

INSTITUTO NACIONAL DE ONCOLOGIA Y RADIOBIOLOGIA.
DEPARTAMENTO DE MEDICINA NUCLEAR

La preparación de radiofármacos marcados con radionúclidos de iodo. II. Preparación de rosa de bengala marcada con ^{131}I

Ing. Natalia Rovnij, Lic. Francisco Zayas Crespo, Ing. Leo Kronrad, Ing. Pavel Jradilek

Rovnij, N. y otros: *La preparación de radiofármacos marcados con radionúclidos de iodo.*

II. Preparación de rosa de bengala con ^{131}I .

Se estudia la preparación del radiofármaco rosa de bengala- ^{131}I , utilizando Na^{131}I de baja actividad específica y un método de mareaje a partir de un KIT. Se investiga la influencia de los componentes de la reacción de intercambio isotópico en el desarrollo de la misma. Se llega a nuevas conclusiones acerca del mecanismo de la reacción de intercambio, desconocidas hasta ahora a partir de los resultados obtenidos. Se informa que la biodistribución en ratas y el estudio de flujo hepático realizado en conejos indican que el radiofármaco cumple los parámetros requeridos para su utilización en humanos.

INTRODUCCION

El nombre comercial del compuesto llamado tetraclorotetraiodofluoresceína es rosa de bengala. Este producto se puede marcar con diferentes radioisótopos del iodo, como ^{131}I , ^{125}I y ^{231}I ; el radiofármaco se emplea para el diagnóstico de la función de los sistemas hepático y biliar. Después de la administración intravenosa, el mismo se acumula selectivamente en las células hepáticas. Transcurrido cierto tiempo, él circula a través del sistema biliar hacia el intestino. Si se emplean detectores de centelleo, es posible evaluar el tránsito o flujo sanguíneo en el hígado, así como la acumulación y evaluación de la bilis.

Las curvas obtenidas permiten evaluar la función de las células hepáticas, la dinámica de este compuesto a través de los conductos biliares y la diferenciación de los disturbios.

* Ingeniera en Química. Laboratorio de Radiofarmacia.

** Licenciado en Bioquímica. Jefe del Laboratorio de Radiofarmacia.

*** Ingeniero químico. Candidato a Doctor en Ciencias Químicas. Jefe de Producción del Instituto de Investigaciones Nucleares, Rez, Checoslovaquia.

**** Ingeniero Químico. Instituto de Investigaciones Nucleares, Rez, Checoslovaquia.

Un número de métodos diferentes se describen en la literatura, concierne al mareaje de este compuesto.

La rosa de bengala puede ser preparada por la iodación directa de 4, 5, 6 y 7 tetracloro-fluoresceína, pero el rendimiento en la fracción del tetraiodo es muy pequeño.

Los primeros dos átomos de iodo (figura 1), donde se muestra la estructura de este compuesto, pueden ser introducidos fácilmente en las posiciones 4' y 5', pero esto desactiva las posiciones 2' y 7'. Además, estas posiciones están bloqueadas esféricamente por el grupo tetraclorofenil. Es por esto que el empleo de la reacción de intercambio isotópico para la obtención del derivado tetraiodo puro, parece ser mucho más conveniente.

El intercambio isotópico entre $^{131}\text{I}^-$ y compuestos iodados anómicos no se efectúa en tetracloruro de carbono, metanol o en hidróxido de amonio con un pH superior a 8-9.¹ Pero este puede ser marcado con $\text{Na } ^{131}\text{I}$ en solución amortiguadora de acetato con un pH < 7,0, en presencia de peróxido de hidrógeno al 33 %.² El valor del pH óptimo es 5,1. A valores menores de pH, la rosa de bengala es ligeramente soluble, mientras que a valores de pH mayores, el rendimiento del compuesto marcado es muy pequeño, debido a que se disminuye la formación del iodo elemental ^{131}I , ya que toma parte en la reacción de intercambio.

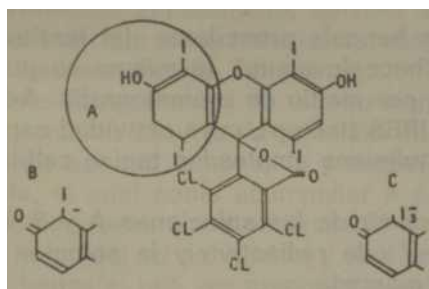


Figura 1. Estructura de rosa de bengala.

La adición de portador NaI o b disminuye el rendimiento, debido a la dilución isotópica. El rendimiento depende de la temperatura y del tiempo de reacción. En la literatura se plantea que el rendimiento después de calentar la mezcla 1 hora a 100°C utilizando $\text{Na } ^{131}\text{I}$ es del 65-75 %.^{3,4} Los agentes oxidantes como H_2O_2 cloramina T o ICL pueden acelerar la reacción,^{1,5} pero los rendimientos bajo las condiciones dadas por los autores consultados no exceden del 80 %.

Cuando se emplea la rosa de bengala producida comercialmente, ésta contiene al menos tres productos.⁶

Si se emplea etanol al 96 % en lugar de agua, el rendimiento de mareaje se eleva hasta el 99 %, después de calentar la mezcla reaccionante

1 hora a 55°C , usando $\text{Na } ^{131}\text{I}$ y H_2O_2 disuelto en alcohol y acidificado con ácido acético.⁷ Cuando se utiliza KIO_3 , disuelto en etanol acidificado con ácido clorhídrico y $\text{Na } ^{131}\text{I}$ a temperatura ambiente, el rendimiento es del 93-96 % a los 15 minutos.⁸

En todos los métodos descritos hay algunas desventajas, cuando la preparación se realiza en un tiempo corto, como en el caso de mareaje con ^{123}I (T $_{1/2}$ -12.0 horas), o en centros pequeños de Medicina Nuclear para su empleo directo. En el caso de la reacción de intercambio en solución acuosa, es necesario la purificación del producto del radioioduro no reaccionado; cuando la reacción se efectúa en solución alcohólica es necesario llevar entonces el producto a una forma inyectable.

*Kronrad y Hradilek*⁹ han desarrollado, en base a un detallado estudio de la influencia del pH, la concentración de la rosa de bengala y radioioduro, así como la adición de agentes oxidantes, un KIT que permite obtener el radiofármaco en un solo paso, sin necesidad de purificarlo, calentándolo durante 30 minutos a 100 °C después de la adición del radioioduro con el rendimiento mayor del 97 %.

El KIT se probó marcándolo con ^{123}I y ^{125}I y añadiendo, por lo general, pequeños volúmenes de la solución de radioioduro con elevada actividad específica.

Para poder emplear este KIT en pequeños centros de Medicina Nuclear, donde se utiliza el radioioduro de baja actividad específica, se estudia la posibilidad de grandes volúmenes de la solución de Na ^{131}I para su mareaje.

MATERIAL Y METODO

En la preparación se empleó rosa de bengala procedente del Instituto de Investigaciones Nucleares de Rez (Checoslovaquia), la misma se purificó previamente y se verificó su pureza por medio de cromatografía. Además, se utilizó Na ^{131}I procedente de la URSS (Isotop), cuya actividad específica fue de 0,4 *By/ml*, otros reactivos químicos empleados tenían calidad para análisis.

La preparación del KIT se obtiene a partir de las soluciones A y B. La solución A se marca posteriormente con iodo radiactivo y la solución B se adiciona para neutralizar la solución marcada.

Solución A: se compone de rosa de bengala, cuya concentración es de 5×10^{-2} *M* en solución amortiguadora de acetato, 0,2 *M*, pH 5,0, peróxido de hidrógeno 2×10^{-1} *M*, el volumen total es de 2,0 *mi* y la esterilización se logra por filtración a través de una membrana estéril de 0,22 μ .

Solución B: a su vez contiene hidróxido de sodio, cuya concentración es 2×10^{-2} *M*, sodio fosfato monobásico 6×10^{-4} *M* y EDTA $1,5 \times 10^{-5}$ *M*, se determina el volumen necesario para neutralizar los 2 *mi* de la solución A, la esterilización se logra tal y como se describió anteriormente.

El mareaje de rosa de bengala se produce administrando 0,1 *mi* de Na ^{131}I al frasco A y sumergiéndolo en agua hirviendo durante 30 minutos. Concluido el tiempo, se enfría y se añade el contenido del frasco B.

La pureza radioquímica se determina a través de cromatografía en papel ascendente, para lo cual se emplea Whatman 4 y un sistema de solvente compuesto por ButOH-AcH-H $_2$ O (9-5-85).

En el sistema descrito, el radiofármaco permanece en el punto de aplicación Rf-0,0, mientras el radioioduro libre migra con el frente Rf-0,9.

Se estudió, además, la relación existente entre la velocidad de la reacción y diferentes parámetros que modifican la misma, tales como, la concentración de rosa de bengala, la cual se varió entre $5,10^{-3} W$ a $5,10^{-2} M$, el peróxido de hidrógeno por su parte se varió en un intervalo de $2,10^{-1} M$ a $1,6 M$; se efectuaron además, experimentos en los cuales no se añadió el peróxido.

Con el objetivo de obtener alguna información sobre el mecanismo de la reacción, se realizaron otros experimentos combinados, los cuales se describirán a continuación.

Una vez iniciada la reacción de intercambio isotópico, encontrándose la rosa de bengala con la menor concentración en el minuto 20, donde la reacción casi ha terminado, se añadió sodio yoduro no radiactivo, yodo elemental y peróxido, en algunos casos se combinaron algunos de estos agentes. Además, en una de las reacciones se añadió en el minuto 30 solución de yodo elemental y transcurrido 10 minutos se añadió peróxido de hidrógeno, paralelamente se efectuó un experimento similar, en el cual no se adicionó la solución de yodo elemental en el minuto 30.

Otro experimento consistió en la adición en el minuto 30 de solución de sodio yoduro o yodo elemental, transcurridos 10 minutos se añadió peróxido nuevamente.

Se evaluó la reacción de intercambio añadiendo inicialmente $0,1 mi$ de solución tiosulfato, cuya concentración es $5,10^{-2} W$; se efectuaron dos experimentos simultáneos, en uno de éstos se añadió $0,1 mi$ de $Nal 1 M$, mientras que en el otro no se añadió el yoduro de sodio.

La reacción de intercambio se valoró además utilizando $Na^{125}I$ procedente de Amersham, de una concentración conocida $7,1 v-g/ml$. Se usó para la reacción $25 \mu l$ de la solución de yoduro ^{125}I de sodio.

Se estudió también la presencia de yodo elemental en la rosa de bengala, el cual podía acompañar a ésta como una impureza química, por lo que se procedió a la purificación de la misma; para esto se empleó $HCL-1/W$, se tomó $1,0 mi$ del mismo y se unió a $1,0 mi$ de la solución original de rosa de bengala; una vez precipitada ésta, se centrifugó a $1000 r/min$ y durante 3 minutos, se desechó el sobrenadante, se disolvió el precipitado en sodio hidróxido $1 M$, repitiendo el procedimiento tres veces; concluido éste, se disolvió el precipitado en solución amortiguadora de acetato $0,2 M$, $pH-5,0$ y se repitió la reacción de intercambio en las condiciones inicialmente descritas

BIODISTRIBUCION DE LA ROSA DE BENGALA-¹³¹I

Para conocer el comportamiento biológico de este radiofármaco, se tomaron 12 ratas INOR isogénicas, la edad de las mismas osciló entre 6-9 semanas. A éstas se les administró, a través de la vena caudal $0,1 mi$ de rosa de bengala ¹³¹I, cuya actividad específica fue de $2,81 MBq/ml$, transcurridos diferentes intervalos de tiempo (5', 15' 30' y 60 minutos). Los animales se sacrificaron en atmósfera de éter y se extrajeron los siguientes órganos o fluidos: sangre, hígado e intestino delgado.:

Los órganos se pesaron y se midió el volumen de sangre en mi , se contó la radiactividad de los mismos en un contador de pozo, los resultados

se expresaron en por ciento de la dosis /g o mi, comparando la actividad contra un patrón, el cual equivale al 100 % de la dosis.

Además, se tomaron dos conejos, a los cuales se les administró 555 KBq de la solución de rosa de bengala ^{131}I , inmediatamente se comenzó a registrar la actividad en sangre e hígado, para lo cual se empleó un equipo de detección externa, compuesto de dos colimadores, los mismos se han acoplado a un recorder que registró los cambios en la actividad para los órganos citados.

RESULTADOS

En los casos en que es necesario diluir la mezcla de reacción con grandes volúmenes de yoduro ^{131}I de sodio, es muy importante saber cómo la velocidad y el rendimiento dependen de la concentración de rosa de bengala. Los resultados de este estudio se muestran en la figura 2, la cual señala que a concentraciones elevadas aumenta no sólo velocidad, sino también el rendimiento de la reacción de intercambio.

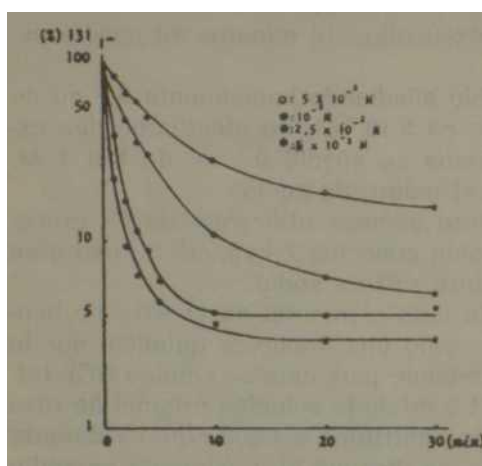


Figura 2. Dependencia de la velocidad de reacción y el rendimiento del intercambio de acuerdo con la concentración de rosa de bengala.

Uno de los componentes de la mezcla reaccionante citado en la literatura es el peróxido de hidrógeno; la influencia de las diferentes cantidades adicionadas se da en la (tabla 1), en la cual se puede observar que no hay diferencias considerables.

Tabla 1. Influencia de la adición de diferentes cantidades de H_2O_2

H_2O_2 añadido	Por ciento de radiactividad de forma de I-								
	Tiempo de calentamiento 0' 1' 2' 3' 4' 5' 10' 20' 30'								
25	87	71	63	52	47	38	22	27	
50	86	75	62	55	46	47	26	17	15
100	85	67	63	56	56	49	39	19	14
200	72	62	57	52	42	—	22	24	21

La adición de otros componentes a la mezcla de reacción, puede influir en el desarrollo del intercambio. La influencia de la adición de pequeñas cantidades de yoduro de sodio y peróxido de hidrógeno a diferentes concentraciones, se muestra en la tabla 2, en la cual se puede ver que no ocurren variaciones apreciables.

_Tabla 2. Influencia de la adición de componentes de la reacción 20' después

Tiempo de calentamiento	0	Por ciento		2' de radiactividad				4' de forma		25'		30'		35'		40'	
		1*	3'	5'	10'			n	21'								
25 m-1 H ₂ O ₂ (30%)	07	71	61	50	44	34	18	1	7 8	10	8	8	8				
0,1 mi Nal (1(HM))	82	70	67	54	52	42	21	1	12 11	9	8	9	8				
ambos	86	74	61	59	46	44	20	7	6 9	8	8	6	7				

Debido a que el peróxido de hidrógeno y el yoduro ^{131}I de sodio pueden originar $^{131}\text{I}_2$ durante la reacción, se estudia la adición de I_2 no radiactivo, en sustitución del peróxido con el mismo objetivo, porque la reacción de intercambio ($^{31}\text{I}^- + \text{I}_2 \rightarrow ^{131}\text{I}_2 + \text{I}^-$) es prácticamente inmediata.

La adición de I_2 a la mezcla de reacción al comienzo del calentamiento, conduce a un incremento inestable de la velocidad de la reacción en los primeros minutos, como se muestra en la figura 3A.

De forma opuesta a estos resultados, en la figura 3B, se observa que la adición de I_2 al final de la reacción de intercambio (en el minuto 20) no tiene influencia.

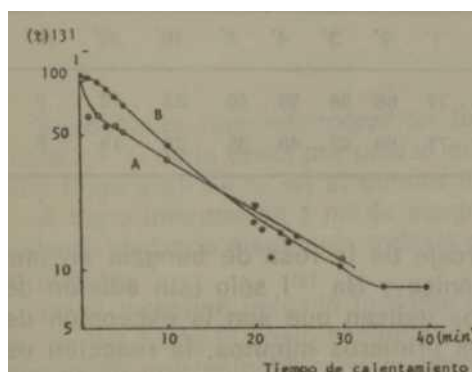


Figura 3. Dependencia de la velocidad de la reacción y el rendimiento con la adición inicial de I_2 (A) y en el minuto 20 (B).

En cada reacción de intercambio existe un equilibrio, donde los átomos radiactivos son únicamente distribuidos de acuerdo con la relación de concentraciones de los compuestos de la mezcla reaccionante. Esto significa, que en nuestro caso, cuando se añade Nal, en una preparación 100 veces

mayor que la rosa de bengala, la reacción de intercambio debe revertirse si existe el estado intermediario, a través del cual ella transcurre. Los resultados de este estudio se presentan en la figura 4. Se observa que ocurre una inversión muy rápida de la reacción de intercambio.

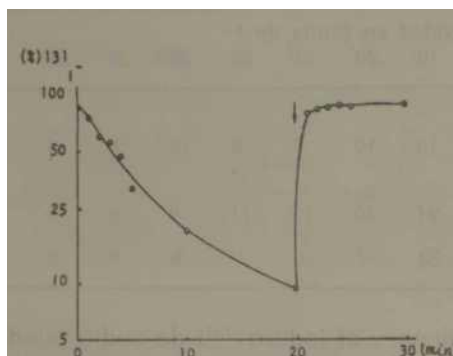


Figura 4. Desarrollo de la reacción inversa de intercambio.

La comparación del mareaje con ^{131}I o ^{125}I se da en la tabla 3. Se encuentra que la actividad específica del ^{125}I no presenta ninguna función bajo las condiciones descritas.

Tabla 3. Comparación del mareaje empleado ^{131}I $\frac{1}{0}$ ^{125}I $\frac{1}{1}$

Tiempo de calentamiento	0	r	2'	3'	4'	5'	10'	20'	30'
Na^{131}I	88	77	66	58	50	40	23	12	9
Na^{125}I	83	71	58	42	48	35	23	13	8

Los resultados del estudio del mareaje de la rosa de bengala en una mezcla, que contiene la sustancia orgánica y Na^{131}I sólo (sin adición de H_2O_2 se exponen en la figura 5A. Estos indican que son la excepción de una disminución de la velocidad en los primeros minutos, la reacción es igual que cuando está presente el H_2O_2 .

En la figura 5B se puede observar los resultados del mismo estudio sin la adición de H_2O_2 a la mezcla reaccionante, pero con la adición de una gran cantidad de yoduro de sodio no radiactivo (100 veces mayor que la rosa de bengala), se produce una lenta reacción de intercambio que se revierte.

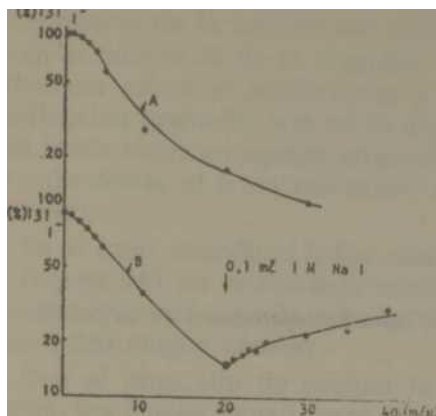


Figura 5. A: desarrollo de la reacción de intercambio en ausencia de agente oxidante. B: A + NaI.

La tabla 4 muestra los resultados de la biodistribución del radiofármaco en ratas.

Tabla 4. Por ciento de la dosis por un g de órgano o ml de sangre

	5'	15'	30'	60'
Sangre	0,4	0,2	0,2	0,1
Hígado	7,4	7,9	4,4	2,6
Intestino delgado	0,9	—	2,7	5,7

Se observa una incorporación inmediata del radiofármaco al hígado, hasta 7,4 % de la dosis por unidad del peso, que se disminuye con el tiempo y llega a el 2,6 % en el minuto 60.

Á los 5 minutos en 1 *mi* de sangre está presente 0,4 % de la dosis de radiactividad que disminuye todavía más a los 15,30 y llega al 0,1 % a los 60 minutos.

En el intestino delgado la dosis de radiactividad aumenta con el tiempo; de 0,9 % de la dosis por unidad de peso en el minuto 5 a 5,7 % en el minuto 60 que coincide con el propósito, para el cual está destinado el radiofármaco.

La figura 6 muestra el estudio dinámico de rosa de bengala ¹³¹I en un conejo. Se observa la inmediata incorporación del radiofármaco al hígado (curva 1) que a los 30 minutos empieza a disminuir y en la sangre (curva 2) inmediata desaparición de la actividad que a los 15 minutos alcanza su valor mínimo.

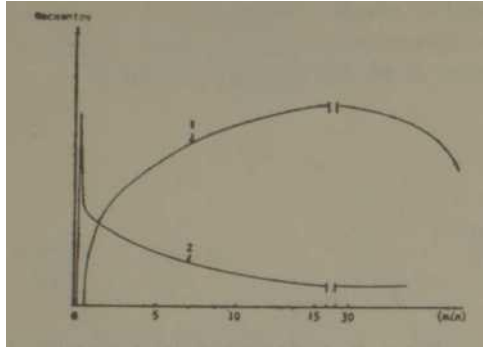


Figura 6. Hepatograma de un conejo.

DISCUSION

El KIT para el mareaje de rosa de bengala⁹ consiste en dos soluciones no radiactivas. La primera solución es la mezcla reaccionante, la cual se produce la reacción de intercambio. La segunda solución se utiliza para cambiar el valor del pH en el intervalo de 6,6-8 y para estabilizar el radio- fármaco. A la primera solución por lo general se le añade hasta 0,2 *mi* de Na ¹³¹I con alta actividad específica. En el caso especial de pequeños centros de Medicina Nuclear, es necesario algunas veces adicionar grandes volúmenes de la solución de Na ¹³¹I con baja actividad específica. Por esta razón se estudió la influencia de la concentración de rosa de bengala en la primera solución en la velocidad de reacción y especialmente en el rendimiento de la reacción de intercambio.

Los resultados obtenidos señalan (figura 2) que es posible diluir la mezcla de reacción hasta la concentración de rosa de bengala 10^{-2} M, y se obtiene en estas condiciones un radiofármaco con suficiente rendimiento y pureza radioquímica para utilizarlo como un agente diagnóstico.

Con el propósito de mejorar aún más el rendimiento de la reacción y conocer un poco más sobre la influencia de los componentes individuales, se desarrollaron otros experimentos. De acuerdo con la literatura el H₂O₂ oxida el Na ¹³¹I y se acelera la reacción de intercambio. Por esta razón se estudió para la mezcla de reacción con la concentración de la rosa de bengala $5 \cdot 10^{-3}$ M, la influencia de la adición de cantidades crecientes de H₂O₂. Los resultados (tabla 1) muestran que probablemente es suficiente la cantidad de H₂O₂ en la mezcla, lo que permite que la velocidad sea alta y el rendimiento elevado en las condiciones descritas.

Por otra parte, es posible que durante el calentamiento de la mezcla de reacción, una parte del H₂O₂ puede ser destruida, y por esta razón, en experimentos posteriores se estudió la influencia de la adición de H₂O₂ después que la reacción había alcanzado prácticamente el equilibrio de la reacción de intercambio que corresponde al minuto 20. Se encontró (tabla 2) que esto no ejerce influencia alguna. Una de las posibles explicaciones fue que siempre después del calentamiento, existe una cantidad suficiente de H₂O₂ a diferencia de otros componentes de la reacción, especialmente NaI o I₂. Por esta razón se estudió la influencia de la adición de NaI no

radiactivo (el cual puede servir como un portador para el radioioduro ^{131}I) y la influencia de la adición simultánea de NaI y H_2O_2 (como una fuente de I_2) en el minuto 20 de la reacción. Aún en estos casos no se observó una influencia sobre el rendimiento y la velocidad de la reacción. Para una verificación posterior que en la mezcla de reacción existe suficiente I_2 , el cual actúa como un agente electrofílico en esta reacción, se hizo un experimento donde el I_2 no radiactivo se añadió directamente a la mezcla de reacción.

En el caso, cuando el I_2 fue añadido al principio de la reacción, se obtuvo (figura 3A) un incremento marcado de la velocidad para los primeros minutos, y en el caso de adición de I_2 al final de reacción, no se observó (figura 3B) ningún cambio.

Con el propósito de evaluar la influencia de los componentes individuales, los cuales toman parte en la reacción, se añadió una gran cantidad de NaI no radiactivo en la mezcla reaccionante, que contenía la rosa de bengala, H_2O_2 y Na^{131}I , después de 20 minutos de calentamiento. Se observó (figura 4) una rápida inversión de la reacción de intercambio inmediatamente después de la adición, y la radiactividad fue de nuevo hacia atrás, a la formación de yoduro.

Debido a que en el caso de Na^{131}I (sin portador), la concentración real de yoduro en la solución se desconoce, fue posible asumir que cuando tenemos un valor mayor de $5,10^7 M$ al final del calentamiento se produce un equilibrio, donde los átomos radiactivos son únicamente distribuidos en las formas orgánicas e inorgánicas de yodo.

Por esta razón se hizo un experimento en el cual la adición de Na^{131}I se comparó con la adición de Na^{125}I , donde la concentración de yoduro ($5,10^7 M$) se conocía. Debido a que no se encontraron diferencias (tabla 3) fue posible concluir que el equilibrio no se alcanza porque la alta concentración de yoduro fue en un orden 10 veces menor en comparación con la de rosa de bengala.

De esto se pudo concluir que los átomos de yodo no radiactivos, responsables del equilibrio, deben estar presentes en el segundo componente de la reacción, o sea, en rosa de bengala. Para disminuir la concentración de yoduro no radiactivo, que posiblemente está presente en la rosa de bengala, este producto se precipitó tres veces y se lavó posteriormente con agua destilada. La reacción de intercambio mostró que el equilibrio no se desplaza a valores menores, y se determinó que átomos no radiactivos están presentes en la rosa de bengala en la forma de I_2 y una parte de ellos están enlazados a este compuesto. Este fue parcialmente verificado por otro experimento, donde la reacción de intercambio se desarrolló sólo con la mezcla de rosa de bengala y Na^{131}I sin adición de H_2O_2 (figura 5A). La velocidad y el rendimiento fueron los mismos que cuando se adicionó el H_2O_2 , sólo se obtuvo una marcada disminución de la velocidad de la reacción en los primeros minutos, debido probablemente a una menor concentración de I_2 (compare con la figura 3A).

Para evaluar el rol de la concentración de I_2 en la reacción de intercambio, se efectuó un experimento parecido al que se mostró en la figu-

ta 5Á, con la excepción que en el minuto 20 se adicionó una gran cantidad de NaI no radiactivo igrta que en la figura 4. Los resultados (figura 5B) señalan que la radiactividad lentamente retorna atrás, hacia la forma de ioduro, debido a que se revierte la reacción de intercambio.

Las comparaciones de los resultados dados en las figuras 4 y 5B evidenciaron que mientras que en el primer caso una parte del NaI añadido se transfiere a I₂ el cual acelera la reacción reversa del intercambio, en el segundo caso solamente la pequeña cantidad de I₂, presente originalmente, actúa como un componente de la reacción de intercambio.

Tomando todos estos resultados en conjunto es posible concluir que la reacción de intercambio se realiza por la presencia del I₂ solamente, y más, este I₂ está probablemente enlazado de alguna forma a la rosa de bengala o es criado en el medio de la reacción por la descomposición parcial de la rosa de bengala.

De todos los resultados está claro que en la reacción de intercambio loma parte la rosa de bengala, I₂ y Na ¹³¹I, y para la explicación de un probable mecanismo de reacción es necesario tener estos componentes en cuenta.

La rosa de bengala contiene en su molécula átomos de yodo en las cercanías de un grupo OH (figura 1A). Es bien conocido de la reacción de los fenoles que este grupo OH puede disociarse en soluciones neutrales y una carga formal negativa aparece en la posición orto (figura 1B), y de algún modo se establece el equilibrio entre ambas formas (figuras 1A y 1B). El anión B (figura 1) puede formar el complejo C con I₂, y por esta razón la reacción de intercambio entre I⁻ y I^o I₃ y I es prácticamente inmediata, y la velocidad de la reacción de intercambio bajo dichas condiciones dependerá sólo de la concentración del complejo C en la mezcla de reacción. En el caso, cuando se añade una gran cantidad de NaI no radiactivo a la mezcla de reacción, la cual contiene H₂O₂ (figura 4), se produce una gran cantidad de I₂ por la oxidación del NaI, esto provoca el incremento de la concentración del complejo C y por eso la radiactividad puede ser inmediatamente transferida de la rosa de bengala a la forma de ioduro.

Cuando se le adiciona una gran cantidad de NaI a la mezcla reaccionante que no contiene H₂O₂ (figura 5B), se observa la disminución de la concentración del complejo anteriormente mencionado que acelera la reacción concurrente de NaI con I₂ a NaI₃, y por eso la reacción reversa del intercambio se pone más lenta.

Para diferentes concentraciones de rosa de bengala (figura 2) se alcanza diferentes equilibrios que pueden producir la disociación variada del complejo C. En soluciones diluidas una parte del I₂ puede ser distribuida en formas inorgánicas del yodo, y esto conduce a un incremento de concentración de I⁻. El equilibrio representa en este caso la distribución única de los átomos de yodo radiactivos entre la rosa de bengala y formas inorgánicas.

Desde el punto de vista práctico se puede considerar que es posible para el mareaje de 0,5 mi de KIT, utilizar hasta 5 mi de Na ¹³¹I con una actividad específica baja (74 MBq/ml) y rendimiento y pureza radioquímica excelentes.

Como aparece del mecanismo de la reacción que el Intercambio depende ligeramente del valor del pH, y debido a que la solución de Na ¹³¹I tiene por lo general un valor de pH de 8-9, es necesario ajustar el pH de la mezcla al comienzo de la reacción a un pH 5,0, cuando se añade el volumen de Na ¹³¹I mayor que 0,5 ml.

Los resultados de biodistribución del radiofármaco en ratas y en conejos confirman que el producto obtenido tiene el comportamiento adecuado y está apto para su utilización en la práctica médica.

CONCLUSIONES

1. La rosa de bengala se puede marcar con yoduro ¹³¹I de sodio de baja actividad específica, con buen rendimiento y pureza radioquímica.
2. Los resultados obtenidos dieron la posibilidad de hacer nuevas conclusiones del mecanismo de la reacción de intercambio.
3. Los experimentos en animales confirman la calidad de dicho radiofármaco para ser utilizado en la clínica.
4. La producción en Cuba del radiofármaco rosa de bengala ¹³¹I~ dará la posibilidad de estudiar el flujo hepato-biliar en los departamentos de Medicina Nuclear, donde no poseen el KIT Hida para ^{99m}Tc, no se recibe el generador ^{99m}Tc y tampoco poseen la cámara gamma.

SUMMARY

Rovnij, N. et al. *Preparation of radioiodine nuclides labeled radiopharmaceuticals. \I. Preparation of ¹³¹I labeled rose bengal.*

Preparation of ¹³¹I labeled rose bengal using low specific active Na¹³¹I and a labeling method from a KIT, is studied. Influence of components of isotope exchange reaction in its development is investigated. New conclusions, up to date unknown, on the mechanism of exchange reaction are achieved from results obtained. Biodistribution in rats and the study of hepatic flow performed in rabbits point out that the radiopharmaceutical preparation fulfills parameters required in order to use it in humans.

RÉSUMÉ

Rovnij, N. et al. *La préparation de produits radiopharmaceutiques marqués par radionucléides du iode. II. Préparation du rose Bengale avec ¹³¹I.*

On étudie la préparation du produit radiopharmaceutique rose Bengale-¹³¹I, au moyen de l'emploi de Na¹³¹I à faible activité spécifique et d'une méthode de marquage à partir d'un KIT. Il est étudié l'influence des composants de la réaction d'échange isotopique dans son développement. On arrive à de nouvelles conclusions sur le mécanisme de la réaction d'échange, méconnus jusqu'à présent, à partir des résultats obtenus. La biodistribution chez des rats et l'étude du flux hépatique réalisé chez des lapins, indiquent que le produit radiopharmaceutique remplit les conditions nécessaires pour son utilisation chez l'homme.

BIBLIOGRAFIA

1. *Henry, P. et al.*: Special synthesis of certain composed organics: the iods. CEA Report No. 1704: 12, Saslay, 1960.
2. *Hallaba, E.; M. Raich*: Preparation of ^{131}I -labeled Rose Bengal. *Isotopendaxis* 2: 194, 1966.
3. *Serafini, A. N. et al.*: Iodine- ^{123}I Rose Bengal: an improved hepatobiliary imaging agent. *J Nucl Med* 16: 629, 1975.
4. *Wheeler, O. H. et al.*: ^{128}I and ^{132}I labeled Rose Bengal and thyroxine. *Int J Appl Radiat Isot* 21: 110, 1970.
5. *Desai, C. N. et al.*: Preparation of radioiodine labeled Rose Bengal for liver function studies. *Int J Appl Radiat Isot* 19: 153, 1968.
6. *Raban, P.; V. Gregara*: A new method of labeling Rose Bengal with Iodine- ^{125}I or Iodine- ^{131}I . *Int. J Appl Radiat Isot* 19: 361, 1968.
7. *Sures, A. A.; A. E. A. Mitta*: Preparation of iodine- ^{131}I labeled Rose Bengal. *Radiochim Acta* 12: 119, 1969.
8. *Hupf, H. B. et al.*: Rapid radioiodination of Rose Bengal at room temperature. *J Nucl Med* 19: 525, 1978.
9. *Kronrad, L; P. Hradilek*: Comunicación personal. 1984.

Recibido: 23 de julio de 1984 Aprobado: 24 de octubre de 1984

Ing. *Natalia Rovnij*
Calle 7ma. No. 50
entre Rotaría y A
Zona 11
Municipio Guanabacoa
Ciudad de La Habana
Cuba.