

A. E. A. Mitta,¹ H. Albani, J. Baruel,² L. Camin,³ A. Cella, R. Correia,⁴ J. C. Cresto, M. Dankert,⁵ A. H. Fraga,⁶ S. Gómez,⁷ H. E. Huala, S. Karaianev, M. E. Lalli, C. A. Leguizamón,⁸ H. Logusso, J. O. Nicolini, L. Quihillalt, S. E. Quiroga, G. N. de Núñez, N. Rechi,⁹ M. Rudelli, G. B. de Salas, R. Schiavino, A. Suñer,¹⁰ E. Tenreiro,¹¹ M. L. P. de Troparevsky¹²

preparación de compuestos marcados con ^{131}I , ^{125}I e ^{132}I en la c. n. e. a. de la república argentina desde 1961 a 1969 ¹³

Los radiosisótopos naturales y los artificiales hasta 1946 sólo habían sido utilizados en biología en la investigación de algunos procesos metabólicos.

Los radioisótopos se aplican en medicina de dos maneras:

- a) como fuente de irradiación externa en forma análoga a la clásica irradiación con rayos X;
- b) bajo una forma farmacéutica, esta última con dos fines: el terapéutico y el de diagnóstico.

La selección de un radioisótopo para esos fines se funda en sus propiedades biológicas y en las características de su radiación. Los isótopos de período corto serán elegidos para el diagnóstico, en el que interesa administrar la menor dosis posible y los de período más largo o de radiación más energética para la terapia. Es oportuno hacer notar que la sensibilidad de los equipos de medición disponibles, juega un rol importante en estas aplicaciones.

El empleo de sustancias marcadas con ^{131}I para el diagnóstico en nuestro país data del año 1958.

Hasta esta fecha los productos marcados de aplicación medicinal eran totalmente importados. La intervención de la CNEA se reducía a vigilar las importaciones en cuanto a la seguridad de su transporte, precauciones para su empaque, manipuleo y conservación.

1. Dirección postal: Comisión Nacional de Energía Atómica, Avenida del Libertador 8250, Buenos Aires, República Argentina.

2. Actualmente en el Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Venezuela.

3. Actualmente en la New England Nuclear Co., Boston, U.S.A.

4-12. Actualmente en el Laboratorio de Carbono 14, C.N.E.A.

5. Actualmente en el Instituto de Investigaciones Bioquímicas, Argentina.

6-7. Actualmente en el Centro de Medicina Nuclear, Hospital Escuela Gral. San Martín, C.N.E.A.

8-11. Actualmente en la Universidad de Buenos Aires, Argentina.

9. Falleció en 1968.

10. Actualmente en el Laboratorio de Química Inorgánica, C.N.E.A.

13. Trabajo recibido para su publicación el 19 de marzo de 1970.

Se previó entonces la necesidad de proceder a su preparación en la CNEA evitándose así una apreciable evasión de divisas y el entrenamiento de personal en esta rama de la técnica nuclear.

Se iniciaron con este objetivo los estudios y trabajos preliminares lográndose la preparación regular de moléculas marcadas con este radioisótopo en 1961 cuando el Dr. Norman Veall del Guy's Hospital de Londres enviado por el Organismo Internacional de Energía Atómica puso, con demostraciones prácticas, a profesionales de la CNEA al corriente de los procedimientos a emplear.

Los métodos dejados por el Dr. Veall fueron complementados en el transcurso de 1962 con el añadido de nuevas técnicas de control indicadas por el Dr. Manuel Tubis del Veteran's Hospital de Los Angeles, California, en su visita a la CNEA. Finalmente uno de los autores de este trabajo amplió su experiencia al respecto en el Centro de Estudios Nucleares de Saclay, Francia.

En la actualidad se surten a los centros hospitalarios y de investigación de: Iodoalbúmina ^{131}I , o-Iodohipurato de Sodio ^{131}I , Rosa de Bengala ^{131}I , Insulina ^{131}I , Alilulinulina ^{131}I , γ -Globulina ^{131}I , Trioleína ^{131}I , Aceite de Oliva ^{131}I , Iodoantipirina ^{131}I , Triiodotironina ^{131}I , Tiroxina ^{131}I , 3-5 Diacetilamino 2,4,6 Triiodobenzoato de Sodio ^{131}I (Hypaque), Bilirrubina ^{131}I , Diiodotirosina ^{131}I , Fibrinógeno ^{131}I , Biliverdina ^{131}I , Bromosulfaleína ^{131}I , Rojo Congo ^{131}I , Prolactin ^{131}I , T.S.H. ^{131}I , etc., a pedido se preparan plasmas y sueros de animales marcados con Iodo 131.

También se preparan algunos de estos compuestos marcados con Iodo 125, Iodo 132, y Bromo 82.

Se ha preparado Iodoalbúmina ^{132}I , Iodoalbúmina ^{125}I , o-Iodohipurato de Sodio ^{125}I , Rosa de Bengala ^{125}I , Insulina ^{125}I , Alilulinulina ^{125}I , Acido Oleico ^{125}I , Aceite de Oliva ^{125}I , Trioleína ^{125}I , Iodoantipirina ^{125}I , Bilirrubina ^{125}I , etc.

Todos los productos se someten a controles análogos a los exigidos por prácticas mundialmente acreditadas.

Además cabe destacar que algunas partidas de estos compuestos como Rosa de Bengala ^{131}I , Iodoalbúmina ^{131}I , Acido Oleico ^{131}I , Trioleína ^{131}I , o-Iodohipurato de Sodio ^{131}I , Iodoantipirina ^{131}I , han sido enviados a Uruguay, Bolivia, Paraguay, Chile, Perú y El Salvador.

Organización

La preparación de moléculas marcadas con Iodo 131 se hace sobre la base de una mutua colaboración entre la División Moléculas Marcadas del Departamento de Química de la Gerencia de Investigaciones y los Laboratorios de Control Farmacéutico y Físico de la Gerencia de Energía, la cual, se ocupa asimismo de su distribución.

La División Moléculas Marcadas estudia la obtención de nuevos compuestos y la preparación rutinaria de los mismos. El Laboratorio de Control hace las pruebas de pirógeno, esterilidad, cromatografía (scanner y autorradiografía), electroforesis y espectrofotometría y finalmente el Laboratorio de Control Físico (1) realiza la calibración de cada partida que se expende.

El control radiosanitario lo efectúa la Gerencia de Seguridad e Inspección (2).

Producción

La cantidad de compuestos marcados, que la Comisión Nacional de Energía Atómica ha entregado a Centros Hospitalarios y de Investigación desde julio de 1961 hasta el año 1969 figuran en las tablas siguientes. Tabla I: suministro a los Centros locales y del exterior de compuestos marcados con ^{131}I e ^{125}I . Tabla II: Suministro al exterior de compuestos marcados con ^{131}I .

Métodos de preparación

A continuación se describen someramente los métodos de marcación precedidos de breve mención de sus aplicaciones.

Iodoalbúmina ^{131}I

La iodoalbúmina humana ^{131}I se utiliza para la determinación de los volúmenes de plasma y sangre, para diagnóstico y localización de tumores cerebrales y para la determinación de los tiempos de circulación.

Para su preparación se emplea el método de McFarlane (3) que consiste en una preoxidación a pH 4-4,5 de los grupos sulfhidrilo de la albúmina con iodo no radiactivo, eliminación del iodo inorgánico

TABLA I

CANTIDAD DE PRODUCTOS MARCADOS CON ^{131}I Y ^{125}I (EN MILICURIES) QUE LA C.N.E.A. SUMINISTRO A LOS CENTROS DE ESTUDIOS LOCALES Y DEL EXTERIOR DESDE 1961 A 1969

P r o d u c t o s	Ag.-Dic. 1961	Año					Año					Año					Año				
		1961	1962	1963	1964	1965	1966	1967	1968	1969	1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1978	1979	1980
1 Iodoalbúmina ^{131}I	60mCi	219mCi	350mCi	257 mCi	205 mCi	278,15mCi	297,87mCi	433 mCi	637,05 mCi												
2 p-Iodohipurato de Sodio ^{131}I	25mCi	102mCi	125mCi	102 mCi	168 mCi	239,35mCi	226,81mCi	361 mCi	339,69 mCi												
3 Rosa de Bengala ^{131}I	18mCi	50mCi	61mCi	62 mCi	139 mCi	224,05mCi	271 83mCi	159 mCi	123,21 mCi												
4 Acido Oleico ^{131}I	14mCi	29mCi	28mCi	1,5mCi	26 mCi	9,9 mCi	8,7 mCi	2,1 mCi	18,31 mCi												
5 Trioleína ^{131}I	14mCi	27mCi	50mCi	15 mCi	10 mCi	13,35mCi	10,7 mCi	12,8 mCi	20,64 mCi												
6 Aceite de Oliva ^{131}I	—	—	2mCi	5 mCi	6 mCi	—	—	—	—												
7 4-Iodoantipirina ^{131}I	—	—	20mCi	20 mCi	11 mCi	14,2 mCi	7,9 mCi	33,3 mCi	6,25 mCi												
8 p-Aminohipurato de Sodio ^{131}I	—	—	10mCi	—	1 mCi	5,4 mCi	1,5 mCi	2,8 mCi	—												
9 Triiodotironina ^{131}I	—	—	10mCi	9 mCi	2,6mCi	—	2,2 mCi	0,9 mCi	3,695mCi												
10 Tetraciclina ^{131}I	—	—	2mCi	—	—	—	—	—	—												
11 Tiroxina ^{131}I	—	—	—	3 mCi	0,6mCi	6,68mCi	12,8 mCi	19,7 mCi	12,42 mCi												
12 Alilulinina ^{131}I	—	—	—	24 mCi	12 mCi	7,37mCi	12,45mCi	—	1,95 mCi												
13 Insulina ^{131}I	—	—	—	35 mCi	26 mCi	35,15mCi	41,75mCi	4,6 mCi	—												
14 Gamma Globulina ^{131}I	—	—	—	6 mCi	2 mCi	10,65mCi	9,67mCi	12,3 mCi	—												
15 Fibrinógeno ^{131}I	—	—	—	7 mCi	—	14 mCi	15,45mCi	14,5 mCi	4,5 mCi												
16 Albúmina Coloidal ^{131}I	—	—	—	38 mCi	58 mCi	69,5 mCi	148,65mCi	230 mCi	398,27 mCi												
17 Monoiodotirosina ^{131}I	—	—	—	2 mCi	—	3,77mCi	5,1 mCi	1,5 mCi	1,66 mCi												
18 Bilirrubina ^{131}I	—	—	—	—	12,5mCi	7,85mCi	—	—	—												
19 Hypaque ^{131}I	—	—	—	5,6mCi	—	—	9,15mCi	35 mCi	76,15 mCi												
20 Iodolipol ^{131}I	—	—	—	4 mCi	—	—	77,8 mCi	283,7 mCi	142,5 mCi												
21 Diprocón ^{131}I	—	—	—	4 mCi	—	3,7 mCi	1,3 mCi	2,5 mCi	—												
22 Rojo Congo ^{131}I	—	—	—	—	0,5mCi	2,55mCi	—	3,1 mCi	13,95 mCi												
23 Biliverdina ^{131}I	—	—	—	—	1 mCi	—	—	—	—												
24 Complejo Albumina - Acido	—	—	—	—	—	—	—	—	—												
Oleico ^{131}I	—	—	—	—	0,5mCi	—	—	—	—												
T.S.H. ^{131}I	—	—	—	—	—	13,15mCi	1,62mCi	—	5,434mCi												
Diiodotirosina ^{131}I	—	—	—	—	—	1,38mCi	0,55mCi	0,48mCi	0,27 mCi												
Biligráfin ^{131}I	—	—	—	—	—	8,6 mCi	—	—	—												
Prolactín ^{131}I	—	—	—	—	—	1,8 mCi	—	2,6 mCi	—												
Trioleína ^{125}I	—	—	—	—	1,5mCi	—	—	—	—												

30	Rosa de Bengala ^{125}I	—	—	—	—	3 mCi	—	—	—	—
31	p-Iodhipurato de Sodio ^{125}I	—	—	—	—	1 mCi	—	—	—	—
32	Insulina ^{125}I	—	—	—	—	4 mCi	1,7 mCi	0,7 mCi	0,898 mCi	—
33	Iodoalbúmina ^{125}I	—	—	—	—	1,5 mCi	14,65 mCi	10,4 mCi	4,9 mCi	—
34	4-Iodoantipirina ^{125}I	—	—	—	—	4,5 mCi	—	—	—	—
35	Alinulina ^{125}I	—	—	—	—	2,5 mCi	—	4,8 mCi	1,1 mCi	—
36	Acido Oleico ^{125}I	—	—	—	—	1 mCi	—	1,25 mCi	1,5 mCi	—
37	Aceite de Oliva ^{125}I	—	—	—	—	2,5 mCi	—	—	—	—
38	Albúmina Coloidal ^{125}I	—	—	—	—	—	2,3 mCi	—	—	—
39	Gamma Globulina ^{125}I	—	—	—	—	—	1,0 mCi	—	—	—
40	Diversos preparados con ^{125}I	—	—	—	—	—	—	—	—	—
41	^{131}I (sueros, plasmas, etc.)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
42	Bromosulfaleina ^{131}I	—	24 mCi	10 mCi	—	10 mCi	131,3 mCi	632 mCi	1,448,6 mCi	—
43	Hormona del Crecimiento	—	—	—	—	—	—	188 mCi	547,18 mCi	—
44	Urografin ^{131}I	—	—	—	—	—	—	0,6 mCi	0,192 mCi	—
45	Iodotalamato de Sodio ^{131}I	—	—	—	—	—	—	—	—	—
46	Tiroxina ^{125}I	—	—	—	—	—	—	—	—	—
47	Iodotalamato de Sodio ^{125}I	—	—	—	—	—	—	—	—	—
48	Telepaque ^{131}I	—	—	—	—	—	—	7,7 mCi	—	—
49	Clorambucil ^{131}I	—	—	—	—	—	—	0,1 mCi	—	—
50	Iodoformo ^{131}I	—	—	—	—	—	—	3 mCi	—	—
51	Bilirrubina ^{125}I	—	—	—	—	—	—	1 mCi	—	—
52	p-Aminohipúrico ^{125}I	—	—	—	—	—	—	4,5 mCi	—	—
53	Hypaque ^{125}I	—	—	—	—	—	—	—	4,5 mCi	—
54	H.G.C. ^{131}I	—	—	—	—	—	—	7,2 mCi	0,62 mCi	—
55	o-Iodobenzoico ^{131}I	—	—	—	—	—	—	—	1,7 mCi	—
56	Benzimidazol ^{131}I	—	—	—	—	—	—	—	0,36 mCi	—
57	Ciclohexil 2 iodo 4 dimetil 3-5 fenol ^{131}I	—	—	—	—	—	—	—	—	—
58	Urokon ^{131}I	—	—	—	—	—	—	—	2,0 mCi	—
59	T.S.H. ^{125}I	—	—	—	—	—	—	—	3,0 mCi	—
60	Iodoalbúmina ovina ^{131}I	—	—	—	—	—	—	—	0,117 mCi	—
61	Diiodofluoresceína ^{131}I	—	—	—	—	—	—	—	6,73 mCi	—
62	Iodouracilo ^{131}I	—	—	—	—	—	—	—	3,45 mCi	—
63	H.C.H. ^{125}I	—	—	—	—	—	—	—	2,0 mCi	—
64		—	—	—	—	—	—	—	0,62 mCi	—

mediante el paso por una columna de intercambio iónico, marcación a pH 9 con cloruro de yodo radiactivo y nueva eliminación del yodo no combinado por pasaje a través de resina intercambiadora. Para reducir los problemas de radiólisis se diluye el preparado con albúmina y se esteriliza por Millipore 0,22 μ .

Rendimiento radioquímico 60 - 65 %. Controles: esterilidad, pirógenos, cromatografía, electroforesis y espectrofotometría (4, 5, 6).

o-Iodohipurato de Sodio ¹³¹I

Por inyección intravenosa se utiliza para el estudio de la función individual de los riñones mediante la medición externa de la radiación gamma. El tiempo requerido para el ensayo es de solamente unos pocos minutos.

Se utiliza para su preparación el método de Salas y Mitta (7) que consiste en la marcación por intercambio con Iodo ¹³¹I a pH 5,6 y a 100° C durante 90 minutos.

Ajustado el pH a 7, se esteriliza la solución por 30 minutos de calentamiento en autoclave a una atmósfera de sobrepresión. Rendimiento radioquímico 100 %. Este procedimiento constituye una apreciable simplificación al método de Tubis y col. (8) y el de Mitta y col. (9) que se empleó inicialmente. Controles: esterilidad, pirógenos, cromatografía, electroforesis (4, 10, 5).

Rosa de Bengala ¹³¹I

La velocidad de desaparición del Rosa de Bengala radiactivo de la sangre, determinada mediante un centelleador de conteo externo, constituye un método simple y sensible para el estudio de la función hepática, aplicable aun en los casos de ictericia dado que el procedimiento de medición es independiente del color del reactivo.

Se realizaron las primeras marcaciones de esta sustancia mediante el método de Renault y col. (11) que consiste en la ioduración de la tetraclorofluoresceína mediante cloruro de yodo radiactivo. Este procedimiento con el cual se obtuvieron rendimientos de 60-70 %, fue posteriormente reemplazado por el de Henry y col. (12, 13) que realiza la marcación por intercambio con yoduro de sodio radiactivo en un medio buffer a pH 4,6.

El resto del proceso sigue las líneas clásicas de purificación que requiere este tipo de compuesto. Actualmente se utiliza el método de Suñer y Mitta (14, 15) que permite evitar la purificación del producto dado que el rendimiento radioquímico es de 98-100 % de la actividad puesta en juego. Controles: esterilidad, pirógenos, cromatografía, espectrofotometría (4, 10, 5).

Acido Oleico ¹³¹I, Trioleína ¹³¹I, Aceite de Oliva ¹³¹I

Estas sustancias han encontrado una aplicación específica en la constatación de un metabolismo anormal de las grasas por el intestino y en la prueba de un funcionamiento anormal del páncreas.

Se ha seguido para su preparación una modificación (16) al procedimiento descrito por Veall y Vetter (17). Actualmente se aplica el método (18) consistente en la marcación del lípido con cloruro de yodo radiactivo aumentando la relación de lípidos respecto al cloruro de yodo para acelerar la reacción y obtener un rendimiento radiactivo de 100 % en sólo unos minutos. Controles: cromatografía y electroforesis (5, 19).

4-Iodoantipirina ¹³¹I

Se utiliza para la determinación del volumen total de agua en el cuerpo.

El método utilizado de Mitta y Camin (20) fue modificado (21) y consiste en disolver 4-Iodoantipirina en buffer acético-acetato de sodio pH 4,6; fuerza iónica 0,5-1M; añadir Na¹³¹I, calentar 10 minutos a baño maría, bajo luz, obteniendo un rendimiento de 95-97 %. Controles: esterilidad, pirógenos, cromatografía y electroforesis (4, 18, 5, 6).

p-Aminohipurato de Sodio ¹³¹I

Su aplicación es similar al ácido o-iodohipúrico.

El método utilizado para la marcación es el siguiente (22): colocar en un tubo de centrífuga con tapón esmerilado 19 mg de ácido p-aminohipurico y disolver en HCl al 10 %, añadir ICl y Na¹³¹I y después de calentar una hora a baño maría, enfriar, centrifugar, abrir y eliminar el sobrenadante. Si es necesario disolver

el residuo con NaOH N y reprecipitar con HCl al 10 %. Eliminar el sobrenadante y tomar con bicarbonato de sodio al 2 %. Rendimiento radioquímico 98 %. Controles: esterilidad, pirógenos, cromatografía y electroforesis (4, 10, 5).

Tetraciclina ^{131}I

Se utiliza en el estudio de tumores de tejidos.

El método de preparación (23) consiste en colocar tetraciclina base en suspensión en cloroformo, en contacto con una solución de yodo y Na ^{131}I en cloroformo, previamente secado con Na₂SO₄ anhidro durante 30 minutos. Se evapora el solvente, se toma el residuo con metanol y se pasa por una columna de Resina Dowex 1-X8. Se concentra al vacío y el extracto se siembra sobre papel y se purifica el producto por cromatografía y posterior elución. Rendimiento químico: 1-5 %. Controles: cromatografía.

Alilulinina ^{131}I

Se usa en experimentos fisiológicos sobre función renal y para medir el volumen de agua extracelular.

El método utilizado de Mitta y Camin (24) fue modificado por Salas y Mitta (25). El mismo consiste en tratar alilulinina con ICl radiactivo a pH 7-8 obteniendo en 90 minutos un rendimiento radioquímico de 100 %. Controles: esterilidad, pirógenos, electroforesis (4, 10, 5).

Insulina ^{131}I

Se utiliza para estudiar el metabolismo de la insulina "in vivo" a través del "turnover" hepático; "in vitro", actividad insulínica en plasma a través de reacciones inmunoeléctroforéticas y control, "in vivo" en transporte de insulina.

El método (26, 27) consiste en poner en contacto por dos minutos una solución de cloruro de yodo radiactivo y otra de insulina a pH 9; se detiene la reacción bajando el pH a 7,3; se pasa la solución a un tubo de celofán y dializa 12 horas contra agua destilada. Se esteriliza por filtración con Millipore. Rendimiento radioquímico: 60-65 %. Actividad específica: 10-15 mCi/mg. Controles: cromatografía, electroforesis (4, 28).

El método (29, 30, 31) que se utiliza cuando se necesita insulina de alta actividad específica (≈ 150 mCi/mg) consiste en liberar yodo ^{131}I con Cloramina T en presencia de insulina y luego utilizando una columna de celulosa separar los yoduros e insulina dañada de la insulina sin dañar. Los controles que se hacen son daño, respuesta inmunológica, cromatografía, electroforesis (31).

Fibrinógeno ^{131}I

Se utiliza en el diagnóstico de tumores de cerebro, mediastino y estómago.

La marcación se realiza de acuerdo a una modificación del método de McFarlane (3) y consiste en hacer reaccionar el fibrinógeno con cloruro de yodo radiactivo a pH 9. Se elimina el yodo inorgánico por pasaje a través de una columna intercambiadora y se esteriliza por filtración con Millipore 0,22 μ . Rendimiento radioquímico: 50-60 %. Controles: esterilidad, pirógenos, cromatografía (4, 5).

Monoiodotirosina ^{131}I y Diiodotirosina ^{131}I

Ambos son empleados en el estudio del metabolismo periférico de dehalogenación de la molécula en el organismo y también para la capacidad de acoplamiento a otros aminoácidos iodados en el caso de ciertos tipos de bocio inyectado previamente a una tiroidectomía.

El método (32) consiste en liberar yodo de l-tirosina a pH 8,0 a partir de yoduro de sodio radiactivo y cloramina T. Luego de pocos minutos se detiene la reacción por añadido de Na₂S₂O₃ 0,1M.

Se aísla la monoiodotirosina, diiodotirosina e yoduro sembrando en línea sobre placa delgada utilizando como solvente n-butanol saturado con ácido acético 2N (1:1). Rendimiento radioquímico: 80 % y actividad específica mínima: 2000 mCi/mg. Controles: esterilidad, pirógenos, cromatografía (4, 5, 19).

Diprocón ^{131}I (3,5 dipropionilamino-2-4-6 triiodo benzoato de sodio)

Se utiliza en pielografía descendente y arteriografía.

Se prepara (33) calentando a ebullición durante 5 minutos Diprocón inactivo

TABLA II

TOTAL DE COMPUESTOS MARCADOS CON ^{131}I ENVIADOS AL EXTERIOR. AÑOS 1964 AL 69

Uruguay						
	1964	1965	1966	1967	1968	1969
Trioleína ^{131}I	—	—	—	—	—	2,45mCi
Iodoalbúmina ^{131}I	11,1mCi	35,7mCi	39,2 mCi	6,95mCi	3,15mCi	3,0 mCi
o-Iodohipurato de Sodio ^{131}I	—	40,0mCi	51,5 mCi	14,8 mCi	33,3 mCi	—
Acido Oleico ^{131}I	—	—	—	—	—	4,77mCi
Rosa de Bengala ^{131}I	10,7mCi	35,6mCi	52,9 mCi	—	—	—
Prolactin ^{131}I	—	—	1,8 mCi	—	—	—
Ioduro de Sodio ^{131}I	—	—	39,2 mCi	104,8 mCi	440,5 mCi	966,0 mCi
Bromosulfaleína ^{131}I	—	—	—	8,9 mCi	—	—
Gamma Globulina ^{131}I	—	—	—	2,2 mCi	—	—
TOTALES	21,8mCi	111,3mCi	184,6 mCi	136,75mCi	476,95mCi	976,22mCi
Paraguay						
	1964	1965	1966	1967	1968	1969
Iodoalbúmina ^{131}I	—	8,2mCi	18,1 mCi	20,55mCi	9,87mCi	1,82mCi
Rosa de Bengala ^{131}I	—	4,9mCi	—	—	3,1 mCi	—
Ioduro de Sodio ^{131}I	—	—	—	—	5,0 mCi	—
Trioleína ^{131}I	—	—	—	—	—	0,40mCi
TOTALES	—	13,1mCi	18,1 mCi	20,95mCi	17,97mCi	2,22mCi
Perú						
	1964	1965	1966	1967	1968	1969
Iodoalbúmina ^{131}I	—	—	—	—	—	5,25mCi
o-Iodohipurato de Sodio ^{131}I	—	—	—	—	1,1 mCi	12,10mCi
Rosa de Bengala ^{131}I	—	—	—	—	—	3,50mCi
TOTALES	—	—	—	—	1,1 mCi	20,85mCi

E l S a l v a d o r		1964	1965	1966	1967	1968	1969
Iodoalbúmina ^{131}I		—	—	—	—	17,7 mCi	77,65mCi
o-Iodochipurato de Sodio ^{131}I		—	—	—	—	16,0 mCi	58,90mCi
TOTALES		—	—	—	—	33,7 mCi	136,55mCi
B o l i v i a		1964	1965	1966	1967	1968	1969
o-Iodochipurato de Sodio ^{131}I		—	10,7mCi	8,6 mCi	5,9 mCi	10,35mCi	30,7 mCi
Rosa de Bengala ^{131}I		—	7,5mCi	5,8 mCi	5,6 mCi	30,5 mCi	7,4 mCi
Acido Oleico ^{131}I		—	4,8mCi	5,95mCi	5,85mCi	2,1 mCi	9,6 mCi
Trioleína ^{131}I		—	3,8mCi	3,4 mCi	6,75mCi	16 mCi	0,9 mCi
Iodoalbúmina ^{131}I		—	—	5,2 mCi	7,4 mCi	21,0 mCi	24,5 mCi
Albúmina Coloidal ^{131}I		—	—	—	—	14,7 mCi	—
Ioduro de Sodio ^{131}I		—	—	—	—	223,0 mCi	254 mCi
TOTALES		—	26,8mCi	28,95mCi	31,5 mCi	317,65mCi	327,1 mCi
C h i l e		1964	1965	1966	1967	1968	1969
Iodoalbúmina ^{131}I		—	—	2,2 mCi	—	—	—
Trioleína ^{131}I		—	—	2,2 mCi	—	—	—
Acido Oleico ^{131}I		—	—	1,75mCi	—	—	—
Iodoantipirina ^{131}I		—	—	1,7 mCi	—	—	—
Rosa de Bengala ^{131}I		—	—	2,0 mCi	—	—	—
o-Iodochipurato de Sodio ^{131}I		—	—	2,6 mCi	—	—	—
TOTALES		—	—	12,45mCi	—	—	—

en presencia de yodo radiactivo a pH 4,6, si es necesario se precipita el producto con ácido clorhídrico, se centrifuga y redisuelve a pH 7-7,5 con hidróxido de sodio.

Rendimiento radioquímico: 98 %. Controles: esterilidad, pirógenos, electroforesis (4, 10, 5).

Albúmina coloidal ¹³¹I

Se utiliza para centellografía de corazón, hígado, bazo, estómago y glándulas salivares en el hombre.

Se prepara por el método de Taplin y col. (34) y consiste en utilizar una solución al 1 % de yodo albúmina ¹³¹I, ajustar el pH a 10, colocar a baño maría, a 79° C durante 20 minutos y bajar el pH a 5-5,2. Tamaño aproximado de las partículas 30-40 micrones. Variando algunas condiciones de trabajo pueden obtenerse partículas de 1 micrón y menores. Rendimiento radioquímico: 50-60 %. Controles: esterilidad, pirógenos, cromatografía, toxicidad (4).

Bilirrubina ¹³¹I

Se utiliza como sustituto del Rosa de Bengala en el estudio de la función hepática.

Se prepara (35) tratando bilirrubina en medio clorofórmico con yodo liberado mediante Cloramina T. Se purifica por cromatografía en papel. Rendimiento radioquímico: 75-85 %. Control: cromatografía (4, 10).

Rojos Congo ¹³¹I

Se utiliza para estudio de amiloidosis.

Se prepara (36) utilizando yodo radiactivo y se purifica por pasaje sobre columna de alúmina. Rendimiento radioquímico: 12 %. Controles: cromatografía, espectrofotometría (10).

Triiodotironina ¹³¹I y Tetraiodotironina ¹³¹I

Se utiliza en forma de soluciones estériles (37) en estudios sobre metabolismo de la función tiroidea.

Se marca triiodotironina y tetraiodotironina en medio ter-butanol previo ajuste del pH a 7,5 con Na¹³¹I libre de portador y se separan cromatográficamente

usando como solvente alcohol isoamílico: NH₃ conc. (1:1) y papel Whatman N° 1. Controles: cromatografía, esterilidad, pirógenos. Rendimiento radioquímico: 30 % (4, 10, 19).

Lipiodol ¹³¹I

Se utiliza en neurocirugía en tratamiento de tumores.

Se marca (38) por intercambio de Lipiodol UF con yoduro de sodio radiactivo en medio cetónico. Se purifica por extracción con éter sulfúrico y lavado con agua. Rendimiento radioquímico: 100 %. Controles: pirógenos, esterilidad, electroforesis (4, 28, 19).

Iodotalamato de Sodio ¹³¹I

Se utiliza igual que la alilnulina.

Se marca (39) por intercambio de iodotalamato de sodio con yoduro radiactivo en medio acético-acetato pH 4,6. Rendimiento radioquímico: 98-100 %. Controles: pirógenos, esterilidad, electroforesis (4, 10, 5).

Hypaque ¹³¹I (3,5 diacetilamino 2-4-6 triiodobenzoato de sodio)

Se utiliza igual que el Diprocón.

Se prepara (40) de manera similar a éste. Rendimiento radioquímico: 98-100 %. Controles: pirógenos, esterilidad, cromatografía, electroforesis (4, 10, 5).

Bromosulfaleína ¹³¹I

Se utiliza al igual que el Rosa de Bengala. Se prepara (41, 42) haciendo reaccionar una solución de bromosulfaleína en una solución de yodo en medio ácido. Rendimiento radioquímico: 98 - 100 %. Controles: pirógenos, esterilidad, cromatografía (4, 10, 5).

Iodoformo ¹³¹I

Se utiliza en estudio de permeabilidad dentaria frente a antisépticos de uso odontológico. Se prepara (43) por intercambio de iodoformo con yoduro de sodio radiactivo en alcohol en presencia de luz. Rendimiento radioquímico: 70 %. Control: cromatografía (10).

Telepaque ^{131}I

Se utiliza para visibilidad de vesícula biliar tanto oral como intraflébrica. Se prepara (44) a partir de telepaque por intercambio con yoduro de sodio radiactivo a pH 8. Se purifica por precipitación y redisolución. Rendimiento radioquímico: 90 %. Controles: pirógenos, esterilidad, cromatografía, electroforesis (5).

Iodipamida sal de sodio ^{131}I

Se usa como medio de contraste. Se prepara (45) por intercambio a pH 4,6, calentando durante 15 minutos. Rendimiento radioquímico: 100 %. Controles: pirógenos, esterilidad, cromatografía, electroforesis (10).

Diiodofluoresceína ^{131}I

Se utiliza para el diagnóstico y la localización de tumores cerebrales.

Se prepara (46) a partir de fluoresceína en medio alcohólico a pH 2, utilizando una luz intensa y Na^{131}I con un rendimiento radioquímico de 97 %. Controles: pirógenos, esterilidad, cromatografía (4, 5).

Iodouracilo ^{131}I

Se utiliza en estudios de investigación sobre cáncer.

Se prepara (47) por intercambio isotópico a temperatura ambiente y pH 7 con rendimiento radioquímico: 100 %. Controles: pirógenos, estabilidad, cromatografía, electroforesis (4, 5).

Eritrosina ^{131}I

Se utiliza como agente contrastante de rayos X en estudios sobre páncreas. Se prepara (48) por intercambio isotópico a pH 4.6-5.0. Rendimiento radioquímico de 100 %. Controles: pirógenos, esterilidad, cromatografía (4, 5, 19).

Hormona del Crecimiento Humano ^{131}I

Se utiliza para radioinmunoensayos.

Se prepara de acuerdo al método de Greenwood y Hunter (49, 50) utilizando como oxidante cloramina T a pH 7.2. Rendimiento radioquímico: 80-85 %. Controles: daño, cromatografía, reacción inmunológica (50).

Cystokon ^{131}I (3 acetilamino 2-4-6 triiodobenzoico)

Se usa como medio de contraste. Se prepara (51) por intercambio isotópico a pH 4.6. Rendimiento radioquímico: 100 %. Controles: pirógenos, esterilidad, cromatografía y electroforesis (28, 10, 5).

Clorambucil ^{131}I (Acido p-dicloroamino fenilbutínico)

Se usa por su acción citostática sobre gonadas para luego ser detectado por biopsia testicular u ovárica.

Se prepara (52) liberando yodo con cloramina T y la acción catalítica de la luz. Rendimiento radioquímico: 100 %. Controles: pirógenos, esterilidad, cromatografía (10).

Resumen

Se informa de la organización, preparación y control de los diversos compuestos marcados con radioyodo que se obtienen en la CNEA de la República Argentina. Se dan cifras de producción desde 1961 hasta 1969 indicando además, las cantidades enviadas al exterior.

Se describen someramente los métodos utilizados en la CNEA indicando en cada caso su uso y la bibliografía correspondiente.

Resumo

Informa-se sobre a organização, preparação e controle dos diversos compostos marcados com radioyodo obtidos na CNEA da República Argentina. Apresentam-se cifras de produção desde 1961 até 1969, indicando-se além disso, as quantidades enviadas ao exterior.

Descrevem-se sumariamente os métodos utilizados na CNEA, indicando, em cada caso, seu uso e bibliografia correspondente.

Summary

It is informed the organization, preparation and control of the different radioiodinated labeled compounds that are obtained in the CNEA of the Republic of Argentina.

The production figures are given since 1961 until 1969 showing as well, the quantities sent to the exterior.

The methods used by the CNEA are described superficially, showing in each case its use, and correspondent bibliography.

Agradecimiento

Al Dr. Normal Veall del Guy's Hospital de Londres enviado a la Argentina como experto de la O.I.E.A. en 1961 gracias a cuya generosidad intelectual fue posible comenzar la preparación de compuestos marcados con Iodo 131 en nuestro país y que supo infundir en nosotros la confianza necesaria para perseverar en estas marcaciones.

Bibliografía

1. TENREYRO, E.: *Manual de Calibración y Control Físico de Radioisótopos*. A publicarse en 1970.
2. *Informe radiosanitario de la Gerencia de Seguridad e Inspección*. C. N. E. A., 1969.
3. McFARLANE, S.: Efficient Trace-labelling of Proteins with Iodine. *Nature*, 182: 53, 1958.
4. RECHI, N.: *Manual de Controles Radiofarmacéuticos*. Publicación Interna C.N.E.A., 1965.
5. CORREIA, J. C.; MITTA, A. E. A.; NICOLINI, J. O.; NUÑEZ, G. N. de; QUIROGA, S. E. y RADICELLA, R.: *Manual de Controles Radiofarmacéuticos de la C.N.E.A.* A ser presentado en el III Congreso de la Asoc. Lat. de Soc. de Biol. y Med. Nuclear, México 1970.
6. ALVAREZ, J.; SALAS, G. N. B. de y MITTA, A. E. A.: *Cromatografía en Capa Delgada de Diversos Radiofarmacos*. Informe C.N.E.A., 1970. (En prensa.)
7. SALAS, G. N. B. de y MITTA, A. E. A.: *Preparación de o-Iodohipurato de Sodio ¹³¹I*. Informe N° 239 C.N.E.A., 1969, *Radiochim. Acta*, (En prensa.)
8. TUBIS, M.; POSNICK, H. and NORDYKE, R. A.: Preparation and Use of ¹³¹I Labeled Sodium Iodohippurate in Kidney Function Test. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 103: 497, 1960.
9. MITTA, A. E. A.; FRAGA, A. H. and VEALL, N.: A Simplified Method for Preparing ¹³¹I Labelled Hippuran. *Int. J. Appl. Rad. Isotopes*, 12: 146, 1961.
10. ALVAREZ, J.; SALAS, G. N. B. de; RABAN, P. y MITTA, A. E. A.: Determinación de Radioyoduro Inorgánico en Compuestos Marcados con Radioyodo Utilizando la Cromatografía en Capa Delgada. Informe N° 264, 1970. *J. Chromatography*, 45: 328, 1969.
11. RENAULT, H.; MOREAU, B. et LE-MONNIER, A.: Synthèse de la tetrachloro 3', 4', 5', 6' tétraiodo 2, 4, 5, 7 fluoresceïne (rose Bengale) marquée à l'iode 131. *Bull. Soc. chim.*, 11-12: 1535, 1958.
12. MITTA, A. E. A. y CAMIN, L. L.: *Separación de Rosa de Bengala ¹³¹I por Cromatografía en Capa Delgada*. Informe N° 162 C.N.E.A., 1964.
13. HENRY, R.; DEBUCHY, D. et JUNOD, E.: *Synthèses Speciales de Certains Composés Organiques Iodes*. Rapport C.E.A. N° 1784, 1960.
14. SUÑER, A. y MITTA, A. E. A.: *Preparación de Rosa de Bengala ¹³¹I*. Informe N° 239 C.N.E.A., 1969. *Radiochim. Acta*, 12: 119, 1969.
15. SUÑER, A. y MITTA, A. E. A.: *Preparación de Rosa de Bengala ¹³¹I a partir de Tetrachlorofluoresceína*. A publicarse en 1970.
16. MITTA, A. E. A. y DANKERT, M. A.: *Método Simplificado para la marcación de lípidos con Iodo 131*. Informe N° 182 C.N.E.A., 1965.
17. VEALL, N. and VETTER, H.: *Intestinal Absorption Studies with ¹³¹I-labeled Fat and Protein*, *Radioisotopes Techniques in Clinical Research and Diagnosis*. Butterworth & Co. LTD., London. 1958, 344.
18. ALBANI, H. y MITTA, A. E. A.: *Preparación de Lípidos ¹³¹I*. Informe N° 247 C.N.E.A., 1968.
19. SALAS, G. N. B. de; ALVAREZ, J. y MITTA, A. E. A.: *Determinación de Radioyoduros Inorgánicos en Compuestos Marcados con Radioyodo Utilizando la Cromatografía en Capa Delgada Instantánea*. A ser presentado en el Congreso de la Asoc. Quím. Arg. San Luis, 1970.
20. MITTA, A. E. A. y CAMIN, L. L.: *Preparación de 4-Iodoantipirina ¹³¹I*. Informe N° 112 C.N.E.A., 1964.
21. SUÑER, A.; SALAS, G. N. B. de y MITTA, A. E. A.: *Estudio de Algunas Variables que Influyen en la Marcación de la Iodoantipirina ¹³¹I*. Informe N° 258 C.N.E.A., 1970. *Radiochim. Acta*, (En prensa.)
22. QUIHILLALT, L. E. y MITTA, A. E. A.: *Preparación de Acido p-Aminohipúrico ¹³¹I*. Informe N° 226 C.N.E.A., 1968. *Acta Científica*, 1: 19, 1968.
23. ANGHILERI, L. J.: Adsorption and Excretion of Radioiodinated Tetracycline. *Nucl. Med.*, 3: 368, 1963.
24. MITTA, A. E. A. y CAMIN, L. L.: *Preparación de Alilulinina ¹³¹I*. Informe N° 161 C.N.E.A., 1965.
25. SALAS, G. N. B. de y MITTA, A. E. A.: *Preparación de Alilulinina ¹³¹I*. Informe N° 249 C.N.E.A., 1969. *Radiochim. Acta*, 12: 214, 1969.
26. HAXHE, J. J. and KESTENS, P. J.: A simple and efficient method for ¹³¹I labelling of insulin and glucagon. *Clin. Chem. Acta*, 8: 302, 1963.
27. MITTA, A. E. A. y JUAREZ PEÑALVA, H.: *Marcación de Insulina con I-131 y su Uso en Técnica "In vivo" e "In vitro"*. Informe N° 185 C.N.E.A., 1965.

28. SALAS, G. N. B. de; TROPAREVSKY, M. L. P. de and MITTA, A. E. A.: Determination of Inorganic Radioiodides in Compounds Labelled with ^{131}I by Thin Layer Chromatography II. *Radiochim. Acta*, 8: 224, 1968.
29. ALBANI, H.; CRESTO, J. C. y MITTA, A. E. A.: Preparación de Insulina ^{125}I e ^{131}I de Alta Actividad Específica en la C.N.E.A. Informe N° 255 C.N.E.A., 1969.
30. ALBANI, H.; CRESTO, J. C.; NUÑEZ, G. N. de y MITTA, A. E. A.: Preparación de Insulina ^{125}I e ^{131}I de Alta Actividad Específica en la C.N.E.A. A ser presentado en el III Congreso de la Asoc. Lat. de Soc. de Biol. y Med. Nuclear. México 1970.
31. YALLOW, R. S. and BERSON S. A.: Immunoassay for Plasma Insulin. *Meth. Biochem. Anal.*, 12: 69, 1964.
32. MITTA, A. E. A. y SALAS, G. N. B. de: Preparación de ^{131}I Monoyodotirosina y ^{131}I Diyodotirosina con Alta Actividad Específica y su Separación por Cromatografía en Capa Delgada. Informe N° 235 C.N.E.A., 1968. *An. Asoc. Quim. Arg.*, 55: 85, 1967.
33. MITTA, A. E. A.; CAMIN, L. L. y HUALA, H.: Preparación del Acido Dipropionilamino 2-4-6 triyodobenzoico ^{131}I . Informe N° 228 C.N.E.A., 1967. *J. Lab. Comp.*, 3: 98, 1967.
34. TAPLIN, G. V.; DORE, E. K.; JOHNSON, D. E. and KAPLAN, H.: *Colloidal Radioalbumin Aggregates for Organ Scanning*. Presented at 10th Annual Meeting Nuclear Medicine Society. Montreal, Canada, 1963.
35. CAMIN, L. L. y MITTA, A. E. A.: Preparación de Bilirrubina ^{131}I . Informe N° 261 C.N.E.A., 1970.
36. MITTA, A. E. A. y TROPAREVSKY, M. L. P. de: Preparación de Rojo Congo ^{131}I . Informe N° 208 C.N.E.A., 1967.
37. SALAS, G. N. B. de y MITTA, A. E. A.: Estudio sobre Marcaciones y Separaciones de 3, 5, 3' triyodotironina ^{131}I y 3, 5, 3', 5' tetrayodotironina ^{131}I . Informe N° 223 C.N.E.A., 1967. *An. Asoc. Quim. Arg.*, 55: 89, 1967.
38. ALBANI, H. y MITTA, A. E. A.: Preparación de Lipiodol ^{131}I . Informe N° 236 C.N.E.A., 1968. *Rev. Soc. Cient. Parag.*, 9: 13, 1968.
39. ALVAREZ, J.; ARRIAGA, C. y MITTA, A. E. A.: Obtención del 5-Acetamido 2-4-6 Triyodo-Metilisofaltamato de Sodio ^{131}I . Informe N° 229 C.N.E.A., 1968.
40. KARAIANEV, S.; CELLA, A. y MITTA, A. E. A.: Preparación del Acido 3,5 Diacetilamino 2-4-6 Triyodobenzoico ^{131}I . Informe N° 248 C.N.E.A., 1969.
41. SUAREZ, A. H. F. de; GOMEZ, S. y MITTA, A. E. A.: Método Rápido de Preparación de Bromosulfaleína ^{131}I . Informe N° 253 C.N.E.A., 1969. *Radiochim. Acta*, 12: 172, 1969.
42. LOGUSSO, N. A. y MITTA, A. E. A.: Método Simple para la Preparación de Bromosulfaleína ^{131}I . A ser presentado en el III Congreso de la Asoc. Lat. de Soc. de Biol. y Med. Nuclear. México, 1970.
43. CORREIA, R. J. y MITTA, A. E. A.: Preparación de Iodoformo ^{131}I . Informe N° 254 C.N.E.A., 1969. *Radiochim. Acta*, 12: 118, 1969.
44. BARBERIO, J. C.; MELLO, S. C. C.; HIRATA, I. S.; NIKAZONE, A. e MITTA, A. E. A.: Preparação do Acido 3 (3 Amino 2-4-6 Triiodo-fenil) 2 Etil-Propanoico com ^{131}I (Telepaque). *Rev. Fac. Farm. Bioquim. S. Paulo*, 7: 361, 1969.
45. KARAIANEV, S.; QUIHILLALT, L. E. y MITTA, A. E. A.: Preparación de la Sal de Sodio del Adiposil Bis (N-3 Amino 2, 4, 6 Triyodobenzoico) ^{131}I . Informe N° 245 C.N.E.A., 1969.
46. SALAS, G. N. B. de; CASANOVA, H. y MITTA, A.E.A.: Preparación de Diyodofluoresceína ^{131}I . Presentado al Study Meeting on Isotope Production. S. Paulo, Brasil. 1969.
47. QUIHILLALT, L. E. y MITTA, A. E. A.: Preparación de Iodouracilo ^{131}I . A ser presentado en el Congreso de la Asoc. Quim. Arg., San Luis, 1970.
48. SALAS, G. N. B. de; CASANOVA, H. y MITTA, A.E.A.: Preparación de 2, 4, 5, 7 Tetrayodofluoresceína ^{131}I (Eritrosina B ^{131}I). A ser presentado en el III Congreso de la Asoc. Lat. de Soc. de Biol. y Med. Nucl., México. 1970.
49. CRESTO, J. C.; ALBANI, H. y MITTA, A. E. A.: Preparación de Hormona del Crecimiento Humano ^{131}I e ^{125}I de Alta Actividad Específica en la C.N.E.A. A publicarse en 1970.
50. HUNTER, W. M. and GREENWOOD, F. C.: Preparation of Iodine-131 labelled Human Grow Hormone of High Specific Activity. *Nature*, 194: 495, 1962.
51. ALVAREZ, J. y MITTA, A. E. A.: Preparación de 3 Acetilamino 2-4-6 Triyodobenzoico marcado con Yodo 131. Informe N° 251 C.N.E.A., 1969.
52. SALAS, G. N. B. de y MITTA, A. E. A.: Preparación del Acido p-dicloroamino-fenilbutínico ^{131}I (Clorambucil ^{131}I). A ser presentado en el III Congreso de la Asoc. Lat. de Soc. de Biol. y Med. Nucl., México, 1970.