



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Estudios Superiores
"CUAUTITLAN"

" ESTERILIZACION Y ESTABILIDAD DE
SUSPENSIONES EN BASE A HIDROXIDOS
DE ALUMINIO Y MAGNESIO POR
RADIACIONES GAMMA "

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
JOSE MANUEL RIVERA RIVERA

Director de Tesis:
MC. Vicente Alonso Pérez

Cuautitlán Izcalli, Edo. de México,

1986.



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	Página
1. Objetivos.....	1
2. Introducción	2
3. Métodos y Materiales	37
4. Resultados	58
5. Discusión	83
6. Conclusiones	91
7. Bibliografía	93
8. Anexo	97

OBJETIVOS

1. Definir los niveles de radiación gamma requeridos para esterilizar suspensiones farmacéuticas en base a hidróxidos de aluminio y magnesio.
2. Verificar las posibles causas de inestabilidad producidas por la radiación gamma en el producto final, a través de la evaluación de sus propiedades fisicoquímicas.
3. Definir las relaciones que se puedan suscitar entre radiación-velocidad de sedimentación, radiación-pH, radiación-viscosidad.

INTRODUCCION

A pesar de que se conocía el efecto letal de la radiación sobre los microorganismos desde 1896, un año después de que Roentgen descubrió los rayos X, fue hasta 1960 en Inglaterra cuando se empleó por primera vez la esterilización en gran escala en lotes comerciales utilizando un Acelerador de Von Graaf (1), sin embargo, el desarrollo tuvo lugar pocos años después al encontrar que el cobalto 60 tenía las propiedades más adecuadas para proporcionar la radiación gamma para la esterilización.

En la búsqueda de aplicaciones pacíficas de la energía nuclear y en particular de la generación de corriente eléctrica se desarrollaron diversas investigaciones. En los grandes generadores se utilizaron varillas de cobalto 59 para moderar el flujo de neutrones, formándose así el isótopo de cobalto 60 como un producto, por esta circunstancia fortuita, el cobalto 60 pudo ser obtenido a bajo costo y en tal cantidad que excedió la demanda. El Co 60 se produce en los reactores Candu (Canada) y Marcoule (Francia) y su abastecimiento en el futuro está asegurado. Es de hacerse notar que el costo total del material mostró pequeños cambios en el período de 1963-1977 y que solo recientemente se han tenido avances significativos.

En Europa las primeras plantas de esterilización por radiación gamma fueron puestas en marcha a partir de 1960 y se han incre

mentado en tal forma en todo el mundo que actualmente existen más de 120 plantas de irradiación gamma (2).

En México la esterilización por irradiación a escala industrial se inició en 1972 cuando pequeños lotes de hojas de bisturí empezaron a irradiarse con Co^{60} en el Centro de Estudios Nucleares de la UNAM. Desde entonces una empresa productora de material quirúrgico desechable ha utilizado el proceso en forma rutinaria. Por las mismas fechas, algunos lotes muy contaminados de enzimas proteolíticas también se empezaron a irradiar.

A partir de ese año hasta mediados de 1980 la dependencia universitaria dió servicios de irradiación a varias empresas productoras de artículos desechables de uso médico. Se trataba de lotes pequeños, ya que el irradiador de la UNAM no era adecuado para grandes volúmenes, utilizándose gran parte del tiempo para la investigación.

Sin embargo, estas primeras experiencias en México permitieron interesar tanto a la industria como al desaparecido Instituto Nacional de Energía Nuclear en el proceso de esterilización por irradiación.

El INEN decidió en 1974 adquirir un irradiador de Co^{60} tipo industrial e instalarlo en el Centro Nuclear, situado en Salazar Estado de México, proyecto que una vez iniciado fue interrumpido por diversas razones y una vez concluida la reorganización del subsector nuclear del país, el nuevo organismo Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares continuó el proyecto a fines de 1979 y lo terminó a

mediados de 1980, al entrar en su etapa operativa la Planta de Irradiación Gamma contó con una actividad inicial de 936.987 kCi (lo de marzo de 1980).

Los productos que actualmente se esterilizan por irradiación son numerosos, entre ellos podemos citar: hilos para sutura, jeringas de plástico, agujas hipodérmicas, hojas de bisturí, gasas, cremas, talcos, soluciones oftálmicas, toallas sanitarias, cajas de petri, agar sangre, pomadas para quemaduras y un sinfín de materiales quirúrgicos y de laboratorio (3).

El proceso de esterilización consiste en la exposición de los productos ya empacados a la radiación gamma del Co^{60} , el poder ionizante y su alta penetrabilidad de este tipo de radiación produce electrones dependiendo del estado físico del material, dando lugar a la formación de iones, excitaciones y radicales libres, los cuales inician reacciones químicas que producen cambios macroscópicos en los materiales y en los organismos vivos, reduciendo o inhibiendo la reproducción de los microorganismos que pueden estar presentes en el producto o en los envases.

Hoy en día el vapor y el óxido de etileno constituyen los medios utilizados para la esterilización, sin embargo, debido al incremento constante en el costo de los productos químicos, a la expansión del mercado de productos elaborados a base de plásticos, o de productos termolábiles, a la mayor exigencia de las autoridades de salud pública para reducir el uso de sustancias tóxicas y a la competitividad económica de la irradiación para grandes volu

menes, esta aplicación de la energía nuclear ha tomado un gran auge a nivel mundial.

Para darnos una idea más clara de las ventajas y limitantes del proceso de esterilización por radiación en comparación con los métodos tradicionales de vapor y óxido de etileno, veamos la Tabla I publicada por R.S.M. Fronhsdorff (2) y por Javier Reyes Luján (3).

TABLA (I). Comparación entre métodos de Esterilización

ASPECTO	VAPOR	OXIDO DE ETILENO	RADIACION GAMMA
Diseño del Producto	Cavidad no sellada	Cavidad no sellada	Ninguna restricción
Materiales de Elaboración	Muchos materiales son satisfactorios excepto los sensibles al calor y a la humedad	Muchos materiales son satisfactorios	Muchos materiales son satisfactorios
Envase y Embalaje del producto	Materiales permeables o un segundo proceso de sellado	Materiales permeables o un segundo proceso de sellado	Ninguna restricción
	Previsión de expansión del envase durante la evacuación	Previsión de expansión del envase durante la evacuación	Ninguna restricción
	El sellado debe resistir la evacuación	El sellado debe resistir la evacuación	Ninguna restricción
Parámetros que controlar durante la esterilización	Vacio, Presión, Temperatura, Tiempo, Humedad Relativa	Concentración, Vacío, Presión, Temperatura, Tiempo, Humedad Relativa	Tiempo
Confianza del Proceso	Buena	Buena	Excelente

TABLA (I). Continuación

Prueba Microbiológica post-irradiación	Deseable	Requerida	Puede Eliminarsse
Período de Cuarentena	7-14 días	7-14 días	Puede eliminarse
Tratamiento post-irradiación	Secado del producto	Ventilación para remover residuos tóxicos	Ninguno
Posibilidad de monotorear el proceso	No	No	Si

Interacción de la Radiación Gamma con la Materia

La radiación gamma del Cobalto 60 interacciona con los átomos del material irradiado mediante los fenómenos denominados: efecto fotoeléctrico, dispersión Compton y producción de pares.

Efecto Fotoeléctrico

El fotón cede totalmente su energía a un electrón del átomo, el cual sale de su órbita dejando al átomo ionizado, al electrón que salió se le llama secundario y lleva suficiente energía para formar iones o excitar a otros átomos.

Dispersión Compton

El fotón cede solo parte de su energía a un electrón del átomo y sigue en otra dirección interaccionando nuevamente, el electrón del átomo que recibió energía sale de su órbita y se convierte en electrón secundario que interacciona con otros átomos.

Producción de Pares

El fotón se transforma en dos partículas un electrón y un positrón, las cuales al adquirir energía son capaces de formar iones o excitar a otros átomos.

Los tres fenómenos se pueden presentar simultáneamente cuando la radiación gamma (debido a su energía), interacciona con un material, predominando la dispersión Compton. Cabe insistir, que debido a que la radiación gamma no interacciona con el núcleo de los átomos, se concluye que ningún material expuesto a la radiación gamma del cobalto 60 se convierte en material radiactivo (4).

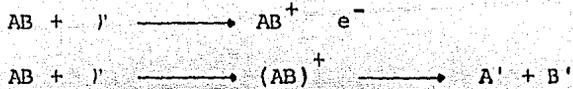
Influencia de la Radiación Gamma Sobre la Temperatura

Para darnos una clara idea del efecto de la radiación sobre la temperatura es necesario hacer unas conversiones, así, por ejemplo, una dosis de 1 rad se obtiene cuando 0.001 Joule de energía de radiación absorbido por kilogramo de material. La dosis típica de esterilización es de 25 KGy (2.5×10^6 rad = 2.5 Mrad) y se asume que toda la energía es absorbida, es decir que 2.5×10^4 Joule/kg es convertido en calor, esto daría una cantidad de solo 25 KJ/kg produciendo un aumento de temperatura a 6° en agua. En la práctica, un aumento de pocos grados centígrados ha sido observado en productos tratados con esta dosis, por lo que se considera el proceso de esterilización por irradiación esencialmente "frío" (5), de ahí que pueda ser útil en el caso de materiales termolábiles.

Las fuentes de irradiación de uso rutinario son Cobalto 60, Cesio 137 y electrones de alta energía producidos por aceleradores. Es importante notar que las radiaciones gamma del Co^{60} causan más cambios en los materiales que las radiaciones de Cesio y los electrones (6).

Efecto de la Radiación Gamma Sobre los Productos Farmacéuticos

Los medicamentos están constituidos por elementos de bajo número atómico como C, H, N, O, F, Na, P, S, Cl, K; los cuales interactúan con la radiación gamma principalmente por el efecto Compton durante la irradiación, las moléculas se ionizan y la excitación electrónica produce radicales libres, los cuales pueden iniciar las reacciones químicas:



Aplicaciones:

La radiación gamma puede ser un buen sustituto para el calor y el óxido de etileno en la esterilización de muchos productos, especialmente de aquellos que tienen muchos problemas de residuos tóxicos y aquellos termolábiles. Así podemos considerar las aplicaciones bajo las siguientes categorías:

Inorgánicos. Sólidos, Soluciones Acuosas

Orgánicos. Sólidos, Soluciones y Suspensiones Acuosas, Unguentos

Polímeros. Biológicos, Sintéticos

Recipientes y Excipientes

Cosméticos y Artículos del Hogar

Inorgánicos

Los materiales de esta categoría son tierras diatomáceas como el kaolín, bentonita y talco, las cuales son estables a 25 KGy. Los electrolitos sólidos como el NaCl, KCl, CaCl₂, fosfato sódico, lactato y citrato sódico son estables, salvo que alguno pueda sufrir cambios ligeros en la coloración, sin alterar su actividad química. El agua y las soluciones acuosas de NaCl, que pueden contener hasta 5 ppm de H₂O₂, han mostrado ser adecuadas a la esterilización por radiación, especialmente cuando están envasados en recipientes de polietileno o laminados de poliéster/polietileno (7-9). El consenso existente es que los productos anteriores son seguros fisiológica-

mente después de la irradiación. Además de que el lactato y citrato sódicos sufren menos alteraciones por la radiación que por el calor en autoclave (10).

Una solución salina normal ha sido reportada como adecuada para el lavado de ojos después de ser irradiada en recipientes de plástico (11). Otra solución isotónica de NaCl con buffer de acetatos (pH= 4.8) para lavar ojos en recipientes de polietileno también es esterilizable por radiación gamma (12). Soluciones Ringer han sido esterilizadas por radiación por ISOMED para perfusión de riñón y lavado de lesiones en algunas clínicas y hospitales de Bombay, India. Los recipientes de vidrio, polietileno, cloruro de polivinilo (PVC), laminados de poliéster/polietileno se reportan como estables, sufriendo pequeños cambios como el oscurecimiento de los vidrios por la oxidación de las trazas ferrosas de los silicatos, en el caso del PVC debe hacerse una revisión más estricta ya que se produce HCL pero sólo a dosis altas, a 2.5 Mrad es poco perceptible (13).

Orgánicos

Las soluciones acuosas de compuestos orgánicos son generalmente inestables bajo la irradiación debido a la interacción de los solutos con los radicales libres de hidrógeno e hidroxilo, electrones hidratados y peróxidos producidos por la misma agua.

Sin embargo, hay algunas excepciones reportadas en la literatura. Una forma de evitar la degradación podría ser la adición de sustancias que actuaran como atrapadores de radicales libres, los

cuales deben ser prácticos y aceptados dentro de la formulación del medicamento y que no deban actuar como un radioprotector para los microorganismos.

Muchas de las sustancias orgánicas de interés para el tratamiento de esterilización por radiación son termolábiles y/o son afectados por el óxido de etileno, algunos ejemplos de ellos son:

Sólidos: Antibióticos, Antibacterianos, Esteroides, Barbitúricos.

Aceites: Soluciones, Suspensiones, Unguentos

Bases: Parafinas, Polietilenglicoles, Unguentos

Cuando la degradación de un medicamento a 25 KGy no es significativa una esterilización por separado del Principio Activo sólido y del agua, seguido de una mezcla aséptica podría ser un procedimiento bastante aceptable (14). En estado sólido un gran número de antibióticos y sustancias antibacterianas, irradiadas en estado seco, han sido reportadas como estables, sin perder actividad microbiológica hasta una dosis 50 KGy (15), las cuales se enlistan a continuación: Penicilina G, Metampicilina, Cefaloridina, Soframicina, Miniciclina, Lincomicina, Rifampicina, Nitrofurantoina, Meticilina, Carbenicilina, Neomicina, Gentamicina, Oleandomicina, Cloranfenicol, Trimetoprim, Ampicilina, Ticarcilina, Paramomicina, Tetraciclina, Eritromicina, Vancomicina, Anfoterecin-B, Sulfametoxazol.

Algunos antibióticos muestran una perceptible pérdida de su actividad microbiológica con la irradiación (15), como se puede observar en la Tabla (II).

TABLA (II). Pérdida de actividad microbiológica por irradiación.

PRODUCTO	PERDIDA EN % DE ACTIVIDAD	
	a 25 KGy	a 50 KGy
Cefalotina	2.3	5.7
Kanamicina	0.0	5.0
Tobramicina	4.7	18.5
Virginiamicina	4.0	11.0
Pristinamicina	2.0	5.3

En contraposición la Bacitracina y la Estreptomicina pierden 46 y 30% de potencia, respectivamente, cuando son esterilizadas por Óxido de etileno, sin embargo, cuando son irradiadas con 10 KGy practicamente no son afectadas (16,17).

La Tabla (III) presenta ejemplos de antibióticos que han sido sometidos a esterilización por radiación gamma, por diversos investigadores a diferentes dosis, aunque la más usada fue 25 KGy, sin presentar efectos de degradación.

La radiación es recomendada para esterilización de esteroides, ya que el Óxido de etileno no es adecuado (18). Sin embargo, algunos corticoesteroides sufren descomposición, aunque en general es mínima como se muestra en la Tabla (IV).

TABLA (III). Antibióticos esterilizados con radiación gamma sin sufrir degradación

NOMBRE DEL PRODUCTO	DOSIS (KGy)	REFERENCIA
Bencil penicilina	- 10	19
Penicilina G-Procaína (en suspensión oleosa)	a 25	20
Ampicilina	- 25	21, 22
Azlocilcina sódica	a 10	23
Mezlociclina sódica	a 10	23
Ticarcilina sódica	a 10	23
Carfecilina sódica	a 10	23
Piperacilina sódica	a 25	24
Amoxilina	a 25	24
Flucloxacilina sódica	a 25	24
Meticilina sódica	a 25	24
Feneticilina potásica	a 25	24
Carbenicilina sódica	a 10	24
Mecilina	a 25	25
Nafcilina sódica	a 25	25
Carindacilina sódica	- 25	25
Epicilina	- 25	25
Cefaloridina	- 25	26
Cefoxitina sódica	a 25	26
Bacitracina	10-15	17
Cloranfenicol	25	27, 28
Cloranfenicol-succinato sódico	- 25	29
Gentamicina	25	30
Neomicina	25	31, 32
Clorhidrato de Oxitetraciclina	25	33
Polimicina	25	32
Micoheptano, Levorina	a 10	34, 35
Anfotericina B	a 10	34, 35
Rifampicina	a 25	36
Tetraciclina HCl (i.m./i.v. inj)	25	21
Sulfacetamida	25	37

a = aproximado

(-) = menos de

TABLA (IV). Efecto de la radiación en algunos esteroides

ESTEROIDE	DOSIS (KGy)	%DESCOMPOSICION	REFERENCIA
Betametasona-17 valerato	- 25	- 1	13
Betametasona-21 fosfato	- 25	- 1	13
Dexametasona	- 25	0	38
Hidrocortisona	25	0	39
Hidrocortisona	45-150	2-4	40
Acetato de Hidrocortisona	45-150	- 1	40
Prednisona	45-150	- 1	40
Prednisolona e hidratos	45-150	2-4	40

(-) = menos de

En los barbitúricos en polvo la irradiación a 25 KGy no los afecta y solo algunos presentaron pequeñas degradaciones, aún así se recomienda su esterilización por éste método (41). Una dosis óptima para estos compuestos puede estar entre 10 y 15 KGy. La neog₂ tigmina HBr permaneció sin cambios a la irradiación con cerca de 25 KGy (42).

En la Tabla (V) se enlistan los excipientes y materiales que se utilizan en la preparación de productos farmacéuticos y que han sido irradiados para su esterilización, además se expresan los cambios observados.

Debido al uso tan delicado que tienen los medicamentos, así como su naturaleza compleja, las restricciones legales y sanitarias, la esterilización por radiación ha sido mínima. De las pocas formas farmacéuticas que se han esterilizado por este proceso, los unguentos, son mayoría como se puede observar en la Tabla (VI). Esto se debe tal vez a que los compuestos en estado sólido presentan un menor grado de descomposición, y aunque los unguentos no sean sólidos es lo más cercano.

Cosméticos y Productos del Hogar

Las materias primas como la cera de abeja, cera de carnauba, aceites esenciales, lanolinas, estearatos, parabenos, proteínas, que generalmente se utilizan en las formulaciones de cosméticos que pueden tener una alta carga biológica son esterilizables por radiaciones gamma. Así, no se han visto cambios en productos como sombras para ojos, polvos faciales y mascarillas cosméticas de-

TABLA (V). Lista de excipientes y materiales esterilizados por radiaciones gamma.

NOMBRE	DOSIS (Kgy)	EFFECTOS	REFERENCIA
Alcohol cetílico (líquido)	25	Sin cambios	43
Petrolato Blanco	25	Decoloración, disminu- ción de la viscosidad	43
Parafina líquida	25	Decoloración	43
Propilenglicol	25	Sin cambios	43
Solv. de CMC .125	0.057-2.5	Disminuyó la viscosi- dad de 4500 a 500 cp	44
Soln. CMC-Na 2%	.85	Cambio pseudoplástico a Newtoniano, indican- do la ruptura en la estructura del gel	44
Soln. 0.5% acuosa de clorbutanol	3.7	Aparición de acetona y peróxido de hidróge- no, precipitado amari- llo, baja el pH	44
Propilenglicol	1000	Degradación en 15% por la radiólisis	45
Bases de Parafi- nas	25	Producción de peque- ñas cantidades de gases	46
Polietilenglicoles 400, 1500, 4000	25	Producción de peque- ñas cantidades de per- óxidos	46
Gelatina	10	Descontaminación sin cambios	47
Papaína y Quimo- tripsina	25	Sin cambios en acti- vidad enzimática	48
Almidón	25	No afectó dureza ni desintegración en tabletas, trazas de ácido fórmico	49
Lactosa	25	No afectó dureza ni desintegración en tabletas	50

TABLA (V). Continuación

NOMBRE	DOSIS (Kgy)	EFFECTOS	REFERENCIA
Poliétileno	25	Sin cambios, estable	51
Poliestireno	25	Sin cambios, estable	51
PVC (cloruro de polivinilo)	25	Es mínima su descomposición pero como se produce HCl se debe ser más cuidadoso en su revisión.	51
Nylon	25	Sin cambios, estable	52
Celofan	25	Sin cambios, estable	52
Mezclas para en celofanado	25	Sin cambios, estable	52

TABLA (VI). Lista de medicamentos irradiados para su esterilización y que no presentaron efectos adversos después del tratamiento.

NOMBRE Y PRESENTACION	DOSIS (KGy)	REFERENCIA
Salicilato de Fisostigmina en base oleosa	25	32
Propionato de Testosterona en aceite	15	53
Suspensión oleosa oftálmica de tetraciclina	25	54
Unguento de Tetraciclina	25	55
Unguento de Sulfato de Atropina al 0.5% en base de parafina	25	54
Auremicina en base de parafina	25	54
Cloranfenicol al 1% en base de parafina	25	54
Cloranfenicol + Acetato de Hidrocortisona en base de parafina	25	43
Sulfato de Gentamicina	25	30
Sulfacetamida Sódica	25	54
Tetraciclina al 1%	16	13
Oxido de Mercurio	25	32

bido a la radiación (56). Algunos aceites esenciales han presentado cambios en sus propiedades aromáticas (5), pero la mayoría de los casos requieren dosis menores de 25 KGy y se puede esperar que los cambios sean menores.

Sin embargo, la complejidad de las diferentes formulaciones requieren estudios individuales, para conocer el efecto de la radiación, por ejemplo, en un estudio de irradiación de productos cosméticos como cremas y shampoos, se presentaron efectos en el color perfume y viscosidad, sin alterar el pH y sin disminuir la actividad de los principios activos (57).

Los productos del hogar, como la mayoría de ellos están hechos a partir de derivados de celulosa, se pueden esterilizar con dosis de 10 a 25 KGy (58).

EFECTO DE LA RADIACION GAMMA SOBRE LOS MICROORGANISMOS

Criterio

Como en otros métodos, la pérdida de habilidad de los microorganismos para proliferar, cuando son sembrados en un medio nutritivo, es utilizado como criterio para conocer el daño producido por la acción de la radiación ionizante. Se considera que los microorganismos que han perdido esa habilidad, han sido inactivados o exterminados por la acción letal de la radiación, aquellos que proliferan se consideran que sobrevivieron (59). El diseño común de los experimentos se basa en la división aleatoria de una población en diversos grupos, cada uno de los cuales es expuesto a dosis graduales de radiación, se cuenta el número de sobrevivientes y se grafica en función de la dosis para obtener la curva de dosis-respuesta, como se ve en la Figura (1), en la cual se observa que en todos los casos la fracción de sobrevivientes disminuye al incrementarse la dosis.

Diferencia en la Resistencia

La diferencia en la resistencia entre las especies es evidente como se puede observar en la Figura (2), donde 6 especies son inactivadas en un intervalo de dosis de 1 a 16 Kgy. En general se acepta que los virus son más resistentes que las bacterias esporuladas, en base a que aumenta la resistencia al disminuir el tamaño de partícula, y en el turno siguiente las esporas deben ser más resistentes que los organismos vegetativos, levaduras y hongos. Sin embargo, una excepción es el micrococcus radiodurans, que afortunadamente no es patógeno y un contaminante poco probable de productos médi-

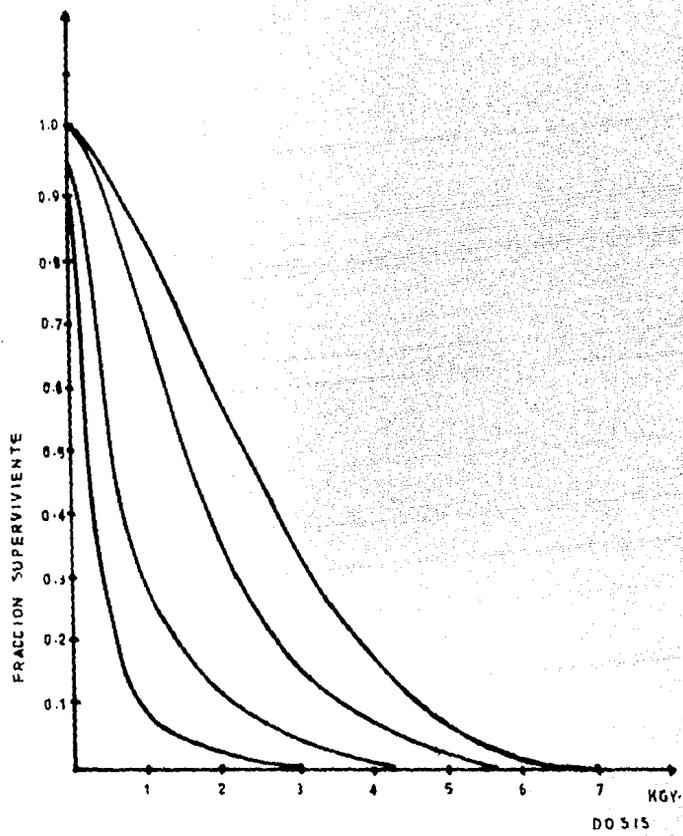


FIG. - 1 CURVAS HIPOTETICAS DOSIS-SOBREVIVIENTES

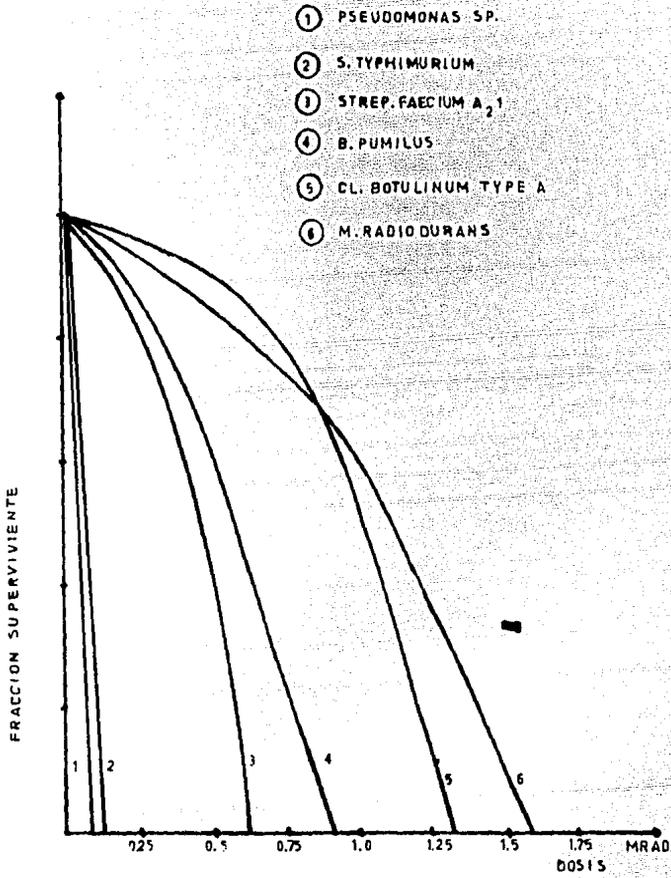


FIG. 2 DIFERENCIA EN LA RESISTENCIA A LA RADIACION ENTRE BACTERIAS, CUANTADA POR UNA CURVA DE SOBREVIVIENTES vs DOSES.

cos esterilizables por radiación. Otra excepción de alta resistencia es reportada por Bridges y cols. en 1956 entre las levaduras (60).

Erdman y cols. (61) comparando las especies Streptococcus faecalis con otras especies concluyeron que éste fue más resistente que el estafilococcus, salmonellas, coliformes y micrococcus tuberculosis. Esto es importante de notarse ya que la baja resistencia de los coliformes a la radiación, nos indica que no debe usarse como una medida de la efectividad del tratamiento como se utiliza en otros métodos de esterilización.

Algunos de los investigadores que contribuyeron a la visualización de la diferencia a la resistencia entre las especies fueron Pepper y cols. entre las bacterias esporuladas (62), Koh y cols. entre los organismos vegetativos (63), Bridges y cols. entre las levaduras y hongos (60).

No solo hay una diferencia entre la resistencia entre las especies, sino que también se da entre distintas cepas de una misma especie, Horne y cols. (64) examinaron 8 cepas distintas de B. anthracis y notaron diferencias significativas en la resistencia.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA RESISTENCIA

Oxígeno

El papel del oxígeno en el aumento del daño producido por la radiación está bien establecido en radiobiología, con bacterias vegetativas las dosis letales pueden ser disminuidas por un factor de 2 a 3 como lo obtuvo Ley (65). Con las bacterias esporuladas el factor de disminución fue de 2 encontrado por Burt y Ley (66) pa

ra B. pumilus E601 suspendido en buffer, el cual es el mismo valor obtenido por Webb y Powers (67) para esporas en suspensión acuosa, y similar al efecto total del oxígeno de 2.6 observado por Powers y cols. (68) para esporas en aire seco.

Papel del Agua

Tallentire (69) observó grandes diferencias en la resistencia a la radiación en experimentos con una preparación de esporas liofilizadas de Bacillus megaterium en polvos de silicato de aluminio, los cuales se escogieron como sustrato por ser inertes a la radiación y además se podían someter a la liofilización que fue el procedimiento utilizado para obtener esporas con un bajo contenido de agua; las esporas secas se sujetaron a 3 diferentes tratamientos gaseosos antes y después de la irradiación, lo cual resultó en 3 niveles distintos de resistencia a la radiación, la mayor resistencia ocurrió con las esporas irradiadas en ausencia de oxígeno y tratadas con H_2S inmediatamente después de la irradiación. Esta resistencia tuvo un valor de 5 veces mayor que las esporas irradiadas en anoxia pero expuestas al oxígeno después de la irradiación; y 15 veces mayor que para las esporas irradiadas en oxígeno y mantenidas sin oxígeno después de la irradiación. Se requirió hasta 24 hr de almacenamiento a la temperatura ambiente para la post-irradiación, y prolongar al máximo el efecto del oxígeno. Los resultados nos indican que hay al menos tres tipos de daño letal inducidos por la radiación gamma, como concluyeron Powers y cols. (70) en otros experimentos anteriores para irradiación con rayos X. Primero, el daño causado es independiente de

la presencia de O_2 ; segundo, el O_2 puede estar involucrado en el daño hasta después de la exposición del aire de las esporas irradiadas anóxicamente; tercero, el O_2 juega un papel importante en el daño - causado cuando está presente durante y después de la irradiación.

El contenido de agua en tales esporas tiene influencia en esos tipos de daños. Para el tercer tipo de daño con el O_2 jugando un papel completo, hay un incremento de 7 veces en la resistencia para un cambio a partir de condiciones secas en extremo a uno completamente hidratado. En la práctica de la esterilización por radiación de productos médicos se puede esperar que los microorganismos no estén en las condiciones secas en las cuales mostraron una alta sensibilidad a la radiación. El estado seco en aire tal vez si sea esperado, pero aún así, el papel del oxígeno jugado en el daño durante y después de la irradiación debe ser suficiente.

La resistencia se incrementa cuando éste limitado O_2 es removido por tratamiento con H_2S y finalmente con una alta dosis le tal coincide con la completa ausencia de daño inducido por O_2 . Un perfil de resistencia tal como éste podría variar cuantitativamente con diferentes especies de acuerdo a su resistencia intrínseca, pero la influencia del O_2 y H_2S podría permanecer cualitativamente siendo la misma.

Protección

Los agentes protectores son sustancias que reducen por si mismas el efecto letal de la radiación, como el H_2S que ya se mencionó antes. Los alcoholes alifáticos han sido reportados por Hollander

y Stapleton (71) como protectores efectivos.

Dewey (72) estudió la protección del glicerol usando Serratia marcences y encontró una gran protección en condiciones anóxicas y aerada. Bridges (73) reportó protección causada por el dimetilsulfóxido y la tiourea.

Algunos compuestos químicos aparentan ejercer una protección al causar una disminución de oxígeno durante la irradiación, esto se puede deber a una simple reacción química inducida por la radiación o por una estimulación de los procesos metabólicos de los organismos consumiendo oxígeno, aunque también es posible que ciertas condiciones físicas impongan como resultado una carencia de O_2 . Otra posibilidad es que compuestos biológicos complejos puedan causar protección y que forman parte de las condiciones naturales de los contaminantes, por lo que algunos investigadores enfocaron sus experimentos a tratar de reproducir las condiciones naturales de los microorganismos. Así, Burt y Ley (66) secaron esporas de B. pumilus en las superficies de materiales que son usados en la fabricación de material y equipo médico quirúrgico.

Oliver y Tomlinson (74) empaparon hilo de algodón con esporas suspendidas en suero de caballo, secados después se introdujeron en agujas, las cuales a su vez se introdujeron en recipientes de plástico para su irradiación. Pruebas similares se realizaron con suturas quirúrgicas en Hungría por Bartha y cols. (75).

Otros investigadores como Christensen y cols. (76) hacen énfasis en las condiciones ambientales que pueden influir en la resis

tencia a la radiación. Sin embargo, ya sea que la alta resistencia a la radiación sea intrínseca al organismo o reciba protección por las sustancias del ambiente, la relevancia de tal resistencia debe ser considerada en la elección de la dosis de esterilización que ya fue recomendada por Ley y Tallentire desde 1965 (77).

Sensibilización

Así como hay productos que pueden proteger a los microorganismos contra la radiación, es lógico pensar que algunos agentes químicos pueden sensibilizarlos, lo cual permitirá la utilización de dosis menores de radiación para el tratamiento de algunas preparaciones farmacéuticas, aparatos quirúrgicos y ropa. Así, Krabbenhoft y cols. encontraron que los nitritos y nitratos utilizados en las carnes curadas sensibilizaban a las esporas de Cl. botulinum a la radiación (78).

Otro hallazgo de interés es el obtenido por Shehata (79) al notar un incremento a la sensibilización causada por la Vitamina K5 en la E. coli, M. radiodurans, Ps. fragi y Torulopsis rosae. Con las bacterias la acción fue demostrada en condiciones anóxicas, pero con las levaduras solo en presencia de oxígeno. Puede ser que la Vitamina K5 reacciona con grupos sulfhidrilo, lo cual parece ser la explicación de la acción de la N-etilmaleimida reportada por Bridges en la sensibilización de bacterias vegetativas durante la irradiación (80). El mismo Bridges (81) reporta después la efectividad del ácido iodoacético y el acetato mercúrico, los cuales reaccionan con el grupo sulfhidrilo.

Temperatura

Aunque es claro que muchos compuestos que se esterilizan por radiación son termolábiles, y por ende el uso de altas temperaturas no es práctico, es interesante notar que se encontró una acción sinérgica del calor y la radiación al esterilizar piernas de jamón contaminadas con esporas de Cl. esporogenes y con S. typhimurium (82). Su valor práctico se comprobó por la esterilización hecha por Hansen de jamones a una temperatura de 65-70 °C y 0.5 Mrad (83).

Farkas (84) utilizó calor antes de la irradiación para causar la germinación de esporas de B. cereus, lo cual causó una menor resistencia a la radiación, sugiriendo posibles aplicaciones en el tratamiento de alimentos.

Por otro lado, una disminución de la temperatura aumentó su resistencia a la radiación en algunos organismos vegetativos como el S. typhimurium (65). Este efecto protector lo verificó Matsuyama en otras especies vegetativas (85). Sin embargo, los datos presentados por Grecz (86) indican un incremento en la sensibilidad para esporas de Cl. botulinum irradiadas en buffer a -20 °C comparadas con las tratadas a temperatura ambiente. Tal vez el efecto del oxígeno pudo estar involucrado aquí.

Las bajas temperaturas de irradiación pueden ser aprovechadas en el campo médico; por ejemplo, en el caso de alimentos preparados para pacientes que deben ser alimentados en estados pre o post-operatorios y deben ser mantenidos libres de gérmenes o infecciones.

Ciertos tejidos biológicos y productos farmacéuticos pue-

den requerir bajas temperaturas que ayuden a mantener su estabilidad, pero deben realizarse pruebas que verifiquen la seguridad de los productos, ya que no hay suficientes estudios sobre los cambios que pueden producirse por la radiación a bajas temperaturas.

Influencia de Factores Relacionados con el Medio de Cultivo

Se ha visto que la resistencia a la radiación en las bacterias es susceptible a los cambios ambientales, por lo que si se producen cambios en los estados fisiológicos y bioquímicos de las poblaciones bacterianas es posible esperar alteraciones en su comportamiento. Así por ejemplo, la introducción de ciertas sustancias en un medio nutritivo antes de la irradiación puede lograr una "protección" como la alfa-alanina en la E. coli, la cual encontraron Stapleton y Hollander (71), y estimulaba la disminución del oxígeno.

Finalmente, la capacidad de las células de recuperarse y crecer después de la irradiación, se refleja en la resistencia, lo cual se toma como la medición del efecto letal, esto involucraría el uso de "testigos de esterilidad", técnica que todavía se utiliza en algunas plantas de radiación para verificar la esterilización.

La elección del medio de cultivo puede influir en la recuperación de los organismos después de la irradiación, así la E. coli obtuvo mayores cuentas en un medio al que se le adicionaron extractos orgánicos que en agar basal (87).

En una investigación realizada por Freeman y Bridges, se utilizaron 5 medios de cultivo y 6 diferentes microorganismos, solo

la E. coli tuvo curvas de sobrevivencia mayores en el agar sangre (88).

Influencia de los Factores Relacionados con la Radiación

Rapidez de Dosis

La diferencia en la rapidez de dosis entre las fuentes de Co^{60} es pequeña y no tiene significancia con respecto a la inactivación bacteriana, pero la diferencia con las máquinas aceleradoras de electrones si puede ser significativa.

Experimentos hechos por Phillips en un acelerador lineal de electrones cambiando la rapidez de dosis, produjo los mismos resultados de inactivación en Ps. fluorescens (89)

Dosis Fraccionada

Ninguna influencia del fraccionamiento de la dosis en la inactivación podría ser relevante para una planta de radiación, el fraccionamiento puede ocurrir por mantenimiento de la planta o por la misma construcción de la cámara de irradiación. Se han encontrado aumentos y disminuciones en la resistencia a la radiación al irradiar en dosis fraccionadas dependiendo de las condiciones del medio de cultivo, temperatura de incubación y/o almacenamiento entre las irradiaciones, además las condiciones como la presencia o la ausencia de oxígeno y el agua, el período de tiempo transcurrido entre las irradiaciones, por lo que se recomienda utilizar dosis únicas para garantizar uniformidad en los resultados, además de mantener las condiciones ambientales lo más homogéneas posibles.

Mecanismos de Inactivación

Las radiaciones ionizantes imparten su energía a las moléculas de tal manera que depende del número atómico y no de la configuración molecular como ocurre con la radiación ultravioleta, por lo que los cambios químicos debidos a la ionización de una manera más o menos al azar en el material biológico. Sin embargo, en una célula viva es de esperarse que ciertos sitios o sistemas sean más fácilmente dañados que otros. En las células secas la ionización ocurre al azar en las moléculas que las componen, esto produce directamente -- cambios como resultado de estas ionizaciones. En la mayoría de las células se producen estos cambios en forma directa y los indirectos debidos a la ionización del agua. Las moléculas del agua se rompen para formar radicales libres que son extremadamente reactivos aunque de vida corta.

Muchos investigadores han contribuido al conocimiento de este mecanismo, sin embargo, aún existe la duda de cual es el sitio primario del daño letal. Con la irradiación la muerte de las células no es inmediata y muchas funciones biológicas continúan después del tratamiento, como la respiración endógena y motilidad y las células pueden inclusive alargarse. Se ha reconocido que las enzimas presentan una alta resistencia a la radiación. Por ejemplo, la succinoxidasa del tejido hepático requirió 200 KGy para una completa inactivación (90) y las enzimas proteolíticas de la carne requirieron entre 200 y 700 KGy (91). Se vio que la carne fresca almacenada se deterioró debido a la autólisis aún después de la esterilización por radia

ción con 4-5 Mrad. En las bacterias se ha considerado que el efecto sobre el sistema respiratorio, con la E. coli la respiración fue inhibida solo después de transcurridas varias horas post-irradiación, se pensó que un mecanismo de reemplazo enzimático estaba siendo incluido más que una inactivación directa de la enzima (92). La misma inactivación con la respiración enzimática fue observada con Bacillus subtilis después de ser irradiado a 1.4 KGy (93).

Efectos en el DNA

Existen varias evidencias en relación a como las radiaciones de todo tipo afectan al DNA de las bacterias y como éstas pueden presentar una mayor o menor sensibilidad en función de las posibles transformaciones en las bases pirimídicas de las cadenas del DNA. Entre otros estudios se han hecho varios correlacionando la composición de las bases nitrogenadas, en uno se analizaron 8 especies de bacterias, y su resistencia a la radiación sugirió una relación inversa entre la resistencia y el contenido de guanina-citosina (GC), se vio que conforme disminuía el contenido de GC aumentaba la resistencia a la radiación. Sin embargo, esto puede ser válido para la luz ultravioleta, ya que M. radiodurans que es la bacteria más resistente a la radiación tiene un contenido de GC de 67%, en contraste, las pseudomonas teniendo similar composición son muy sensibles a la radiación, por lo que se puede concluir que la composición del DNA no es determinante para la resistencia a la radiación en estas bacterias. La resistencia parece que se debe a la existencia de un mecanismo de reparación del DNA dañado que surge después de la irradiación, por remo-

sión enzimática de bases dañadas y dímeros de timina.

Sitios de Actividad en Acidos No Nucléicos

Alper (94) postula que el DNA es uno de los dos sitios importantes de lesión primaria y que el sitio de actividad no nucleico (daño tipo cero) es el sitio en el cual ocurre la radiosensibilización por efecto del oxígeno, en las proteínas, membranas y RNA.

Mecanismos de Resistencia que Involucran a las Esporas

Tallentire (95) propone cuatro hipótesis en relación a los mecanismos responsables de la alta resistencia a la radiación de las esporas:

1. La existencia de un bajo nivel de hidratación del núcleo de la espora, que da como resultado un bajo campo de radiación, aunque el agua por si misma puede jugar un papel predominante en la determinación de la resistencia de las células a la radiación.
2. La presencia de sustancias innatas que la protegen del daño radiactivo.
3. La existencia de conformaciones únicas en componentes importantes de la espora que son resistentes al daño por radiación.
4. La existencia de procesos de regeneración específicos de la espora para daños inducidos por la radiación.

Consideraciones y Recomendaciones (96)

En consideración de los márgenes de seguridad requeridos por una dosis esterilizante en términos del número de organismos viables que pueden sobrevivir al tratamiento y en el cual la probabili-

dad de que algún producto no quede estéril, deben tomarse en consideración los factores siguientes:

1. Conocer el número de organismos contaminantes antes de la esterilización, si el número inicial es pequeño, el margen de seguridad alcanzado será mayor.
2. La resistencia de los organismos contaminantes en las condiciones naturales que le brindan los productos a irradiar.
3. El uso final que tendrán los productos, así como las condiciones de almacenamiento, ya que si las condiciones son favorables para los microorganismos sobrevivientes estos se reproducirían, por lo que se requiere en ese caso elevar el margen de seguridad, dando una mayor dosis o modificando las condiciones para que sean adversas al organismo.

3. MATERIALES Y METODOS

1. Equipo de Irradiación

Gammacell 220

Dosímetros de Acrílico Rojo

Lector de Dosímetros de la AECL

2. Equipo de Laboratorio

Estufa de Incubación

Autoclave

Viscosímetro Brookfield Mod. RVT

Potenciómetro Corning

Microscopio

Vernier

3. Material de Vidrio de Laboratorio

Cajas petri

Probetas

Vasos de precipitado

Matraces

Vidrios de reloj

4. Medios de Cultivo

Agar Nutritivo

Agar Bacteriológico

Caldo de Soya Trypticasa

5. Microorganismo

Serratia marcescens

6. Suspensiones de Hidróxidos

Suspensión de $\text{Al}(\text{OH})_3$ y $\text{Mg}(\text{OH})_2$, lotes 1 y 3

Emulsión de $\text{Mg}(\text{OH})_2$, lotes 2 y 4

Generalidades Sobre el Gammacell 220

El Gammacell 220 es un irradiador de Co^{60} , fabricado por la Atomic Energy of Canada Limited; su diseño específico para irradiar muestras pequeñas en lugares cerrados, indica que su uso principal es el de la investigación.

La unidad consiste en una fuente anular con capacidad máxima de 48 lápices con Co^{60} de 8.31 pulgadas de largo, cada lápiz contiene 7 cápsulas de Co^{60} ; esta fuente permanece guardada en una cubierta de plomo, para la protección del usuario, consta además de una caja cilíndrica o cámara para la irradiación de muestras, de un mecanismo elevador que permite bajar la cámara hasta el centro de la fuente, de un reloj regresivo en el cual se ajustan los tiempos de exposición que van desde 0.1 hasta 999.9 unidades, las cuales pueden ser segundos, minutos u horas, que se determinan por medio del selector de unidades de tiempo, estos mecanismos están en la parte llamada Consola de Control donde se encuentra también el interruptor para el control del elevador de la cámara y el interruptor de seguridad que solo se abre con llave.

La operación del Gammacell 220 es sencilla y consta de los siguientes pasos:

1. Introducción de la llave para abrir el interruptor de seguridad.
2. Presionar el interruptor hacia la posición de elevación de la cámara.
3. Abrir el seguro de la tapa de la cámara

4. Retirar la tapa de la cámara
5. Colocar la muestra en la posición seleccionada
6. Colocar la tapa de la cámara
7. Cerrar el seguro de la tapa de la cámara
8. Programar el tiempo de exposición en el reloj regresivo
9. Elegir la unidad de tiempo en el selector
10. Oprimir el botón interruptor hacia la posición de descenso de la cámara

11. Una vez que transcurre el tiempo programado de exposición, el mecanismo de elevación funciona automáticamente, por lo que se pueden retirar las muestras en el momento que se desee repitiendo los pasos 3 y 4.

12. Si se utiliza el Gammacell 220 sin el reloj regresivo, control manual del tiempo de exposición, entonces debe contarse con un cronómetro, entonces si se puede sacar la llave del interruptor de seguridad para evitar interrupciones en el proceso.

Al Gammacell 220 se le pueden agregar accesorios si se requiere controlar: Temperatura, Agitación mecánica o magnética de líquidos, circulación de gases, atenuadores de plomo para reducir la rapidez de dosis en una misma muestra, y soportes para asegurar la posición de tubos. Su fuente eléctrica es de 220 volts, trifásica, 50/60 Hz, 0.75 KVa, motor de 1/2 HP.

Sus dimensiones son: ancho= 101.6 cm, largo = 152.4 cm, altura con el pistón o émbolo arriba = 212.4 cm, altura con el pistón abajo = 157.8 cm, el peso total es de 3765 kg y ejerce una presión

de 2430 kg/m². Las dimensiones de su cámara de irradiación son: diámetro = 15.2 cm, altura = 20.6 cm, volumen = 3610 cm³, (Figura 3).

Dosímetro de Acrílico Rojo

Es un material sensible a la radiación que produce una respuesta-senal adecuada para su medición o análisis.

El dosímetro de acrílico rojo está hecho con metilmetacrilato y son cilindros de 9.5 mm de diámetro por 9.5 mm de altura, son producidos por la Atomic Energy of Canada Limited (AECL).

Lector de Dosímetros de Acrílico Rojo Mod. BC-2 de la AECL

Para conocer la dosis dada en un proceso se siguen los siguientes pasos: se coloca primer el dosímetro nuevo junto con el material que va a ser irradiado, previa identificación, después de la irradiación se retira el dosímetro para leerlo en el BC-2, el cual se conecta unos 5 minutos antes para que se caliente, y se calibra con un estándar de la misma compañía a una lectura de 735, se aprieta el botón de encendido y se observa en la escala de microamperes que no haya variación, la aguja debe marcar cero, ya calibrado se saca el estándar y se introduce el dosímetro irradiado, se presiona el botón de encendido y con la perilla que controla las cifras de lectura se hace llegar a la aguja al cero y se lee la cifra, se repite la operación para estar seguros de la lectura obtenida, la cual se interpola en la gráfica, que es una curva de calibración para los dosímetros hecha por la AECL, de la curva se obtiene una dosis en Megarads, que se puede transformar a otras unidades (véase la Figura 4).

En la práctica los dosímetros que fueron irradiados a do-

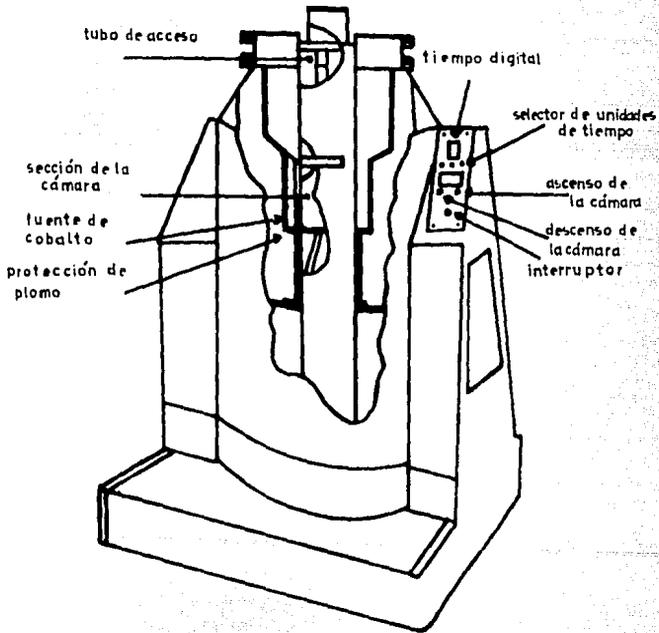


FIG. 1 GAMMACELL 220 CON SECCION DE LA CAMARA EN POSICION DE IRRADIACION.

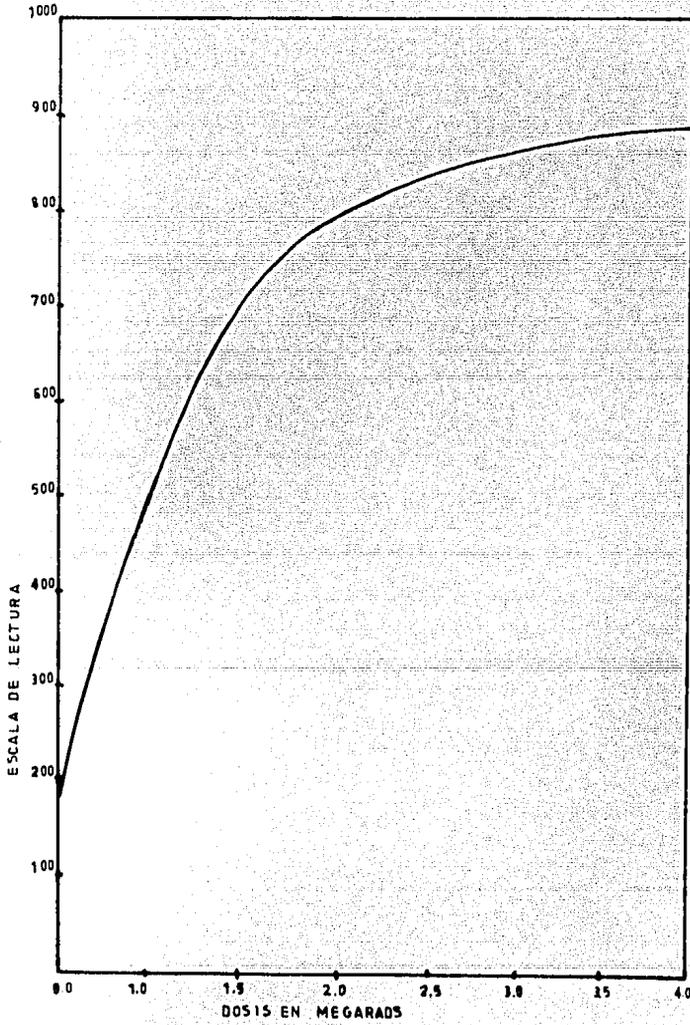


FIG.-4 CURVA DE CALIBRACION PARA DOSIMETROS DE ACRILICO ROJO.

sis bajas se llegan a reutilizar, suponiendo que la siguiente dosis aplicada se acumulará a la primera, por lo que se lee antes y después de la segunda irradiación, pero debido a que en la investigación del M.C. Héctor Carrasco A. se observó que el comportamiento de los dosímetros no era lineal y que daban lecturas más altas o más bajas a las esperadas los datos que se reportan corresponden a dosímetros nuevos (97).

Estufa de Incubación

Kinet, Aparatos Eléctricos de Laboratorio, Hecha en México, Patente 53874.

Temperatura = $37^{\circ}\text{C} \pm 0.1^{\circ}\text{C}$

Tiempo de Incubación = 72 hr.

Autoclave

Pressure Sterilizer, All-American Portable, Wisconsin Aluminum Foundry Co. Inc., Manitowoc, Wis., USA.

Presión = 15 psi

Tiempo 30 minutos

Viscosímetro

Brookfield Modelo RVT.

Para la suspensión de hidróxidos de Aluminio y Magnesio, lotes 1 y 3 se utilizó la aguja # 2, a 20 rpm con un factor = 20.

Para la emulsión de hidróxido de Magnesio, lotes 2 y 4 se utilizó la aguja # 3, a 50 rpm con un factor = 20.

Potenciómetro

Corning pHmeter Model 7. Se estandarizó con solución bu-

ffer pH = 5.8 \pm 0.25.

Microscopio

Ross Bach, México, Kyowa, 82797

Hemacytometer Bright-Line

Vernier

Calibrador Scala, fabricado por Marno Max. S.A., México.

Serratia marcencens

Son bacilos pequeños, peritricos, gram (-), producen pigmentos rojos característicos, son comunes las especies con pigmentación blanca a rojo rosado, sin colores brillantes, licuan rápidamente la gelatina, cuaja y digiere la leche, las especies típicas producen CO₂ y con frecuencia H₂ de la glucosa y otros azúcares, también producen ácidos fórmico, acético, succínico y láctico, acetilmetilcarbinol y 2-3 butilenglicol, licuan el suero sanguíneo coagulado, reducen los nitratos, aerobios, saprófitos sobre materiales vegetales y animales en descomposición, especie tipo: *Serratia marcencens*.

Evaluaciones

Gram (-)

Catalasa (+)

Motilidad (+)

Oxidasa (-)

Medio de Cultivo

Caldo de Soya Tripticasa

Agar Nutritivo

Agar Bacteriológico

Suspensión y Emulsión de Hidróxidos

A) Pepsamar, lotes 1 y 3: $\text{Al}(\text{OH})_3 + \text{Mg}(\text{OH})_2$ (Suspensión)

B) Milpar, lotes 2 y 4 : $\text{Mg}(\text{OH})_2$ (Emulsión)

METODOS

Calibración del Irradiador con cajas petri

Como puede verse en la Figura (5), que representa las curvas de isodosis para el Gammacell 220, el punto central de la cámara se toma como el 100% de dosis absorbida, y siguiendo la línea horizontal acercándose a las paredes se ve que se incrementa la dosis, esto es explicable debido a que nos acercamos a la fuente de radiación. Por otra parte, siguiendo la línea vertical se nota que conforme nos alejamos del centro de la cámara, la dosis de radiación disminuye, y ésto se debe a las características de la emisión de la fuente radiactiva hacia el interior de la cámara.

Estas curvas de isodosis fueron realizadas por el fabricante, como una guía para los usuarios, y así éstos pudieran tener una idea clara de la dosis de radiación que un producto recibe dentro de la cámara según la posición que ocupe.

Es importante enfatizar que estas curvas de isodosis fueron realizadas teniendo como único sistema el aire, por lo que para el cumplimiento de nuestros objetivos era necesario conocer la cantidad de radiación absorbida por los materiales de nuestro estudio, de ahí surgió la necesidad de calibrar la cámara con cajas petri.

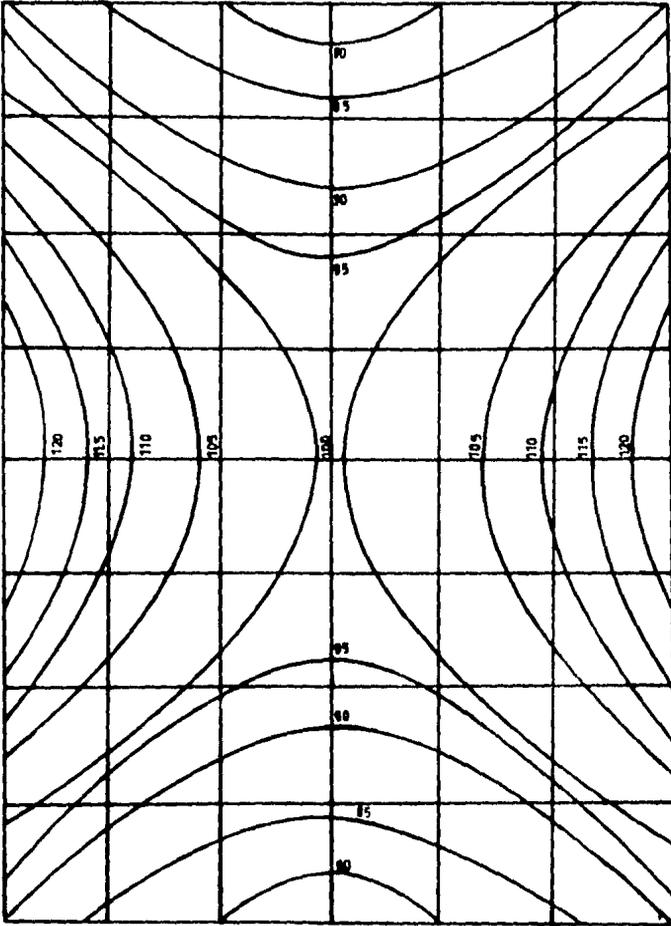


FIG. - 3 CURVAS DE ISODOSIS PARA GAMMACELL 220

En la Figura 6 está representada la posición en que fueron colocados los dosímetros dentro de las cajas petri.

En la Figura (7) se observa la colocación de una batería de 3 cajas petri con medio de cultivo y dosímetros sobre una base de poliuretano, con el fin de que la calibración se haga en una línea muy cercana al eje horizontal central de la curva de isodosis.

En la misma Figura (7) se representa la colocación de dosímetros laterales y centrales externos con la finalidad de poder relacionar posteriormente una medición de dosis absorbida externa con la interna de las cajas petri.

El tiempo de irradiación para la calibración de las cajas petri fue de 5 hrs.

Una vez conocidos los datos de las dosis de radiación absorbida dentro y fuera de las cajas petri en las diferentes posiciones, procedimos a irradiar cajas petri con medio de cultivo inoculado con un microorganismo saprófito, no patógeno, con el objeto de conocer la cantidad de radiación necesaria para eliminar una determinada población. La concentración del microorganismo fue constante en las 8 diferentes dosis que se aplicaron: 1, 3, 5, 7, 10, 15, 20, y 25 KGy.

Para calcular los tiempos de exposición para las cajas petri se tomó como base el valor 66.24 rad/s, cifra obtenida en evaluaciones anteriores sobre el flujo de energía del irradiador, con este dato se hizo la Figura (8). También con ese dato se calcularon los tiempos de irradiaciones para los lotes 1 y 2.

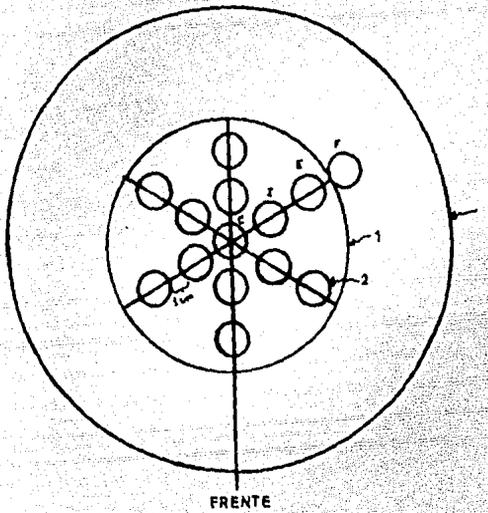


FIG. 6 POSICION DE LOS DOSIMETROS DENTRO DE LA CAJA PETRI.

- 1. PARED DE LA CAJA PETRI.
- 2. DOSIMETRO.
- 3. PARED DEL IRRADIADOR GAMMACELL 220.
- C. DOSIMETRO CENTRAL.
- I. DOSIMETRO INTERMEDIO.
- E. DOSIMETRO EXTREMO.
- F. DOSIMETRO EXTERNO.

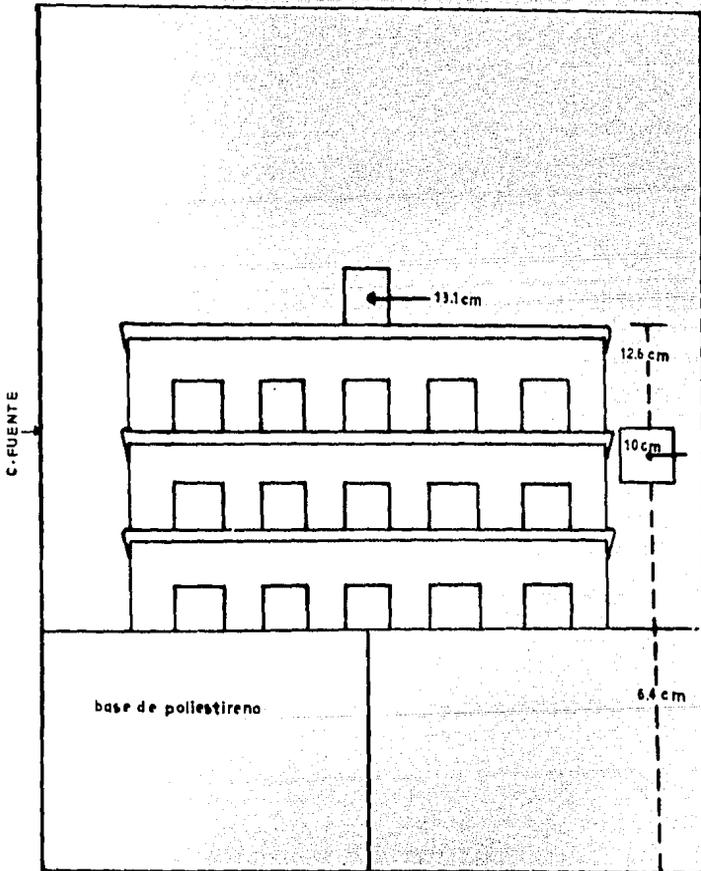


FIG. 7 VISTA LATERAL DE GAMMACELL 220
CON LA CARGA DE CAJAS PETRI.

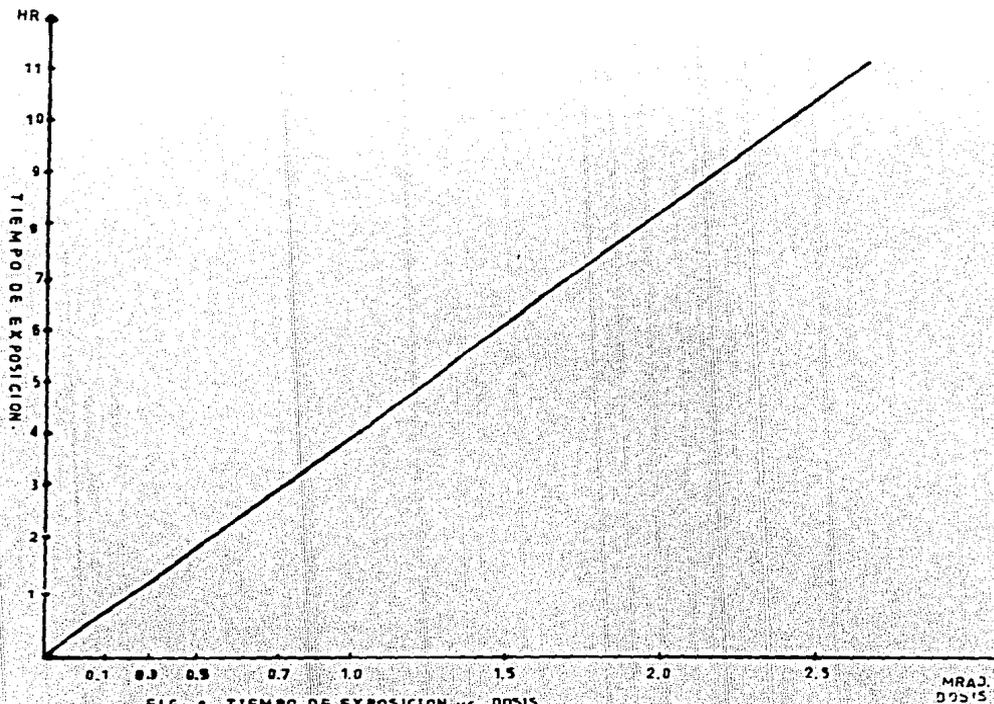


FIG. 8 TIEMPO DE EXPOSICION vs DOSIS.

Después de la irradiación las cajas se incubaron a 25 y 37 °C por un período de 72 hrs, como éstas no podían evaluarse inmediatamente se guardaron en refrigeración por 24 hrs a temperatura de 3-5 °C. Cada conteo de colonias sobrevivientes se hizo por triplicado y bajo las mismas condiciones. Para las dosis de 1 a 7 KGy no se obtuvieron datos confiables, debido a que cuando se prepararon las cajas inoculadas no se contó inmediatamente con el irradiador. Los datos obtenidos se consideraron inexactos por lo que se repitieron, aunque solo los puntos 5, 7 y 10KGy, debido a la variación en la dosis dada por el Gammacell 220.

Es importante señalar que debido a la insuficiencia de dosímetros se tuvo que hacer una utilización racional de los mismos, y se colocaron estratégicamente con el fin de obtener la mejor información con el menor número posible de dosímetros utilizados.

Calibración de la Cámara con Frascos de Suspensión

Debido a que los frascos son muy diferentes a las cajas, era necesario hacer una nueva calibración de la cámara, ahora con los frascos de suspensión, por lo que se procedió a colocar dosímetros en forma estratégica, así en la Figura (9) se observa una vista superior (de arriba hacia abajo) de cómo se colocaron los frascos y la ubicación de los dosímetros.

En la Figura (10) se observa una vista lateral de los frascos dentro de la cámara de irradiación, así como la ubicación de los dosímetros dentro y fuera del frasco.

Esta calibración se hizo con el objeto de saber cual era

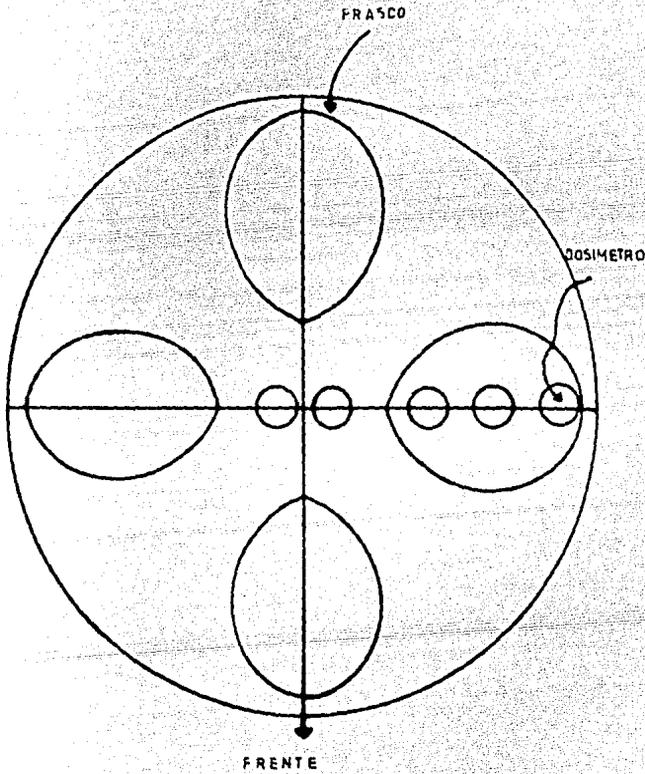
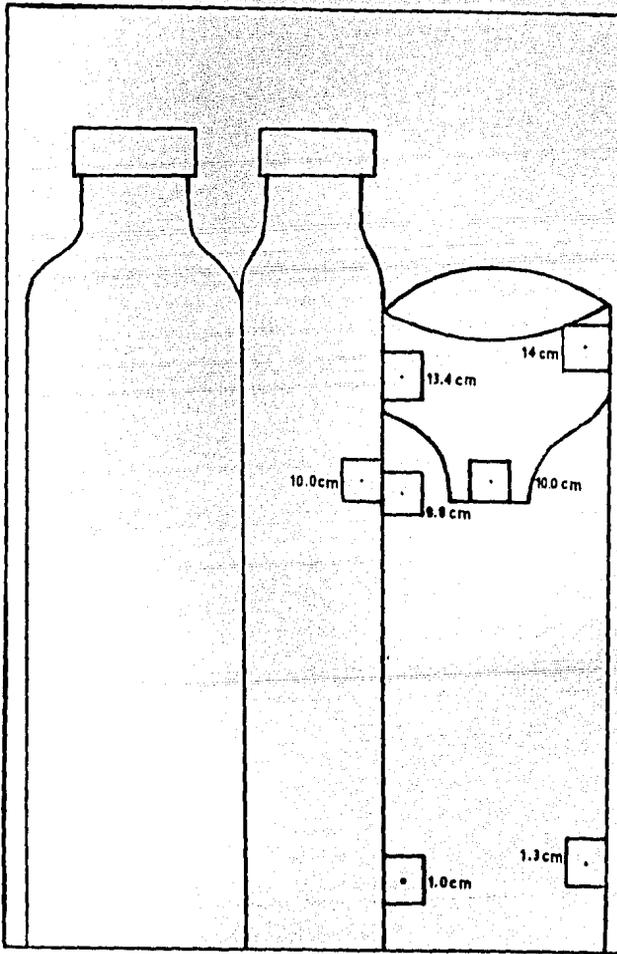


FIG. -9 VISTA SUPERIOR DE LA COLOCACION DE FRASCOS Y DOSIMETROS.



FRENTE

FIG.-10 VISTA LATERAL DE CAMARA CON FRASCOS.

la cantidad de radiación recibida por la suspensión dentro del frasco, en diferentes posiciones.

Es necesario enfatizar que la verificación de la dosis se hizo colocando dosímetros dentro de un solo frasco, ya que dada la forma cilíndrica de la cámara, nos permite conocer la dosis recibida en los demás frascos, que se supone debe ser la misma a la del frasco con dosímetros porque su posición es simétrica.

En la Figura (10) se puede apreciar también las distancias a las cuales se colocaron los dosímetros dentro y fuera de los frascos, como puede notarse se colocó un dosímetro en la parte central interna del frasco para lo cual se cortó un frasco a 15 cm de altura y se invirtió la parte superior seccionada, colocándose un dosímetro en la tapa. La posición de los dosímetros se clasificaron como A, B, C, D y E que corresponden a exterior izquierdo, interior izquierdo, central, interior derecho, y exterior derecho respectivamente, como puede verse en la Figura (11), la colocación de dosímetros fuera de los frascos fue con el objeto de posteriormente poder saber la dosis que recibirían los frascos en su interior al hacer una relación entre dosis interna y externa. En base a los resultados obtenidos se procedió a la irradiación de los lotes 1 y 2.

El tiempo total empleado en la irradiación de las muestras fue de 12 días, y durante ese período de tiempo no se realizó ningún tipo de evaluación, debido fundamentalmente a la forma de trabajo, ya que la irradiación de las muestras se realizaba en el Centro Nuclear en Salazar, Estado de México y se tenían que trasladar poste-

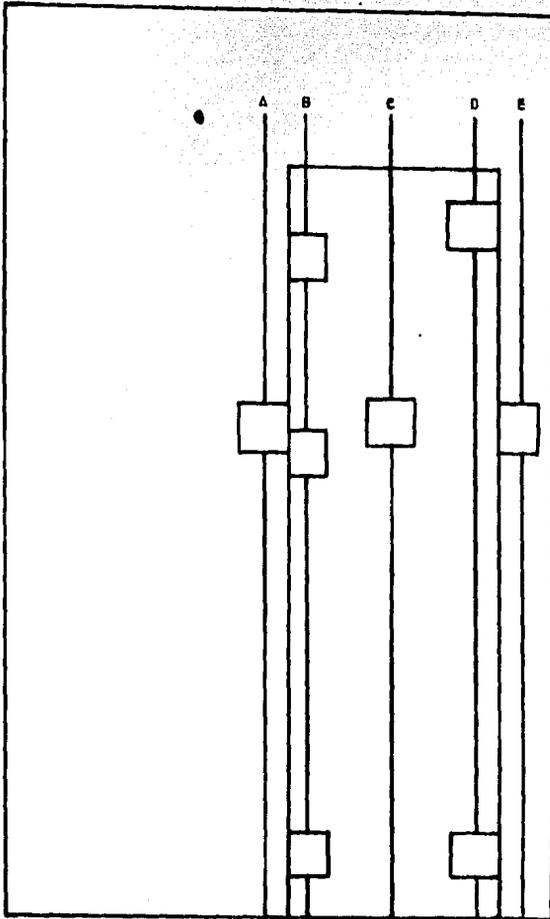


FIG. 11 COLOCACION Y CLASIFICACION DE DOSIMETROS EN LA CALIBRACION.

riormente al laboratorio de la FES-Cuautitlán para su evaluación, además de que el uso del Gammacell 220, se tenía que hacer en forma discontinua debido a la carga de trabajo y a las propias necesidades del ININ.

Evaluación de la Suspensión y Emulsión

Dado que una de las principales evaluaciones a realizar era la determinación de sobrevivientes a la radiación, los frascos después de ser irradiados se colocaron en refrigeración a 3-5 °C.

1. Evaluación Microbiológica

Los medios de cultivo utilizados fueron agar nutritivo, caldo de soya tripticasa. La cantidad de muestra fue: 1 ml de suspensión irradiada. La temperatura de incubación fue de 25 y 37 °C. El tiempo de incubación fue de 72 hrs.

2. Evaluación de pH

La determinación se hizo a temperatura de 25 °C, utilizando el potenciómetro Corning pHmeter model 7, tomándose la lectura en forma directa.

3. Evaluación de Viscosidad

Para la suspensión, lotes 1 y 3, se utilizó el viscosímetro Brookfield modelo RVT, aguja #2 a 20 rpm y factor = 20, y a una temperatura de 25 °C. Se realizaron 3 lecturas por frasco cada minuto.

Para la emulsión, lotes 2 y 4, se utilizó el mismo aparato pero con aguja #3 a 50 rpm y factor = 20, y a una temperatura de 25 °C

Debido a las características de esta emulsión que no presentaba un flujo Newtoniano, se procedió a una estandarización en la

forma de medición de su viscosidad, que consistió en los siguientes pasos: agitación manual del frasco durante 10 segundos, vaciar la emulsión en un vaso de precipitado, encender el aparato a la velocidad ya indicada y leer al minuto, la operación se hizo en 3 ocasiones por cada frasco.

En cada lote se marcaron 3 frascos que tuvieron el mismo tratamiento excepto la irradiación, y que fueron utilizados como estándares de referencia.

4. Evaluación de Diferencia en el Volumen de Sedimentación

Se utilizaron probetas de 50 ml de un diámetro interno de 24 cm, y una altura de 16 cm, se colocó la muestra, hasta la marca de 50 ml y se dejó en reposo a 25 °C, durante 30 días, tomando la lectura cada 24 hrs. y lo que se reporta es la diferencia de alturas entre la inicial y la final en cm.

5. Evaluación de Tamaño de Partícula

Se procedió de acuerdo al método propuesto por Cartensen (98)

6. Evaluación de Principio Activo

Se procedió de acuerdo al método especificado por la USP XXI (99)

Toda esta serie de ensayos se realizaron con los lotes 1 y 2, viéndose la necesidad de realizar nuevas pruebas para llevar un mejor control de los tiempos de irradiación y post-irradiación, las otras 2 muestras se denominaron lotes 3 y 4.

4. RESULTADOS

1. Calibración de la Cámara de Irradiación con Cajas Petri

Una de las fases importantes que se llevan a cabo, cuando se trabaja con una cámara de irradiación gamma, es la de tener la seguridad de conocer con precisión que cantidad de radiación se recibe en la zona en la cual se va a trabajar.

En la Tabla (VII) se puede ver la razón de dosis absorbida (RD) o rapidez de dosis absorbida (100) en las diferentes posiciones, dentro y fuera de las cajas petri, que fue detectada por los dosímetros colocados como se ve en las Figuras (6) y (7).

Estas evaluaciones se realizaron con el fin de comprobar si la radiación sigue el comportamiento predicho en las curvas de isodosis que se ven la Figura (5). En la Figura (12) se observan los resultados de la calibración con las cajas petri, viéndose que hay congruencia con las curvas de isodosis.

Con los datos obtenidos en la calibración, se calcularon las dosis recibidas por las cajas petri contaminadas. En la Tabla (VIII) se reportan los resultados de las razones de dosis (RD) (KGy/segundo).

En la Figura (13) se muestra la gráfica de sobrevivientes en función de la dosis recibida, notándose que para la Serratia mar-

TABLA (VII). Resultados de la calibración del irradiador con cajas petri, colocadas de acuerdo a las Figuras (6) y (7)

DOSIMETRO	CENTRAL		INTERMEDIO		EXTREMO		LATERAL EXTERNO		CENTRAL EXTERNO	
	RD ¹	%VD ¹	RD	%VD	RD	%VD	RD	%VD	RD	%VD
CAJA INFERIOR	6.52	98.04	6.60	99.24	7.21	108.42				
	6.61	99.39	6.80	102.25	7.30	109.77				
			6.83	102.7	7.31	109.92				
CENTRAL	6.66	100.15	6.68	100.45	7.30	109.77	8.71	130.97		
			6.80	102.25	7.43	111.72	8.08	121.50		
	6.75	101.5	6.96	104.66	7.63	114.73	8.38	126.01		
			6.93	104.21	7.25	109.02				
			6.88	103.45	7.71	115.93				
SUPERIOR	6.66	100.15	6.88	103.45	7.43	111.72			7.08	106.46
	6.76	101.65	7.18	107.96	7.33	110.22			6.88	103.45
			7.30	109.77						
PROMEDIO	6.65	100.00	6.88	103.45	7.38	110.52	8.38	126.01	6.98	104.96

(1) RD = Razón de Dosis en Gy/s x 10⁻¹

(2)%VD = Variación de la dosis en la cámara de irradiación en % en relación al promedio de todos los dosímetros centrales internos tomados como 100%

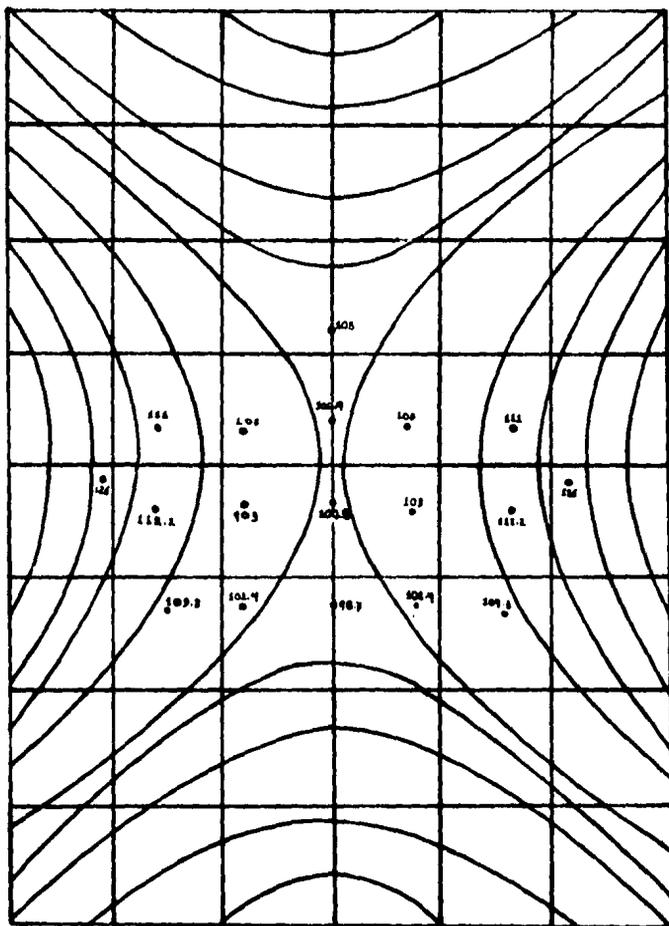


FIG. 12 RESULTADOS DE LA CALIBRACION CON CAJAS PETRI EN %, DE DOSIS CON RESPECTO AL PROMEDIO DE LOS DOSIMETROS CENTRALES

TABLA (VIII). Cálculo de la dosis recibida por las cajas petri contaminadas, en base a la dosis promedio registrada por los dosímetros laterales.

DOSIS TEORICA (Kgy)	TIEMPO (t) (m)	RAZON DE DOSIS (Gy/min)	PROMEDIO X (Gy/min)	DOSIS RELATIVA CALCULADA (DRC ¹) (Kgy)
1	261.6	60.4, 69.6, 63.0	64.8	1.29
3	754.8	61.8, 53.34, 56.94	57.36	3.43
5	1258.0	47.28, 49.68, 52.38	49.74	4.96
7	1761.2	53.10, 56.46, 56.64	55.38	7.74
10	2516.0	51.42, 51.90, 49.50	50.94	10.16
15	3774.0	65.9, 65.4, 6.48, 59.58	63.6	19.16 (2)
20	5032.0	56.82, 57.6, 62.4,	59.04	23.57 (2)
25	6290.0	48.72, 45.12, 46.50, 82.9	45.78	22.86 (2)

$$(1) \text{ D.R.C.} = \frac{(\bar{X}) (100) (t)}{126.01}$$

(2) Para la obtención de estos datos, las lecturas de los dosímetros se tuvieron que leer con un retraso de más de 24 hrs, (lo cual constituye una variación en la lectura y por tanto en el valor, como ya lo demostró antes el M.C. Héctor Carrasco (97))

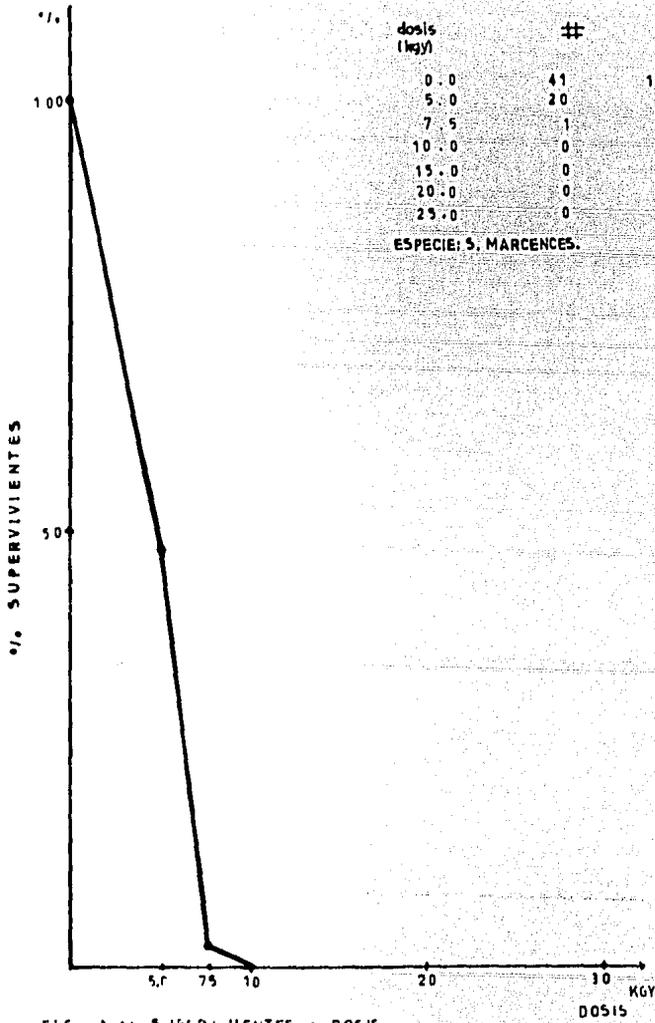


FIG. 1 % SUPERVIVIENTES vs DOSIS.

cencens los resultados indican que una dosis de 10 Kgy es suficiente para eliminar al 100% de los microorganismos, y además la curva presentada es similar a las publicadas por Ley en 1971 con diversos microorganismos.

2. Calibración de la Cámara de Irradiación con Frascos de Suspensión y Emulsión

En la Figura (14) se muestra la dosis recibida en las diferentes posiciones dentro y fuera del frasco. El promedio de dosímetros utilizados en cada posición fue de 3, de nuevo se puede ver que se sigue la misma tendencia de la gráfica de isodosis que representa la Figura (5). Con los dosímetros central y laterales internos se obtiene la cantidad de radiación que recibe la suspensión. Con ésta calibración se tomó un promedio de todas las dosis recibidas por la suspensión, esto se considera como una de las partes más importantes del estudio, ya que sirve para darse una idea clara de la dosis efectiva recibida por la suspensión, en todas las muestras irradiadas.

Este promedio se consideró como el 100% de dosis recibida y se correlaciona con las dosis externas, para que, en las irradiaciones, en las que no es posible la colocación de dosímetros dentro de los frascos, conociendo la dosis externa y su posición, sea posible conocer la dosis relativa interna haciendo una simple proporción.

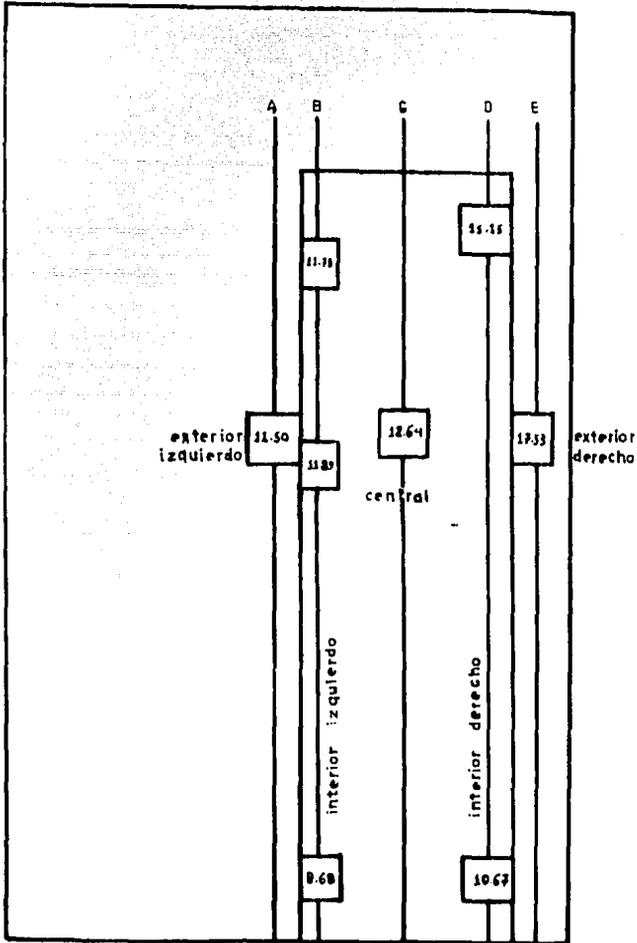


FIG.-14 RESULTADO DE LA CALIBRACION EN FRASCOS DE SUSPENSIÓN.

En la Figura (15) se puede ver que la relación de altura y dosis recibida dentro y fuera del frasco, son congruentes con las curvas de isodosis.

3. Irradiación de Muestras

En las Tablas (IX) y (X) se muestran los resultados de los valores promedios obtenidos de diferentes posiciones de los frascos que fueron sometidos a la irradiación, para los lotes 1 y 2, y 3 y 4, respectivamente. En la última columna de cada tabla se representa la dosis relativa recibida calculada para las suspensiones, en base a la relación con las diferentes posiciones que se aprecian en la Figura (10).

4. Evaluación de las Muestras Irradiadas y Estándares

1. En la Figura (16) se presenta la relación de volumen de sedimentación en función de la dosis para los lotes 1 y 3, que corresponden a la suspensión irradiados en fechas diferentes.

Para la emulsión, lotes 2 y 4 no se reporta ésta evaluación dadas las características del producto.

Es interesante conocer la relación de la sedimentación no solo en función de la dosis, sino también en función del tiempo post-irradiación, este análisis se realizó después de la irradiación durante 40 días y los resultados se observan en la Figura (17).

2. En la Figura (18) se representan los datos de variación de

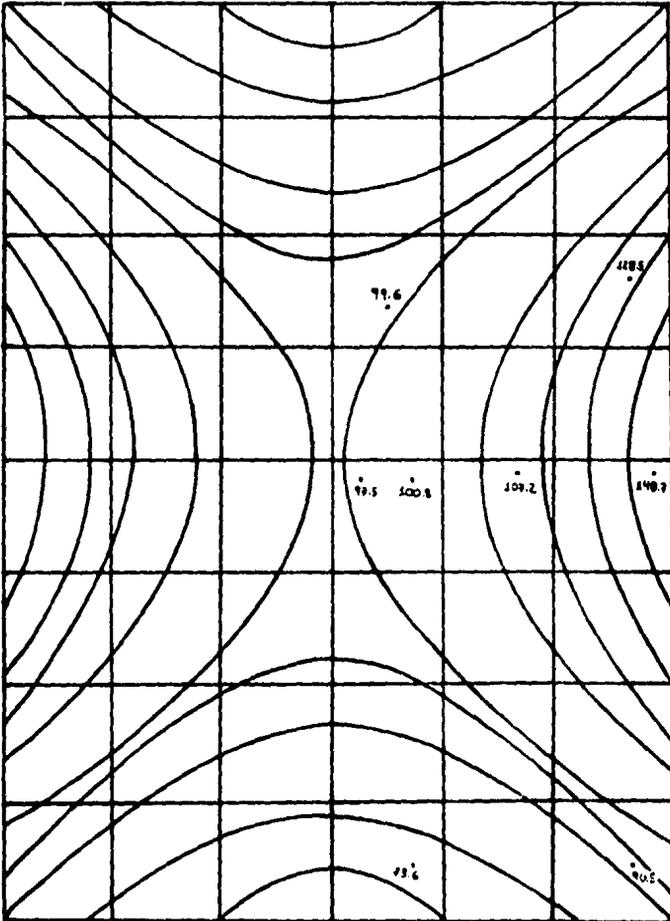


FIG. 15 RESULTADO DE LA CALIBRACION CON FRASCOS EN $\%$ DE DOSIS CON RESPECTO AL PROMEDIO DE TODOS LOS DOSIMETROS INTERNOS.

TABLA (IX). Cálculo de la dosis recibi por los lotes 1 y 2

LOTE	DOSIS TEORICA (KGy)	TIEMPO(t) (min)	POSICION (letra)	ALTURA (cm)	RAZON DE DOSIS (RD) (Gy/min)	DOSIS RECIBIDA CALCULADA (DRC) ¹ (KGy)
1	10	251.6	E	10.0	55.86	9.69
1	15	377.4	E	10.0	55.62	14.48
1	20	503.2	A	10.0	30.60	15.79
1	25	629.0	A	10.0	38.10	24.61
1	30	754.8	A	10.0	41.82	32.38
2	10	251.6	E	7.0	57.84	10.39
2	15	377.4	E	10.0	55.62	14.48
2	20	503.2	E	7.0	56.40	20.28
2	25	629.0	E	10.0	50.64	21.97
2	30	754.8	A	12.0	51.66	25.99

$$(1) \text{ D.R.C.} = \frac{(\text{RD})(100)(t)}{(\%)} \quad \text{---}$$

$$A_{10} = 97.5\%$$

$$E_7 = 140$$

$$E_{10} = 145.0\%$$

$$E_{12} = 150$$

$$A_{12} = 145.0\%$$

TABLA (X). Cálculo de la dosis recibida por los lotes 3 y 4

LOTE	DOSIS TEORICA (KGy)	TIEMPO(t) (min)	POSICION (letra)	ALTURA (cm)	RAZON DE DOSIS (RD) (Gy/min)	DOSIS RECIBIDA CAL CULADA (DRC) ¹ (KGy)
3	10	258.5	A	14.0	38.70	11.15
3	20	517.0	A	10.8	40.20	21.31
3	25	646.25	E	1.5	27.60	18.57
3	30	775.5	A	10.4	41.76	33.26
4	10	258.5	A	10.5	39.30	10.41
4	20	517.0	A	14.0	38.46	22.17
4	25	646.25	A	7.0	35.46	27.14
4	30	775.5	A	10.5	38.88	30.95

$$(1) \text{ D.R.C.} = \frac{(\text{RD}) (100) (t)}{(\%)} \quad \text{---}$$

$$A_{10} = 97.5\%$$

$$A_{14} = 89.7\%$$

$$A_7 = 84.4\%$$

$$E_{1.5} = 96.0\%$$

% varía según la posición y la altura

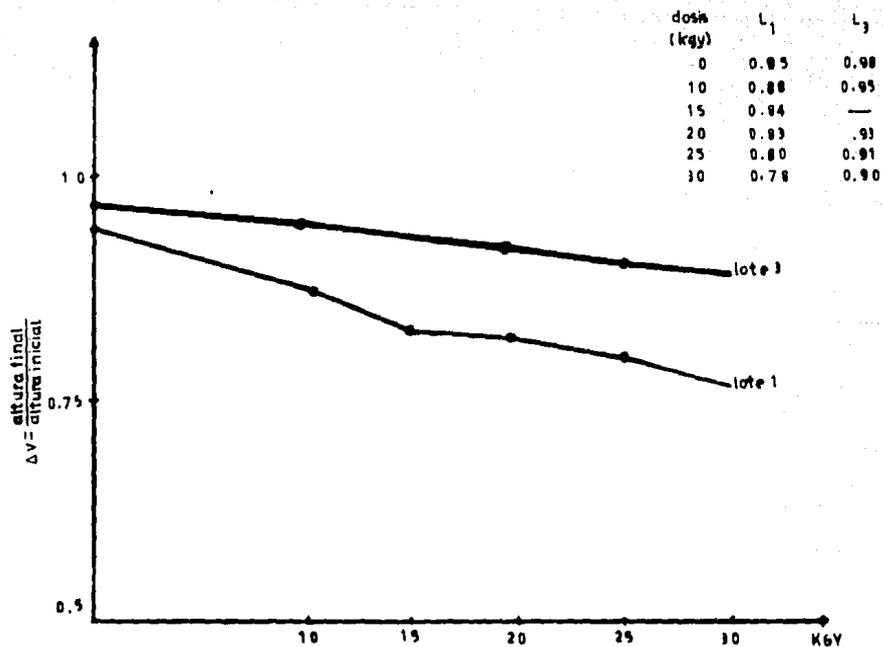


FIG. 16 DIFERENCIA EN EL VOLUMEN DE SEDIMENTACION vs DOSIS PARA LOTES 1 Y 3 DE PEPSAMAR.

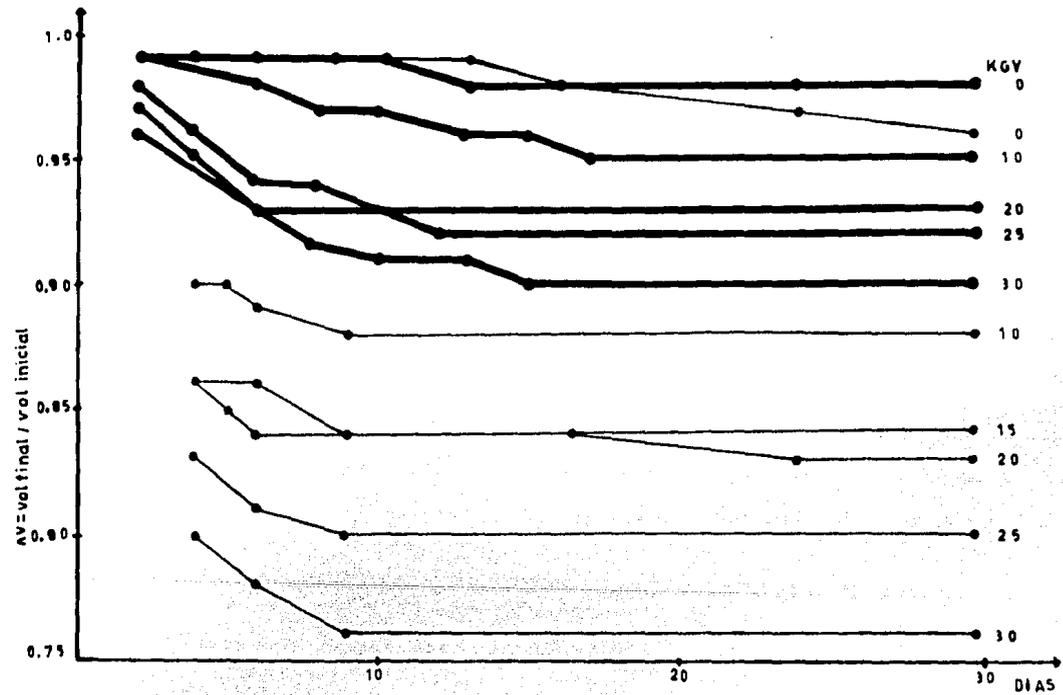


FIG. 17. DIFERENCIA EN VOLUMEN DE SEDIMENTACION vs TIEMPO
PARA LOTES 1 Y 3 DE PEPSAMAR.

— lote 3
— lote 1

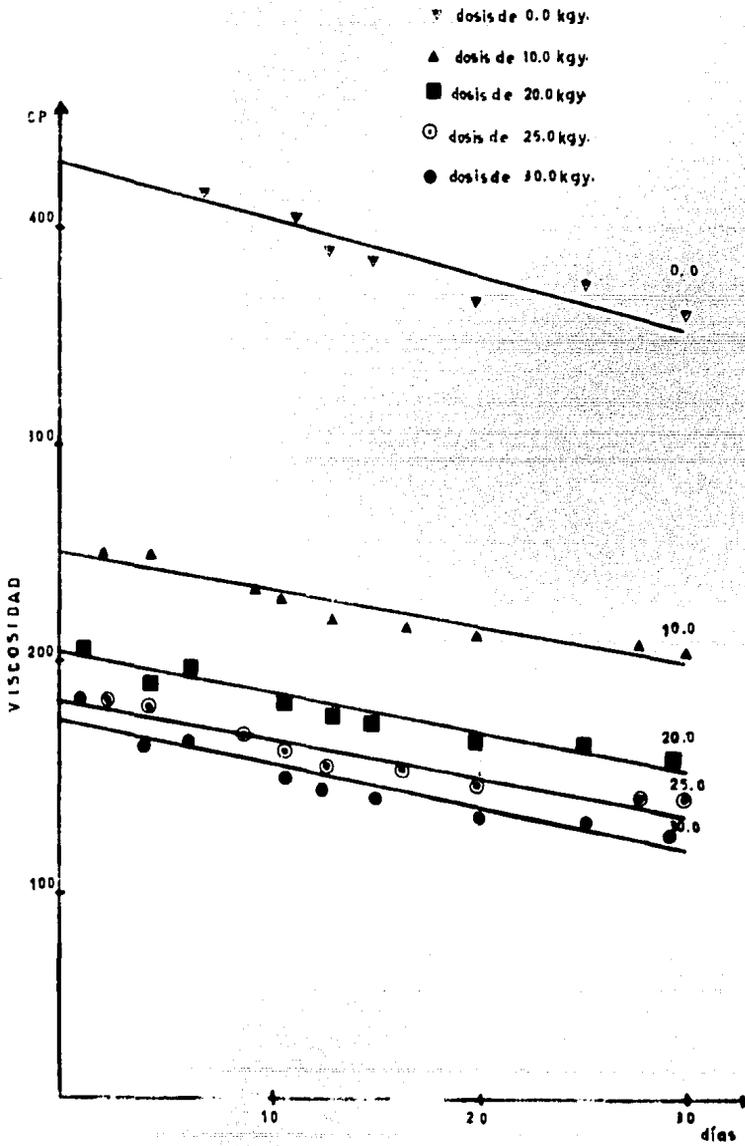


FIG. - 10 VISCOSIDAD vs TIEMPO PARA LOTE 1 PEPSAMAR.

la viscosidad en función del tiempo post-irradiación, para el lote 3 en las diferentes dosis de radiación.

En la Tabla (XI) se representan los parámetros estadísticos que caracterizan a cada una de las curvas de la Figura (18).

En la Figura (19) se presentan los datos de viscosidad en función del tiempo post-irradiación para el lote 4, en las diferentes dosis de radiación.

En la Tabla (XII) se presentan los parámetros estadísticos que caracteriza a cada una de las curvas de la Figura (19).

En las Figuras (20) y (21) se presentan los datos de viscosidad en función de la dosis para los lotes 3 y 4, respectivamente.

Con el objeto de determinar el punto mínimo de radiación, en el cual se elimina al 100% de los microorganismos, que para éste estudio fue de 10 KGy, y para determinar la influencia de la dosis de radiación en los dos parámetros fisicoquímicos: sedimentación y viscosidad se hizo la la Figura (22), cuyos datos se observan en la Tabla (XIII).

TABLA (XI). Parámetros estadísticos de la Figura (18) que representan la variación de la viscosidad en función del tiempo post-irradiación del lote 3.

DOSIS (Kgy)	INTERCEPTO (b) (cp)	PENDIENTE (m)	CORRELACION (r)
0.0	431.6	-2.63	-0.930
10.0	249.35	-1.158	-0.961
20.0	204.47	-1.88	-0.938
25.0	176.47	-1.58	-0.945
30	170.91	-1.83	-0.943

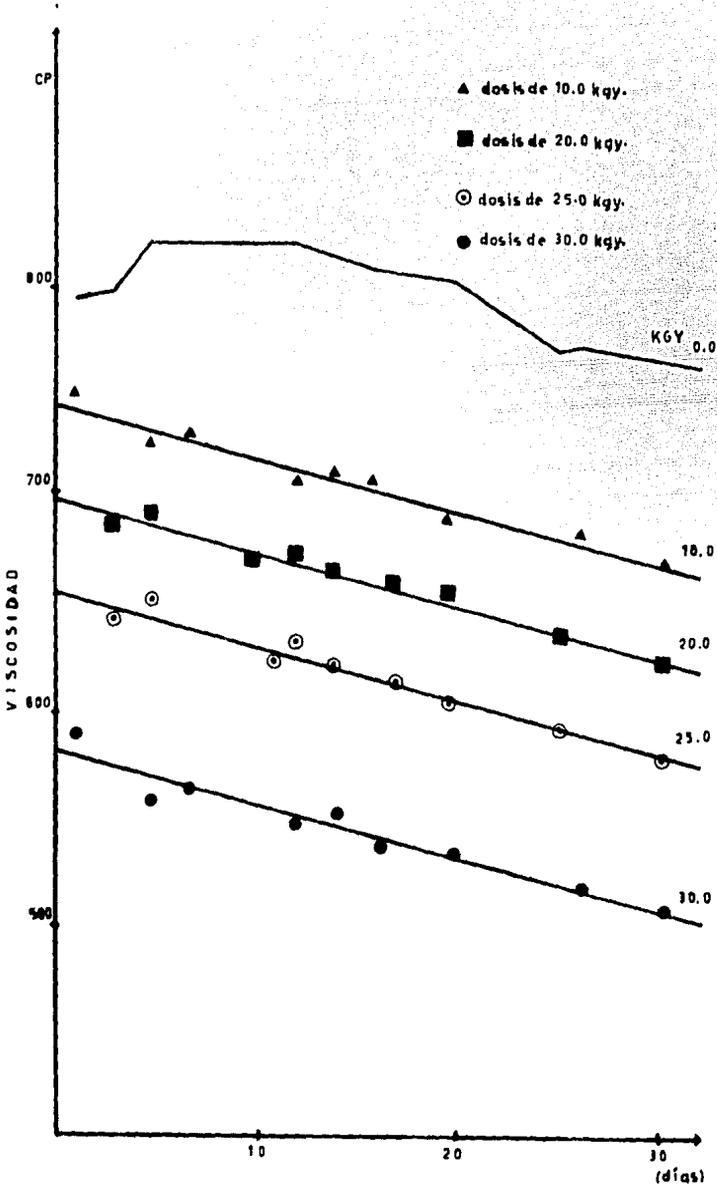


FIG. 19 VISCOSIDAD vs TIEMPO. PARA LOTE 4 (MILPAR)

TABLA (XII). Parámetros estadísticos de la Figura (19) que representa la variación de la viscosidad en función del lote del tiempo post-irradiación del lote 4.

DOSIS (Kgy)	INTERCEPTO (b) (cp)	PENDIENTE (m)	CORRELACION (r)
10.0	741.77	-2.29	0.963
20.0	694.00	-2.24	0.981
25.0	650.30	-2.30	0.963
30.0	582.00	-2.25	0.943

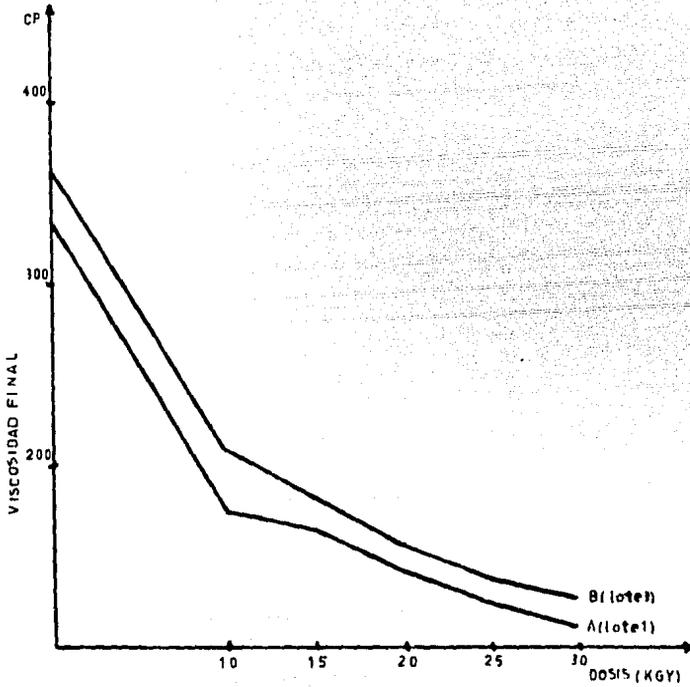


FIG. 20 VISCOSIDAD vs DOSIS PARA LOTES 1Y3 (PEPSAMAR)

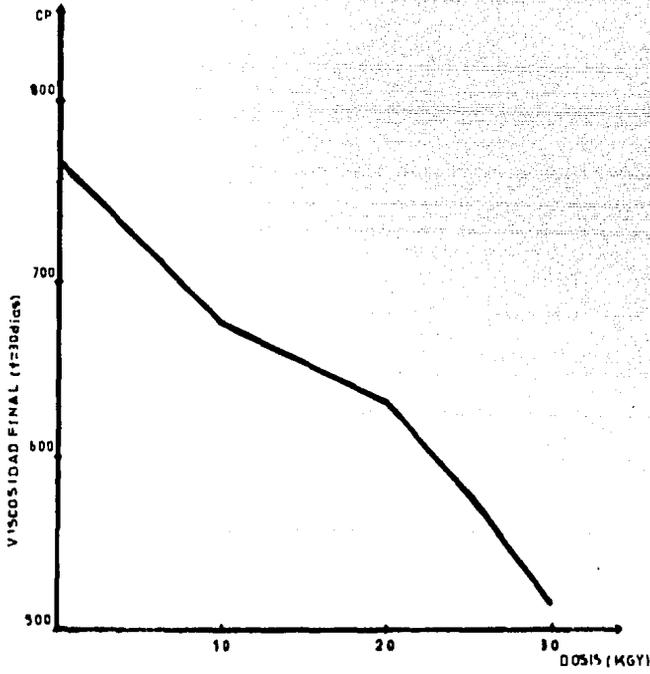


FIG.- 21 VISCOSIDAD vs DOSIS PARA LOTE 4.

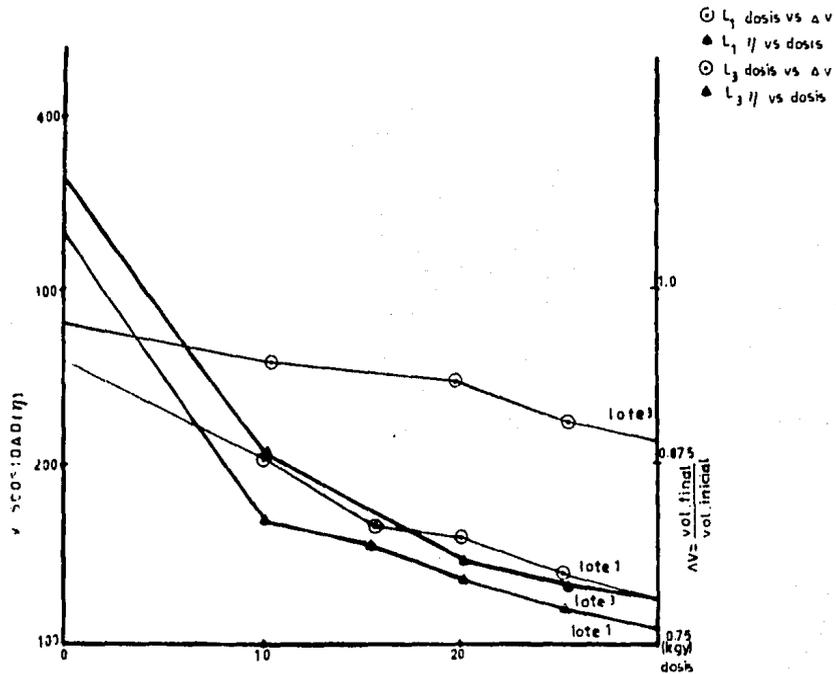


FIG.-22 VISCOSIDAD Y DIFERENCIA EN EL VOLUMEN DE SEDIMENTACION vs DOSIS PARA LOTES 1 Y 3.

TABLA (XIII). Datos de la Figura (22), los datos de viscosidad y diferencia en el volumen de sedimentación son los obtenidos el día 30 post-irradiación de los lotes 1 y 3 de la suspensión.

LOTE	DOSIS (KGy)	VISCOSIDAD (cp)	DIFERENCIA EN VOLUMEN DE SEDIMENTACION
1	0.0	330	0.95
1	10.0	170	0.88
1	15.0	160	0.84
1	20.0	140	0.83
1	25.0	125	0.80
1	30.0	110	0.78
3	0.0	360	0.98
3	10.0	205	0.95
3	20.0	150	0.93
3	25.0	135	0.91
3	30.0	125	0.90

A partir de los datos de viscosidad en función del tiempo post-irradiación de los lotes 3 y 4, que se representan en las Figuras (20) y (21) se obtuvieron las diferencias de viscosidad (v. inicial - v. final), las que se graficaron en función de la dosis y se representa en la Figura (23).

En la Tabla (XIV) se muestran los resultados de la determinación inicial y final de pH y principio activo, donde puede observarse que la radiación no influyó sobre estos parámetros.

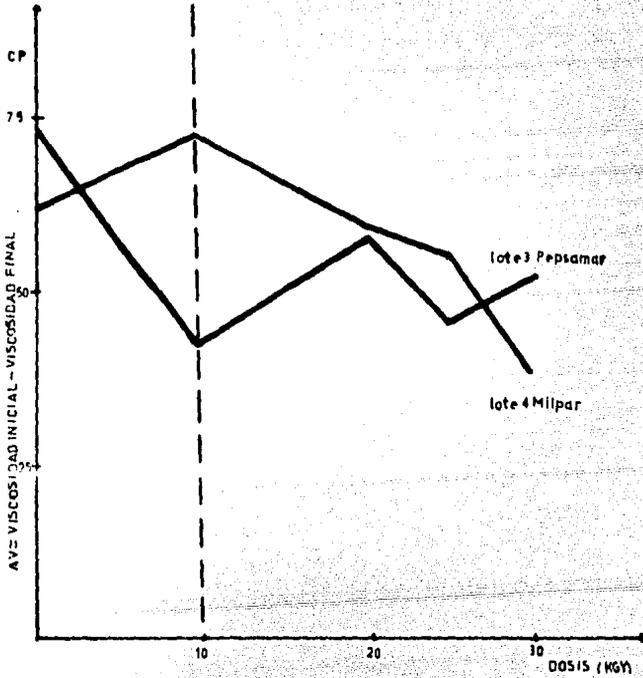


FIG. - 23 DIFERENCIA DE VISCOSIDAD vs DOSIS
PARA LOTES 3 Y 4.

TABLA (XIV). Resultados de Evaluaciones de pH, Principio Activo y Tamaño de Partícula, en los cuales no influyó la radiación. En los lotes 2 y 4 no se realizó la evaluación de tamaño de partícula debido a que se rompía la emulsión al agregarle más agua.

LOTE		ENSAYO (%)		TAMAÑO DE PARTICULA		pH	
		Inicial	Final	Inicial	Final ()	Inicial	Final
1	Al	3.307	3.310	40.07	40.44	8.0	8.0
	Mg	2.89	2.98				
3	Al	3.255	3.250	37.54	36.11	8.1	8.1
	Mg	2.98	2.95				
2	Mg	3.856	3.850	No	No	10.0	10.0
4	Mg	3.780	3.785	No	No	10.1	10.1

5. DISCUSION

Como ya se mencionó en la parte introductoria de este trabajo la utilización de radiación gamma para la esterilización de los productos médicos ha tenido un gran auge en las últimas décadas, sin embargo, su uso en la esterilización de medicamentos es menor siendo utilizada principalmente en la esterilización de productos paramédicos, aunque en otros países se han hecho intentos en la esterilización de productos farmacéuticos terminados, principios activos y excipientes, por otra parte haciendo una revisión bibliográfica (7, 13, 37) en relación a la estandarización de este método de esterilización nos indica que no existe tal.

Mucho se ha trabajado (59-95) tratando de definir la influencia de la radiación gamma en función de su posible interacción tanto a nivel molecular como a nivel de membrana y núcleo de los microorganismos y la forma en que manifiesta su actividad esterilizante.

Uno de los aspectos fundamentales de este trabajo fue el racionalizar tanto el uso, la forma y la cantidad de radiación que pudiera en un momento dado ser efectiva para la eliminación de los microorganismos, y dadas las características del irradiador utilizado. Dado que no existía en la práctica una manera efectiva de verificar la cantidad de radiación recibida en su momento por el o los materiales dentro de la cámara de irradiación como primer punto se decidió

realizar una verificación de la intensidad de la fuente radiactiva en función de la posición dentro de la cámara de irradiación.

Calibración de la Cámara con Cajas Petri

De la Tabla (VII) podemos observar que la dosis de radiación aumenta conforme nos acercamos a las paredes de la cámara, así en el centro tenemos un $100 \pm 2\%$; en el área de los dosímetros intermedios $103.5 \pm 6\%$, y en la zona de los dosímetros extremos $100.5 \pm 5\%$; ya fuera de la caja petri los dosímetros laterales nos indican que la dosis recibida es de $126 \pm 5\%$, y en los dosímetros centrales externos $105 \pm 2\%$.

De lo anterior podemos deducir que la dosis de radiación dentro de las cajas petri en esa posición va de 100-110%, es decir, si se calcula para dar una dosis de 10 KGy, se dará esa dosis en el centro pero en las orillas se da en realidad 11 KGy, y a dosis mayores la diferencia aumentará entre las orillas y el centro, por ejemplo, se da un tiempo de exposición entre las orillas y el centro se obtengan 30 KGy y en las orillas se recibirán 33 KGy. Esto ocurre analizando la calibración en el plano horizontal, si lo hacemos en el vertical observamos que en la parte inferior son menores las dosis que en la central y superior, aunque en menor proporción que en el plano horizontal por lo que la variación viene siendo de 2-5%, así las dosis calculadas para el centro en la parte inferior serán menores de 2-5% con respecto a la central y superior, por lo que si se quiere dar una dosis "homogénea" esta varía 2-5% en el plano vertical y de 6-10% en

el plano horizontal. Por lo que si se afirma dar una dosis única de 10 Kgy, en realidad se está dando 10 ± 1 , es decir, 9-11 Kgy, y se debe entender que la cifra dada es un promedio de todas las dosis dadas en las cajas petri.

Una representación de esta variación en la dosis recibida por las cajas se observa en la Figura 12, donde se visualiza que en lo general se siguen las tendencias dadas por las curvas de isodosis. Como ya se explicó en la parte introductoria de este trabajo, existe una relación directa sobre la cantidad de radiación recibida por el producto expuesto y la densidad del mismo, varios trabajos demuestran este hecho (3-7), sin embargo, los productos utilizados internamente presentan una disposición micro y macromolecular diferente, la cual de acuerdo a la teoría del movimiento browniano y a la de espacios libres que explican la difusividad o el movimiento intermolecular nos permite suponer que las partículas irradiadas se desplazan por el medio y en realidad reciben una dosis promedio. Lo cual permite demostrar con este diseño que la dosis recibida tiene una variación de 73.6-128.5% como puede verse en las Figuras (14) y (15), pero suponiendo la migración de las partículas entonces estas reciben varias por lo que lo más congruente sea tomar un promedio de ellas como un valor representativo.

Debemos enfatizar que la dosis recibida es función de la posición del frasco dentro de la cámara, densidad del material, empaque, y de la energía potencial del producto que se va a esterilizar, así a partir de los dosímetros externos se calcularon las dosis in-

ternas recibidas por los frascos de los lotes 1 y 2 que se reportan en la Tabla (IX); y para los lotes 3 y 4 que se reportan en la Tabla (X). Para neutralizar la disminución en la potencia radiactiva de la fuente del irradiador se incrementó el tiempo de exposición para los lotes 3 y 4 como se puede ver en la Tabla (X).

Parámetros Fisicoquímicos

No se evidenció ningún efecto en el pH, tamaño de partícula y principio activo, para ninguno de los productos esterilizados, quedando éstos inalterados, como puede verse en la Tabla (XIV), por lo que creemos que puede ser una buena alternativa para la esterilización del producto en su envase final.

Sin embargo, en algunos parámetros como volumen de sedimentación y viscosidad, se notaron algunos efectos, los cuales no fueron semejantes para los dos productos dado su carácter de suspensión y emulsión.

El volumen de sedimentación presenta un comportamiento lineal en relación a la dosis radiación dada, y que puede deberse a un rompimiento de la red estructural que conforma el sistema de la suspensión; aunque esto ya fue establecido antes en un artículo por Phillips (37), la evaluación de este parámetro puede verse en la Figura (16).

Como objetivo de este trabajo se estableció la necesidad de caracterizar de alguna manera la influencia de la radiación en los parámetros fisicoquímicos. En los trabajos de Phillips y Bophal

(7,37) se indica que puede haber radiólisis del agua, en consecuencia habrá una continuación de la actividad energética dentro del producto a pesar de ya no estar expuesto a la radiación, por lo que el tiempo de análisis después de la irradiación debe ser bien establecido, para este caso, como puede verse en la Figura (17) se nota que en el período de 15-20 días, el volumen de sedimentación de la suspensión ya no sufre ningún cambio.

El producto emulsionado por su mismo carácter no presenta ningún efecto de sedimentación, coalescencia o de separación de fases aún con dosis altas como 30 KGy.

Fue en la viscosidad donde se observó un mayor efecto, ya que disminuyó de 425 a 170 cp en función de la cantidad de radiación recibida, que puede ser debido fundamentalmente a un reajuste lineal del polímero que forma la parte estructural de la suspensión, ya que como establece Martín, siendo la suspensión un sistema pseudoplástico se cree que la radiación induce a este reajuste siendo mayor conforme aumenta la dosis de radiación como se ve en la Figura (18), otra parte importante es que este fenómeno de reajuste del sistema sigue un comportamiento lineal disminuyendo en función del tiempo esto ya fue establecido claramente por Rasero en 1966, y Rasero y Skauen en 1967 (44) para la carboximetilcelulosa (CMC) y CMC sódica, donde para soluciones al 2% con dosis de 0.85 KGy demostraron que cambia su comportamiento en relación a la viscosidad, pasando de un carácter pseudoplástico a un newtoniano, lo cual indica un rompimiento de la estructura del gel.

Para el producto emulsionado la influencia de la radiación es similar al producto en suspensión, disminuyendo de 790 a 580 cp, el comportamiento es lineal y proporcional a la cantidad de radiación recibida, este comportamiento puede deberse a una disminución en la energía libre interfacial entre los elementos que conforman la emulsión, además Hangay y cols. en 1967 (39) por su parte determinan que el petrolato blanco también presenta disminución en su viscosidad, - el cual forma parte de la emulsión.

Considerando la viscosidad final después de un período de 30 días post-irradiación, se pueden ver dos hechos; para la suspensión: 1). Que para el producto en suspensión la mayor caída en la viscosidad se presenta a la dosis de 10 KGy, coincidiendo con la dosis mínima requerida para la eliminación total de los microorganismos utilizados en este estudio.

2). Siendo muy leve la influencia en esta disminución de la viscosidad con el aumento de la dosis, que puede verse en la Figura (20) Para el producto emulsionado no se presenta una diferencia drástica sin embargo, si existe una mayor influencia en relación a la dosis recibida como se observa en la Figura (21). Se cree que esta diferencia pudiera deberse al carácter energético desarrollado en la interfase sólido-líquido y líquido-líquido respectivamente, produciendo un mayor carácter repulsivo en la emulsión que en la suspensión.

Es importante enfatizar que para el producto en suspensión el comportamiento del volumen de sedimentación y viscosidad no sigue un patrón que pudieramos decir constante, comparando estos dos pará

metros se deduce de acuerdo a la Figura (22) que la respuesta del vo lumen de sedimentación depende directamente del volumen inicial a - tiempo cero y dosis cero, y que la mayor diferencia se observa hasta los 20 KGy siendo una diferencia menor a una dosis mayor; a la dosis de 10 KGy que se estableció como la mínima necesaria para la elimi nación de los microorganismos, se establece que solo la viscosidad pre senta un caracter bien definido, siendo congruente también para el producto emulsionado como puede verse en la Figura (23) que aunque no es similar a la suspensión, si presenta una diferencia exactamente a los 10 KGy, se puede decir que es la energía requerida para eliminar los microorganismos y en donde a través de la viscosidad se puede caracterizar a estos dos sistemas.

OBSERVACIONES

1. El producto emulsionado presenta una disminución en la intensidad del color, debido a la destrucción del colorante orgánico, lo cual ocurrió en la investigación sobre el efecto de la radiación en productos cosméticos (57).

2. El producto emulsionado presenta la formación de gas, lo cual concuerda con un trabajo presentado por la BPI en 1960 que con dosis de 2.5 a 25 Mrad se presentó el mismo fenómeno cuando la parafina blanca fue sometida a estas dosis (39).

3. En todos los casos y en todas las muestras emulsificadas y en suspensión después de la radiación hubo un 100% de eliminación de microorganismos, sin presentar una reincidencia en la conta-

minación después de 30 días, este hecho es sumamente importante dadas las características de los productos sometidos a la esterilización que tradicionalmente presentan un aumento en la contaminación aún después de ser sometidos a otros sistemas de esterilización.

4. El envase utilizado en el producto en suspensión sufrió una decoloración aunque no fue constante y no la presentaron todos - los frascos sometidos a la radiación, esto se puede deber a una falta de mezclado homogéneo en la preparación del polímero antes de la inyección del plástico o a un reacomodo lineal en las moléculas.

6. CONCLUSIONES

1. Se demostró que existe la relación de isodosis recibida dentro de la cámara y que sigue el comportamiento definido por los fabricantes del irradiador.

2. La cantidad de radiación necesaria para la eliminación del microorganismo Serratia marcencens fue de 10 KGy.

3. Para la irradiación de los diferentes productos es necesario determinar la posición de los frascos dentro de la cámara para poder evaluar la dosis recibida, en este caso se estableció un rango de 73.6 - 128.5% en relación a la dosis ($100 \pm 27\%$).

4. Se demostró que la dosis influye directamente en el volumen de sedimentación en la suspensión.

5. Que para el efecto de caracterizar el producto después de la irradiación el tiempo de análisis es crítico, estableciéndose un tiempo promedio de 20 días en el cual ya los parámetros de viscosidad y volumen de sedimentación ya no sufren variaciones significativas.

6. Se evidenció que existe un comportamiento característico antes y después de la dosis mínima de 10 KGy tanto para la suspensión como para la emulsión, hecho que nos puede ayudar en la caracterización del producto.

7. Se demostró que la radiación no presenta ningún efec-

to en los parámetros como el pH, tamaño de partícula y principio activo.

8. El frasco de la suspensión presenta una decoloración a las diferentes dosis recibidas.

9. La emulsión presenta una decoloración y formación de gas en función de la dosis recibida.

10. Se cumplieron los objetivos de este estudio.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Powell D.B.; Application of Radiation Sterilization to Surgical Materials, "Symposium Held at the School of Pharmacy, University of London, April 1961.
2. Fronhsdorff R.S.M.; Radiat. Phys. Chem. Vol. 17, pp 95-106, 1981.
3. Reyes Luján Javier, "Esterilización por Irradiación", Conferencia presentada en XIV Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas, Tijuana, B.C., Octubre 1981.
4. ININ "Manual de Conceptos Básicos para Irradiación", México 1980
5. Ley F.J., J. Soc. Cosmet. Chem., Vol 22, pp 711-723, 1971
6. Jacobs G.P., Pharm. Acta Helv. 52 (12) pp 302-304, 1977
7. Gopal N.G.S., Rajagopalan S., Sharma G., "Chemicals Effects on Plastics and Pharmaceutics; in "Radiation Sterilization of Medical Products", Colloq. BARC, Bombay, August 17-19, 1973, pp 105-142.
8. Du Plesis T.A., "The Radiation Sterilization of Pyrogen-free water in polyethylene Sachets", PER-17-1, At. En. Board, Rep. S. Africa June 1977.
9. Jacobs G.P., Donbrow M., Eisenberg E. and Lapidot M. Acta Pharmaceutica Suecica, 14,287 (1977).
10. Hills P.R., Johnson R.A., AERE Harwell Rep., R-3750, AERE, U.K.
11. Ogg A.J., "radioesterilization of Medical Products", Proc. Symp. Budapest, 5-9 June 1967, pp 4954.
12. Miller J.H., Chem. Abstr., 78, 1516239 (1973).
13. Gopal N.G.S., "Application of Radiation in Sterilization of Pharmaceuticals, Cosmetic & Toiletry", Proceedings of The National Workshop on Radiation Sterilization of Biomedical Products & Pharmaceuticals, Feb. 17-18/1982, Bombay, India.
14. Power D.M., "Physical-Chemical Changes in Irradiated Drugs", Int. Conf. Vienna, Austria, April 25-28, 1977, (Eds) E.R.L. Gaughran and Goudie A.J., Multiscience Pub. Ltd. Montreal, Canada, pp 237-246
15. Fleurette J., "Radiosterilization of Medical Products", 1974, Proc. Symp. Bombay 9-13 December, IAEA, Vienna, 1975, pp 247-251
16. Kaye J., J. Lab. Clin. Med. 35, 823 (1958).
17. Tsuji K. and Robertson J.H., J. Chromatog., 112, 663 (1975).
18. Powell D.B., Mfg. Chemist 30, 435 (1959).
19. Gopal N.G.S., Patel K.M., Sharma G., Koteswaramma P.V., Iyer V.S. & Chendwankar B.M., Report Submitted to the IAEA Research Coordination Meeting, Manila, Feb. 22-26, 1982.
20. Tsuji K., Goetz J.F., and Van meter W, J. Pharma. Sci., 68,1075 (1979).

21. Diding N., Flink D., Johanson S., Ohlson B., Redmalm G., y Ohrner B. in "Sterilization by Ionizing Radiation", Int. Conf. Vienna Austria April 25-28, 1977, pp 216-231, (Eds) E.R.L. Goughran and A.J. Goudie Multiscience Pub. Ltd. Montreal Canada.
22. Dziegielewski J., Int. J. Radiat. Phys. Chem. 7, 507 (1975).
23. Jacobs G.P., Drug Dev. Ind. Pharm. 6, 547 (1980).
24. Jacobs G.P., Int. J. Appl. Radit. Isot., 30, 147 (1979)
25. Jacobs G.P., Chem. Abstr. 93, 317622 (1980).
26. Jacobs G.P., Int. J. Pharm. 7, 279 (1981).
27. Sharma G., Tantry M. Rajagopalan S. y Gopal N.G.S., "Effect of Gamma Radiation on Antibiotics such as Chloramphenicol, Tetracycline HCl and their ointments", Indian Pharm. Cong., Calcuta, 26-28 December 1978.
28. Sharma G. Koteswaramma P.V. and Gopal N.G.S., "HOLC and Polarographic Studies on Chloramphenicol", Indian Pharm. Cong., Baroda, 27-29 Dec. 1979.
29. Szmajke T.A., Blum A., Stuglik Z. and Witkowska K., Chem. Abstr. 83, 93159 K (1975)
30. Grigorova P., Ovacharova G., Todorod S., and Oracharov R. Chem. Abstr. 85, 68209 K (1976).
31. Gopal N.G.S and Rajagopalan S., Int. J. Pharmaceuticals 9, 359 1981.
32. Willis P.A., Clouston J.G. and Matthewson R.W., en referencia 15, pp 101-111.
33. Gosavi D.A., Bhalla H.L. and Gopal N.G.S., "Radiation Sterilization of Oxytetracyclin HCl", Indian Pharm. Cong., Jaipur, 20-22 Dec. 1981.
34. Vasileva N.G., Dumova A.M., Ehtingov E.D., Bol'Shakova L.D., INIS Atom-Index, 8, RN 312822 (1977).
35. Tsyganov V.A. et. al., Chem. Abstr. 79, 795554 (1971).
36. Crippa P.R., Tedeschi R., Velchi A., Pharmaco., XXVIII (4) 226 (1973).
37. Phillips G.O., Medicines and Pharmaceutical Base Materials, in "Manual on Radiation Sterilization of Medical and Biological Materials", Tech. Rep. Ser. # 149, IAEA, Vienna, 1973, pp 207-228.
38. Khayyal M.T., Saad S.F., Roushdy H.M. and Abd El Aziz, Chem. Abstr., 87, 122772 Y (1977).
39. Hangay G., Hortobagyi G., and Muranyi G., Data on the Radiosterilization of some Basic Pharmaceuticals Materials, in "Radiosterilization of Medical Products", Proc. Symp. Budapest, 5-9 June 1967, pp 58.
40. Ollum L., Moeller N., Arch. Pharm. Chem. Sci. Ed., 12, 167 (1974).
41. Jacobs G.P. and Melumad D., Pharm. Acta Helv. 51, 313 (1976).
42. Jacobs G.P. and Leupin K., Pharm. Acta. Helv. 49, 12 (1974)
43. Hangay G., Hortobagyi G. and Muranyi G., "Sterilization of hidro cortisone eye ointment by gamma radiation, I.- Physical and Chemical aspects", Radiosterilization of Medical Products (Proc. Symp. Budapest, 1967), IAEA, Vienna, 55-62

44. Rasero L.J., Skauen D.N., *J. Pharma. Sci.*, 56, 724-728, (1967).
45. Schuenker G. *Arch. Pharm.*, 294, 661-679 (1961).
46. Menon M.R., Bhalla H.L., and Gopal N.G.S., 33 rd. *Ind. Pharm. Cong.*, Jaipur, Dec. 20-22, 1981.
47. Patel K.M., Tantry M., Sharma G., Gopal N.G.S., *Ind. J. Pharm. Sci.*, 209 (1979).
48. Patel K.M., Gopal N.G.S., *Ind. J. Pharm. Sci.* 41, 81 (1979).
49. Schewzner G. et. al., *Chem. Abstr.* 76, 89999 X (1972).
50. Truhaut R., in *Proc. Int. Symp. IAEA/FAO/WHO, Wagening-in through INIS-Atomindex*, 10, 423506 (1979).
51. Fischer A. and Thomas R.H. in "The Teory and Practice of Industrial Pharmacy", Lachman L., Lieberman H.A. and Kaning J.L. (Eds), Lea & Febiger, Phil., Second Ed., 1976, Chap. 24.
52. Skeine W.R., *Radiat. Phys. Chem.* 15, 47 (1980).
53. Simenova K.H., Grigorova P., Ovcharanov R., Khristova M., *Chem. Abstr.*, 93, 31697 (1980).
54. Diding N., *Acta Pharmaceutica Suecica* 12 (Suppl), 35, (1974).
55. Pochapinski V.I. et. al., *Chem. Abstr.* 58, 3272 (1963).
56. Szmjke T.A., Bryl-Sandelewka, Zielinska-T., Lugowska-U, Wilkowska K., *Chem. Abstr.* 89, 152556 M (1978).
57. López Rojas Armando, "Irradiación de Productos Cosméticos y Materia Prima que Interviene en su Elaboración por Medio de Rayos Gamma", Tesis Licenciatura Químico Farmacéutico Biólogo, UNAM 1985.
58. Rajagopalan S., Tantry M. and Gopal N.G.S., *Ind. J. Pharm. Sci.* 42, 166 (1980).
59. Ley F.J., "Radiation Sterilization - Microbiological Aspects. - EUCOMED, International Conference - May 1984, Copenhagen-Demark.
60. Bridges A.E., Olivo J.P., Chandler V.L., "Relative Resistances of Microorganisms to Cathode Rays. II. Yeast and Molds. *Appl. Microbiol.* 4, 147 (1956).
61. Erdman I.E., Thatcher F.S., Macqueen K.F., *Can. J. Microbiol.* 7, 199 (1961).
62. Pepper R.E., Buffa N.T., Chandler V.L., *Appl. Microbiol* 4, 149 (1956).
63. Koh W.Y., Morehouse C.T., Chandler V.L., *Appl. Microbiol* 4, 149 (1956).
64. Horne T., Turner G.C., Willis A.T., *Nature* 183 , 475 (1959).
65. Ley F.J., *Int. J. Radiat. Isotopes* 14, 38 (1963).
66. Burt M.M., Ley F.J., *J. Appl. Bacteriol.* 26, 484 (1963).
67. Webb R.B., Powers E.L., *Radiat. Res.* 14, 515 (1961).
68. Powers E.L., Kaleta B.F., *Science* 132, 959 (1960).
69. Tallentire A., "Aspects of Radiation Microbiology Fundamental to The Sterilization Process" in *Radiosterilization of Medical Products Pharmaceuticals and Bioproducts*, Technical Reports Series # 72, I.A.E.A., Vienna, 1-12, 1967.
70. Powers E.L., Webb R.B., Ehret C.F., *Radiat Res. Suppl.* 2, 94 (1960).
71. Hollaender A., Stapleton G.E., *Physiol. Rev.* 33, 77 (1953).
72. Dewey D.L., *Nature* 187, 1008 (1960).
73. Bridges B.A., *Int. J. Appl. Radiat. Isotopes* 5, 101 (1962).

74. Oliver R. Tomlinson A.H., *J. Hyg.* 58, 465 (1960).
75. Bartha T., MÉRÓ E., Szita J., *Acta Microbiol. Acad. Sci. Hung.* 16, 31 (1969).
76. Christensen Ebbe Ahresburg, Niels W. Holm, and Fleming Juul, Riso Report #140 Danish Atomic Energy Commission Research Establishment Riso, September 1966.
77. Ley F.J., Tallentire A., *Pharm. J.* 195, 216 (1965).
78. Krabbenhoft K.L., Corlett D.A., Anderson A.W., Ellinker P.R., *Appl. Microbiol.* 12, 424 (1964).
79. Thehata A.M., El-Tabey, *Radiat. Res.* 15, 78 (1961).
80. Bridges B.A., *J. Gen. Microbiol.* 26, 467 (1961).
81. Bridges B.A., *Radiat. Res.* 16, 232 (1962).
82. Licciardello J.J., Nickerson J.T.R., *J. Food Sci.* 27, 211 (1962)
83. Hansen P.I.E., *Food Irradiation* 4, A 10 (1964).
84. Farkas J., Kiss I., Andrassy E., *Acta Microbiol. Acad. Sci. Ung.* 13, 35 (1966).
85. Matsuyama A., Thoraley M.J., Ingram M., *J. Appl. Bacteriol.* 27 110 (1964).
86. Grecz N., *J. Appl. Bacteriol.* 28, 17 (1965).
87. Stapleton G.E., *J. Bacteriol.* 70, 357 (1955).
88. Freeman B.M., Bridges B.A., *Int. J. Radiat. Isotopes* 8, 136 (1960)
89. Phillips T.L., Worsnop B.R., *Int. J. Radiat. Biol.* 14, 573 (1969)
90. Marples A., *Biochem. J.* 71, 28 P (1959).
91. Schweigert, *Int. J. Appl. Radiat. Isotopes* 6, 76 (1959).
92. Billen D., Stapleton G.E., Hollaender A., *J. Bact.* 65, 131 (1953).
93. Powell W.F., Pollard E., *Radiat. Res.* 2, 109 (1955).
94. Alpert T., In *Microdosimetry* (EBERT H.G. Ed.) Commission of the European Communities Brussels 5, (1970).
95. Tallentire A., *J. Appl. Bacteriol.* 33, 141 (1970).
96. Recommendations for the Radiation Sterilization of Medical Products. I.A.E.A.-SM-192/90, 1974. Mukherjee R.N.
97. Carrasco Abrego Héctor, Cálculo del Índice de Exposiciones en Diferentes Puntos del Cuarto de Irradiación de la Planta de Esterilización por Radiaciones Gamma, *Fac. Quim. UNAM*, 1983.
98. Jens Cartensen, *Pharmaceutical Solids Dosages & Solids, Solids Pharmaceutics: Mechanical Properties and Rate Phenomena*, pp 224-229, Ed. Academic Press Inc., 1980, New York, U.S.A.
99. *Unite States Pharmacopeia XX*, 1980, pp 23-25, 972-73, 1037-1040.
100. Azorin Nieto Juna, "El Sistema Internacional de Unidades y sus Aplicaciones en la Industria Nuclear", *Revista Ciencia y Desarrollo, Conacyt*, 58, 1984, Sept.-Oct., pp 91-102

9. ANEXO

DEFINICION DE CONCEPTOS BASICOS DE LA TECNOLOGIA DE

IRRADIACION GAMMA

RADIOACTIVIDAD. Es la propiedad de ciertos elementos (átomos o nucleidos) de emitir radiación por fisión espontánea o por decaimiento

RADIACION. Es la emisión y propagación de energía (fotones o cuantos electromagnéticos) a través del espacio o de un medio material en forma de ondas.

RAYOS GAMMA. Es una radiación de alta energía de tipo electromagnético cuya longitud de onda es corta, con un alto poder de penetración, siendo de tipo nuclear.

RADIACION IONIZANTE. Es la emisión de fotones de alta energía capaces de ionizar a los átomos y/o moléculas de la materia con la que interaccionan. (La radiación gamma del cobalto 60 es ionizante).

ISOTOPO. Es el elemento con el mismo número atómico, pero diferente número másico, puede ser estable o inestable.

CURIE (Ci) = Unidad de Actividad. Es el número de transformaciones nucleares que ocurren en una cantidad determinada de material por unidad de tiempo.

1 Ci = 3.7×10^{10} desintegrantes por segundo.

ELECTRON VOLT (eV) = Unidad de Energía. Es la cantidad de energía que adquiere un electrón cuando se acelera una diferencia de potencial de 1 volt, se utiliza generalmente un múltiplo de este el MeV = 10^6 volt, para la radiación gamma; se relaciona con otras unidades de

$$\begin{aligned} 1 \text{ eV} &= 1.602 \times 10^{-12} \text{ ergios} \\ &= 1.602 \times 10^{-19} \text{ joule} \\ &= 3.83 \times 10^{-20} \text{ calorías} \end{aligned}$$

Es una unidad práctica cuando se consideran fenómenos atómicos, ya que los enlaces entre los átomos están en general en el intervalo de 0.1 y 10 eV, un ejemplo: la luz con longitud de onda de 500 nm corresponde a cuantos de energía de 2.47 eV.

RAD (rad) = Unidad de dosis absorbida. Es la energía absorbida por unidad de masa en un lugar específico del material irra

diado se utiliza generalmente su múltiplo el Mrad (10⁶ rad), 1 rad = 100 erg/g.

GRAY (Gy) = Unidad de dosis absorbida adoptada en 1975 por la XV Reunión de la Comisión General de Pesos y Medidas, se utiliza su múltiplo el Kilogray (KGy). Su relación con otras unidades es la siguiente:

$$\begin{aligned} 1 \text{ gray} &= 10^4 \text{ erg/g} \\ &= 10^2 \text{ rad} \\ &= 10^{-4} \text{ Mrad} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} 1 \text{ KGy} &= 10^7 \text{ erg/g} \\ &= 10^5 \text{ rad} \\ &= 0.1 \text{ Mrad} \end{aligned}$$

DOSIS ABSORBIDA. Cuando la radiación ionizante pasa a través de un material, parte de su energía es cedida a la materia. La cantidad absorbida por unidad de masa de material irradiado es llamada dosis absorbida y se mide en rem, rad y gray.

REM = Unidad Equivalente de Dosis. Es la cantidad necesaria para producir en 0.1 g de materia, el mismo grado de daño que una radiación de referencia, 1 rem = 100 erg/g.

DOSIS LETAL. Una dosis de radiación ionizante suficiente para producir la muerte

DL₅₀ = Dosis Letal Media. Es la dosis requerida para eliminar al 50% de los individuos de una población.

COBALTO 60. El cobalto natural tiene un número másico de 59: 27 protones y 32 neutrones, es un metal grisáceo, con una densidad de 8.83 g/cm³ y una temperatura de fusión de 1490°C, sus características físicas y químicas son similares a las del hierro y níquel. Al ser irradiado con neutrones, en un reactor nuclear, el núcleo del cobalto 59 absorbe un neutrón, convirtiéndose en Co 60, que es radiactivo. El núcleo emite una partícula beta y se transforma en níquel 60, el núcleo del Níquel 60 se encuentra altamente excitado e inmediatamente después de su formación, emite 2 gammas, una de 1.17 y otra de 1.33 MeV de energía, quedando como Níquel 60 ya estable. La vida media del Co 60 es de 5.27 años, lo que corresponde a una reducción de su actividad de 1.096% mensual.