

PLANTA DE PRODUCCIÓN DE RADIOFÁRMACOS



El Departamento de Materiales Radiactivos (originalmente Producción de Radisótopos) se creó en 1970. Sus antecedentes fueron los departamento de Dilución y de Medicina Nuclear, creados en 1966. El Laboratorio de Dilución tenía a su cargo la importación de materiales radiactivos para investigación y radioinmunoanálisis, así como la dilución de yodo-131 y otros isótopos radiactivos. Por su parte el de Medicina Nuclear producía diferentes moléculas marcadas con yodo-131 y los núcleo-equipos utilizados en la aplicación de tecnecio-99 metaestable. Ambos se integraron años más tarde al de producción de radioisótopos.

En 1975 se entregaron a hospitales los primeros Generadores de Tecnecio, a partir de molibdeno de irradiación y su fabricación continuó hasta 1977, año en el que se cerró el laboratorio de Vallecitos, California, el cual surtía el material radiactivo. En ese tiempo los pedidos entregados alcanzaban aproximadamente 20 generadores por lote.

La sección de moléculas con yodo-131 se integró al antiguo departamento de Producción de Radioisótopos en 1972 y cuatro años más tarde se incorporó al Centro Nuclear en el departamento de Producción de Radioisótopos y al área de Comercialización que se encargaba de la importación total de los materiales radiactivos del país.

A partir de los años 80's se inició en el departamento de Materiales Radiactivos, que en esa época se llamaba Gerencia de Materiales Radiactivos, la producción de los radiofármacos para ser marcados con Tc-99m en forma liofilizada. Los primeros fueron:

RADIOFÁRMACO	APLICACIÓN
Núcleo-equipos de ECD	Evaluación de la perfusión cerebral
Núcleo-equipos de DIPA	Vías hepatobiliares
Núcleo-equipos de EHDP-Sn	Estudios gammagráfico óseo
Núcleo-equipos de coloide de azufre	Evaluación del funcionamiento y morfología hepática
Núcleo-equipos de DTPA-Sn	Centelleografía renal, cerebral, estudios de perfusión renal y estimación del valor de filtración glomerular
Núcleo-equipos de macroagregados de albúmina-Sn	Centelleografía pulmonar



En el año de 1978 se inició el proyecto para desarrollo de generadores de Mo-99 de fisión, para sustituir los que se habían fabricado en 1977 y el 4 de octubre de 1983 en el departamento de Materiales Radiactivos, se inició la producción de generadores de este tipo cuyo nombre es GETEC, mismo que hasta la fecha se sigue utilizando. Actualmente se producen lotes de aproximadamente 40 generadores semanales, producción que sin duda constituye una de los acontecimientos más importantes del departamento de Materiales Radiactivos.

La nueva Planta de Producción de Radiofármacos

Durante los años ochenta y noventa se han desarrollado los radiofármacos de mayor uso en la medicina nuclear, tanto para diagnóstico como para paliativos de dolor.

A partir de junio de 2001, en el Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares (ININ) se intensificaron las acciones de automatización del proceso, fabricación de blindajes, elaboración de procedimientos y licenciamiento a fin de lograr la apertura de una Planta de Producción de Radioisótopos (PPR) moderna y segura.

Dichas labores permitieron al ININ obtener la licencia de operación ante la Comisión Nacional de Seguridad Nuclear y Salvaguardias (CNSNS), autoridad reguladora en este rubro, además de cumplir con los requisitos conducentes a obtener la certificación ISO 9001: 2000.

En julio de 2002, la CNSNS otorgó al departamento de Materiales Radiactivos del ININ la licencia de operación número que autoriza la producción de diversos radiofármacos. Con la puesta en operación de esta Planta de Producción de Radioisótopos del ININ, México cuenta con un mayor número de radiofármacos de producción nacional, para diagnóstico y terapia.

La utilización de materiales radiactivos en el ámbito de la medicina representa una herramienta con ventajas que no poseen las técnicas convencionales de diagnóstico y terapia. Por ejemplo, los radiofármacos terapéuticos, pueden ser acumulables selectivamente en los órganos o tejidos de interés a fin de que, como fuente radiactiva, destruyan de manera total el tejido enfermo, como es el caso de algunos tejidos cancerígenos.

Entre los estudios de diagnóstico realizados por medio de la medicina nuclear se encuentra la obtención de imágenes dinámicas o estáticas del organismo, la evaluación de procesos patológicos y la realización de estudios de metabolismo in vivo, por medio de la unión de un radioisótopo a una molécula orgánica o inorgánica que se dirige selectivamente al órgano blanco o que se incorpora al proceso metabólico o fisiológico.

En la Planta de Producción de Radioisótopos, se genera 27 productos marcados con yodo-131 ó 125, generadores de tecnecio, con actividades de 1 milicurie hasta 1.4 Curie y 14 productos para ser marcados externamente. Los principales radiofármacos que produce el ININ son:

RADIOFÁRMACO	APLICACIÓN
153Sm-EDTMP	Paliativo del dolor para metástasis óseas
153Sm-MH	Sinovectomía por radiación
m-Yodobencilguanidina 131I inyectable	Detección y tratamiento de tumores derivados de la cresta neural y sus metástasis
o-Yodohipurato de sodio 131I	Evaluación renal, trasplantes, secreción tubular, determinación de flujo plasmático renal efectivo
Yoduro de Sodio 131I	Diagnóstico y terapia de enfermedades de tiroides
HYNIC-octreótide	Localización de tumores neuroendócrinos y cáncer pulmonar
UBI 29-41	Detección de procesos infecciosos
Cloruro de Talio-201 (201TlCl)	Estudios de perfusión miocárdica: localización de infarto al miocardio, enfermedad isquémica coronaria y localización de sitios de hiperactividad paratiroidea
Generador de 99Mo/ 99mTc (GETEC)	Marcaje de núcleo-equipos para medicina nuclear y diagnóstico tiroideo
Núcleo-equipos de BZ MAG III-Sn	Estudios de funcionamiento renal, neurografía isotópica, centellografía secuencial y estudios de depuración
Núcleo-equipos de ECD	Evaluación de la perfusión cerebral
Núcleo-equipos de Pirofosfato-Sn	Marcaje de glóbulos rojos
Núcleo-equipos de Mebrofenin-Sn	Evaluación del funcionamiento hepatobiliar
Núcleo-equipos de DMSA (III)-Sn	Estudios morfológicos renales
Núcleo-equipos de DMSA (V)-Sn	Diagnóstico y detección de cánceres modulares de tiroides, tumores de cabeza, cuello y tejidos blandos

El 7 de diciembre de 2004, el departamento de Materiales Radiactivos obtuvo el Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación.

Actualmente el departamento de Materiales Radiactivos se encuentra realizando el desarrollo de radiofármacos de tercera generación.

Radiofármacos de tercera generación

Situación Internacional. Los radiofármacos son únicos en su capacidad para detectar sitios bioquímicos específicos tales como los receptores y las enzimas a partir de imágenes *in vivo*.

El futuro de la medicina nuclear diagnóstica y terapéutica, se dirige al desarrollo de radiofármacos de tercera generación basados en fragmentos proteicos, estructuras peptídicas y cadenas de ADN radiomarcadas, para el estudio del metabolismo *in vivo*. Es

decir, se trata de utilizar nuestras propias capacidades orgánicas como fuentes para vectores de radionúclidos, en lugar de considerar al organismo como un tubo de ensayo donde actúan moléculas “extrañas”.

La investigación de nuevas técnicas para obtener complejos estables de biomoléculas marcadas con radisótopos, que no alteren la especificidad y en general las propiedades moleculares de las mismas, es un tema de interés mundial en el ámbito de la química de radiofármacos y por tanto en la Medicina Nuclear.

Situación nacional. El ININ comercializa los principales radiofármacos de primera y segunda generación, y trabaja en la investigación y el desarrollo de moléculas biológicamente activas que coordinadas a radionúclidos, presenten un alto reconocimiento *in vivo* por receptores específicos, es decir compuestos de “tercera generación” con tecnología propia.

Recientemente se logró desarrollar y comercializar dos radiofármacos basados en estructuras peptídicas para la detección de infecciones (^{99m}Tc -UBI 29-41) y cánceres de origen neuroendócrino (^{99m}Tc -HYNIC-octreótido) a partir de la imagen, iniciando así, el empleo a nivel nacional de radiofármacos de tercera generación. Asimismo, se trabaja en el desarrollo de biomoléculas radiomarcadas para la detección y seguimiento del cáncer de mama y próstata (^{99m}Tc -HYNIC-Bombesina) y para el tratamiento de linfomas (^{131}I -anti-CD20).

Importancia. El ININ es el único centro a nivel nacional dedicado a la producción y desarrollo de nuevos radiofármacos para el sector salud y provee aproximadamente al 60 % del mercado nacional. Actualmente cuenta con la certificación ISO-9001:2000 y “Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación”, compitiendo exitosamente con productos radiofarmacéuticos de importación. Sin embargo, la mayor parte de los productos que distribuye son de segunda generación. Por tanto, es de vital importancia para el instituto continuar en la incursión de radiofármacos de tercera generación que permitan mantener vigente la tecnología radiofarmacéutica de punta en beneficio de la medicina nuclear nacional y de la población mexicana.