 1 hora	7	100.00%	(59.04%, 100.00)
		Imagen de 4 horas	7	103.00%	(59.04%, 100.00)

[0127] Los resultados fueron inesperados y superaron las estimaciones y expectativas originales. Por ejemplo, el CLR a nivel regional y el CDR a nivel de paciente superaron el umbral preestablecido del 60 % para los tres lectores tanto a la hora como a las cuatro horas. Concretamente, el CLR a nivel regional osciló entre el 76,67 % (57,72-90,07 %) y el 86,67 % (69,28-96,24 %) a la hora, y entre el 80,00 % (61,43-92,29 %) y el 86,67 % (69,28 -96,24 %) a las 4 horas, como se muestra en la tabla 4. Del mismo modo, la CDR a nivel de paciente osciló entre el 77,19 % (58,79-95,59 %) y el 84,21

% (68,04-100,00 %) a la hora y entre el 79,82 % (61,55-98,10 %) a 84,21 % (68,04-100,00 %) a las 4 horas, como se muestra en la tabla 5. En consecuencia, no se encontraron diferencias numéricas entre los criterios de valoración a la hora y a las 4 horas.

Tabla 4

Resumen del criterio de valoración primario de eficacia: tasa de localización correcta (CLR)
(criterio de valoración primario)
Población del ITI

Parámetro	Lector	Visita	Número de segmentos reales	Número de segmentos correctamente identificados	Tasa de localización correcta	Intervalo de confianza exacto del 95 %	Valor p exacto Ho:CDL=60 % Ha:CDL>60 %
Tasa de localización correcta	LECTOR 1	Imagen de 1 hora	30	26	86.67%	(69.28%, 96.24%)	0.0015
		Imagen de 4 horas	30	26	86.67%	(69.28%, 96.24%)	0.0015
	LECTOR 2	Imagen de 1 hora	30	26	76.67%	(57.72%, 90.07%)	0.0435
		Imagen de 4 horas	30	24	80.00%	(61.43%, 92.29%)	0.0172
	LECTOR 3	Imagen de 1 hora	30	24	80.00%	(61.43%, 92.29%)	0.0172
		Imagen de 4 horas	30	24	80.00%	(61.43%, 92.29%)	0.0172

Tabla 5

Resumen del criterio de valoración principal de la eficacia: tasa de detección correcta a nivel de paciente (CDR)
(criterio de valoración principal)
Población del ITI

Parámetro	Lector	Visita	Número de segmentos reales	Número de segmentos correctamente identificados	Intervalo de confianza exacto del 95 %	Valor p exacto Ho:Sens=60 % Ha:Sens>60 %
CDR medio de los pacientes	LECTOR 1	Imagen de 1 hora	19	84.21% (33.552%)	(68.04%, 100.00%)	0.0056
		Imagen de 4 horas	19	84.21% (33.552%)	(68.04%, 100.00%)	0.0056
	LECTOR 2	Imagen de 1 hora	19	77.19% (38.172%)	(58.79%, 95.59%)	0.0653
		Imagen de 4 horas	19	79.82% (37.916%)	(61.55%, 98.10%)	0.0351
	LECTOR 3	Imagen de 1 hora	19	80.70% (35.252%)	(63.71%, 97.69%)	0.0197
		Imagen de 4 horas	19	80.70% (35.252%)	(63.71%, 97.69%)	0.0197

[0128] Como muestran las tablas 4 y 5, las tasas de CLR y CDR mantuvieron de forma constante la AIQ desde 1 hora $\pm$ 15 minutos hasta 4 horas $\pm$ 30 minutos después de la inyección de Cu-64 PSMA I&T. (*Véanse, por ejemplo, FIGS. 2-5*). De hecho, las tasas de CLR y CDR no solo mantuvieron el AIQ, sino que, en algunos casos, mejoraron a medida que la visita se acercaba o superaba la marca

de las 4 horas. Estos resultados inesperados muestran que el personal médico puede obtener imágenes precisas y eficaces de los pacientes hasta 4 horas después de la inyección de Cu-64 PSMA I&T e incluso más allá de ese tiempo. Es más, estos resultados también indican que las tasas de CLR y CDR mantendrán de forma constante la AIQ para la obtención de imágenes más allá de las 4 horas y 30 minutos.

[0129] El éxito del criterio de valoración principal de eficacia CLR y CDR se muestra con más detalle en la tabla 6 a continuación:

Tabla 6
Criterio de valoración primario de eficacia CDR y CLR

Nivel/región	Medida del rendimiento diagnóstico	Lector 1 N=26	Lector 2 N=26	Lector 3 N=26
CDR a nivel de paciente (1 hora)	CDR medio % (SD) 95 % CI Valor p (H0: CDR ≤ 60 %)	84.21 (33.552) 68.04,100 0.0056	77.19 (38.172) 58.79,95.59 0.0653	80.70 (35.252) 63.71,97.69 0.0197
CDR a nivel de paciente (4 horas)	CDR medio % (SD) 95% CI Valor p (H0: CDR ≤ 60%)	84.21 (33.552) 68.04,100 0.0056	79.82 (37.916) 61.55,98.10 0.0351	80.70 (35.252) 63.71,97.69 0.0197
CLR a nivel de paciente (1 hora)	CLR medio % 95% CI Valor p (H0: CDR ≤ 60%)	86.67 69.28,96.24 0.0015	76.67 57.72,90.07 0.0435	80.00 61.43,92.29 0.0172
Nivel de región CLR (4 horas)	CLR medio % 95% CI Valor p (H0: CDR ≤ 60%)	86.67 69.28,96.24 0.0015	80.00 61.43,92.29 0.0172	80.00 61.43,92.29 0.0172

HD probado mediante una prueba binomial exacta de una muestra con un α unilateral = 0,025

El CDR a nivel de paciente y el CLR a nivel de región superaron el umbral preespecificado del 60 % para 2 de los 3 lectores tanto a la hora como a las 4 horas

[0130] Los resultados se ven afectados por 16 pacientes que se sometieron a otras PET/TC con PSMA como estándar de referencia compuesto, lo que ofrece una modalidad de estándar de referencia de alta sensibilidad. Se espera que las modalidades de imagen convencionales sean el estándar de referencia predominante en el ensayo BCR de fase 3. Este método menos sensible afectará a los criterios de valoración, ya que las lesiones pequeñas se denotarán como falsos positivos, cuando se considerarían verdaderos positivos si se compararan con un estándar de referencia más sensible. Por lo tanto, es probable que, al no permitir otras PSMA PET como estándar de referencia en el ensayo BCR de fase 3, los valores de CDR y CLR sean más bajos.

[0131] *Análisis secundarios de eficacia*

[0132] Se evaluó la calidad diagnóstica de todas las exploraciones utilizando una escala de 3 puntos y, a continuación, se resumieron los porcentajes de cada categoría para cada lector y cada momento. No se realizó ninguna prueba de hipótesis formal.

[0133] Los lectores independientes evaluaron la calidad de la imagen como aceptable tanto a la hora como a las 4 horas, como se muestra en la tabla 7. En dos pacientes, el lector 2 observó que la calidad de la imagen mejoraba de cuestionable a la hora a aceptable a las 4 horas, lo que sugiere una ventaja de la opción de imágenes posteriores en pacientes seleccionados.

Tabla 7
Resumen de la calidad de la imagen

Visita	Calidad de la imagen	Lector 1	Lector 2	Lector 3
1 hora después de la dosis	Inadecuada			
	Cuestionable		2 (7.69%)	
	Aceptable	26 (100.00%)	24 (92.31%)	26 (100.00%)
4 horas después de la dosis	Inadecuada			
	Cuestionable			
	Aceptable	26 (100.00%)	26 (100.00%)	26 (100.00%)

[0134] Además, la tabla 7 muestra que los lectores 1 y 3 encontraron una consistencia perfecta en la calidad de la imagen entre 1 y 4 horas después de la dosis. Por el contrario, solo el lector 2 encontró dos casos de calidad de imagen cuestionable a la hora, pero todos los casos de calidad de imagen eran aceptables a las 4 horas. Estos resultados muestran que las imágenes son más similares que diferentes a la hora y a las 4 horas. También muestran una buena eliminación de los riñones y la vejiga a las 4 horas. Y la eliminación del trazador de la vejiga a las 4 horas puede ser ventajosa para fines diagnósticos. En resumen, estos resultados muestran que se pueden obtener imágenes con éxito hasta más de 4 horas después de la administración.

C. Análisis de seguridad

[0135] *Análisis de los acontecimientos adversos*

[0136] La tabla 8 muestra el número total de acontecimientos adversos en los ensayos de fase 1 y 2. Las listas 9 y 10 muestran la información sobre los eventos adversos y la información de codificación MedRA.

[0137] Se observaron un total de 4 eventos adversos en 4 pacientes de los 30 pacientes a los que se administró 9 mCi de Cu-64 PSMA I&T: dermatitis de contacto (1 (3,8 %)), aumento de la razón internacional normalizada (INR) (1 (3,8 %)), hipomagnesemia (1 [3,8 %]) y claustrofobia (1 [3,8 %]). Todos los eventos se notificaron como no graves, de gravedad leve y no relacionados con el producto del estudio. No se atribuyó ningún evento adverso grave a la inyección de Cu-64 PSMA I&T.

Tabla 8
Resumen de eventos adversos por clase de sistema orgánico MedDRA y término preferido

Clase de sistema orgánico MedDRA Término preferido				Fase I 5 mCi (N=4)	Fase I 7 mCi (N=4)	Fase I 9 mCi (N=4)	Fase II 9 mCi (N=26)	Combinada 9 mCi (N=30)	Todas las dosis combinadas (N=38)
Número total de acontecimientos adversos				2		1	3	4	6
Sujetos con al menos un acontecimiento adverso				1 (25.0)	0	1 (25.0)	3 (11.5)	4 (13.3)	5 (13.2)
Trastornos generales y afecciones del lugar de administración				1 (25.0)	0	0	0	0	1 (2.6)
Sensación de calor				1 (25.0)	0	0	0	0	1 (2.6)
Trastornos del sistema inmunitario				0	0	1 (25.0)	0	1 (33)	1 (2.6)
Dermatitis de contacto				0	0	1 (25.0)	0	1 (3.3)	1 (2.6)
Investigaciones				0	0	0	1 (3.8)	1 (33)	1 (2.6)
Aumento del índice internacional normalizado				0	0	0	1 (3.8)	1 (33)	1 (2.6)
Trastornos del metabolismo y la nutrición				0	0	0	1 (3.8)	1 (33)	1 (2.6)
Hipomagnesemia				0	0	0	1 (3.8)	1 (33)	1 (2.6)
Trastornos psiquiátricos				0	0	0	1 (3.8)	1 (33)	1 (2.6)
Claustrofobia				0	0	0	1 (3.8)	1 (33)	1 (2.6)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				1 (25.0)	0	0	0	0	1 (2.6)
Hiperhidrosis				1 (25.0)	0	0	0	0	1 (2.6)
Lista 9									
Lista de información sobre acontecimientos adversos									
ID del Sujeto	Tratamiento	Término del evento adverso	Término del evento adverso	Término del evento adverso	Término del evento adverso	Término del evento adverso	Término del evento adverso	Término del evento adverso	Término del evento adverso
01-002	Fase I -9 mCi	Reacción alérgica ECG	17 MAY 2022	23 MAY 2022	No	Resuelta	Leve	No relacionado	Ninguna
04-201	Fase U.S mCi	Adhesivo	19 ENE 2023	18 ABR 2023	No	Recuperada	Leve	No relacionado	Ninguna
05-002	Fase I -5 mCi	Tasa internacional normalizada Aumento	07 ABR 2022	07 ABR 2022	No	Resuelta	Leve	No relacionado	Ninguna
		Calor	07 ABR 2022	07 ABR 2022	No	Resuelta	Leve	No relacionado	Ninguna
09-204	Fase II-9 mCi	Sudor	16 MAR 2023	En curso	No	No resuelta	Leve	No relacionado	Medicamentos concomitantes
09-206	Fase II-9 mCi	Hipomagnesemia	04 MAY 2023	En curso	No	No resuelta	Leve	No relacionado	Ninguna
Listado 10									
Listado de información sobre codificación MedRA de eventos adversos									
ID del Sujeto	Tratamiento	Término de evento adverso		Clase de órgano del sistema			Término preferido		
01-002	Fase I -9 mCi	Reacción alérgica Adhesivo para ECG		Trastornos del sistema inmunitario			Dermatitis de contacto		
04-201	Fase II-9 mCi	Aumento del índice internacional normalizado		Investigaciones			Aumento del índice internacional normalizado		
05-002	Fase I -5 mCi	Calor		Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración			Sensación de calor		

		Sudoración	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperhidrosis
09-204	Fase II-9 mCi	HIPOMAGNESEMIA	Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipomagnesemia
09-206	Fase II-9 mCi	CLAUSTROFOBIA INTERMITENTE	Trastornos psiquiátricos	Claustrofobia

D. Conclusión

[0138] Se alcanzaron los dos criterios de valoración coprimarios de CDR y CLR, y se demostró un perfil de seguridad favorable. No se encontraron diferencias numéricas en los criterios de valoración de la eficacia entre 1 y 4 horas, y la calidad de la imagen fue aceptable en ambos momentos.

II. Ejemplo dos: Método para detectar el cáncer de próstata en un sujeto humano utilizando una inyección de Cu-64 PSMA I&T: cuantificaciones de dosimetría de radiación para imágenes PET/CT de la inyección de Cu64 PSMA I&T

A. Diseño del estudio

[0139] Se llevó a cabo un estudio abierto de fase 1/2 para evaluar la inyección de Cu-64 PSMA I&T de cobre para la obtención de imágenes PET/CT en pacientes con cáncer de próstata bioquímico recurrente tras una prostatectomía radical o radioterapia. En la fase 1 se evaluó la seguridad, se determinaron las estimaciones de dosimetría de la radiación y la dosis aceptable de Cu-64 PSMA I&T de cobre Cu-64 PSMA I&T para obtener imágenes PET/CT de calidad diagnóstica. En la fase 2 se determinaron la CLR y la CDR de la PET con cobre Cu-64 PSMA I&T basándose en la dosis seleccionada en la fase 1 y se evaluó además la seguridad tras la inyección.

[0140] *Fase 1*

[0141] La fase 1 del estudio incluyó a un total de 12 pacientes con PC bioquímico recurrente tras prostatectomía o radioterapia. Los pacientes se aleatorizaron en 3 grupos de 4 pacientes. Los pacientes de un grupo determinado recibieron una dosis intravenosa única de 5, 7 o 9 mCi ($\pm 10\%$) de cobre Cu-64 PSMA I&T. Se obtuvieron imágenes PET/CT de todo el cuerpo 1 hora (± 15 minutos), 4 horas (± 30 minutos) y 24 horas ($\pm 2,0$ horas) después de la inyección.

[0142] Se evaluó la seguridad en todos los pacientes tras la administración de la inyección de cobre Cu-64 PSMA I&T mediante la recopilación de informes de acontecimientos adversos, evaluaciones de laboratorio, signos vitales y ECG.

[0143] Se determinaron las estimaciones de dosimetría de radiación para los órganos normales para el cobre Cu-64 PSMA I&T basándose en la biodistribución recopilada de los 12 pacientes inscritos en el ensayo. Las imágenes de PET/TC de todo el cuerpo obtenidas una hora (± 15 minutos), cuatro horas (± 30 minutos) y 24 horas ($\pm 2,0$ horas) después de la inyección se utilizaron junto con muestras de sangre recogidas antes y 1, 2, 4 y 24 horas después de la inyección y muestras de orina total recogidas en intervalos de 0 a 1 hora y de 1 a 4 horas después de la inyección.

[0144] Las imágenes PET/CT de 1 hora y 4 horas fueron evaluadas de forma independiente por tres lectores que desconocían toda la información de los pacientes, la administración de la dosis y los tiempos de adquisición para evaluar la calidad de las imágenes (24 conjuntos de imágenes PET/CT en total). Además, los lectores realizaron todas las evaluaciones en una sola sesión con las imágenes mezcladas, de modo que las imágenes de 1 y 4 horas del mismo paciente se revisaron secuencialmente. El protocolo de imagen, la calificación del escáner y el tiempo de imagen/posición de la cama fueron idénticos a la 1, 4 y 24 horas y se mantuvieron constantes independientemente de la dosis. Las evaluaciones se utilizaron junto con modelos de reducción de dosis para determinar una dosis aceptable que se administraría para la parte de fase 2 del estudio, definida como la dosis más baja de cobre Cu-64 PSMA I&T que producía la calidad de imagen diagnóstica más relevante clínicamente, basada en la revisión por consenso de expertos de todas las mediciones y la calidad general de la imagen.

[0145] La parte de la fase 1, la primera en humanos, se diseñó para ilustrar y proporcionar pruebas que demostraran las consecuencias esperadas de las dosis inyectadas de 5, 7 y 9 mCi de cobre Cu-64 PSMA I&T en exploraciones PET/CT, con la intención de determinar una dosis radiactiva clínicamente relevante que tuviera en cuenta la seguridad y la calidad de imagen del producto. El rango de dosis (5, 7 o 9 mCi) se eligió punto de partida basándose en varios factores, entre ellos la experiencia de primera mano con estudios de ^{64}Cu -Dotatate que demostraban la ineficacia a niveles de radiactividad más bajos, así como la bibliografía que demostraba la eficacia de ^{18}F -DCFPyl en una dosis de 9 mCi y de 3-7 mCi para ^{68}Ga PSMA-11. Dado que el rendimiento de positrones del

Cu-64 (aproximadamente el 18 %) es inferior al del F-18 (97 %) y al del Ga-68 (88 %), se eligió el rango más alto como punto de partida para equiparar la eficacia con otros productos con el mismo objetivo molecular.

[0146] *Fase 2*

[0147] La fase 2 del estudio incluyó un grupo separado de 26 pacientes con CP bioquímicamente recurrente. La dosis para la fase 2 del estudio fue de 9 mCi, con un rango aceptable de 7 a 9 mCi. Se obtuvieron imágenes PET/CT de todos los pacientes 1 hora (± 15 minutos) y 4 horas ($\pm 0,5$ horas) después de la inyección.

[0148] Las imágenes PET/CT fueron interpretadas de forma independiente por tres lectores que desconocían toda la información de los pacientes. Se evaluó y puntuó a cada paciente para la detección de lesiones de cáncer de próstata. En concreto, cada lector clasificó las imágenes como «enfermedad» o «sin enfermedad» basándose únicamente en la captación tumoral de cobre Cu-64 PSMA I&T en cada una de las cinco regiones: (1) lecho o glándula prostáticos, (2) ganglios linfáticos (pélvicos), (3) ganglios linfáticos (extra pélvicos), (4) huesos y (5) vísceras/tejidos blandos. El análisis de las lecturas se utilizó para determinar el CLR y el CDR durante 1 hora y 4 horas después de la inyección de imágenes de PET/CT de cobre Cu-64 PSMA I&T, en comparación con un estándar de referencia compuesto recopilado para cada paciente inscrito. El estándar de referencia compuesto fue la histopatología local obtenida de la cirugía de PC o la biopsia obtenida en los 60 días anteriores o posteriores a las exploraciones PET/CT con PSMA I&T de cobre Cu-64, o, si no se disponía de histopatología, la correlación anatómica de los hallazgos de imágenes convencionales (por ejemplo, resonancia magnética o tomografía computarizada dirigida) o cualquier agente PSMA PET aprobado por la FDA que se obtuviera en los 60 días anteriores o posteriores a las exploraciones con PET/TC de cobre Cu-64 PSMA I&T. Véase, por ejemplo, la FIG. 6.

[0149] La parte de la fase 2 evaluó la seguridad tras la inyección de cobre Cu-64 PSMA I&T mediante la recopilación de acontecimientos adversos 24 horas después de la inyección, evaluaciones de laboratorio, signos vitales y ECG.

[0150] La parte de la fase 2 del estudio se diseñó para establecer un rendimiento diagnóstico de referencia del cobre Cu-64 PSMA I&T en una población relevante de pacientes con CP, con la dosis radiactiva que se determinó que tenía la eficacia más relevante desde el punto de vista clínico y, al mismo tiempo, un perfil de seguridad favorable. El estudio de fase 2 tenía como objetivo determinar si el IP podía detectar y localizar eficazmente las lesiones PSMA positivas. Además, el diseño buscaba determinar si la vida media más larga del Cu-64 producía una calidad de imagen clínicamente relevante y la detectabilidad de las lesiones con un tiempo de inicio de la obtención de imágenes prolongado después de la administración, mediante la evaluación de las imágenes a la hora y a las cuatro horas después de la inyección del IP.

B. Cuantificación de la calidad de la imagen

[0151] *Resultados de la fase 1*

[0152] Las puntuaciones cuantificadas de calidad de imagen («QIQS») para la evaluación y detección de lesiones demostraron de forma consistente resultados por encima de la media en 5 mCi (puntuación de 1,72 QIQS), 7 mCi (puntuación de 1,81 QIQS) y 9 mCi (puntuación de 1,95 QIQS). Estos sorprendentes resultados se pueden ver con más detalle en la tabla 9 a continuación:

Tabla 9

Evaluación independiente de la calidad de la evaluación de lesiones en exploraciones de 4 horas basada en el número de lesiones visibles y la puntuación de calidad de imagen de exploraciones de 5, 7 y 9 mCi (media [DE])

Lector	Calidad de la evaluación de lesiones por grupo de dosis					
	5 mCi		7 mCi		9 mCi	
	Número de lesiones	Calificación de calidad de la imagen	Número de lesiones	Calificación de calidad de la imagen	Número de lesiones	Calificación de calidad de la imagen
Lector 1	19	2.00 (0.00)	15	2.00 (0.00)	12	2.00 (0.00)
Lector 2	17	2.00 (0.00)	13	1.77 (0.44)	13	2.00 (0.00)
Lector 3	19	1.16 (0.50)	12	1.67 (0.65)	13	1.85 (0.38)
Puntuación media de calidad de imagen -4 horas		1.72 (0.49)		1.81 (0.17)		1.95 (0.09)

Fuente: Tabla 14.2.6

[0153] Como se muestra en la Tabla 9, una dosis de 5 mCi produjo un QIQS promedio («AQIQS») de 1,72, con un umbral inferior de 1,16 y dos puntuaciones perfectas que alcanzaron 2,00 (desviación

estándar de 0,49 de media). Estos resultados mejoraron con el aumento de las dosis. Por ejemplo, con 7 mCi se experimentó una mejora significativa del AQIQS, con un AQIQS de 1,81, un umbral inferior que alcanzó un QIQS de 1,67 y un umbral superior que se mantuvo en un QIQS de 2,00. De hecho, con 9 mCi, los QIQS fueron casi perfectos (con una desviación estándar de solo 0,09 para el AQIQS). Es más, la ventaja de estos resultados se ve reforzada por el hecho de que el Cu64 produce un mayor contraste de imagen y la detección de áreas objetivo más pequeñas (*por ejemplo*, 1 cm) debido a su larga vida media de 12,7 horas (en comparación con la técnica anterior, *por ejemplo*, Ga-68).

[0154] Por lo tanto, la cuantificación de dicho estudio muestra una clara relación entre el aumento de los niveles de mCi y el aumento de las puntuaciones QIQS para la evaluación y detección de lesiones.

[0155] Un segundo desglose de los QIQS por horas demuestra además los sorprendentes resultados de obtener puntuaciones de imagen claras para la evaluación y detección de lesiones a las 4 horas después de la dosis:

Tabla 10

Evaluación independiente por parte de un lector de la calidad general de la imagen de exploraciones de 5, 7 o 9 mCi utilizando la definición estándar de puntuación de la imagen (media [DE])

Lector /Puntos temporales	Calidad general de la imagen por grupo de dosis			
		5 mCi (n=4)	7 mCi (n=4)	9 mCi
Lector 1	1 hora	2.00 (0.00)	2.00 (0.00)	1.75 (0.50)
	4 horas	1.75 (0.50)	2.00 (0.00)	1.75 (0.50)
Lector 2	1 hora	2.00 (0.00)	1.00 (0.82)	1.75 (0.50)
	4 horas	2.00 (0.00)	1.50 (0.58)	2.00 (0.00)
Lector 3	1 hora	1.00 (0.00)	1.25 (0.50)	1.50 (0.58)
	4 horas	1.00 (0.82)	1.75 (0.50)	1.50 (0.58)
Puntuación media de calidad de imagen a través de los puntos temporales		1.63 (0.58)	1.58 (0.58)	1.71 (0.46)

[0156] De hecho, como se muestra en la tabla 10, el QIQS a las 4 horas nunca bajó de 1,00 (con una desviación estándar que osciló entre 0,82 y 0,50). Además, el QIQS a las 4 horas también obtuvo repetidamente una puntuación perfecta de 2,00 con 9 mCi, 7 mCi y, lo más sorprendente, con 5 mCi.

[0157] Estas cuantificaciones muestran las posibilidades de disponibilidad del tratamiento a las 4 horas para 5 mCi, 7 mCi y 9 mCi. También muestran una mayor flexibilidad en las opciones de tratamiento, lo que aumenta las posibilidades de éxito, como se muestra en las FIGS. 7-9.

[0158] Las FIGS. 7-9 muestran que la ventana de disponibilidad del tratamiento no es exclusiva de dosis más altas (*por ejemplo*, 9 mCi) ni de tiempos más cortos después de la dosis (*por ejemplo*, 1 hora); sino que, de hecho, ocurre lo contrario: que las dosis más bajas (*por ejemplo*, 5 mCi) en tiempos más largos después de la dosis (*por ejemplo*, 4+ horas) producen resultados satisfactorios, si no ejemplares, para las imágenes PET y CT.

[0159] Se determinó el porcentaje de actividad inyectada en función del tiempo para los órganos cuantificados que se enumeran a continuación. En promedio, el único órgano que mostró los mayores picos de captación fue el hígado, con aproximadamente el 30 % de la actividad inyectada en T3. La tabla 11 muestra las estadísticas resumidas del porcentaje de actividad inyectada para todos los sujetos de este análisis.

Tabla 11:
Porcentaje medio de dosis inyectada frente al tiempo (h)

Órgano de origen Momento:	T1		T2	T3
Pared estomacal	0.52%		0.51%	0.42%
Contenido gastrointestinal total	10%		10%	12%
Pared cardíaca	1.2%		0.84%	0.96%
Riñones	8.6%		5.0%	2.1%
Glándulas lacrimales	0.023%		0.024%	0.015%
Hígado	19%		25%	30%
Páncreas	0.35%		0.39%	0.28%
Hipófisis	0.0021%		0.0019%	0.0017%
Próstata	0.036%		0.031%	0.021%
Glándulas salivales	1.1%		0.95%	0.40%
Médula roja	1.7%		1.4%	1.5%
Bazo	1.5%		0.54%	0.29%
Testículos	0.11%		0.10%	0.065%
Tiroides	0.031%		0.019%	0.016%
Resto	52%		42%	33%
Todo el cuerpo	96%		87%	81%
Momento:	T1	T2	T3	T4
Sangre	5.8%	4.2%	3.2%	4.4%
Intervalo de vaciado:	0-1 horas	1-4 horas		
Excreción de orina	4.4%	6.2%		

[0160] En la tabla 12 se ofrece un resumen de las estadísticas normalizadas del número de desintegraciones de los sujetos incluidos en este análisis. El mayor número medio normalizado de desintegraciones por órgano de los sujetos se observó en el hígado (5,0 h) y el riñón (0,69 h).

Tabla 12:
Resumen estadístico Número normalizado de desintegraciones (horas)

	Medio	Mín	Máx	DE	CV
Pared estomacal	0.083	0.041	0.18	0.044	53%
Pared cardíaca	0.17	0.14	0.21	0.023	13%
Riñones	0.69	0.35	0.86	0.15	22%
Glándulas lacrimales	0.0033	0.0018	0.0077	0.0016	49%
Hígado	5.0	4.0	5.7	0.53	11%
Páncreas	0.058	0.032	0.11	0.021	37%
Hipófisis	0.00033	0.00023	0.00050	0.000089	27%
Próstata	0.0047	0.00081	0.017	0.0053	113%
Glándulas salivales	0.12	0.058	0.21	0.042	36%
Médula roja	0.28	0.10	0.38	0.085	31%
Bazo	0.096	0.036	0.35	0.083	86%
Testículos	0.015	0.0027	0.038	0.0090	61%
Tiroides	0.0035	0.0018	0.0074	0.0018	52%
Resto	6.9	5.9	8.3	0.72	10%
Todo el cuerpo	15	14	16	0.73	4.8%

[0161] En la tabla 13 se muestran las estadísticas resumidas de la dosis estimada en mGy/MBq para todos los sujetos de este análisis. Por término medio, los órganos que recibieron las dosis absorbidas más elevadas fueron el hígado y el colon izquierdo, con 0,25 mGy/MBq respectivamente, seguidos del colon derecho, con 0,22 mGy/MBq. Los riñones recibieron una dosis media de 0,19 mGy/MBq. La médula roja recibió una dosis media de 0,023 mGy/MBq. La dosis efectiva media fue de 0,061 mGy/MBq.

Tabla 13:
Cu 64 PSMA I&T Estimaciones de dosis Estadísticas resumidas (mGy/MBq)

	Medio	Mín	Máx	DE	CV
Glándulas suprarrenales	0.045	0.042	0.049	0.0024	5.4%
Cerebro	0.011	0.0093	0.013	0.0010	9.9%
Esófago	0.020	0.019	0.022	0.0011	5.3%
Ojos	0.010	0.0091	0.012	0.0010	9.9%
Pared de la vesícula biliar	0.051	0.047	0.056	0.0029	5.7%
Colon izquierdo	0.25	0.19	0.39	0.051	21%
Intestino delgado	0.067	0.054	0.10	0.011	17%
Pared del estómago	0.063	0.042	0.11	0.022	35%
Colon derecho	0.22	0.17	0.34	0.044	20%
Recto	0.15	0.12	0.24	0.031	20%
Pared del corazón	0.055	0.048	0.065	0.0056	10%
Riñones	0.19	0.11	0.24	0.038	20%
Glándulas lacrimales	0.16	0.087	0.37	0.077	49%
Hígado	0.25	0.21	0.29	0.026	10%
Pulmones	0.018	0.017	0.020	0.0011	5.7%
Hipófisis	0.037	0.026	0.056	0.010	27%
Páncreas	0.054	0.040	0.080	0.011	21%
Próstata	0.027	0.014	0.085	0.019	72%
Glándulas salivales	0.12	0.062	0.21	0.041	34%
Médula roja	0.023	0.016	0.027	0.0032	14%
Células osteogénicas	0.018	0.014	0.021	0.0022	12%
Bazo	0.048	0.030	0.087	0.015	32%
Testículos	0.035	0.010	0.086	0.019	54%
Timo	0.015	0.014	0.017	0.0011	7.4%
Tiroides	0.015	0.0095	0.020	0.0032	21%
Pared de la vejiga urinaria	0.074	0.051	0.11	0.018	24%
Cuerpo total	0.022	0.020	0.023	0.0010	4.7%
Dosis efectiva	0.061	0.054	0.079	0.0067	11%

[0162] Este análisis se realizó con el objetivo de estimar la dosimetría de la radiación del Cu-64 PSMA I&T basándose en la biodistribución determinada a partir de los datos de imágenes PET recopilados en doce sujetos humanos. En promedio, entre los 12 pacientes, la suma de la recuperación de la actividad no normalizada a partir de la cuantificación PET de todo el cuerpo y la excreción urinaria fue excelente, con un 100,9 % de la actividad inyectada en el primer momento de obtención de imágenes. La desviación máxima fue del 13 %. Las actividades se normalizaron al 100 % basándose en el primer momento de obtención de imágenes para evitar una sobreestimación o subestimación de la dosis absorbida.

[0163] En promedio, los órganos que recibieron las mayores dosis absorbidas fueron el hígado y el colon izquierdo, con 0,25 mGy/MBq respectivamente, seguidos del colon derecho, con 0,22 mGy/MBq. Los riñones recibieron una dosis media de 0,19 mGy/MBq. La médula roja recibió una dosis media de 0,023 mGy/MBq. La dosis efectiva media fue de 0,061 mGy/MBq.

[0164] *Resultados de la fase 2*

[0165] Los criterios de valoración principales CLR y CDR corroboran la veracidad de estas cuantificaciones al alcanzar sistemáticamente tasas elevadas con intervalos de confianza ejemplares. Por ejemplo, el CLR a las 4 horas nunca cayó por debajo del 80 % y tampoco cayó por debajo del intervalo de confianza del 61,43 %, como se muestra en la tabla 14:

Tabla 14
Resumen de la tasa de localización correcta a nivel regional - Población IME

Parámetro	Lector	Visita	Número de lesiones reales	Número de lesiones identificadas correctamente	Tasa de localización correcta	Intervalo de confianza exacto del 95 %	Valor exacto de p H ₀ : CLR=60% H _A : CLR>60%
Tasa de localización actual	LECTOR 1	Imagen de 1 hora	30	26	86.67%	(69.28%, 96.24%)	0.0015
		Imagen de 4 horas	30	26	86.67%	(69.28%, 96.24%)	0.0015
	LECTOR 2	Imagen de 1 hora	30	23	76.67%	(57.72%, 90.07%)	0.0435
		Imagen de 4 horas	30	24	80.00%	(61.43%, 92.29%)	0.0172
	LECTOR 3	Imagen de 1 hora	30	24	80.110%	(61.43%, 92.29%)	0.0172
		Imagen de 4 horas	30	24	80.00%	(61.43%, 92.29%)	0.0172

Abreviatura: CLR, tasa de localización correcta

[0166] Igualmente sorprendentes fueron las cuantificaciones de CDR, que tampoco mostraron ningún CDR inferior al 79,82 % a las 4 horas después de la dosis. Los intervalos de confianza también fueron impresionantes, ya que no mostraron ningún valor inferior al 58,79 % . Estos cálculos se representan a continuación en la Tabla 15:

Tabla 15
Tasa de detección correcta a nivel de paciente — Población IME

Parámetro	Lector	Visita	Número de pacientes con lesiones positivas	Tasa media de detección correcta (desviación estándar)	Intervalo de confianza exacto del 95 %	Valor exacto de p H ₀ : Sens=60% H _A : Sens>60%
CDR promedio de paciente	LECTOR 1	Imagen de 1 hora	19	84.21% (33.552%)	(68.04%, 100.00%)	0.0056
		Imagen de 4 horas	19	84.21% (33.552%)	(68.04%, 104.1MV)	0.0056
	LECTOR 2	Imagen de 1 hora	19	77.19% (38.172%)	(58.79%, 95.59%)	0.0653
		Imagen de 4 horas	19	79.82% (37.916%)	(61.55%, 98.10%)	0.0351
	LECTOR 3	Imagen de 1 hora	19	80.70% (35.252%)	(63.71%, 97.69%)	0.0197
		Imagen de 4 horas	19	80.70% (35.252%)	(63.71%, 97.69%)	0.0197

[0167] Además de estas cuantificaciones para alcanzar los niveles de imagen PET/CT deseados, se puede emplear una serie de cálculos para garantizar una QIQS suficiente para la evaluación y

detección de lesiones. Estos son la cuantificación de la actividad, la normalización y el tiempo de actividad del órgano de origen.

[0168] *En primer lugar*, se calcula la cuantificación de la actividad en las imágenes PET utilizando la siguiente ecuación uno:

$$A_{PET} = [A_{PET}] V_{VOI}$$

Donde:

A_{PET} = Actividad total en el órgano (kBq)

A_{PET} = Concentración media de actividad en el órgano (kBq/mL)

V_{VOI} = Volumen de interés (mL)

[0169] El uso de esta ecuación permite calcular los niveles de concentración de actividad de los órganos/tejidos y de todo el cuerpo.

[0170] *En segundo lugar*, se normaliza la cuantificación PET utilizando un factor de normalización para los valores de desintegración utilizando la actividad en la orina mediante la siguiente ecuación dos:

$$NF = TBA / 100 - UA$$

Dónde:

NF = Factor de normalización

TBA = Actividad corporal total

UA = Actividad urinaria

[0171] Se puede determinar un factor de normalización y aplicarlo a los valores %IA corregidos por desintegración suponiendo una cuantificación del 100 % de la actividad corporal total en el primer punto temporal y suponiendo un análisis preciso de la actividad en la orina según la ecuación dos.

[0172] *En tercer lugar*, cálculo del modelo biocinético de tiempo-actividad del órgano fuente utilizando datos de biodistribución para los órganos enumerados utilizando la siguiente ecuación tres:

$$F(t) = \sum_i f_i e^{-\lambda_i t}$$

Donde:

- f_i : Parámetro i del modelo de dosis fraccional (determinado en el proceso de ajuste).
- λ_i : Parámetro i del modelo de tasa de retención (determinado en el proceso de ajuste).
- $F(t)$: Fracción de la actividad total inyectada al momento t .
- t : Tiempo transcurrido desde la inyección.
- i : El i -ésimo término exponencial.

[0173] Los datos de biodistribución para los órganos enumerados y los tejidos restantes en el estudio pueden determinarse utilizando la metodología de cuantificación de imágenes descrita anteriormente. Los datos de órganos y tejidos pueden corregirse por desintegración para ajustarse en un sentido de mínimos cuadrados utilizando una regresión no lineal con sumas de exponenciales de la forma mostrada en la ecuación tres.

[0174] Una vez ajustados estos datos, el número normalizado de desintegraciones (tiempos de residencia o AUC) mediante la integración de estas funciones determinadas empíricamente (sumas de exponenciales) desde el tiempo igual a cero hasta el infinito, teniendo en cuenta la desintegración física utilizando las ecuaciones cuatro y cinco:

$$\tau = \int_0^{\infty} \sum_i f_i e^{-\lambda_i t} dt = \sum_i \frac{f_i}{\lambda_i + \lambda_R}$$

$$\lambda_R = \frac{\ln(2)}{T_{\frac{1}{2}R}}$$

Donde:

- λ_R = Constante de desintegración radiológica
- $T_{\frac{1}{2}R}$ = semivida del isótopo (h)

[0175] Para los órganos que muestran una captación creciente entre los dos últimos puntos temporales de imagen, se puede suponer una retención biológica indefinida más allá del tiempo final de imagen, de modo que el número normalizado de desintegraciones determinado se basa únicamente en la desintegración física.

C. Análisis de seguridad

[0176] *Análisis de eventos adversos*

[0177] La tabla 16 muestra el número total de acontecimientos adversos en los ensayos de fase I y II.

Tabla 16

Resumen de acontecimientos adversos por clase de órgano del sistema MedDRA y término preferido

MedDRA Clase de órgano del sistema Término preferido	Fase I 5 mCi 64Cu- PSMA I&T (N=4)	Fase I 7 mCi 64Cu- PSMA I&T (N=4)	Fase I 9 mCi 64Cu- PSMA I&T (N=4)	Fase II 9 mCi 64Cu- PSMA I&T (N=26)	Combinado 9 mCi 64Cu- PSMA I&T (N=30)	Todas las dosis combinadas (N=38)
Número total de acontecimientos adversos	2		1	3	4	6
Sujetos con al menos un acontecimiento adverso	1 (25.0)	0	1 (25.0)	3 (11.5)	4 (13.3)	5 (13.2)
Trastornos generales y afecciones del lugar de administración	1 (25.0)	0	0	0	0	1 (2.6)
Sensación de calor	1 (25.0)	0	0	0	0	1 (2.6)
Trastornos del sistema inmunitario	0	0	1 (25.0)	0	1 (3.3)	1 (2.6)
Dermatitis de contacto	0	0	1 (25.0)	0	1 (3.3)	1 (2.6)
Investigaciones	0	0	0	1 (3.8)	1 (3.3)	1 (2.6)
Aumento del índice internacional normalizado	0	0	0	1 (3.8)	1 (3.3)	1 (2.6)
Trastornos del metabolismo y la nutrición	0	0	0	1 (3.8)	1 (3.3)	1 (2.6)
Hipomagnesemia	0	0	0	1 (3.8)	1 (3.3)	1 (2.6)
Trastornos psiquiátricos	0	0	0	1 (3.8)	1 (3.3)	1 (2.6)
Claustrofobia	0	0	0	1 (3.8)	1 (3.3)	1 (2.6)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	1 (25.0)	0	0	0	0	1 (2.6)
Hiperhidrosis	1 (25.0)	0	0	0	0	1 (2.6)

[0178] En total, 5 (13,2 %) pacientes (2 en la fase 1 y 3 en la fase 2) experimentaron al menos un EA durante el estudio (Tabla 16), y todos los EA (6 eventos en total) se consideraron de gravedad leve y no relacionados con el IP (Lista 16. 2.7.1). Todos los EA se resolvieron, excepto los casos de hipomagnesemia y claustrofobia intermitente, que aún persistían al finalizar el estudio. No se tomó ninguna medida con el IP en respuesta a los EA (Listado 16.2.7.1). No se atribuyeron eventos adversos graves a la inyección de Cu-64 PSMA I&T.

D. Conclusión

[0179] Este primer estudio en humanos demostró que la inyección de Cu-64 PSMA I&T es segura y bien tolerada y que produce imágenes clínicamente relevantes y de alta calidad en un rango de dosis de 7-9 mCi. Los -primarios de CDR y CLR se cumplieron con éxito, lo que demuestra que Cu-64 PSMA I&T es un radiofármaco potencialmente seguro y eficaz para el diagnóstico PET en hombres con PC bioquímico recurrente.

[0180] Las realizaciones descritas en el presente documento pretenden ser meramente ejemplares.

Las personas expertas en la materia comprenderán que se pueden realizar variaciones y modificaciones sin apartarse del alcance de la invención comprendida en las reivindicaciones siguientes.