

33
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

**VERIFICACION DE LAS PROPIEDADES DEL
EXCIPIENTE VANPRES FORMULA-1 EN SU
ESTERILIZACION POR IRRADIACION**

**T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
Q U I M I C O
P R E S E N T A:**

ANDRES NOE RODRIGUEZ SEVILLA

MEXICO, D. F.

1987



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

	Pág.
I.- Introducción	1
PARTE TEORICA	
II.- Información general de la energía atómica	7
III.- La comestibilidad de los alimentos irradiados	13
IV.- Radiactividad.	17
V.- Esterilización con electrones	19
VI. Cobalto 60	21
VII.- Control dosimétrico	29
VIII.- Efectos de la irradiación en la materia.	29
IX.- Investigación preliminar.	36
PARTE EXPERIMENTAL.	
X.- Vanpres fórmula 1	40
XI.- Análisis microbiológico	44
XII.- Análisis físicoquímico	47
XIII.- Pruebas de toxicidad	51
XIV.- Pruebas físicas	53
XV.- Resultados	54
Tabla No. 1 Resultados del análisis microbiológico	
Tabla No.2A Resultados de los análisis físicos	59
Tabla No.2B Resultados de los análisis químicos	60

	PAG
Tabla No. 3A Resultados de la prueba de toxicidad (prueba No. 1)	61
Tabla No. 3B Resultados de la prueba de toxicidad (prueba No. 2)	65
Tabla No. 3C Resultados de la prueba de toxicidad (prueba No. 3)	68
Tabla No. 4 Resultados de las pruebas físicas.	71
XVI.- Conclusiones	72
XVII.- Bibliografía	75
XVIII. Apéndice (Vocabulario nuclear).	78

I.- I N T R O D U C C I O N

En los últimos 20 años de investigación en el campo de la industria farmacéutica se observa que se han introducido una serie de nuevos compuestos activos, muchos de los cuales son usados en la elaboración de productos estériles.

Se han encontrado serias dificultades para el uso de -- estos compuestos, por ejemplo, algunos antibióticos y preparaciones hormonales ya que estas no pueden esterilizarse tan fácilmente por los métodos tradicionales, tales como el tratamiento por calor, el cual los hace más o menos inactivos; por lo tanto en los últimos años se han establecido métodos diferentes para la esterilización de algunas preparaciones farmacéuticas.

Algunas preparaciones, no necesariamente inyectables, -- deben ser esterilizadas, tal es el caso de las preparaciones tóxicas, oftálmicas y ungüentos de diferentes clases.

Al mismo tiempo la definición de productos estériles -- y esterilidad usados en medicamentos y material quirúrgico, -- han llegado a ser mas rigurosos que antes de acuerdo a los requerimientos, por ejemplo para la Farmacopea británica, un medicamento o producto estéril por definición debe haber sido esterilizado de una forma tal que no contenga más de un microorganismo viviente en un millón de partes del producto, así el --

resultado de los procesos tradicionales de esterilización no presentan mucha confiabilidad, algunos de estos procesos dan un resultado cuantitativo definido.

Otras investigaciones que se han presentado durante la pasada década principalmente en el área de medicamentos, es el incremento de una demanda de normas de higiene sobre la producción en general, aún en la producción de medicamentos no estériles. Estas investigaciones fueron hechas en Suecia por Kallings (10) en dichas investigaciones se indica que algunas enfermedades graves han sido causadas por contaminantes microbiológicos en los medicamentos y es por ello que se han introducido en la elaboración de medicamentos previsiones específicas al respecto.

Entre otras cosas estas medidas estipulan un número máximo permisible de bacterias para varias clases de preparaciones no estériles. Estos autores también concluyen que ciertos tipos de organismos patógenos, tales como E. coli, Salmonella, Staphylococcus aureus, Pseudomona aeruginosa no deben estar presentes en tales preparaciones. Así se ha manifestado una mayor necesidad de implementar métodos que conlleven a un perfecto control antimicrobiano en las materias primas que se utilizan en las formulaciones, farmacéuticas, ya que las materias primas a granel a menudo están contaminadas, lo mismo puede ocurrir con los productos farmacéuticos terminados.

En general los tratamientos para eliminar microorganismos implican métodos en los que se dañe lo menos posible al -- producto. De los procedimientos conocidos han despertado con siderable atención e interés los métodos por irradiación por ser eficientes, económicos y limpios.

La posibilidad de usar radiación ionizante para propósi- tos de esterilización o desbacterización han sido estudiadas - desde hace muchos años. El equipo que se utiliza permite el - uso de radio isotopos como el cobalto 60 y el cesio 137 de una manera efectiva y segura para la esterilización o desbacteriza- ción.

Está claro que los efectos letales en humanos se pre- sentan con cientos de rads, (ver apéndice) mientras que la do- sis necesaria para inhibir a los microorganismos son del orden de millones de rads (Mrads), la dosis promedio aceptada inter- nacionalmente es de 2.5 Mrads.

La dosis debe estar basada en los tipos y números de -- microorganismos que se encuentran previos a la esterilización- y en la resistencia de estos a la radiación. Desde el punto - de vista farmacéutico los métodos de irradiación son interesan- tes por muchas razones dentro de las que destacan:

- 1.- No se produce radioactividad en el material expues- to a la radiación ionizante de los radioisotopos utilizados co- munmente para el procesamiento por radiación.

2.- El envase y el producto tratado pueden ser totalmente penetrados por la radiación lo cual hace posible llevar a cabo el tratamiento del producto en el envase final.

3.- Este proceso genera aumentos poco apreciables en la temperatura, lo cual puede ser especialmente importante cuando se tratan productos termosensibles.

4.- Es un proceso simple y fácil de controlar.

Todos estos puntos constituyen las ventajas del método sin embargo, existe la posibilidad de que se efectúen cambios químicos por dicho tratamiento y por lo tanto los métodos de radiación no deberán ser usados hasta que se demuestre claramente que después del tratamiento no ha habido cambios. (2)

De hecho la esterilización por irradiación es un método aceptado por la Farmacopea de un gran número de países en el mundo, por ejemplo: Británica, USP XXI y F.N.E.U.M. IV. Ed., - 2 a Continuación se copia texto integró de la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, cuarta edición 1974, Ejemplar No. 420 pág. 117.

ESTERILIZACION POR MEDIO DE RADIACION PENETRANTE.

Algunos productos farmacéuticos, se esterilizan por medio de rayos gamma o rayos catódicos. Esta técnica es conveniente para productos sensibles al calor, envasados y sellados

herméticamente, sin embargo su aplicación es limitada, debido a los efectos potenciales de las radiaciones sobre la estabilidad de los productos y sobre sus envases.

Para aplicar la dosis correcta de la radiación, se hace necesario como un paso previo, determinar el grado de contaminación microbiana existente en los productos por esterilizar. La dosis de energía aceptada para la esterilización de productos del tipo mencionado y de los productos médicos desechables es generalmente, de 2.5 megarads, aplicados tan uniformemente como sea posible en todos los productos sometidos al proceso.

Para dosificar las radiaciones, se emplean colorímetros de tipo especial que absorben ciertas dosis radiactivas. Con ese mismo fin, así como para comprobar la distribución de las radiaciones, también se usan soluciones de sulfato ferroso, de sulfato cúprico ferroso o de sulfato cérico, ya que estos compuestos cambian de color por la acción de las radiaciones al emplar las soluciones citadas. Además existen indicadores cualitativos para las radiaciones.

Dos fuentes prácticas para la generación de radiación son los aceleradores de electrones y los radioisótopos. Los primeros producen electrones de gran energía con poco poder penetrante y su uso requiere de un minucioso control de las variables que afectan la eficiencia de la esterilización. Estas variables son, la energía del electrón, la corriente del mis--

mo, la amplitud de su recorrido y el tiempo de exposición.

Por otro lado las fuentes, más comúnmente empleadas de radioisótopos son ^{60}Co . y ^{137}Cs ., que emiten rayos gamma de -- gran potencia y producen una radiación más útil y segura que -- los aceleradores de electrones. Estos atributos hacen posible -- el empleo de radioisótopos para esterilizar una gran variedad -- de productos (16).

En el presente trabajo se realizó una revisión bibliográfica sobre el tema y en ella se muestra la evolución que ha tenido la energía atómica y el uso que se le ha dado en productos comestibles y de uso médico. Así mismo se efectuaron pruebas de esterilización por radiación a un excipiente para compresión directa llamado Vanpres F-1 y se comparan los resultados obtenidos en los análisis fisicoquímicos, de toxicidad y -- pruebas físicas antes y después de ser irradiadas las muestras.

II

PARTE TEORICA

INFORMACION GENERAL DE LA ENERGIA ATOMICA.

ANTECEDENTES HISTORICOS DE LA ENERGIA ATOMICA.

En el año 1896 el físico francés Henri Becquerel, estaba investigando la relación entre fluorescencia y los rayos X, descubiertos pocos meses antes por el científico alemán Wilhelm Roentgen, estos rayos poseían características penetrantes verdaderamente enigmáticas (3).

Existen ciertos compuestos químicos que al exponerse a los rayos X u otras radiaciones, brillan o fosforescen y mientras experimentaba con diversos componentes químicos, Becquerel descubrió, por cierto accidentalmente, que un compuesto que contenga uranio aún sin previa exposición a radiación, puede oscurecer una placa fotográfica, aún envuelta en papel negro grueso (3).

Aunque nadie lo advirtió en aquel entonces, Becquerel había descubierto accidentalmente, que los átomos de ciertos elementos se transforman a veces por sí solos, en átomos de otros elementos diferentes y que esta transición ocurría debido a la emisión de partículas cargadas a velocidades extremadamente elevadas. Los átomos que proceden de esta forma, se llaman átomos radiactivos y las radiaciones producidas durante la

transformación de los átomos de uranio fueron las responsables del oscurecimiento de la placa fotográfica. Ernest Rutherford demostró una brillante imaginación y habilidad experimental en su interpretación de la radiactividad en términos de la estructura del átomo.

Rutherford, nacido y educado en Nueva Zelanda, se fue a Inglaterra a ejercer en la Universidad de Cambridge, bajo la dirección del científico Thomson. Poco después de su llegada a Inglaterra, Roentgen descubrió los rayos X en Alemania, Becquerel, descubrió la radiactividad en Francia y Thomson -- probó la existencia del electrón (3).

Durante los años subsiguientes a estos experimentos, la curiosidad respecto a la naturaleza de la radiactividad indujo a varios científicos a experimentar más arduamente que antes en este ramo de investigación. Se averiguó que el elemento torio era radiactivo; Marie y Pierre Curie descubrieron dos nuevos elementos radiactivos: el polonio y el radio. Las radiaciones emitidas por estos materiales radiactivos, eran de tres tipos distintos: rayos alfa, rayos beta y rayos gamma.

Rutherford fue el primero en detectar los rayos alfa y los identificó más tarde como átomos de helio cargados positivamente. Becquerel, demostró que los rayos beta al igual que los rayos catódicos, consisten en electrones cargados negativamente. Rutherford y E.N. de C. Andrade, probaron que los penetran

tes rayos gamma eran radiaciones electromagnéticas parecidas a los rayos X (3).

Rutherford, en colaboración con el químico inglés Frederik Soddy, hizo un arreglo ordenado del laberinto caótico en que todos aquellos experimentos se encontraban y estableció un orden sistemático de acuerdo con la conducta o funcionamiento de los átomos radiactivos. Determinó también que ciertos átomos naturales de peso atómico elevado, puede emitir partículas alfa o beta espontáneamente convirtiéndose al emitir estas partículas, en otros átomos nuevos y distintos (3).

Estos nuevos átomos son también radiactivos y tarde o temprano, se transforman a su vez en átomos totalmente diferentes a los anteriores, y así sucesivamente. Cada vez que un átomo pierde una partícula alfa en esta secuencia, el nuevo átomo formado es más liviano que el original y la diferencia en peso es igual al de la partícula alfa o sea el átomo de helio.

El proceso de desintegración progresa de etapa en etapa, hasta que finalmente se produce un átomo estable. El producto final en este proceso de desintegración es el elemento plomo (3).

C R O N O L O G I A

AÑO

S U C E S O

- 1980 Dalton establece firmemente la teoría atómica de la materia.
- 1800-1900 Thomson prueba la existencia de los electrones por medio de experimentos con rayos catódicos, se establece que los átomos contienen electrones negativos y cargas eléctricas positivas.
- Becquerel descubre átomos inestables (radiactivos) - Marie y Pierre Curie descubren el polonio y el radio.
- 1905 Einstein, descubre la equivalencia entre masa y energía.
- 1911 Rutherford identifica el núcleo.
- 1919 Rutherford logra transmutar un elemento químico estable (nitrógeno) en otro (oxígeno).
- 1920-1925 Los espectrómetros de masa sensibles demuestran que los cambios en masa por partícula nuclear durante el proceso de transmutación son responsables de la energía liberada por los núclidos.
- 1932 Chadwick, identificó los neutrones.

- 1939 Los científicos alemanes descubren la fisión del ---
uranio.
- 1940 Gleen T. Seaborg y colaboradores descubren los ele--
mentos neptunio y plutonio en la Universidad de Cali
fornia.
- 1942 Se realiza la primera reacción en cadena auto-mante-
nida en la Universidad de Chicago.
- 1945 Se detona con éxito el primer dispositivo nuclear en-
Alamogordo, Nuevo México seguida por la detonación -
de bombas atómicas sobre las ciudades de Hiroshima y-
Nagasaki en el Japón.
- 1946 Se establece la Comisión de Energía de los EE.UU. --
(USAEC).
- 1951 Se produce por primera vez una cantidad de electri--
cidad considerable (100 kilovatios) con energía ató-
mica en una estación de pruebas en el estado de ----
Idaho.
- 1952 Se detona la primera bomba termonuclear en el atolón
de Enivatok, Oceano Pacifico.
- 1953 El Presidente de los EE.UU. Eisenhower, proclama el-
programa "átomos para la paz" y propone el estableci
miento de un Organismo Internacional de Energía Ató-
mica.

- 1954 Se pone en servicio activo el primer submarino nuclear, el Nautilus.
- 1955 Las Naciones Unidas convocan la primera conferencia Internacional sobre el uso de la energía atómica con fines pacíficos, en Ginebra Suiza.
- 1957 Por primera vez un reactor nuclear perteneciente a intereses privados, produce energía eléctrica para uso público en el estado de California. La planta nuclear de Shipping port Pennsylvania, logra funcionar a su capacidad máxima 60.000 kilovatios. Se establece formalmente el Organismo Internacional de Energía Atómica.
- 1959 Se lanza al mar el primer barco mercante nuclear en el puerto de Camden, New Jersey.
- 1961 Se utiliza por primera vez la energía nuclear en naves del espacio poniendo en órbita un generador de electricidad propulsado por radioisótopos.
- 1962 Empieza a funcionar una planta nuclear instalada en Antártida.

III

LA COMESTIBILIDAD DE LOS ALIMENTOS IRRADIADOS.

1981 La organización Mundial de la Salud, edita el informe técnico No. 659 "La Comestibilidad de los Alimentos-Irradiados". Este informe recoge la opinión colectiva de un grupo Internacional de especialistas de la Organización Mundial de la Salud del Organismo Internacional de Energía Atómica y de la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación. En este informe se habla de las necesidades mundiales de alimentos y de los problemas de almacenamiento y procesamiento por lo cual hay necesidad de buscar nuevos métodos de conservación considerando como alternativa la radiación ionizante, siempre y cuando no afecte en forma adversa su comestibilidad.

También hace referencia a las variaciones genéticas inducidas por la radiación y dice así "Desde 1976, ningún informe justifica la preocupación, antes expresada, acerca del desarrollo de mutaciones inducidas por la irradiación bajo buenas condiciones de operación". Se escribe a continuación las Conclusiones.

CONCLUSIONES SOBRE LA ACEPTABILIDAD DE LOS ALIMENTOS IRRADIADOS
ACEPTABILIDAD TOXICOLOGICA DE LOS ALIMENTOS IRRADIADOS.

"El comité, una vez que revisó la nueva información- pudo formular una recomendación sobre la aceptabilidad del alimento irradiado a una dosis total media de 10 KGy (ver apéndice). Esta recomendación es el resultado lógico del criterio - de evaluación de la comestibilidad del alimento irradiado adoptado por los comités Mixtos de Expertos reunidos con anterioridad, como se describe en la Introducción".

Las consideraciones siguientes llevaron a esta recomendación:

- a) Todos los estudios toxicológicos llevados a cabo en un gran número de alimentos distintos (tomados entre casi todos los tipos de artículos alimenticios) no han, demostrado la existencia de efectos adversos como resultado de la irradiación.
- b) Los estudios de química de la radiación han demostrado que los productos radiolíticos de los principales componentes de los alimentos son idénticos, sean cuales fueren los alimentos de que se deriven.

Es más, para los principales componentes de los alimentos, la mayoría de los productos radiolíticos se-

habían identificado también en alimentos sujetos a otros tipos aceptados de procesamiento alimentario - Conocida la naturaleza y la concentración de estos - productos, nada indica que exista un peligro toxicológico.

- c) También son dignos de tenerse en cuenta la ausencia de todo efecto adverso resultante de alimentar con - piensos irradiados en la producción de ganado y la - práctica de mantener a pacientes inmunologicamente - incompetente s con dietas irradiadas.

Por lo tanto , el comité ha concluido que la irradiación de cualquier artículo alimenticio con una dosis total media hasta de 10 KGy (ver apéndice), no presente riesgos toxicológicos; Por esto no se requiere hacer más pruebas toxicológicas de los alimentos así tratados.

ACEPTABILIDAD MICROBIOLÓGICA Y NUTRICIONAL DE LOS ALIMENTOS -- IRRADIADOS.

El comité ha considerado que la irradiación del alimento con una dosis total media hasta de 10 KGy (1 Mrad) no plantea problemas microbiológicos o nutricionales especiales. Sin embargo, el comité ha insistido en la necesidad de analizar -- con cuidado todo cambio significativo relacionado con cada ali

mento irradiado en particular y con su papel en la dieta (4).

IV

R A D I A C T I V I D A D

Marie Curie, llamó "radiactividad" a la propiedad que tiene algunos elementos de emitir energía en forma de radiación al desintegrarse.

La radiactividad es una manifestación de que los núcleos que presentan este fenómeno, son inestables y por medio de ella esos átomos tienden a la estabilidad, es decir, a un estado de mínima energía.

R A D I A C I O N

El término radiación se usa para describir a fotones o cuantos electromagnéticos. La radiación, en procesos de esterilización, esta clasificada como:

Ionizante o no ionizante. Las radiaciones ultravioleta, infrarroja, ultrasónica y radiofrecuencia estan consideradas como radiaciones no ionizantes.

Las radiaciones ionizantes son: los rayos catódicos, los rayos X y los rayos gamma, estos son ejemplos de energía electromagnética (5).

RADIACION IONIZANTE

Se usa el término radiación ionizante para describir -- aquellos fotones de alta energía, capaces de ionizar a los --- atomos o moléculas de la materia con que interaccionan.

Dentro de esta definición se encuentra la radiación --- gamma emitida por el cobalto 60.

El cobalto es un metal con características parecidas - al hierro y al níquel, se encuentran en la naturaleza como co balto 59; al ser irradiado en un reactor nuclear, el núcleo - del cobalto 59 absorbe un neutrón convirtiéndose en cobalto - 60, que es radiactivo. Su núcleo emite una partícula gamma y se transforma a níquel 60 cuyo núcleo altamente excitado emi- te dos gammas de 1.17 y 1.33 MeV de energía, quedando el ní-- quel 60 estable. La vida media del cobalto 60 es de 5.26 --- años, lo que corresponde a una reducción de su actividad de - 1.09% mensual.

La radiación gamma es de la misma naturaleza que los rayos X, son ondas electromagnéticas pero su longitud de on- da es menor.

La longitud de onda de las gammas del cobalto 60 es - de 0.001 nm. en comparación con la de la luz verde que es de 500 nm (5).

ESTERILIZACION CON ELECTRONES

Con el desarrollo de fuentes generadoras de electrones-tales como la de Vander Graft y otras de este tipo y la habilidad de enfocar haces intesos de electrones, ha aumentado la -- aplicación de este método en los procesos de esterilización.

El cátodo emite haces de electrones conocidos como rayos catódicos.

Los rayos catódicos bajo la influencia de fuerzas electrostáticas, son acelerados y por lo tanto su energía cinética es aumentada. La capacidad de penetración de los electrones - acelerado, es relativamente menor que la de los rayos gamma, - sin embargo la utilización de los equipos aceleradores de electrones ha aumentado en procesos industriales relacionados contratamientos superficiales de materiales y productos para el - mejoramiento de sus cualidades.

Los rayos gamma tienen una fuerza de penetración relativamente más grande que los rayos catódicos, ya que estos últimos penetran sólo un máximo de 1 cm. de agua por cada 2 -- MeW, mientras que la intensidad de una fuerza similar de un - haz de rayos X disminuye a la mitad por cada 10 cm. de profundidad.

Por lo tanto un atributo de singular importancia de la radiación ionizante de cobalto 60, es su característica de penetración en sólidos y líquidos de cualquier tipo (5).

CESIO 137

Otro radioisotopo utilizado para producir radiación - gamma es el cesio 137. Su principal ventaja sobre el cobalto-60 es su vida media (30 años) y su costo reducido. Su utilidad se ha incrementado ya que es un producto accesorio (o subproducto) empleado en fisiones en plantas de energía atómica, sin embargo debido a su baja actividad específica (ci/gr) se requieren mayores cantidades del radioisotopo para las fuentes de los irradiadores.

Comparado con el cobalto 60 el cesio 137 tiene una actividad específica baja y es más difícil de manejar, ya que el cobalto 60 es útil en forma metálica en lingotes o en cilindros (5).

VI

COBALTO 60

El cobalto es fábrica en pequeños cilindros y se irradia. Una vez activado se encapsula para evitar la oxidación.

Una fuente de cobalto muy usada es la denominada "Lápiz". Los pequeños cilindros son doblemente escapulados en tubos de acero inoxidable. La apariencia externa de estos lápices es - la de un cilindro de 0.96 cm. de diámetro y 45 cm. de largo. Estas fuentes contienen hasta 112 g. de cobalto 60 con una actividad específica entre 30 y 300 Ci/g. (Fig. 1). Para utilizar este tipo de fuentes intensas se requiere de una instalación - denominada irradiador (6).

Un radiador consta de las siguientes partes: (Fig. 2).

- Una fuente intensa de cobalto 60
- El blindaje o construcción que permite almacenar el - cobalto 60 y utilizar la radiación en un área especí- fica, reduciendo al mínimo la exposición fuera de --- ella.
- Los mecanismos para colocar el producto en el área de irradiación que en general son transportadores elec- tromecánicos que atraviesan o rodean el blindaje.
- Un sistema de seguridad, que permite operar el irra- diador de manera segura y sin peligro alguno.

IRRADIADOR INDUSTRIAL Js- 6500 DE COBALTO 60

Este irradiador tiene una fuente de cobalto 60 (Fig. 1,2), - en "Lápices" del tipo descrito anteriormente.

Los lápices están colocados en 6 soportes de acero inoxidable, denominados módulos y estos a su vez en otra estructura metálica llamada bastidor, El bastidor se almacena en el fondo de una piscina de 5.5 mts. de profundidad situada en el centro del cuarto de irradiación; el agua absorbe la radiación de modo que el personal pueda entrar al cuarto sin peligro alguno.

La construcción tiene muros y techos de concretos de 2 mts. de espesor, de tal modo que cuando el bastidor es elevado al centro del cuarto de irradiación para irradiar algo se tiene el blindaje que atenúa la radiación hasta los índices permitibles.

La planta cuenta con un equipo que permite introducir automáticamente recipientes de aluminio con el producto o muestra que se desee irradiar y funciona de la siguiente manera:

Los recipientes de aluminio son colocados sobre un transportador que se localiza en la sección de carga/descarga.

A una señal dada desde la consola de control, es empujado al compartimiento superior de un acarreador, el cual es

accionado por un monorriel que lo lleva por el laberinto, hasta colocarlo en otro transportador que lo pasa frente a la --- fuente de cobalto 60. Este transportador tiene dos niveles y dos hileras de cada lado del bastidor de la fuente.

El cambio de una hilera a otra y de un nivel a otro, es realizado mediante empujadores neumáticos y un elevador, de -- tal modo que el movimiento es intermitente, empujándose los re-
cipientes entre si.

Cuando un recipiente ha tomado todas las posiciones en las hileras y niveles, vuelve a ser colocado en el comparti--- miento inferior del acarreador que lo lleva al área de produc- to irradiado en el exterior.

El propósito de pasar de este manera las cajas frente a la fuente, es lograr la mayor uniformidad posible de dosis en los productos colocados en las cajas.

El irradiador cuenta con varios equipos auxiliares que proporciona los servicios necesarios como son:

- Una planta del tratamiento del agua que la recircula y en su caso suministra automáticamente agua pretrata- da cuando baja el nivel establecido.
- Un enfriador para mantener el agua de la piscina a - temperatura constante cuando la fuente se almacena.

- Un sistema de extracción de aire que ventila el cuarto de irradiación.
- Dos compresores independientes y un sistema automático de válvulas que proporciona aire comprimido al elevador del bastidor, a los cilindros neumáticos de los transportadores, etc.

Conectado a la consola de control, la instalación tiene un sistema de interruptor y alarmas que permiten la operación segura del irradiador y en su caso la detección de cualquier falla o mal funcionamiento de los equipos. Si ello ocurre, la fuente baja a la posición de almacenamiento de la piscina, los transportadores se detienen y en la consola se iluminan los pilotos relacionados con la falla (6).

Una vez corregida la falla, la fuente puede subirse nuevamente a la posición de irradiación y los transportadores continúan el movimiento de las cajas con los productos.

De esta manera se evita la sub-exposición o sobre-exposición de los productos.

Además se tienen diversos detectores, dispositivos y mecanismos que garantizan la seguridad radiológica y física de toda la instalación.

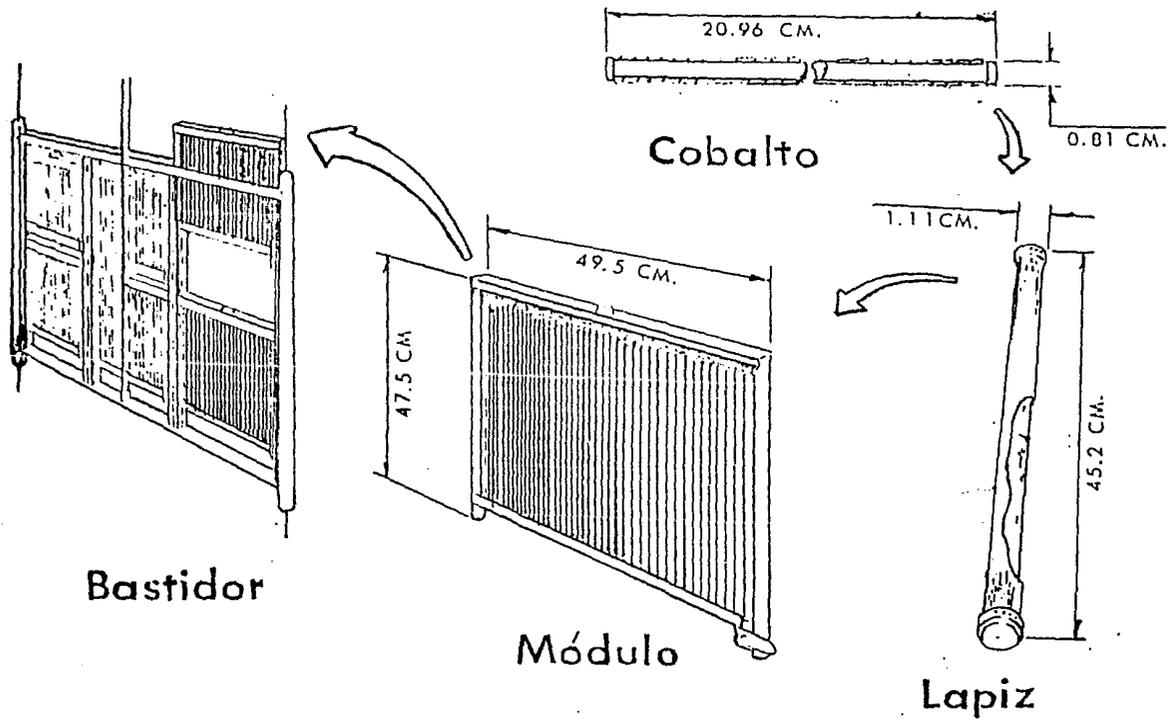


FIGURA 1.- Esquema de la colocación de los lápices de cobalto 60 en los módulos y éstos a su vez en un bastidor.

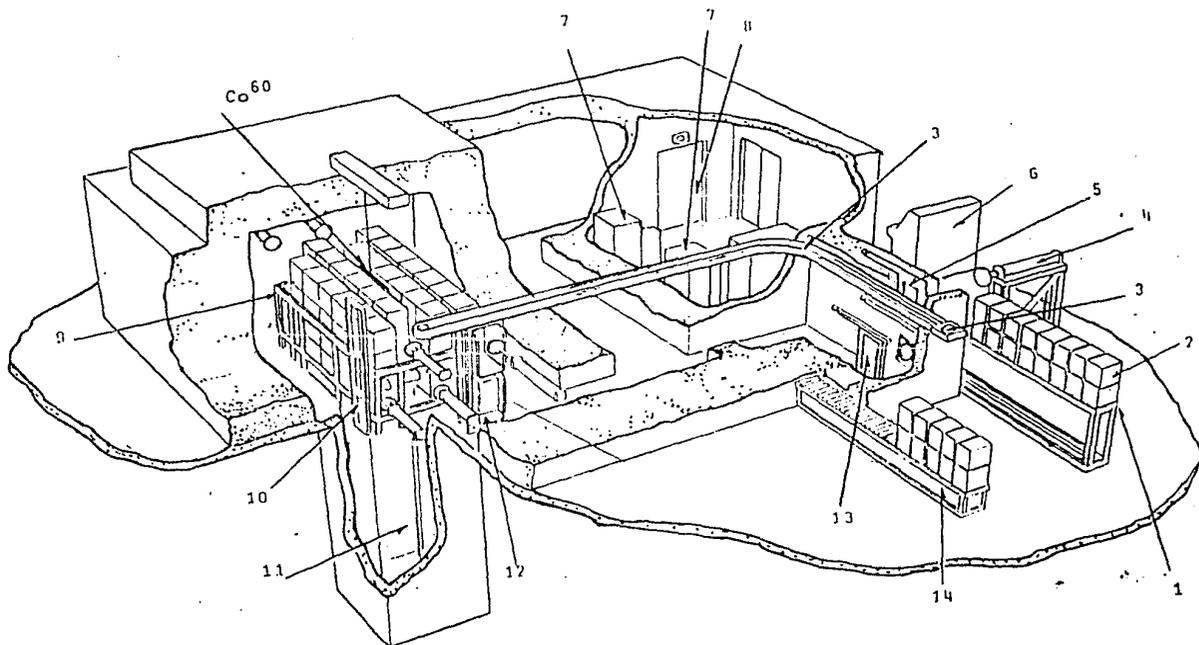


FIGURA 2.- Esquema del dispositivo para el movimiento automático de cajas de aluminio con los productos. El número 1 indica el transportador de carga; 2, las cajas con los productos; 3, el monorraíl; 4, los empujadores neumáticos; 5, las compuertas automáticas; 6, la consola de control; 7, los equipos auxiliares; 8, la puerta de acceso al laberinto; 9, el transportador interno para mover las cajas frente a la fuente de Co balto 60; 10, el elevador de las cajas; 11, la piscina de almacenamiento; 12, el área de salida de productos irradiados y 14, el transportador de salida.

VII

CONTROL DOSIMETRICO

Ya se mencionó y es conveniente subrayarlo, que la dosis de esterilización es función únicamente del tiempo de exposición y este puede ser controlado con precisión, como complemento se utilizan dosímetros para verificar el funcionamiento del equipo.

Existen varios materiales poliméricos, que tienen la propiedad de que su densidad óptica, a una determinada longitud de onda, varía linealmente con la dosis. Estos materiales pueden cortarse y colocarse en el interior o exterior de los paquetes o productos, convirtiendo a la dosimetría en una rutina esencial.

En las plantas de irradiación gamma, se utilizan comúnmente los dosímetros listados a continuación:

<u>DOSIMETRO</u>	<u>PROVEEDOR</u>	<u>CARACTERISTICAS</u>
Acrílico rojo	Atómic Energy of. Canada, Otawa	Cilindros de 9.5 mm.de diámetro y 9.5 mm.de longitud lectura con el aparato AECL, BC-1.

<u>DOSIMETRO</u>	<u>PROVEEDOR</u>	<u>CARACTERISTICAS</u>
Perpex rojo	AERE, Harwell, Oxforreshire, Inglaterra UK, Panel gamma and Electron Irradiation Reading, Inglaterra.	30x12x3 mm. lectura a 3150 nm.
Irradiatin		
FWT-60, 64, 75	Far West. Technology Inc. Goleta, CAL. E.U.A.	Dimensiones variables lectura en el aparato - FWT-90

También se utilizan como dosímetros algunas soluciones en donde la concentración de un determinado producto da la radiólisis y se calibra respecto a la dosis. Entre las soluciones dosimétricas, más empleadas se encuentran la denominada de Fricke y la de sulfato cérico (7).

Existen en el mercado algunas etiquetas que cambian de color cuando son expuestas a la radiación. Estas etiquetas -- tienen un uso limitado en la planta, que consiste en saber si no ha sido o no expuesto, ya que también cambia de color cuando se expone directamente a la luz solar y su respuesta es --- afectada con el tiempo por lo que no pueden usarse como dosímetros (7).

VIII

EFECTOS DE LA IRRADIACION EN LA MATERIA

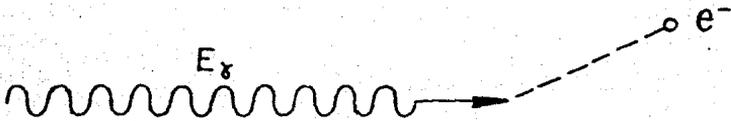
La dosis de la irradiación es la energía absorbida por unidad de masa del material absorbente. La unidad de dosis es el rad que corresponde a 100 erg/g.

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

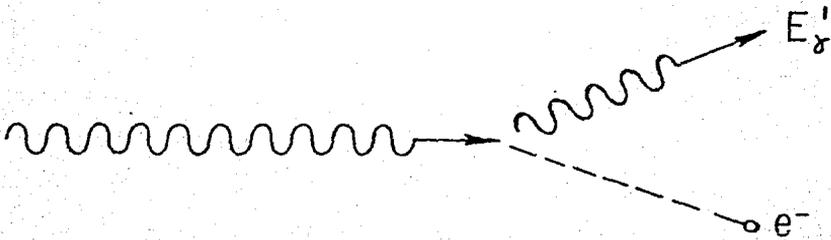
En el efecto fotoeléctrico, el fotón cede totalmente su energía a un electrón del átomo, el electrón sale de su órbita y el átomo queda ionizado. El electrón que salió lleva suficiente energía para ionizar o excitar a otros átomos (6).

En la dispersión compton, el fotón incidente cede sólo parte de su energía a un electrón del átomo y sigue en otra dirección, interaccionado nuevamente.

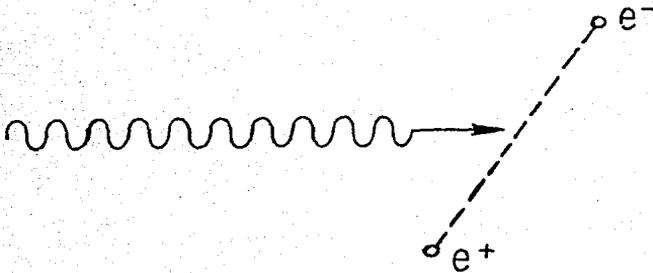
En la producción de pares, el fotón se transforma en dos partículas un electrón y un positrón, las cuales al adquirir energía son capaces de formar iones.



Efecto fotoeléctrico



Dispersión compton



Producción de pares

Los tres fenómenos se presentan simultáneamente cuando la irradiación gamma interacciona con un material, predominando la dispersión Compton cuando los materiales son de número atómico bajo, que es el caso de los materiales con lo que se elaboran los productos desechables, de uso clínico y los farmacéuticos.

Como resultado de la dispersión Compton, la radiación produce electrones en el material dando lugar a la formación de iones, excitaciones y radicales libres. Estas especies químicamente activas, inician reacciones químicas que producen cambios en los materiales en los organismos vivos. El comportamiento microbiológico de microorganismos sometidos a irradiación se ha estudiado extensamente, existiendo gran número de artículos en revistas especializadas que explican mecanismo, factores que influyan en la sensibilidad a la radiación, etc.

TEORIAS DE RADIACION INACTIVACION

Existen 2 teorías propuestas para explicar la acción letal de la radiación ionizante. La principal teoría propone la ionización directa del DNA, es discutida en detalle por -- Lea (10) y por Hutchinson y Pollard (11). La teoría de difusión (o acción indirecta) propone que la muerte se presenta como resultado de la producción de un radical libre en el medio o en la célula con una reacción secundaria en el DNA, es-

ta teoría es tratada por Proctor y Goldblith (12).

Las evidencias indican que el tamaño del microorganismo (virus, bacterias), la multinucleación y el agrupamiento son factores que influyen en la acción letal producida por la reacción secundaria producida en la DNA, esto da mucho crédito a la teoría de difusión.

RESISTENCIA DE LOS MICROORGANISMOS A LA RADIACION

La organización Internacional de Energía Atómica (8) ha recomendado el uso de estándares microbiológicos en la esterilización por radiación, ya que el efecto inactivante de la radiación ionizante, sobre microorganismos no está determinada por dosis únicas, las variaciones en los resultados pueden ser consecuencia de cambios en el medio ambiente de los organismos antes y durante la irradiación, también son importantes las diferencias en las especies de microorganismos.

En el trabajo de Christensen y Holm (9), son comparadas curvas de inactivación en distintas condiciones y asociaciones del medio ambiente de varias especies de microorganismos irradiadas a diferentes dosis.

De estas gráficas se puede hacer la siguiente observación:

- En todos los casos, la fracción de sobrevivientes decrece con el aumento de la dosis.
- La velocidad del decremento varía en todo el intervalo de dosis.
- A dosis altas, las curvas son asintóticas.

La evidencia experimental indica que la mayor parte de los microorganismos siguen los tipos A o C, de la gráfica en escala logarítmica (Fig. 4).

Es natural que diferentes microorganismos tienen diferentes respuestas o resistencias a la radiación y aún una misma especie tiene diferente resistencia cuando se varían las condiciones ambientales.

De los estudios sobre los factores que influyen en la respuesta, entre otros resultados podemos citar los siguientes:

1.- Las esporas son menos sensibles a la radiación que las formas vegetativas.

2.- Para un porcentaje determinado de destrucción, el aumento en la concentración inicial de microorganismos, da como resultado un aumento lineal en la dosis.

3.- Los microorganismos son más resistentes cuando son irradiados en ausencia de oxígeno.

4.- La resistencia a la radiación es mayor cuando la

irradiación se lleva a cabo a temperatura de congelación o por debajo de 0° C.

5.- La resistencia es mayor cuando los microorganismos se encuentran en un ambiente seco que cuando están en presencia de humedad (9).

El diseño común de los experimentos para investigar la acción letal de la radiación sobre los microorganismos, se basa en la división aleatoria de una población en diversos grupos, cada uno de los cuales es expuesto a dosis graduales. Se cuenta el número de sobrevivientes y se grafica en función de la dosis para obtener una curva denominada de dosis-respuesta, las siguientes gráficas representan los 4 tipos de curvas que generalmente se obtienen de este tipo de experimentos --- (Fig. 3 y 4).

Como en otros métodos, la pérdida de la habilidad de los microorganismos para proliferar, cuando son sembrados en un medio nutritivo, es utilizado como criterio para conocer el daño inducido por la acción de la radiación ionizante. Se considera que los microorganismos que han perdido esta habilidad han sido exterminados o inactivados por la acción letal de la radiación, aquellos que proliferan se considera que sobrevivieron.

La sensibilidad relativa a la radiación de las diferentes especies microbianas es uno de los factores más importan-

tes a tener en cuenta en el proceso de esterilización por irradiación, pues repercute muy directamente sobre la eficacia del mismo, por eso las empresas fabricantes de productos que han de ser esterilizados por irradiación, deben poseer controles, microbiológicos previos al tratamiento, sobre todo para suministrar a los materiales la dosis necesaria y evitar la aplicación de dosis mayores, lo cual repercute sensiblemente en el costo.

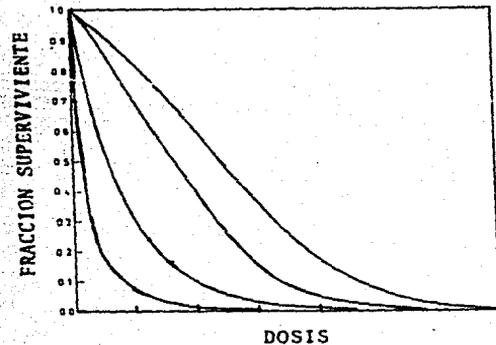


FIGURA 3.- Curvas de dosis respuesta de diferentes grupos de microorganismos expuestos a dosis graduales (9)

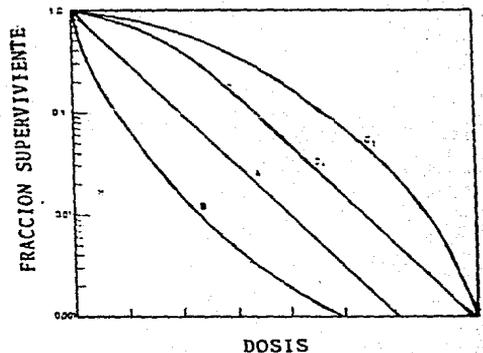


FIGURA 4.- Curvas de dosis respuesta de diferentes grupos de microorganismos, expuestos a dosis graduales graficadas en papel semilogarítmico (9).

IX
INVESTIGACION PRELIMINAR

Previamente a la aplicación de la esterilización por irradiación a nivel industrial, es necesario realizar una investigación para cada producto específico, principalmente sobre los efectos de la radiación en las propiedades de los materiales.

Para realizar esta investigación en cada producto en pequeña cantidad y diferentes dosis de radiación el Instituto de Investigaciones Nucleares cuenta con un irradiador pequeño denominado Gammacell 220 que cuenta con una cámara de irradiación cilíndrica de 15.4 cm. de diámetro y 20.6 cm. de altura y una razón de dosis: $D=63.93 \text{ rad./seg.}$ (agosto de 1986)

3.83 Krad/min.

Por lo tanto para las diferentes dosis fueron requeridos los siguientes tiempos:

<u>Mrads</u>	<u>Tiempo</u>
1.0 -----	261.09 min
1.5 -----	391.64 min
2.0 -----	522.19 min
2.5 -----	652.74 min

La dosis recibida por un material de una densidad dada, expuesto a la radiación gamma de una fuente específica, depende del tiempo de exposición y de la distancia de la fuente (6).

Como un resultado de la complejidad del mecanismo en un tratamiento con radiación puede haber cambios químicos en los compuestos expuestos y pueden variar en una gran extensión dependiendo del contaminante o de si la sustancia esta en estado sólido o de solución.

En un medicamento a granel la (s) sustancia (s) farmacológicamente activas, son frecuentemente los ingredientes de menor cantidad en una mezcla.

En la irradiación gamma de un producto a granel la posibilidad de formación de compuestos tóxicos, los cuales son muy diferentes de la irradiación de un compuesto puro. Sin embargo no es muy fácil demostrar la toxicidad en tales cambios.

Cabe insistir que debido a que no existe una interacción de la radiación gamma con los núcleos de los átomos, se concluye que ningún material expuesto a la radiación gamma del cobalto 60 se convierte en material radiactivo. Debido a que la radiación gamma del cobalto 60 tiene una gran penetración de modo que puede actuar sobre los productos independientemente de su configuración, densidad y empaque. Esta gran penetración permite la esterilización en las mismas cajas que se usan para dis-

tribución en el mercado.

Por lo tanto, la esterilización por irradiación da una mayor libertad, entre todos los métodos de esterilización, para seleccionar el tipo de material de empaque.

Se han realizado extensos estudios sobre los materiales que pueden utilizarse, tanto para el producto mismo, como para el empaque. Principalmente se comprueba que, los materiales no pierdan sus características cuando se les irradia a la dosis de esterilización (13).

Practicamente, todos los materiales que se utilizan actualmente en la elaboración de productos desechables de uso médico, son susceptibles a la esterilización por irradiación a una dosis de 2.5 Mrad. y los cambios que exhiben los materiales son insignificantes.

PARTE EXPERIMENTAL.

En vista de que el método de compresión directa para la fabricación de tabletas está adquiriendo mayor popularidad por las ventajas que ésta representa y el número considerable de excipientes de este tipo que hay en el mercado, se han realizado algunos estudios comparativos de los excipientes utilizados en este proceso (15).

De manera mas específica se hizo énfasis en la evaluación de las propiedades de flujo, volumen de compactación, deformación y compresibilidad; la compresibilidad de los excipientes con Metronidazol, la compresibilidad de los excipientes con Hidroclorotiazida, la fabricación de tabletas de Metronidazol e Hidroclorotiazida y la evaluación de las tabletas obtenidas en la etapa anterior; se escogieron los principios activos Metronidazol e Hidroclorotiazida, por ser de uso común y de difícil compresibilidad y como excipientes se escogieron Avicel pH 102 y Vanpres F-1, Elcema G-250, Di-pac, STA-Rx 1500, y como lubricante se utilizó estearato de Magnesio.

Todos estos excipientes mostraron propiedades adecuadas en algunos parámetros por lo cual cualquiera de ellos puede utilizarse en la fabricación de tabletas por compresión directa sin considerar a ninguno de ellos como ideal, sin embargo de los excipientes estudiados, el único de fabricación nacional es el Vanpres F-1, lo cual tiene ventajas respecto a la facilidad de adquisición y sobre todo es importante mencionar que es el más económico.

X

VANPRES FORMULA 1

El Vanpres F-1 utilizado en este estudio fue proporcionado por el fabricante VANZONE, S.A. de C.V., para dicho estudio se necesitaron tres lotes diferentes para que él estudio fuera representativo, los números de lote son: 062x85, 064x86 y ----- 066x86.

El Vanpres Fórmula 1 es una mezcla de polisacáridos de -- amilosa y amilopectina y sales de ácido silícido. Por ser una -- mezcla de productos naturales y de productos minerales se pueden presentar, en algún momento, contaminaciones con bacterias-coliformes (E. coli, Salmonella, Pseudomona aeruginosa, Staphylococcus aureus) por lo cual en estos casos se haría necesaria una esterilización por algún medio. En este caso se escogió la esterilización por irradiación con rayos gamma, constatando las características, tanto físicas como químicas y de uso, antes y después de dicha esterilización .

a) MATERIAL Y EQUIPO UTILIZADO.

- Vasos de precipitados de 100 ml.
- Pipetas de 1,2,5, y 10 ml. graduadas y volumétricas.
- Matraces Erlenmeyer de diferentes medidas.
- Tubos de ensayo de 10,20,50 ml.
- Tubos de Nessler de 50 ml.

- Embudos de vidrio de diferentes medidas.
- Papel pH.
- Espátula de cromoniquel.
- Papel filtro.
- Papel Glasine.
- Cajas Petri
- Jaulas para ratones
- Ratones cepa Wistar de 20 g.
- Jeringas estériles con aguja No. 20 y 22.
- Termómetros de -10 a 150°C Taylor México con divisiones de 1° C.
- Autoclave.
- Campana de Flujo laminar.
- Incubadora de aire caliente temperatura constante.
- Balanza Mettler H6 160.
- Potenciómetro Beckman Modelo 3500.
- Tableteadora Killian Pharma de 16 punzones.
- Durómetro Pfizer.
- Desintegrador Kinet.
- Medidor de espesores Federal.

b) REACTIVOS.

- Agua destilada y bidestilada.
- Acido acético.
- Yoduro de potasio

- Acido clorhídrico.
- Acido nítrico.
- Nitrato de plata.
- Solución concentrada de nitrato de plomo.
- Piritita.
- Cepa de Salmonella CDC-10
- Cepa de Escherichiacoli ATCC-11105
- Solución amortiguadora de fosfatos.
- Agar soya tripticasa.
- Agar dextrosa sabourud
- Fosfato de potasio manobásico.

c) METODOS

La parte experimental se dividió en dos partes con la --
evaluación de 4 pruebas para cada parte, esto se hizo a cada --
uno de tres lotes diferentes (062x85, 064x86, 066x86) del exci-
piente Vanpres fórmula 1.

I.- EXCIPIENTE SIN IRRADIAR

- 1.- Análisis microbiológico.
- 2.- Análisis fisicoquímico.
- 3.- Toxicidad.
- 4.- Pruebas de uso. (físicas)

II.- EXCIPIENTE IRRADIADO.

- 1.- Análisis microbiológico.
- 2.- Análisis físicoquímico .
- 3.- Toxicidad.
- 4.- Pruebas de uso . (Físicas).

1.- Análisis microbiológico.

Teniendo en cuenta que el excipiente Vanpres F-1 en algún momento puede contaminarse con Salmonella y Escherichia coli, este fue contaminado deliberadamente con estos microorganismos rebasando las 5000 colonias por gramo y fue esterilizado por irradiación de rayos gamma a una dosis de 1.0, 1.5, 2.0-2.5, 3.0 Mrads. Utilizando para esto el irradiador Gammacell -- 220 (mencionado en la pág. 36).

XI

ANALISIS MICROBIOLOGICO

El análisis microbiológico se basa en el crecimiento de los microorganismos presentes en un producto dado, en medios -- en donde se haga elocuente su propagación, de manera que permita el conteo de las colonias existentes.

MEDIOS DE CULTIVO.

Para detección de bacterias se utilizó como medio de cultivo agar tripticasa soya y para detección de hongos y levaduras se utilizó agar de dextrosa sabouraud.

SOLUCIONES.

Solución concentrada de fosfatos: Disolver 34 g de fosfato de potasio monobásico en 500 ml de agua destilada en un matraz volumétrico de 1000 ml ajustar el pH a 7.2 ± 0.1 . Adicionar 175 ml de hidróxido de sodio S.P. y llevar el volumen con agua destilada; conservar en refrigeración. Para usar esta solución concentrada de fosfatos, disolver en proporción 1:8000 con agua destilada y esterilizar.

Solución de Prueba (SP) de hidróxido de sodio.- Disolver 4 g de hidróxido de sodio en agua destilada y aforar a 100 ml.-

PREPARACION DE LA MUESTRA.

Se tomaron muestras de 10 g de Vanpres F-1 y se llevaron a una botella de dilución conteniendo 90 ml de la solución diluida de fosfatos (pH 7.2 \pm 0.1) se agitó hasta homogenizar. Para cuenta viable de bacterias preparar diluciones: 1:100, ---- 1:1000, 1:10 000.

Se inoculó tomando 1 ml de las diluciones (incluyendo la dilución original) en 2 cajas y se agregó 20 ml de agar soya - tripticasa como medio de cultivo, se tapan las cajas y se mezclan moviéndolas suavemente para homogenizar, se dejan solidificar a temperatura ambiente. Se corre una prueba como blanco y se incuban el total de las cajas, en forma invertida a 37°C durante 48 - 72 horas.

PARA CUENTA DE HONGOS

Se prepara una dilución 1:100 inocular tomando 1 ml de cada una de las diluciones en cada una de 2 cajas y agregar -- 20 ml de agar dextrosa sabouraud como medio de cultivo, tapar -- las cajas y mezclar con el medio moviéndolas suavemente para -- homogenizar, dejar solidificar a temperatura ambiente. Correr -- una prueba en blanco e incubar el total de las cajas, que en su caso, para hongos a 25°C durante 48 horas.

CUENTA DE COLONIAS.

Considerando la dilución calcular el número de colonias por gramo o mililitro de la muestra. Por ejemplo en una dilución 1:10 que se cuenten 20 colonias por caja se considerarán 200 colonias por gramo y en una dilución 1:100 en la que se contabilicen 30 colonias por caja se considerarán 3000 colonias por gramo.

El número de colonias por gramo o mililitro de muestra debe encontrarse dentro de los límites establecidos para esta prueba en la norma específica del producto correspondiente.

Los resultados de esta prueba se muestran en la tabla No. 1.

XII

ANALISIS FISICOQUIMICOS

ESPECIFICACIONES Y PROCEDIMIENTOS ANALITICOS DE VANPRES
FORMULA UNO.

Aspecto	Cristales de color blanco grisáceo, sin olor y sin sabor.
Solubilidad	Pácticamente insoluble en agua y en la mayoría de los disolventes orgánicos, parcialmente soluble en ácidos y alcalis diluidos.
pH	En suspensión acuosa al 10% debe ser de 7.0- (<u>±</u> 1).
Densidad aparente	Pesar 10 g y ponerlos en una probeta graduada de 25 ml compactar dejando caer libremente el cilindro sobre su base 10 veces de una altura de aproximadamente 1 cm y leer el volumen V_a . Calcular la densidad aparente según la fórmula:

$$d_a = \frac{10}{V_a} = 0.750 \text{ g/ml } \pm 20\%.$$

Pérdida por secado A 105°C, a peso constante, no debe ser mayor de 12%.

Oxidantes

Tratar 5 g con 10 ml de agua y 1 ml de ácido acético, agitando hasta obtener una suspensión homogénea; agregar 0.5 ml de solución saturada de yoduro de potasio mezclar y dejar reposar 5 minutos. No debe observarse coloración azul, café o violeta.

Carbonatos

Mezclar 1 g con 5 ml de agua y agregar 2 ml. de ácido clorhídrico. No se debe producir efervescencia.

Cloruros

Tratar 1 g con 10 ml de agua y 2 ml de ácido nítrico, agitar mecánicamente 30 minutos, -- agregar 20 ml de agua y filtrar. Agregar al filtrado 1 ml de nitrato de plata S.R. la turbidez producida no debe ser mayor que la que se obtiene con 1 ml de solución 0.02 N de ácido clorhídrico (no mayor de 0.07%).

Metales pesados

Pesar y mezclar 1 g con 3 ml de HCl diluido y 20 ml de agua, agitar mecánicamente 30 minutos, diluir a 50 ml con agua destilada y filtrar. En uno de dos tubos de Nessler de 50 ml pipetear el equivalente a 20 ppm de solución estándar de plomo* y diluir a 25 ml. En el otro tubo de Nessler, medir 25 ml de la solución de ensayo, ajustar el pH de am-

bas soluciones entre 3 y 4 (papel indicador) Diluir a 40 ml con agua destilada y mezclar. Agregar a cada tubo 10 ml de solución reciente de H_2S . Mezclar y comparar las soluciones a los 5 minutos. La solución de ensayo no debe ser más oscura que la solución estándar.

Identificación

Tratar 1 g con 20 ml de agua y agitar hasta obtener una suspensión homogénea. Calentar a ebullición, hervir 2 minutos y dejar enfriar. A una porción de la jalea obtenida agregar S.R. de yodo: se obtiene una coloración azul intenso.

* Solución estándar de plomo (debe usarse recientemente preparada). Diez ml de la solución concentrada de nitrato de plomo ($^{\circ}$) se diluye con agua hasta 100 ml, cada ml de solución estándar de plomo equivale a 0.01 mg de plomo. Cuando se emplea 0.1 ml de la solución estándar de plomo para obtener la de comparación, con una solución que contenga 1g de la muestra por ensayar, la solución así preparada contiene el equivalente de una parte de plomo por millón de partes de la muestra por ensayar.

(°) Solución concentrada de nitrato de plomo.
Se disuelven 159.8 mg de nitrato de plomo en
100 ml de agua, a la que se le ha agregado -
1 ml de ácido nítrico, enseguida se diluye -
con agua hasta 100 ml .

Los resultados obtenidos en estas pruebas de control se-
muestran en la tabla No. 2A y 2B.

XIII
PRUEBA DE TOXICIDAD

La prueba se le realizó al excipiente Vanpres Fórmula 1 esterilizado por irradiación de rayos gamma a las siguientes dosis 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0 Mrads. El diseño experimental utilizado para esta prueba se enuncia a continuación.

PRUEBA No. 1

Se suspendieron 4 g de cada una de las muestras, por separado, del excipiente irradiado a diferentes dosis (1.0, - 1.5, 2.0, 2.5, 3.0 Mrads) en 10 ml de agua bidestilada para cada muestra, para obtener una suspensión equivalente a 400 mg/ml de estas se inyectaron 0.5 ml a 5 ratones de 20 g de peso por vía subcutánea.

PRUEBA No. 2

La prueba No. 2 se hizo preparando una suspensión similar a la de la prueba No. 1 filtrándola e inyectando 0.5 - 1.0 ml a 5 ratones de 20 g de peso por vía subcutánea, esto se hizo para cada una de las diferentes dosis de irradiación (1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0 Mrads)

PRUEBA No. 3

La prueba No. 3 se realizó preparando una suspensión - igual a la de la prueba No. 1 administrando 0.5 ml a 5 ratones de 20 g de peso, por vía oral.

En las tres pruebas se observó durante 7 días si no había pérdida de peso síntomas de intolerancia.

Los resultados de estas pruebas se presentan en la tabla No. 3A, 3B, 3C.

XIV

PRUEBAS FISICAS

Las pruebas físicas tienen por objeto determinar las características y el comportamiento de los materiales que integran la formulación durante las diferentes etapas de manufactura, acondicionamiento, transporte y consumo del producto, con lo que se podrá conocer por medio de los resultados obtenidos, si este cae dentro de las especificaciones establecidas para el mismo.

Para realizar estas pruebas físicas se tableteo al excipiente Vanpres Fórmula 1 irradiado a 2.0 Mrads, ya que según la literatura (18,19) el microorganismo más resistente a la radiación es el *Bacillus pumilus* el cual resiste hasta 1.7 Mrads. Por lo cual en caso de estar contaminado el Vanpres Fórmula 1 con este microorganismo, sería la dosis de irradiación a la que se esterilizaría.

Aspecto:

Se observa detenidamente cada una de 20 tabletas tomadas de una muestra, estas deben ser de color y forma específicos, sin manchas o puntos extraños.

En este caso deben ser cóncavas de color blanco o li--

geramente crema.

Peso:

El llenado de la matriz de la máquina tableteadora determinará el peso de la tableta, el cual deberá estar de ---- acuerdo con el peso especificado para este producto.

Los pesos de los comprimidos deben de controlarse continuamente y en caso de variación se hacen ajustes a la máquina para que quede al peso indicado.

La U.S.P. XXI (17) da como límite y promedio de tolerancia para variación de pesos los siguientes datos:

Peso (mg)	Variación (%)
13 o menos	15
13 a 130	10
130 a 324	7.5
más de 324	5.

Se pesan 20 tabletas individualmente y se calcula el peso promedio, la variación de peso en dos comprimidos no debe diferir en más del porcentaje señalado.

En este estudio el peso promedio será de 215 mg. y la variación permitida sería de 7.5%.

Espesor:

El espesor de la tableta puede variar sin cambios significativos en el peso de la tableta, debido a diferencias en la densidad del granulado y en la presión de compresión aplicada, ocasionando problemas en el acondicionamiento del producto.

Para medir el espesor se utilizó un calibrador de carátula en el cual se meten las tabletas una por una y la lectura la da en milésimas de pulgada este resultado se multiplica por 0.254 para obtener el resultado en milímetros, ninguna tableta de las 20 sometidas a esta prueba deberá salirse de los límites.

Para este estudio se dieron los límites de 4.0 a 5.0 mm de espesor.

Friabilidad:

La friabilidad es la pérdida de peso que sufren las tabletas ocasionada por rodamiento, choques entre ellas y contra su contenedor. Esta prueba se determina introduciendo una muestra de 20 tabletas en una caja redonda giratoria llamada friabilador, cuya velocidad recomendada es de 25 revoluciones por minuto, durante 4 minutos.

La diferencia de peso dividida entre el peso original

del comprimido dá el porcentaje de friabilidad.

En este caso se tiene el 1% de tolerancia para la friabilidad.

Cuando hay problemas de laminación en las tabletas los valores de friabilidad no se calculan.

Laminación:

La laminación está asociada con la fuerza de unión que se forma entre las partículas, esta se presenta cuando hay poca fuerza de unión.

Dureza:

La dureza es el parámetro empleada para describir la resistencia de las tabletas al transporte mecánico, el cual se muestra en fracturas, roturas y abrasión durante la elevada velocidad del acondicionamiento y transportación. La dureza puede definirse como una medida de resistencia a la ruptura.

La dureza es medida convenientemente por un medidor de durezas, esta medida se expresa en kilogramos de fuerza requerida para romper una tableta.

Para esta prueba la dureza no debe ser inferior a 5.0 Kg.

Desintegración:

La F.N.E.U.M. IV edición 1974 (16), define el tiempo de desintegración, como el tiempo necesario para que una --- muestra de 6 tabletas sumergidas en un líquido convencional y mantenidos en agitación continua se desintegren y quede sobre la malla del aparato de desintegración un residuo en forma de masa suave sin núcleo palpablemente duro.

La desintegración de las tabletas dependen de las propiedades físicoquímicas de los materiales involucrados en la formulación en sus diversas etapas de manufactura.

La prueba se hace con 18 tabletas de las cuales cuando menos 16 deben desintegrarse completamente en el lapso de tiempo establecido para cada producto.

La desintegración rápida y total de las tabletas es un factor de suma importancia, ya que de lograrse el principio activo del medicamento quedará libre para su disolución.

Los resultados de estas pruebas se presentan en la -- Talba No. 4.

XV
RESULTADOS

TABLA No. 1

RESULTADOS DEL ANALISIS MICROBIOLOGICO

Lote No.	Antes de ser irradiado	Después de ser irradiado a dosis (Mrads).				
		1.0	1.5	2.0	2.5	3.0
	(col/g)	(col/g)	(col/g)	(col/g)	(col/g)	(col/g)
062x85	más de 5000	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
064x86	más de 5000	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
066x86	más de 5000	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo

TABLA No. 2A

RESULTADOS DE LOS ANALISIS FISICOS.

LOTE	ASPECTO	SOLUBILIDAD	pH	DENSIDAD APARENTE	PERDIDA POR SECADO (%)
062x85					
sin irradiar	corresponde	corresponde	6.68	0.773	8.55
062x85					
irradiado	corresponde	corresponde	6.57	0.783	8.62
0.64x86					
sin irradiar	corresponde	corresponde	6.59	0.663	8.66
064x86					
irradiado	corresponde	corresponde	6.48	0.653	8.70
066x86					
sin irradiar	corresponde	corresponde	6.53	0.747	7.99
0.66x86					
irradiado	corresponde	corresponde	6.43	0.731	8.02

TABLA NO. 2B

RESULTADOS DE LOS ANALISIS QUIMICOS

LOTE	IDENTIFICACION	OXIDANTES	CARBONATOS	CLORUROS	METALES PESADOS
062x85					
sin irradiar	corresponde	corresponde	corresponde	corresponde	corresponde
062x85					
irradiado	corresponde	corresponde	corresponde	corresponde	corresponde
064x86					
sin irradiar	corresponde	corresponde	corresponde	corresponde	corresponde
064x86					
irradiado	corresponde	corresponde	corresponde	corresponde	corresponde
066x86					
sin irradiar	corresponde	corresponde	corresponde	corresponde	corresponde
066x86					
irradiado	corresponde	corresponde	corresponde	corresponde	corresponde

TABLA No. 3 A
 RESULTADOS DE LA PRUEBA DE TOXICIDAD

PRUEBA NO. 1

NO. DE LOTE	DOSIS DE IRRADIACION (Mrads)	DOSIS DE ADMINISTRACION (Mg/ml)	RESULTADO
062x85	1.0	200	Después de 7 días de - observación no se pre-- sentaron ni pérdida de peso ni síntomas de in- tolerancia.
	1.5	200	Después de 7 días de ob- servación no se presen- taron ni pérdidas de pe- so ni síntomas de into- lerancia.
	2.0	200	Después de 7 días de ob- servación no se presen- taron ni pérdida de pe- so ni síntomas de into- lerancia.
	2.5	200	Después de 7 días de ob- servación no se presen- taron ni pérdida de pe- so ni síntomas de into- lerancia.

TABLA NO. 3A

NO. DE LOTE	DOSIS DE IRRADIACION (Mrads)	DOSIS DE ADMINISTRACION (mg/ml)	RESULTADO
	3.0	200	Después de 7 días de observación no se presentaron ni pérdida de peso - ni síntomas de <u>intolerancia</u> .
064x86	1.0	200	Después de 7 días de observación no se presentaron ni pérdidas de peso - ni síntomas de <u>intolerancia</u> .
	1.5	200	Después de 7 días de observación no se presentaron ni pérdida de peso - ni síntomas de <u>intolerancia</u> .
	2.0	200	Después de 7 días de observación no se presentaron ni pérdida de peso - ni de <u>intolerancia</u> .

TABLA No. 3 A

NO. DE LOTE	DOSIS DE IRRADIACION (Mrads)	DOSIS DE ADMINISTRACION (mg/ml)	RESULTADO
	2.5	200	Después de 7 días de observación no se presentaron ni pérdida de peso - ni de intolerancia.
	3.0	200	Después de 7 días de observación no se presentaron ni pérdida de peso - ni síntomas de intolerancia.
066x86	1.0	200	Después de 7 días de observación no se presentaron ni pérdida de peso - ni síntomas de intolerancia.
	1.5	200	Después de 7 días de observación no se presentaron ni pérdida de peso - ni síntomas de intolerancia.

TABLA No. 3 A

NO. DE LOTE	DOSIS DE IRRADIACION (Mrads)	DOSIS DE ADMINISTRACION (mg/ml)	RESULTADOS
	2.0	200	Después de 7 días de observación no se -- presentaron ni pérdi da de peso ni síntomas de intolerancia.
	2.5	200	Después de 7 días de observación no se -- presentaron ni pérdi da de peso ni síntomas de intolerancia.
	3.0	200	Después de 7 días de observación no se -- presentaron ni pérdi da de peso ni síntomas de intolerancia.

RESULTADOS DE LA PRUEBA DE TAXICIDAD

PRUEBA No. 2

TABLA No. 3B

NO. DE LOTE	DOSIS DE IRRADIACION (Mrads)	ADOSIS DE ADMINISTRACION (mg/mL)	RESULTADO
062x85	1.0	200	Después de 7 días de observación no se presentaron ni pérdida de peso ni síntomas de intolerancia.
	1.5	200	Después de 7 días de observación no se presentaron ni pérdida de peso ni síntomas de intolerancia.
	2.0	200	Después de 7 días de observación no se presentaron ni pérdida de peso ni síntomas de intolerancia.
	2.5	200	Después de 7 días de observación no se presentaron ni pérdida de peso ni síntomas de intolerancia.
	3.0	200	Después de 7 días de observación no se presentaron ni pérdida de peso ni síntomas de intolerancia.

TABLA NO. 3B

NO. DE LOTE	DOSIS DE IRRADIACION (Mrads)	DOSIS DE ADMINISTRACION (mg/ml)	RESULTADO
064x86	1.0	200	Después de 7 días de observación no se presentaron - ni pérdida de peso ni síntomas de intolerancia.
	1.5	200	Después de 7 días de observación no se presentaron - ni pérdida de peso ni síntomas de intolerancia.
	2.0	200	Después de 7 días de observación no se presentaron - ni pérdida de peso ni síntomas de intolerancia.
	2.5	200	Después de 7 días de observación no se presentaron - ni pérdida de peso ni síntomas de intolerancia.
	3.0	200	Después de 7 días de observación no se presentaron - ni pérdida de peso ni síntomas de intolerancia.

TABLA No. 3

NO. DE LOTE	DOSIS DE IRRADIACION (Mrads)	DOSIS DE ADMINISTRACION (mg/ml)	RESULTADO
066x86	1.0	200	Después de 7 días de observación no se presentaron ni pérdida de peso ni síntomas de intolerancia.
	1.5	200	Después de 7 días de observación no se presentaron ni pérdida de peso ni síntomas de intolerancia.
	2.0	200	Después de 7 días de observación no se presentaron ni pérdida de peso ni síntomas de intolerancia.
	2.5	200	Después de 7 días de observación no se presentaron ni pérdida de peso ni síntomas de intolerancia.
	3.0	200	Después de 7 días de observación no se presentaron ni pérdida de peso ni síntomas de intolerancia.

TABLA NO. 3 C
 RESULTADOS DE LA PRUEBA DE TOXICIDAD
 PRUEBA NO. 3

NO. DE LOTE	DOSIS DE RADIACION (Mrads)	DOSIS DE ADMINISTRACION (mg/ml)	RESULTADO
062x85	1.0	200	Después de 7 días de observación no se presentaron ni pérdida de peso ni síntomas de intolerancia.
	1.5	200	Después de 7 días de observación no se presentaron ni pérdida de peso ni síntomas de intolerancia.
	2.0	200	Después de 7 días de observación no se presentaron ni pérdida de peso ni síntomas de intolerancia.
	2.5	200	Después de 7 días de observación no se presentaron ni pérdida de peso ni síntomas de intolerancia.
	3.0	200	Después de 7 días de observación no se presentaron ni pérdida de peso ni síntomas de intolerancia.

TABLA NO. 3 C

NO. DE LOTE	DOSIS DE RADIACION (Mrads)	DOSIS DE ADMINISTRACION (mg/ml)	RESULTADO
064x86	1.0	200	Después de 7 días de <u>obser</u> vación no se presentaron - ni pérdida de peso ni sín-tomas de intolerancia.
	1.5	200	Después de 7 días de <u>obser</u> vación no se presentaron - ni pérdida de peso ni sín-tomas de intolerancia.
	2.0	200	Después de 7 días de <u>obser</u> vación no se presentaron - ni pérdida de peso ni sín-tomas de intolerancia.
	2.5	200	Después de 7 días de <u>obser</u> vación no se presentaron - ni pérdida de peso ni sín-tomas de intolerancia.
	3.0	200	Después de 7 días de <u>obser</u> vación no se presentaron - ni pérdida de peso ni sín-tomas de intolerancia.

TABLA NO. 3 C

NO. DE LOTE	DOSIS DE RADIACION (Mrads)	DOSIS DE ADMINISTRACION (mg/ml)	RESULTADO
066x86	1.0	200	Después de 7 días de observación no se presentaron - ni pérdida de peso ni síntomas de intolerancia.
	1.5	200	Después de 7 días de observación no se presentaron - ni pérdida de peso ni síntomas de intolerancia.
	2.0	200	Después de 7 días de observación no se presentaron - ni pérdida de peso ni síntomas de intolerancia.
	2.5	200	Después de 7 días de observación no se presentaron - ni pérdida de peso ni síntomas de intolerancia.
	3.0	200	Después de 7 días de observación no se presentaron - ni pérdida de peso ni síntomas de intolerancia.

TABLA NO. 4
 RESULTADOS DE LAS PRUEBAS FISICAS

Esta prueba se le hizo solo al producto irradiado a 2.0 Mrads.
 (Ver pág. 53).

LOTE	PESO PROMEDIO (mg)	ESPESOR (mm)	FRIABILIDAD (%)	DUREZA (kg)	DESINTEGRACION (min)
062x85 sin irradiar	216.8	4.20	0.449	6.45	1
062x85 irradiado	210.65	4.00	0.406	6.0	1
064x86 sin irradiar	216.3	4.67	0.450	5.125	1
064x86 irradiado	210.95	4.48	0.750	5.0	1
066x86 sin irradiar	219.15	4.57	0.440	5.15	1
066x86 irradiado	224	5.00	0.417	6.25	1

XVI
CONCLUSIONES

Se cumplió con el objetivo comprobando que para el Vanpres Fórmula 1 el método de esterilización por radiaciones gamma es eficaz y seguro.

Debido a que la irradiación puede afectar las propiedades del excipiente se hicieron los análisis respectivos antes y después de someter el producto a radiaciones gamma, observando que no hubo variación significativa y que los resultados obtenidos, están dentro de los límites establecidos por la U.S.P - XXI (17) y F.N.E.V.M. IVed.

Al efectuar los análisis microbiológicos se comprobó que el producto queda esterilizado desde la mínima dosis de irradiación (1.0 Mrads) recordando que el costo de irradiación y el riesgo de afectar los productos aumenta a medida que se incrementa la dosis de irradiación.

Mediante los análisis de los resultados obtenidos de las pruebas físicoquímicas se puede concluir que las radiaciones gamma no afectan al producto. Únicamente el color en la dosis más alta (3.0 Mrads) cambia ligeramente de blanco a crema no siendo significativo, quedando dentro de los límites.

Con la prueba de toxicidad se determinó que la esterilización por irradiación no vuelve tóxico a el producto aún a la

dosis de irradiación más alta (3.0 Mrads) ya que los animales de prueba no presentaron daño alguno, a la dosis administrada que equivale a 10 gramos por kilogramo de peso corporal, ya sea esta administración por vía oral o parenteral.

En cuanto a las pruebas físicas se determino cual era el comportamiento del excipiente antes y después de ser irradiado, observándose que el efecto de la irradiación no tuvo ninguna consecuencia sobre las mismas, en estos resultados influye: las variaciones propias de la máquina y del operador.

Cabe aclarar que esta prueba sólo se hizo al excipiente irradiado a 2.0 Mrads debido a que según la literatura (18,19) la dosis máxima para indicadores biológicos (*Bacillus pumilus*) que es el más resistente es de 1.7 Mrads por lo cual en caso de que el producto estuviera contaminado con *Bacillus pumilus* sería la máxima dosis a que sería sometido el producto.

Por lo tanto se concluye que el método de esterilización por radiaciones gamma para el excipiente Vanpres Fórmula 1 es un método útil, eficaz y seguro además de presentar las ventajas de ser un método sencillo y rápido ya que el único parámetro que se controla es el tiempo de irradiación lo cual representa economía si se irradian grandes cantidades.

Además se vio que este método de esterilización puede ser útil aún para productos que contienen principios activos

termolábiles y que se pueden esterilizar cuando estos ya esten en su presentación final.

XVII
BIBLIOGRAFIA

- 1.- Kallings, L.O., Ringertz, O., Silverstolpe, L. and Ernerfeld. Experiences in radiation sterilization of pharmaceutical products. Acta Pharm Suec. 3,219 (1966).
- 2.- Diding, N., Irradiation sterilization of pharmaceutical products, Acta Pharm, Suecica: 12,35-43 (1975)
- 3.- La historia de la energía atómica, Serie Entendiendo el átomo, comisión de energía atómica de los Estados Unidos.
- 4.- Organización Mundial de la salud: La comestibilidad de los alimentos irradiados. Informe técnico No. 659, Ginebra 1981.
- 5.- Robert, R. Ernest. The control of sterilization procedures Quality control in the pharmaceutical industry. 130-134, 1973.
- 6.- Reyes Lujan J. Esterilización por irradiación de productos desechables de uso médico y clínico, octubre 1981.
- 7.- Weiss, J. Chemical dosimetry using ferrous and caric sulfates. Nucleonics 10, 7, 28 - 31 (1952).

- 8.- Bridges, B.A. and Hornet, T. The influence of enviromen--
tal factors on the microbicidal effects of ionizing radia--
tion. J. Appl. Bacteriol, 22-96, 1959.
- 9.- Christensen, E.A., Holm, and Juul, F.A. Radio esteriliza--
tion of medical devices and suplies. Radiosterilization of
medical products. 265 (sta/pub/ist). IAEA, Vienna.
- 10.- Lea, O.E. Actions of radiations on Living Cells. Cambridge
Univ. Press, London, 1956.
- 11.- Hutchinson, F. and Pollard, E. Physical Principles of Ra--
diation Action, M. Errera and A. Forsberg, eds. Academic--
press, New York, 1961.
- 12.- Proctor, B.E. and Goldblith, S.A., Food Technol., Chicago--
5, 376, 1951.
- 13.- Powell, D.B. and Bridges, B.A. Procéssing by Irradiation -
Sterilization of Medical and pharmaceutical products. ----
Radiat. Res. 13, 151, 1960.
- 14.- Burt, M. and Ley F.J. Studies on the dose requirement for--
the Radiation Sterilization of Medical Equipment J. A. pl.
Bacterior. 26, 484 - 489, 1963.

- 15.- López, M.G., Roman G.F., Garzon, A. Estudio Comparativo de Excipientes para Fabricación de tabletas por Compresión -- Directa, Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, 12-1, 22 - 27, 1981.
- 16.- Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos, IV -- edición, 1974.
- 17.- The united States Pharmacopeia. XXI Ed.
- 18.- Kereluk, K. Quality Control in Sterilization Procedures: - biological indicators. Quality Control in Microbiology, - J.E. Prier, J. Bartola and. n. Friedman eds. University -- Park Press, Baltimore, Md. 25-39, 1975.
- 19.- Tallentire, A. and Kan, A.A. tests of the validity of a - model relating frequency of contaminated items and increasing radiation dose. Radiosterilization of Medical Pro----ducts. International Atomic Energy Agency Symposium, Bombay India, Dec. 9-13 13-14, 1974.

XVIII
APENDICE
VOCABULARIO NUCLEAR

- Actinido; Uno de los elementos pesados.- actinio, torio, protactinio, uranio, neptunio, plutonio, americio, curio, berke-
lio y californio, todos ellos químicamente muy similares; los
actinidos de interés son los emisores alfa de vida media lar-
ga.
- Activación; absorción de neutrones para convertir en radiacti-
va una sustancia.
- Actividad específica; radiactividad por unidad de masa.
- Agua ligera; agua ordinaria, a diferencia del agua pesada.
- Agua pesada; agua en la que los átomos de hidrógeno son de --
hidrógeno pesado (Deuterio), también conocida como óxido de -
deuterio.
- Alta actividad; referido a los residuos intensamente radiacti-
vos, de vida media larga.
- Barra de Control; barra de material absorbente de neutrones -
insertada en el corazón del reactor para engullir neutrones -
y detener o reducir el nivel de la reacción de fisión.

- Blindaje; pared de material (concreto, plomo, agua) que rodea una fuente de radiación para reducir su intensidad.
- Boro; poderoso absorbente de neutrones utilizado en barras de control del reactor. Normalmente en aleaciones de acero.
- Cesio; generalmente, cesio 137, producto de fisión emisor beta y gamma biológicamente peligroso.
- Combustible; material como el uranio natural o enriquecido y el óxido de plutonio, que contienen núcleos fisibles, fabricado en una forma adecuada para su empleo en el corazón del reactor.
- Corazón, núcleo; región de un reactor que contiene el combustible (y el moderador en su caso), dentro del cual se desarrolla la reacción de fisión.
- Curie; Cantidad de material radiactivo que produce 37,000 millones de emisiones radiactivas por segundo, es la radiactividad de un gramo de radio.
- Dosis de irradiación; Cantidad de energía suministrada a una unidad de masa de un material.
- Desendiente o producto derivado; Sustancia en la que se transforma un núcleo radiactivo por desintegración radiactiva.

- Desintegración; transformación radiactiva.
- Deuterio; es el hidrógeno 2 o hidrógeno pesado con un protón más un neutrón, a diferencia del hidrógeno ordinario, con un solo protón.
- Deuteron; núcleo de hidrógeno pesado.
- Difusión gaseosa; proceso de enriquecimiento de uranio que -- aprovecha la leve diferencia en la velocidad de difusión de las moléculas de hexafluoruro de uranio 235 y 248 a través de una membrana metálica porosa. El lugar es una planta gigante que utiliza muchos miles de celdas en forma de cascada.
- Electrón; partícula cargada negativamente; más ligera que el protón o el neutrón.
- Enriquecimiento; proceso de obtención del uranio enriquecido.
- Escape de gas; gas radiactivo procedente del interior de un reactor que se libera a la atmósfera, normalmente después de un retardo para reducir su radiactividad.
- Estroncio; isótopo, especialmente referido al estroncio 90; - producto de fisión, emisor beta biológicamente peligroso.
- Excitado; átomo que tiene exceso de energía.

- Exposición; relación de tiempo en el que la radiación suministra energía a una unidad de masa de un material a través del cual pasa la radiación.
- Fértil; referido a materiales como el uranio 238 o el torio 232 que pueden transformarse, mediante absorción de neutrones, en materiales fisibles.
- Fisión; ruptura de un núcleo en dos fragmentos más ligeros (productos de fisión) más neutrones libres, bien espontáneamente o bien como consecuencia de la absorción de un neutrón.
- Flujo; relativo a neutrones, nube móvil de partículas, especialmente en el corazón del reactor; también referido al número de neutrones que atraviesa el área en la unidad de tiempo.
- Fusión; combinación de dos núcleos ligeros para formar un núcleo sencillo más pesado.
- Generador de vapor; caldera en la que el refrigerante caliente procedente del reactor produce el vapor que moverá el turboalternador.
- Grafito; carbono cristalino negro, compacto, utilizado como moderador y reflector de neutrones en los corazones de los reactores.

- Gray; nombre de la unidad de dosis absorbida en la nomenclatura internacional, su símbolo es Gy, equivale a cien rads.
 $1 \text{ Gy} = 100 \text{ rads.}$
- Gs; (Sulfuro Girdler); proceso utilizado para la producción de agua pesada.
- IAEA; Agencia Internacional de la Energía Atómica, llamada -- comunmente "Agencia de Viena" perteneciente a las Naciones -- Unidas.
- ICRP; Comisión Internacional para la Protección Radiológica.
- Ion; Átomo alterado por uno o más electrones (en más o menos) y por consiguiente, electricamente cargado.
- Isótopo; variedad de un elemento, con las mismas propiedades químicas, pero con diferente peso, porque tiene más o menos neutrones en el núcleo.
- KGy; Kilogray (Ver Gray). Un kilogray equivale a 100 000 rads
 $10 \text{ KGy} = 1 \text{ Mrad.}$
- Moderador; materia cuyos núcleos son, predominantemente, de bajo peso atómico (por ejemplo el agua ligera, el agua pesada el grafito), y se usa en el corazón del reactor para frenar neutrones.

- Neutrón; partícula sin carga, constitutiva del núcleo, es expulsada durante la fisión con alta energía y es capaz de ser absorbida por otro núcleo, produciendo así una fisión adicional o comportamiento radiactivo.
- Nucleón; protón o neutrón, indistintamente.
- Nuclido; núcleo de un isótopo; especie nuclear.
- Partícula alfa; núcleo de helio de alta energía (dos protones y dos neutrones) emitido por algunos núcleos radiactivos pesados.
- Partícula beta; electrón de alta energía emitido por un átomo radiactivo.
- Plutonio; metal pesado artificial, producido por el bombardeo y emisor alfa extremadamente tóxico.
- Protón; partícula cargada positivamente, constituyentes del núcleo.
- Potencia específica; potencia instantánea producida por unidad de masa de combustible; se mide en kilovatios por kilogramo de Uranio.
- Rad; Dosis de radiación absorbida; medida de la exposición a la radiación.

- Radiación; partículas alfa, beta, neutrones o rayos gamma, que se emiten desde una sustancia radiactiva.
- Radiación de Cerenkov; Luz azulada que se emite cuando la radiación nuclear se transmite a través de un medio transparente (como agua).
- Radiación ionizante; radiación que puede suministrar energía en una forma capaz de expulsar los electrones fuera de los átomos, convirtiéndolos en iones.
- Radiactividad; comportamiento de una sustancia en la que sus núcleos experimentan una transformación y emiten radiación.
- Radio; elemento pesado, emisor alfa, intensamente radiactivo.
- Radioisótopo; isótopo radiactivo.
- Radon; gas radiactivo, emisor alfa, emitido por el uranio.
- Reactividad; medida de la facilidad del conjunto del material fisible para soportar una reacción en cadena mantenida.
- Rem; Roentgen equivalente hombre; Unidad de exposición a la radiación, a tener en cuenta en el daño biológico, producido por las partículas alfa o los neutrones rápidos.
- Roentgen; Es la cantidad de radiaciones gamma o rayos X, que-

produce una unidad electrostática de electricidad en un centímetro cúbico de aire seco en condiciones normales de presión y temperatura.

- Rayos gamma; radiación electromagnética de alta energía y de gran poder de penetración, emitida por el núcleo de algunos actinidos.

- Situación crítica; se refiere a una reacción en cadena en la que el número total de neutrones en una "generación" de la reacción en cadena es el mismo que el número total de neutrones de la siguiente "generación" de la cadena; es decir, una situación en la que la densidad de neutrones ni aumenta ni disminuye.

- Torio; metal pesado fértil.

- Tritio; núcleo de hidrógeno-3 que contiene un protón más de dos neutrones; radiactivo.

- Uranio; el elemento natural más pesado, es un metal gris oscuro; los isótopos 233 y 245 son fisibles y el 238 fértil; emisor alfa.

- Varilla combustible; tubo singular de envainado relleno de "pellets" de combustible.