

INIS-UY--023



UY9800073

CURSO REGIONAL DE CAPACITACION

SOBRE LA PRACTICA DE LA

RADIOFARMACIA HOSPITALARIA

O.I.E.A. - UNIVERSIDAD DE LA REPUBLICA

MONTEVIDEO - URUGUAY

13 DE JUNIO - 1 DE JULIO 1994

RADIOIODO Y SUS COMPUESTOS MARCADOS

Ing. Quím. Ana Rollas
Centro de Investigaciones Nucleares
Facultad de Ciencias

Reproducción de Material Gráfico - Gentileza de Xerox Uruguay S.A.

29 - 37

R

**We regret that
some of the pages
in this report may
not be up to the
proper legibility
standards, even
though the best
possible copy was
used for scanning**

CURSO REGIONAL DE RADIOFARMACIA HOSPITALARIA
13 de Junio al 10 de Julio de 1994

RADIOIODO Y SUS COMPUESTOS MARCADOS
Ana M. Robles

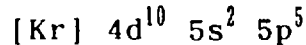
INTRODUCCION

Los compuestos de iodo son probablemente los más ampliamente usados en Medicina Nuclear debido en parte a que se tiene experiencia en el campo de las aplicaciones de los compuestos iodados como medios de contraste en radiología, por el uso de ¹³¹I en el diagnóstico y tratamiento de los desórdenes tiroideos y por la variedad de reacciones químicas exitosas que se han empleado con ese radioisótopo.

CARACTERISTICAS QUIMICAS DEL IODO

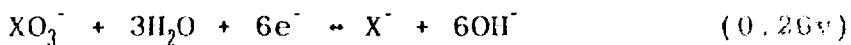
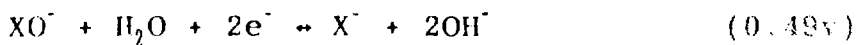
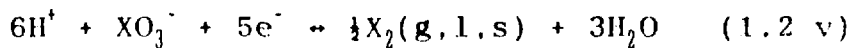
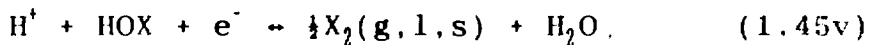
The image shows a standard periodic table with the following details:
 - Groups are labeled at the top: IA, IIA, IIIA, IVA, VA, VIA, VIIA, VIIIA, IB, IIB, IIIA, IVB, VB, VIB, VIIB, VIII, IIB, IIB, IIIA, IVA, VA, VIA, VIIA, VIIIA.
 - Elements are arranged in rows and columns.
 - The element Iodine (I) is located in Group VIIA, Period 5, with atomic number 53.
 - A legend at the bottom left explains the 'CODE (Crystal Structure)' with symbols for different crystal structures like FCC, BCC, etc.
 - The bottom row of the table includes elements from Cerium (Ce) to Lutetium (Lu) and the actinide series from Thorium (Th) to Lawrencium (Lw).

El elemento, de número atómico 53 pertenece a la familia de los halógenos, en el Gr. VII de la Tabla periódica con la configuración



Los estados de valencia mejor caracterizados son (-1), (+1), (+3), (+5) y (+7) conociéndose compuestos estables de todos ellos. Por su electronegatividad débil puede ser desplazado por otros halógenos como el Cloro o Bromo y dar compuestos interhalogénicos en los que el iodo actúa como catión.

En términos generales casi todos los oxoaniones y sus sales pueden ser obtenidos a partir de los halógenos libres y agua en medio alcalino.



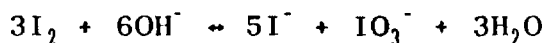
El ion I⁻ puede ser oxidado en solución acuosa por el oxígeno de acuerdo con el potencial redox de la reacción



produciéndose además una reacción rápida de desproporción del I₂ en I⁻ y IO⁻ según la reacción:



El ácido hipoyodoso HOI puede obtenerse fácilmente a partir del halógeno libre en medio básico aunque ocurre rápidamente la desproporción para dar I⁻ y IO₃⁻ o sea que en solución acuosa la reacción queda



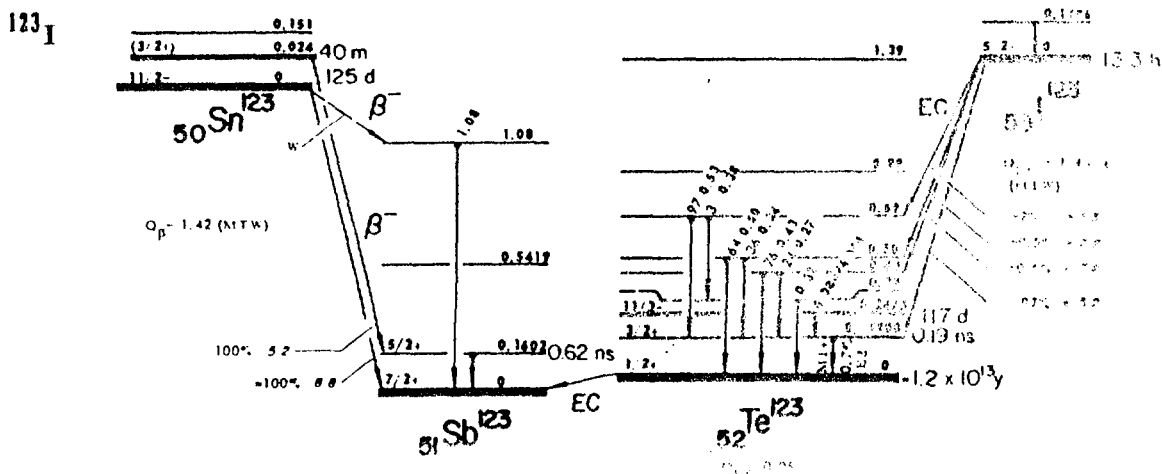
Estas reacciones ocurren en las soluciones acuosas del I⁻ por lo que deberán tenerse en cuenta al analizar la performance de las marcaciones.

ISOTOPOS DEL IODO EMPLEADOS EN LA MARCACION DE MOLECULAS

La tabla 1 muestra las características físicas de los isótopos del yodo que históricamente se han empleado en la marcación de moléculas.

TABLA 1

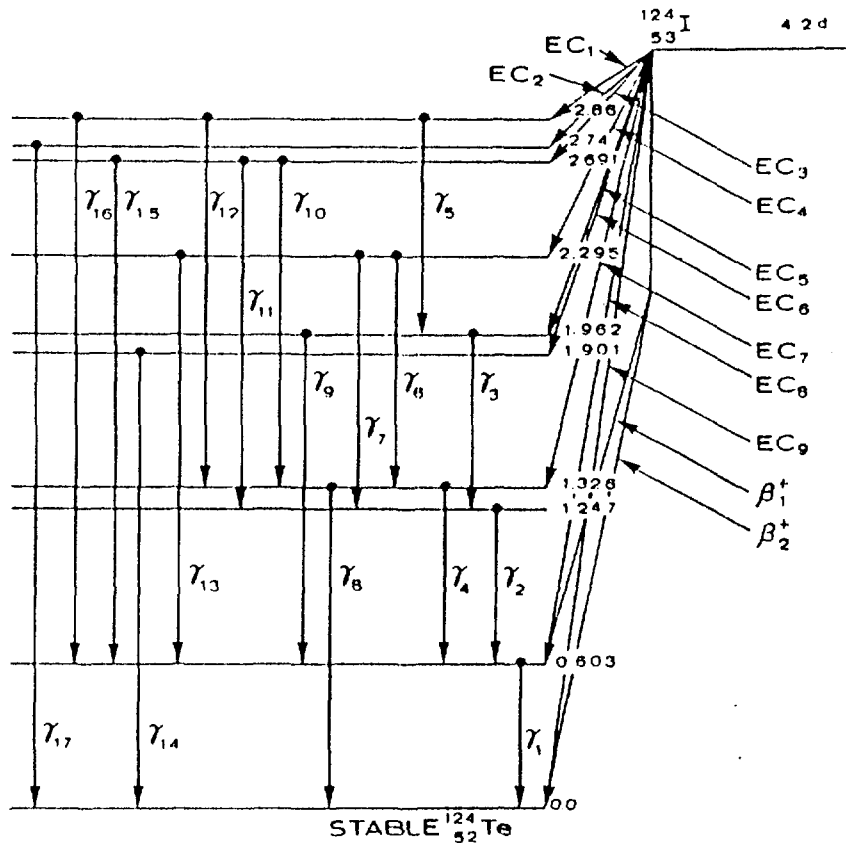
Isótopo	Período de semi desintegración	Partículas emitidas y energías (MeV)	Emisión gamma (MeV)
¹²³ I	13 h	-	0.16
¹²⁴ I	4.0 h	β(2.2, 1.6) β'(0.9)	0.6
¹²⁵ I	60 d	-	0.035
¹³¹ I	8.04 d	β(0.61)	0.36
¹³² I	2.3 h	β(1.6, 0.8)	0.67 0.78



El ^{123}I es uno de los isótopos más atractivos en lo referente a su aplicación in vivo con fines diagnósticos dado que la dosis de radiación recibida es mínima. Su corto periodo de semidesintegración ha limitado su empleo ya que se requiere por un lado disponer de un ciclotrón en las proximidades de la clínica y por otro las preparaciones se deben realizar en el momento por lo que su costo de producción es muy elevado.

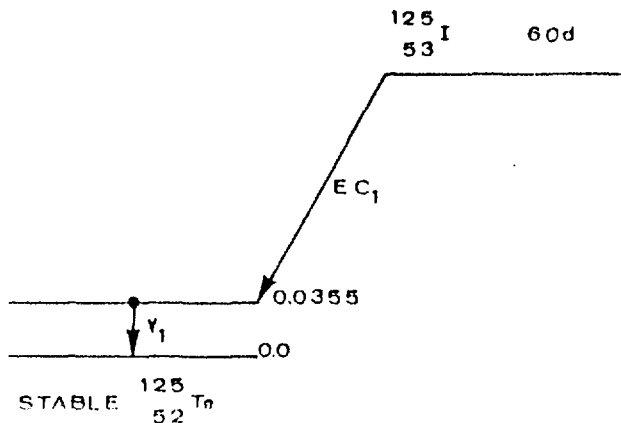
Las reacciones a emplear son generalmente procedimientos de síntesis cortas con altos rendimientos de marcación o reacciones de intercambio que exigen un cuidado proceso de purificación y control posteriores.

^{124}I



El ^{124}I presenta un costo muy elevado y baja actividad específica, es emisor de partículas β^+ , positrones y fotones de alta energía. Su aplicación en Medicina Nuclear es muy limitado por su alta dosis de radiación.

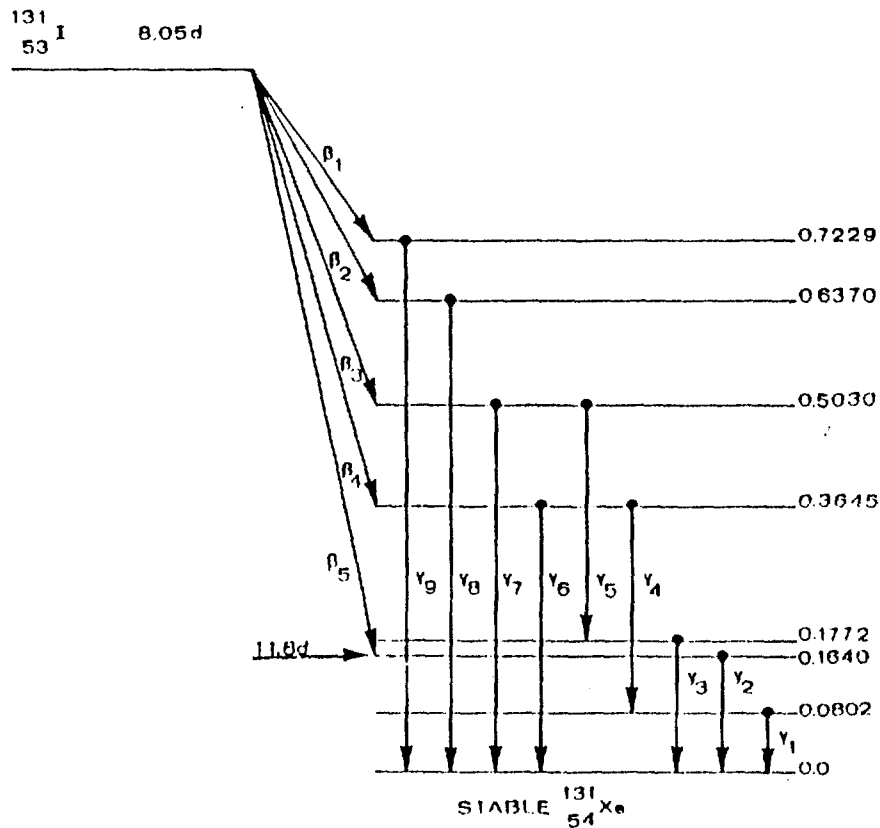
^{125}I



El ^{125}I ha sido ampliamente usado en análisis in vitro para marcar proteínas y analitos de origen biológico. Su periodo de semidesintegración permite la comercialización de los compuestos marcados y el almacenamiento durante 7-8 semanas.

Dado que presenta emisión de fotones exclusivamente los daños por radiación son menores pudiendo emplearse con excelente definición en técnicas como autorradiografía y radioinmunoanálisis.

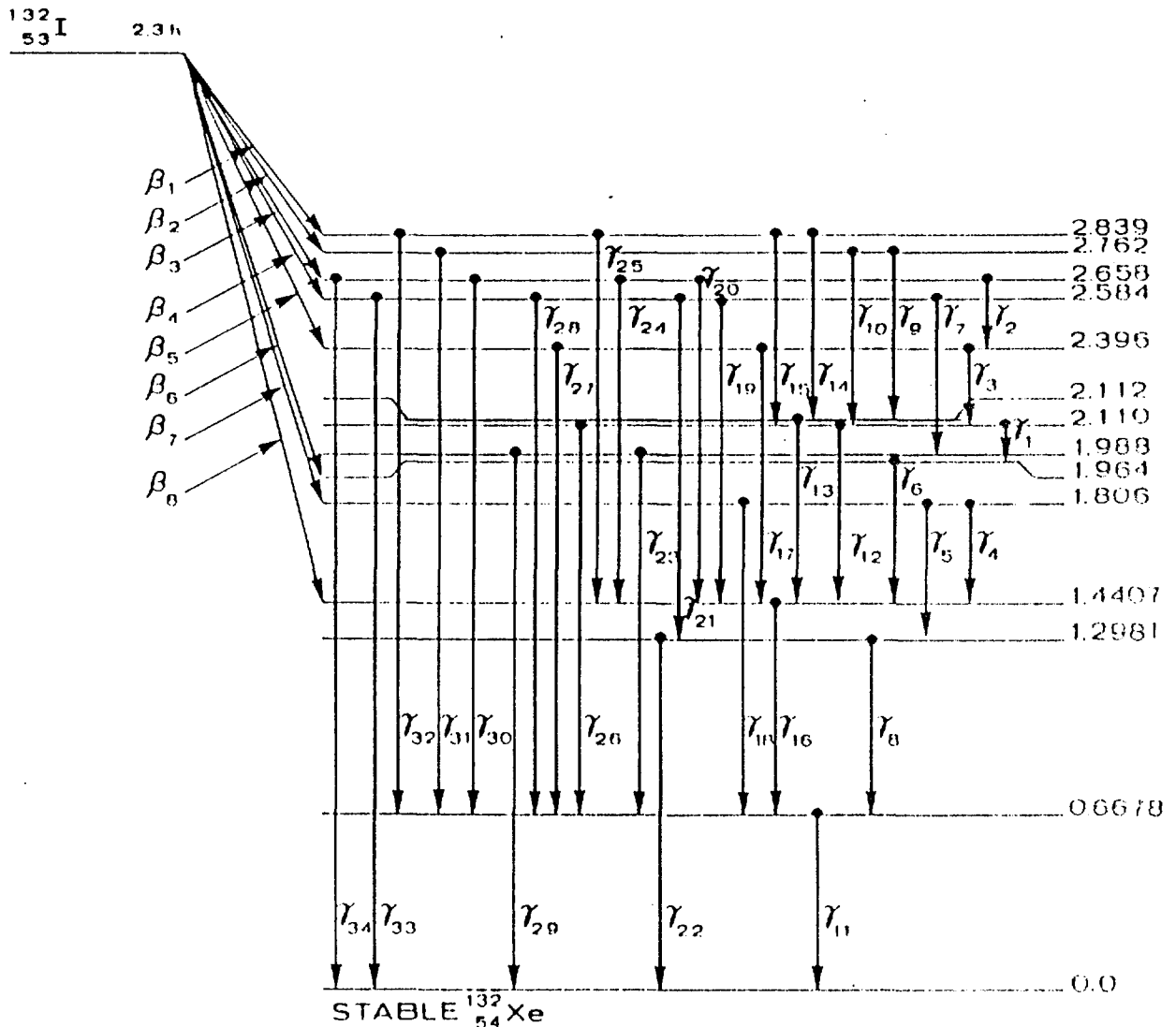
^{131}I



El ^{131}I se ha empleado en una gran variedad de compuestos marcados, es barato y su periodo es suficientemente largo como para la comercialización de compuestos marcados. Desde el punto de vista de la dosis de radiación recibida por el paciente el periodo es largo para su empleo con fines diagnósticos a lo que se suma la emisión de partículas β .

Actualmente se usa exclusivamente con fines terapéuticos habiéndose descontinuado el uso con fines diagnósticos.

¹³²I



El ¹³²I, obtenido por decaimiento de ¹³²Te, presenta un período de semidesintegración adecuado para estudios dinámicos aunque la dosis de radiación es muy elevada por la presencia de partículas y fotones de alta energía que además empobrecen la resolución de las imágenes obtenidas con las cámaras gamma modernas.

PROPIEDADES DE LOS ISOTOPOS DEL IODO QUE INTERESAN PARA MARCACION

Las propiedades que más interesa comparar desde el punto de vista de calidad de marcación son la actividad específica, la pureza radionucleídica con que es producido el radioisótopo, la abundancia isotópica comercialmente disponible, el período de semidesintegración y la eficiencia de conteo en un detector de NaI(Tl).

La tabla 2 presenta estas propiedades en forma comparativa para algunos radionucleidos de interés del iodo.

TABLA 2

	^{123}I	^{125}I	^{131}I
Período de semidesintegración	13 hr	60 d	8.02 d
Actividad Específica teórica (Ci/mAtom)	240960	2175	16274
Abundancia Isotópica comercialmente disponible	99%	95%	20%
Pureza radionucleídica	99%	99%	60%
Eficiencia de conteo en un detector de NaI(Tl)	60%	70%	30%

La actividad específica del ^{131}I es superior a la de ^{125}I pero dado que su eficiencia de conteo es la mitad aproximadamente y la abundancia isotópica comercialmente disponible es de solo el 20%, la actividad específica real resulta solo del 67% de la del ^{125}I y menos del 1% de la del ^{123}I .

Desde el punto de vista de la vida útil estimada en 2 períodos de semidesintegración en forma genérica, las moléculas marcadas con ^{131}I presentan un mayor daño por la incidencia de emisión β y la vida útil es del orden de 1 período de semidesintegración.

En el caso del ^{123}I , por su rápido decaimiento, el material marcado se debe administrar lo más tempranamente posible, aunque por la estabilidad se admite la administración hasta con 24 horas de preparado (1.8 veces el $T_{1/2}$).

MARCADO ISOTOPICO Y NO ISOTOPICO

Los compuestos marcados con iodo pueden ser de dos tipos, isotópicos cuando la molécula a marcar contiene iodo en su composición química y la reacción de marcación se basa en la reacción de intercambio isotópico con I^* bajo forma de I° o monopositivo. Las reacciones de intercambio se ven favorecidas cuando el iodo se encuentra unido covalentemente a un núcleo fenólico preferentemente en posición orto o para al radical OH^\cdot .

En la molécula de HIPURAN, el orto iodo hipurato de sodio, el intercambio se produce con alta eficiencia obteniéndose muy baja proporción de productos secundarios marcados (dependiente de la pureza del hipurán empleado).

El intercambio isotópico puede ser llevado a cabo en ausencia de agentes oxidantes mediante calentamiento de una mezcla del compuesto iodado en presencia de I^- desplazando el equilibrio de la reacción por extracción de agua de la reacción.

En una cámara hermética con 2 compartimientos se coloca en uno, un agente deshidratante (CaCl_2 , anh.) y en el otro compartimiento la molécula a marcar con el I^* . El volumen es reducido al mismo

tiempo que la reacción es desplazada hacia la producción del intercambio.

El marcado no isotópico ocurre por adición de un átomo de iodo a una molécula mediante una reacción de intercambio con H^+ o por adición a un doble enlace.

La reacción de intercambio con H^+ es muy favorable en los radicales tirosilo de las cadenas peptídicas dirigiéndose la incorporación a los carbonos en posición orto con el radical OH^+ . También pueden marcarse los residuos histidina aunque en menor proporción.

Las reacciones de adición a un doble enlace se producen en los ácidos grasos no saturados con gran eficiencia incorporando el iodo bajo forma de I^+ , el que por su carácter más electropositivo se dirige específicamente al enlace PI.

REACCIONES DE MARCACION CON IODO RADIOACTIVO

La incorporación de iodo a una molécula se lleva a cabo por la vía directa por oxidación de I^- a I^0 o I^+ produciéndose luego alguno de varios mecanismos de acuerdo con el tipo de molécula a marcar, reacciones de adición y sustitución en sustancias orgánicas, reacciones de intercambio isotópico o no isotópico en otras que tengan grupos intercambiables con el radical activado producido.

Por la vía indirecta la marcación con iodo se realiza a través de la iodación de un reactivo intermediario que se introduce a la molécula a marcar (Reactivo de Bolton y Hunter) o a través de la producción de un conjugado que presenta un residuo fácilmente marcable con iodo.

MARCACION DIRECTA

Como agentes oxidantes puede señalarse:

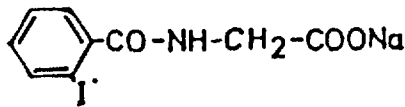
Iodato a pH 5.2-5.8 en solución reguladora de acético-acetato fue la técnica inicialmente propuesta para la marcación de Hipurán.

Se basa en la reacción de oxidación de I^- a I^0 e intercambio isotópico con el radical I^+ del núcleo bencénico de la sal sódica del ácido orto-iodo hipúrico, mediante calentamiento durante 2 horas en baño a $100^\circ C$.

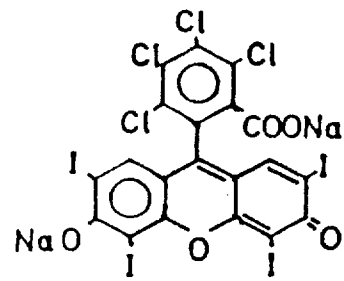
El producto obtenido es purificado por precipitación del ácido libre a pH cercano a 1.

Finalmente el producto es redissuelto en solución alcalina de fosfatos o NaOH.

Los rendimientos son cercanos al 100% y la actividad específica es dependiente de la masa de analito a marcar. Los rendimientos son mayores cuanto más alta sea la masa de hipurán puesta en el medio.



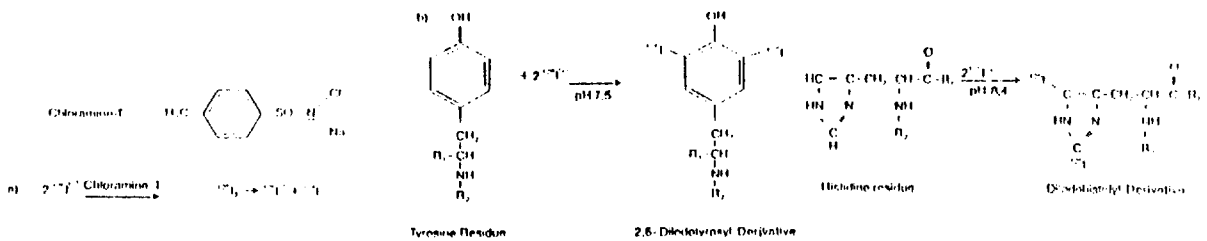
o-Iodo hipurato de sodio



Bengal Rosa

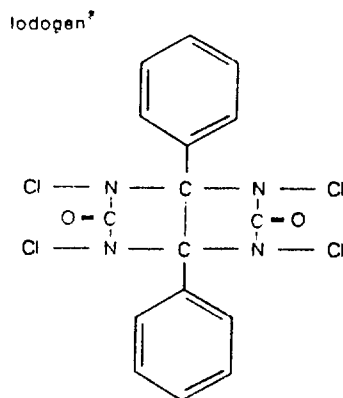
Otras moléculas tales como el colorante hepático Rosa de Bengala han sido marcadas con ^{131}I por un procedimiento similar empleando Peróxido de hidrógeno en lugar de Iodato de potasio a pH 5 y calentamiento a 100°C en baño. La purificación se efectúa por precipitación del ácido libre en medio HCl (pH 1)

Hipoclorito naciente a pH 7.5 obtenido por descomposición de cloramina-T (N-cloro derivado de la p-toluensulfonamida) o de Cl_2 mediante el reactivo IODOGEN en fase heterogénea



La Cloramina-T es un poderoso agente oxidante que tiene la propiedad de oxidar el yodo sin el agregado de carrier transformándolo en I° capaz de introducirse en los residuos tirosilo e histidina de las moléculas proteicas.

Se logran excelentes rendimientos de marcación con altas actividades específicas. Sin embargo, los daños provocados sobre la estructura cuaternaria de numerosas sustancias proteicas, hacen que disminuya la actividad biológica original por modificaciones en la conformación además de las originadas por introducción del yodo a la molécula.



La reacción con IODOGEN (1,3,4,6 tetra cloro difenil glicolaldehído) como agente oxidante, se basa en la liberación de Cl_2 de la molécula de iodogen cuando se agregan la molécula a marcar y el I° . El IODOGEN es un compuesto difícilmente soluble en medio acuoso, se inmoviliza a la pared del tubo de marcación en fase orgánica y se lleva a sequedad de modo que la reacción transcurre en fase

heterogénea.

Es un agente oxidante débil y la reacción es frenada por separación de los compuestos marcados del tubo de reacción.

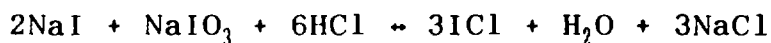
Peróxido de hidrógeno en solución acuosa a pH 8 o como sustrato de la enzima lactoperoxidasa

La enzima lactoperoxidasa libera pequeñas cantidades de peróxido de hidrógeno al medio en el cual se encuentra la molécula a marcar con el yoduro radiactivo. Generalmente se aplica a sustancias proteicas de gran sensibilidad a los agentes oxidantes y por lo tanto susceptibles a daño.

El yoduro es oxidado por el peróxido incorporándose a los residuos tirosilo de las cadenas peptídicas.

Monocloruro de iodo a pH 8

El método de marcación primeramente propuesto por McFarlane, se basa en la preparación del agente iodado y posterior purificación por extracción con solventes. El intercambio con iodo radiactivo se lleva a cabo in situ con la molécula a marcar por intermedio de la presencia de ácido hipoyodoso, formado por la hidrólisis del monocloruro radiactivo en medio acuoso, el que actúa como agente oxidante. El grado de incorporación se controla con la cantidad estequiométrica de monocloruro inicialmente empleado.

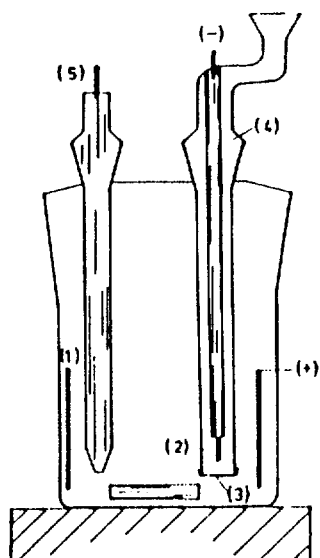


Se obtienen generalmente moléculas marcadas de baja actividad específica con un muy bajo grado de daño por ser el monocloruro un agente oxidante débil.

En los casos en que lo más importante es la calidad del material y no importa la actividad específica, este método debe ser tenido en cuenta.

Cloro naciente

Se basa en la liberación de Cl_2 en un recipiente cerrado por reacción de Cloramina T con NaCl . El Cloro liberado difunde a una cámara separada en donde se encuentra la molécula a marcar con el I^* . Se produce la oxidación de iodo a 1° seguido de la iodación de la proteína.



- (1) Anodo de Pt
- (2) Cátodo de alambre de Pt
- (3) Membrana de diálisis
- (4) Compartimiento catódico
- (5) Electrodo de referencia

Electrólisis a pH 6-8 en una corriente de 1.2 mA.

Involucra la liberación de iodo atómico en un medio en el que se encuentra la molécula a marcar en una solución de yoduro radiactivo.

La celda está constituida por un cátodo de un fino alambre de platino rodeado por una membrana de diálisis y en el compartimiento anódico formado por una cápsula de platino se pone la solución de sustancia a marcar.

Una corriente suave hace que se libere iodo en forma controlada sin daño a la molécula a marcar.

Síntesis orgánica de iodo derivados e intercambio iónico

Los procedimientos de síntesis más comúnmente empleados se basan en reacciones de esterificación de alcoholes alifáticos, reacciones de adición a dobles enlaces, reacciones de intercambio en halo compuestos, reactivos de Grignard, reacciones de adición en diazo compuestos aromáticos.

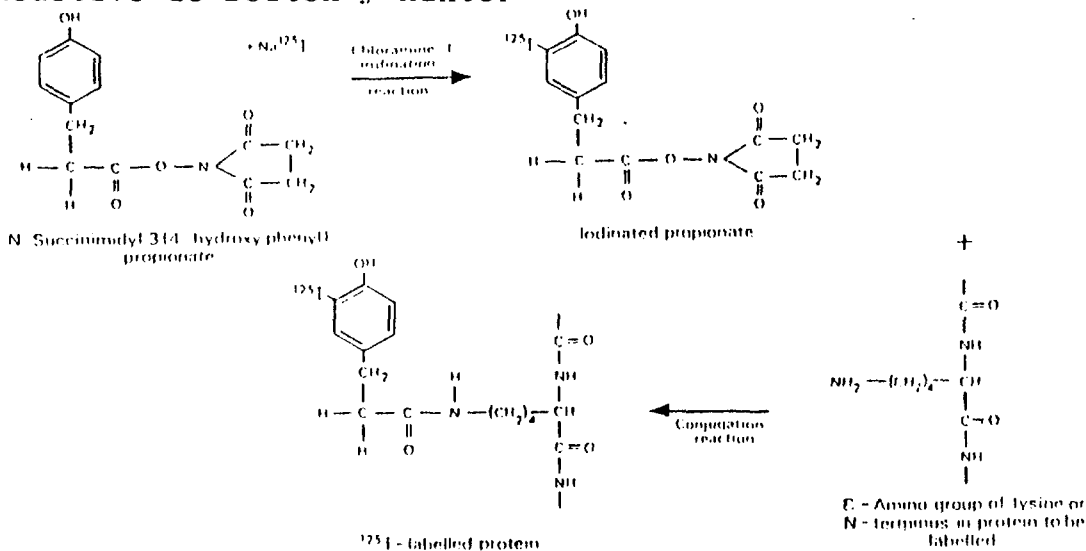
Reacciones en estado excitado

Consiste en el empleo del radioiodo en estado excitado obtenido en el proceso de producción.

Estos estados excitados se originan en procesos de desintegración por captura electrónica, emisión de positrones, transiciones isoméricas y otros que dan lugar a estados excitados y conversión interna con producción de electrones Auger. En el caso del ^{131}I , obtenido a partir de ^{123}Xe , se ha observado que menos del 15% se encuentra bajo forma de I^- y que en promedio la valencia varía entre (+7) y (+16). Estas especies son radicales fuertemente electrofílicos que dan lugar a compuestos orgánicos directamente sin adición de agentes oxidantes (Loberg y Welch; Stöcklin).

MARCACION INDIRECTA

Reactivo de Bolton y Hunter



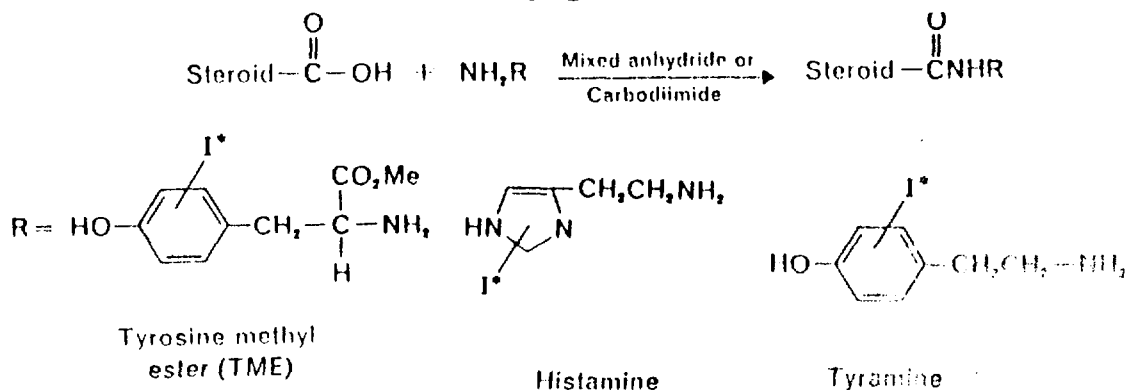
La marcación indirecta mejor estudiada es la iodación del reactivo de Bolton y Hunter. Es el N-succinimidil 3-(4-hidroxi,-(5)-iodo fenil)propionato, compuesto estable en solventes orgánicos que se marca con buenos rendimientos mediante el empleo de Cloramina-T como agente oxidante.

La reacción de marcación transcurre en el corto lapso de 10 segundos a fin de minimizar la descomposición en fase acuosa. Se extrae el reactivo con Cloroformo.

La introducción del reactivo a una molécula de proteína se desarrolla a nivel de los grupos NH_2 de los residuos aminoácidos de lisina.

Es una técnica adecuada para el marcado de anticuerpos en los que la marcación directa por la vía de introducción de iodo a residuos tirosilo, produce la pérdida de la actividad biológica de la molécula.

Marcación a través de conjugados de tirosina metil ester



Se desarrolla en especial en la marcación de esteroides a través de

la formación de un puente carbodiimida y formación de un conjugado que se marca fácilmente con cloramina-T

SELECCION DEL METODO DE IODACION

La selección del método de marcación se basa en:

- 1.- El rendimiento de marcación a alcanzar con la molécula a marcar.
- 2.- El grado de labilidad de la molécula a marcar
- 3.- El número de impurezas que se generan en la reacción y la facilidad de purificación
- 4.- La estabilidad del producto final obtenido
- 5.- Las limitaciones de tiempo impuestas por el período de semidesintegración del radioiodo que se va a emplear para marcar.

PURIFICACION Y CONTROL

La aceptación de un compuesto marcado requiere que se cumplan varios criterios de calidad:

- 1.- Pureza radioquímica
- 2.- Actividad biológica
- 3.- Estabilidad de la preparación

Desde el punto de vista de su empleo como radiofármaco además tiene que cumplir otros requisitos de aceptación por lo que los límites de pureza y vida útil de una preparación son generalmente condicionados por su uso como radiofármaco.

La pureza radioquímica se logra empleando métodos de purificación en los que la especie de interés sea aislada de los otros productos contaminantes.

Se han empleado procedimientos de precipitación selectiva, resinas de intercambio iónico, separación mediante gelpermeación, extracción por solventes, cromatografía de afinidad, diálisis, entre otros.

Los productos contaminantes incluyen yoduro libre, iodo molecular, iodatos y periodatos, productos secundarios marcados, productos de degradación de la molécula marcada, impurezas químicas del precursor empleado en la marcación que se han marcado con iodo.

La actividad biológica de una preparación es un requisito necesario por el uso como trazador que se dará a la molécula marcada. El daño que sufre una preparación limita la vida útil y la calidad de la respuesta obtenida como agente de radiodiagnóstico *in vivo* e *in vitro*.

DANOS POR IODACION

Los daños producidos sobre la molécula marcada por el proceso de

iodación se ven reflejados en la actividad biológica del material marcado. Generalmente la introducción de un átomo de iodo produce una distorsión en la configuración de la molécula (específicamente en el marcado no isotópico). El peso molecular cambia y el tamaño del átomo introducido es mucho mayor que el que desplazó (caso del H'). A este efecto isotópico se suma el decaimiento físico del radionucleído emisor de partículas y/o radiaciones que interactúan con los enlaces químicos de las moléculas presentes.

La radiación ionizante puede ocasionar daños directamente sobre la molécula marcada por excitación, ionización y formación de radicales libres. Estos últimos son muy reactivos y pueden romper uniones químicas o polarizar el medio en el que se generaron.

En forma indirecta el daño puede ser ocasionado por la ionización, excitación o formación de radicales libres en moléculas vecinas o en el mismo solvente, los que en forma secundaria reaccionan con las moléculas marcadas.

En el marcado isotópico el daño es originado por este segundo efecto únicamente ya que la variación en la conformación estérica es mínima.

El daño puede provenir también de los reactivos empleados en el proceso de marcación y de impurezas de la solución de radioiodo.

Para disminuir el daño por iodación, se adoptan varias estrategias, ya sea

- * control del grado de iodación cuidando de no introducir más de 1 átomo de iodo por molécula en el caso de proteínas,
- * adicionando excipientes orgánicos que interfieren en el proceso de transferencia de energía y/o partículas a las moléculas vecinas,
- * disminuyendo la concentración de actividad de modo que la transferencia de energía y/o partículas ocurra con los componentes del solvente (sales o excipientes que amortigüen la acción de los radicales libres) más que con el soluto específico.

CONSIDERACIONES RESPECTO AL MANEJO SEGURO DE LOS PROCEDIMIENTOS DE MARCACION CON ISOTOPOS DEL IODO

En áreas en donde se llevan a cabo procedimientos de marcación con iodo, se manejan fuentes abiertas de NaI del orden de los mCi en concentraciones de actividad muy elevadas por lo que se presentan riesgos de exposiciones a la radiación ionizante y de contaminación interna y externa. La volatilidad propia de las soluciones acuosas de ioduro (por formación de iodo molecular) favorece el riesgo de inhalación lo que se ve multiplicado por el proceso de oxidación para efectuar la marcación. El órgano crítico para el iodo es la glándula tiroides donde se acumula más de un 30% del iodo total

ingresado al organismo.

En el caso de ^{131}I , se requiere blindaje y buena ventilación en recintos aislados con circulación forzada, principalmente en los casos en que se llevan a cabo procesos de calentamiento durante lapsos relativamente prolongados.

En caso de una emergencia se debe administrar un exceso de yoduro estable para bloquear la glándula y facilitar la eliminación de la contaminación.

La contaminación de superficies debe ser tratada con agentes reductores previo a la eliminación de la contaminación con soluciones decontaminantes. Una solución que contenga tiosulfato así como yoduro carrier en medio alcalino es adecuada para el efecto.

Se aconseja disponer en todas las etapas de marcación de monitores sensibles a la radiación emitida y el monitoreo frecuente de los materiales empleados así como la vestimenta usada.

Los protocolos de marcación deben estar presentes y la práctica en frío de todos los movimientos a efectuar es recomendable para evitar sorpresas.

Se recomienda que siempre se realicen las marcaciones con la asistencia de otra persona que esté familiarizada con el proceso a llevar a cabo.

Los residuos contaminados deberían almacenarse en el propio recinto de marcación y solo retirarlos luego de un lapso adecuado de decaimiento.

BIBLIOGRAFIA

Hughes, W.L. The Chemistry of Iodination. Ann NY Acad. Sci. 79:3, 1957

McFarlane, A.S. Efficient trace labeling of Proteins with Iodine. Nature 182:53, 1958

Mitta, a.e.a.; Fraga, A.; Veal, N. A Symplified Method for Preparing ^{131}I labelled Hippuran. Int. J. Appl. Radiat. Isot. 12:146, 1961

Helm Kemp, R.W., Contreras, M.A.; Bale, W.F. ^{131}I labeling of proteins by the iodine monochloride method Int. J. Appl. Radiat. Isot. 18:737, 1967

Bayly, R.J.; Anthony, E.; Evans, J.S. et.al. Synthesis of labeled Compounds. In Tubis, M.; Wolf, W. (eds): Radiopharmacy. New York, Wiley, 1976.

Hunter, W.M.; Greenwood, F.C. Preparation of ^{131}I labeled human growth hormones of high specific activity. *Nature* 194:495, 1952

McConahey, P.J.; Dixon, E.J. A method of trace iodination of proteins for immunological studies. *Int. Arch. Allergy* 29:185, 1966

Marchalonis, J.J. An enzymatic method for the trace iodination of immunoglobulins and other proteins. *Biochem. J.* 113:299, 1969

Katz, J.; Bonorris, G. Electrolytic iodination of proteins with ^{125}I and ^{131}I . *J. Lab. Clin. Med.* 72:966, 1968

Bolton, A.E.; Hunter, W.M. The labeling of proteins to high specific activities by conjugation to a ^{125}I containing acylating agent. *Biochem. J.* 133:529, 1973.

Loberg, M.D.; Welch, M.J. The reactions of recoil iodine formed by the ^{123}Xe - ^{123}I system with simple hydrocarbons: The effects of additives on the reactivity. *J. Am. Chem. Soc.* 95:1075-1082, 5496-5503, 1973.

Welch, M.J. Labelling with iodine-123: The reactivity of iodine-123 formed by the decay of xenon-123. *J. Am. Chem. Soc.* 92:408-409, 1970.

Rüssler, K.; Tornau, W.; Stöcklin, G. Rapid separation of carrier-free inorganic and organic compounds of radioiodine and astatine by high pressure liquid chromatography. *J. Radioanal. Chem.* 21:199-200, 1974

Radioiodination techniques. Review 18: The Radiochemical Centre Amersham, England.