

170

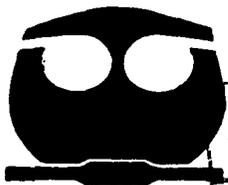


**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

**ESTERILIZACION POR IRRADIACION EN LA
INDUSTRIA FARMACEUTICA.**

**TRABAJO MONOGRAFICO
DE ACTUALIZACION
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO
P R E S E N T A
FABIOLA RODRIGUEZ MEDRANO**



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**
MEXICO, D. F.



**EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA**

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Prof. J. MANUEL NAVARRETE TEJERO

VOCAL: Prof. S. GUILLERMINA BURILLO AMEZCUA

SECRETARIO: Prof. TRINIDAD MARTINEZ CASTILLO

1er. sup. Prof. LUIS CABRERA MOSQUEDA

2do sup. Prof. JOSE TRINIDAD PEREZ QUIROZ

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA: BIBLIOTECA EDIFICIO "D"
FACULTAD DE QUIMICA.


M en C. TRINIDAD MARTINEZ CASTILLO

ASESOR DEL TEMA


FABIOLA RODRIGUEZ MEDRANO

SUSTENTANTE

ESTERILIZACION POR

IRRADIACION EN LA INDUSTRIA

FARMACEUTICA

INDICE

INTRODUCCION	1
OBJETIVOS	4
HISTORIA DE LA RADIOACTIVIDAD	5

CAPITULO 1

1.1- FUENTES DE RADIACION	7
1.1.1 IRRADIACION GAMMA	7
1.1.2 IRRADIACION GAMMA DE COBALTO-60	9
1.1.3 IRRADIACION GAMMA DE CESIO-137	10
1.1.4. COMPARACIONES ENTRE EL COBALTO-60 Y EL CESIO-137	12
1.1.5 VENTAJAS Y DESVENTAJAS DEL COBALTO-60 Y CESIO-137	12

CAPITULO 2

2.1 IRRADIADORES INDUSTRIALES	14
2.1.1 REQUISITOS DE UN IRRADIADOR	16
2.2 DIFERENTES TIPOS DE IRRADIADORES	
2.2.1 IRRADIADORES DE FUENTE DE RADIONUCLIDO.....	16
2.2.2 IRRADIADORES ESTACIONARIOS.....	16
2.2.3 IRRADIADORES MULTIPASO DE DIRECCION SIMPLE.....	16
2.2.4 IRRADIADORES AUTOBLINDADOS IRRADIADOR GAMMA DE COBALTO 60-MODELO 6B651 PT.....	17
2.2.5 IRRADIADOR MODELO JS-6500.....	22

CAPITULO 3

DOSIMETRIA DE LA IRRADIACION EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA

3.1. INTRODUCCION.....	30
3.2. CLASIFICACION DE LOS DOSIMETROS	
3.2.1. DOSIMETROS ESTANDAR PRIMARIOS	32
3.2.2. DOSIMETROS ESTANDAR DE REFERENCIA	32
3.2.3. DOSIMETROS ESTANDAR DE TRANSFERENCIA	34
3.2.4. DOSIMETROS DE RUTINA	34
3.3. DOSIS APLICADAS EN LA RADIOESTERILIZACION INDUSTRIAL	
3.3.1. IRRADIACION INDUSTRIAL	37
3.3.2. RADIOESTERILIZACION INDUSTRIAL	38
3.3.3. PROCEDIMIENTO PARA LA RADIOESTERILIZACION.....	39

CAPITULO 4

PRINCIPALES PRODUCTOS QUE SE ESTERILIZAN EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA.

4.1. MATERIA PRIMA.....	42
4.2. PRODUCTO TERMINADO	42
4.3. MATERIAL MEDICO	43
4.4. MATERIAL DE EMPAQUE	43
4.5. COSMETICOS	44

CAPITULO 5

NORMATIVIDAD DE LA IRRADIACION EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA

5.1. INTRODUCCION.....	45
5.2. ASEGURAR LA CALIDAD DEL PRODUCTO DURANTE LA IRRADIACION.	47
5.3. DE LAS DISPOSICIONES SANITARIAS.....	49
5.4. DE LAS ESPECIFICACIONES SANITARIAS.	51
5.5. DEL TRANSPORTE.	55
5.6. DEL EQUIPO.	55
5.7. DE LOS REQUISITOS Y OBLIGACIONES DEL PERSONAL OCUPACIONALMENTE EXPUESTO.....	57
5.7.1 VIGILANCIA MEDICA DEL PERSONAL OCUPACIONALMENTE EXPUESTO A RADIACIONES IONIZANTES.....	59
5.8. DE LOS RESPONSABLES SANITARIOS Y SUS AUXILIARES.	60

CAPITULO 6

EVALUACION Y VALIDACION

6.1. VALIDACION.....	63
6.2. PROGRAMA DE VALIDACION.....	64
6.3. LAS NORMAS ISO DE LA ESTERILIZACION POR IRRADIACION.....	66
6.4. DEETERMINACION DE LA DOSIS.....	67
6.5. DETERMINACION DE LA BIOCARGA.....	67

6.6. NIVEL DE ESTERILIDAD ACEPTABLE (SAL).....	67
6.7. PRUEBAS DE ESTERILIDAD AL PRODUCTO FINAL Y USO DE INDICADORES BIOLÓGICOS.....	69
APENDICE.....	71
BIBLIOGRAFIA	76

INTRODUCCION

La esterilización se define como la destrucción o eliminación completa de todas las formas de microorganismos.

El principio que sustenta el proceso de esterilización consiste en la aplicación adecuada de un agente o agentes físicos, químicos o mecánicos para destruir, matar o eliminar los contaminantes sin causar "efectos dañinos" al producto de que se trate, es decir sin inutilizarlo para el uso clínico o farmacéutico que se desea.

Entre los métodos que se vienen empleando tradicionalmente figuran: el calor húmedo y seco, los productos químicos con una actividad biocida definida tales como el gas óxido de etileno, también la filtración a través de membranas Millipore.

Desde el decenio de 1950 se reconoce la posibilidad de aplicar la radiación ionizante en la esterilización de los productos farmacéuticos como parte de los procesos generales de elaboración industrial. En estas aplicaciones industriales, las técnicas de tratamiento por irradiación han aventajado considerablemente a los métodos análogos tradicionales, a saber, el calor y el óxido de etileno. Las ventajas guardan relación en especial con el poder de penetración en los materiales, incluso después de colocados en el envase definitivo. Otras cualidades significativas en comparación con las demás variantes son el ahorro y la conservación de energía, así como la preservación de la calidad del medio ambiente gracias a la aplicación de una tecnología libre de contaminación y, probablemente, un producto terminado con mayor garantía de esterilidad.

Por otro lado en el proceso de radioesterilización sólo es necesario controlar el "tiempo de exposición" calculado para suministrar la dosis adecuada de radiación mediante un irradiador.

Las radiaciones ionizantes empezaron a conocerse a principios de siglo y pronto se descubrieron sus efectos biológicos, en particular la capacidad de matar las bacterias. Sin embargo, varios parámetros radiobiológicos esenciales para la aplicación de las radiaciones en la esterilización tales como la relación cuantitativa entre la dosis de irradiación aplicada y el efecto microbicida observado, la radiosensibilidad relativa de los distintos microorganismos contaminantes, la influencia de las condiciones ambientales existentes durante la irradiación y después de la misma sobre la respuesta de los microbios a las radiaciones, la calidad de las radiaciones, inclusive su poder penetrante, fueron elaborados y depurados gracias a las investigaciones durante los años 40 y a principios de los 50.

Las radiaciones como agente esterilizante en la fabricación de productos médicos se utilizaron por primera vez en escala industrial al final de los años 50.

Dos novedades contemporáneas paralelas:

1) La disponibilidad de fuentes radioisotópicas de Cobalto 60 emisoras de rayos gamma de alta energía, y de aceleradores de electrones, y

2) La aparición de los polímeros sintéticos.

Ambos, revolucionaron la fabricación de productos médicos.

Comenzaron a utilizarse materiales plásticos como jeringas hipodérmicas, suturas, implantaciones, aparatos de perfusión, guantes quirúrgicos, catéteres,

aparatos de toma de sangre, envases farmacéuticos, cajas de petri y otros productos.

Los artículos son envasados, por separado o colectivamente, en material plástico, herméticamente cerrado antes de su esterilización por radiaciones ionizantes penetrantes.

La variedad de éstos artículos sanitarios producidos en masa ha aumentado hoy en día - hasta el punto en que es casi imposible presentar una lista completa.

O B J E T I V O S

Este trabajo tiene varios objetivos, a saber:

- 1.- Hacer un análisis de la esterilización por medio de radiaciones ionizantes en la industria farmacéutica.
- 2.- Proporcionar una lista lo más completa posible de los productos que actualmente se esterilizan por radiación en la industria farmacéutica.
- 3.- Manejar las dosis óptimas de esterilización para cada producto.
- 4.- Analizar los parámetros de normatividad que actualmente se siguen en el país con respecto a la irradiación.

HISTORIA DE LA RADIOACTIVIDAD

El descubrimiento de la radiactividad y de los elementos radiactivos naturales en los últimos años del siglo pasado marcó el inicio de una serie de descubrimientos importantes que cambiaron completamente la idea que se tenía sobre la estructura de la materia. Se tuvo que abandonar la noción que en el siglo XIX se tenía del átomo como un objeto simple, compacto e indivisible en favor del concepto de una estructura más compleja.

En 1896 el físico Henri Becquerel descubrió la radiación emitida por los minerales de uranio. Los estudios que realizaron en ese año Pierre y Marie Curie sobre los minerales de uranio y torio condujeron al descubrimiento de dos elementos: el polonio y el radio; estos elementos despertaron un gran interés por una de sus principales características: emitir radiaciones muy penetrantes, a semejanza del uranio y el torio. A esta propiedad del radio y otros elementos inestables de emitir energía en forma de radiación al desintegrarse Marie Curie la llamó "radiactividad".

La radiactividad es una manifestación de que los núcleos que presentan este fenómeno son inestables; por medio de ella esos átomos tienden a la estabilidad.

En 1911, utilizando como herramienta una fuente de polonio emisora de radiación, Rutherford realizó experimentos que lo llevaron a proponer el modelo nuclear del átomo, modelo que sentó las bases del conocimiento que se ha desarrollado actualmente

sobre la estructura de la materia.

Los años treinta fueron también muy ricos en descubrimientos: en un período de siete años, se descubrieron el electrón positivo, el neutrón, la radiactividad artificial y la fisión nuclear. La mayor parte de los estudios fueron hechos en Francia, Inglaterra y Estados Unidos de Norteamérica.

Hoy en día la energía nuclear, genera un tercio de la energía eléctrica que se produce en la Unión Europea, evitando así, la emisión de 700 millones de Bióxido de Carbono por año a la atmósfera. Esta cifra equivale a que todos los coches que circulan por Europa, unos 200 millones, se retiren de las calles. A escala mundial, en 1996, se evitó la emisión de 2.33 billones de toneladas de Bióxido de Carbono a la atmósfera, gracias a la energía nuclear.

CAPITULO I

1.1. FUENTES DE RADIACION

En la radioesterilización de productos farmacéuticos se usa principalmente radiación gamma, la radiación gamma es monoenergética proveniente de radionúclidos como el Cobalto-60 y el Cesio 137 con energías de 1.17 y 1.33 MeV para el Co-60 y ----- 0.66 MeV para el Cs-137.

1.1.1. IRRADIACION GAMMA

Los rayos gamma son radiaciones electromagnéticas, similares a los rayos X, la luz u ondas de radio, pero con mucho menor longitud de onda y en consecuencia de mucho mayor energía. Los rayos gamma, al igual que los rayos X, tienen energías bien definidas ya que son producidos por la transición entre niveles de energía del átomo, pero mientras los rayos gamma son emitidos por el núcleo, los rayos X resultan de las transiciones de energía de los electrones fuera del núcleo u orbitales. Los rayos gamma son a menudo llamados fotones, cuando se consideran como paquetes de energía con valor constante emitidos por un núcleo radiactivo al decaer.

Esta forma de radiación ionizante es capaz de causar ciertos efectos químicos y biológicos en los productos. La radiación gamma es altamente penetrante por lo que hace posible tratar el producto en su envase final.

Algunas aplicaciones típicas del proceso de irradiación son:

- a) Esterilización de material médico.
- b) Esterilización de material de empaque como tubos, cajas, válvulas etc.

- c) Esterilización de material de laboratorio y área limpia.
- d) descontaminación de productos cosméticos, farmacéuticos, veterinarios, alimenticios, aditivos para alimentos y productos de horticultura (inactivación de insectos, eliminación de microorganismos).
- e) Modificación de plásticos.
- f) Sangre irradiada para transfusiones de pacientes para reducir la enfermedad de Grift Versus Host (GVHD) y en pacientes con leucemia.
- g) Materiales de archivo.- por ejemplo libros y manuscritos antiguos que al ser tratados con irradiación gamma se elimina la población de insectos ó microorganismos.

Los radioisótopos tienen núcleos inestables que sufren el proceso espontáneo de transformación nuclear o decaimiento radiactivo. Un núcleo inestable alcanza la inestabilidad sufriendo un rearrreglo en su relación neutrón-protón. Durante esta transformación, se libera energía en forma de rayos gamma. La energía radiada asociada con el decaimiento radiactivo de los radioisótopos es la que hace que éstos se usen como fuentes de radiación gamma en los procesos de esterilización.

Los radioisótopos siguen la ley exponencial de decaimiento

$$A(t) = A(0) e^{-\lambda t} \quad \text{donde:}$$

λ = constante de decaimiento

$A(t)$ = actividad al tiempo t y $A(0)$ a la actividad inicial

Además de los radioisótopos naturales, es posible producir un gran número de radioisótopos por bombardeo con partículas en aceleradores o reactores nucleares.

1.1.2. IRRADIACION GAMMA DE COBALTO-60

INTRODUCCION

En 1960 se hizo la introducción comercial de la irradiación gamma utilizando Cobalto-60. Esta introducción ha sido muy importante. El Cobalto-60 actualmente instalado es de alrededor de 195 MCi. Aproximadamente cerca del 80% de este Cobalto-60 es utilizado para el área de productos médicos otro 20% para productos cosméticos, especies, bultos de materiales y alimentos. Con la introducción del Cobalto-60 aumentó el número de irradiaciones comerciales en más de 160 lugares del mundo.

COBALTO-60

El cobalto-60 es un metal que se caracteriza por emitir energía en forma de rayos Gamma. Se obtiene a partir del Cobalto en su estado natural, llamado Cobalto 59, --- cuando es expuesto a un flujo de neutrones térmicos.

El Cobalto-60 es un elemento químico de número atómico 27 y masa atómica 58.93 uma, es un metal grisáceo con una densidad de 8.9 g/cm^3 y sus temperaturas de fusión y de ebullición son, respectivamente, de $1495 \text{ }^\circ\text{C}$, tiene una estructura cristalina hexagonal y presenta un solo isótopo en la naturaleza.

El Cobalto-60 decae a níquel-60, esencialmente por negatrones de 0.314 MeV, emitidos por más del 99% de los átomos. 0.01% emite negatrones de 1.488 MeV. El Níquel-60 excitado o metaestable alcanza su estado base por emisión de 2 rayos gamma

de 1.173 MeV y 1.332 MeV. Tiene una Vida media de 5.24 años.

El radionúclido Cobalto-60 es comunmente mucho más empleado que el Cesio-137.

El Cobalto-60 es normalmente producido en reactores de investigación y reactores nucleares de potencia tipo NORDION. La Compañía Canadiense Nordion, por ejemplo, produce un gran porcentaje del Cobalto-60 que se emplea en los irradiadores de todo el mundo.

Para su obtención se pueden aplicar métodos electrolíticos que permitan obtener una pureza de 99.5%, ya que en esta forma es como se utiliza para aplicaciones en la industria (radioesterilización, preservación de alimentos, radioterapia, etc.).

La actividad específica del cobalto industrial en las fuentes gamma es entre 60 y 100 Curies por gramo de cobalto metálico u óxido de cobalto. La energía de la radiación es generada a razón de 15 Kw/MCi y es convertida a calor por absorción de la radiación emitida dentro de la fuente (10 a 30%) y en el material irradiado y estructura del irradiador.

La vida media del Cobalto-60 requiere que el propietario del irradiador adicione cerca del 12.3% de la actividad original cada año para mantener una actividad constante.

1.1.3. IRRADIACION GAMMA DE CESIO-137

92% de los átomos presentes decaen por emisión de partículas beta con energía máxima de 0.514 MeV a Bario 137m, un estado excitado o metaestable, con vida media de 2.6 minutos, el cual sufre transición isomérica y lanza un rayo gamma de 0.66 MeV

para alcanzar su estado estable. El 8% restante emite partículas beta de energía máxima 1.17 MeV, cayendo directamente a este estado estable. Puede notarse que la suma de 0.514 MeV más 0.66 MeV es igual a 1.17 MeV. Su vida media es 30 años.

El Cesio-137 es recuperado como desecho de los productos de fisión, decae con la emisión de partículas beta y rayos gamma a Bario estable como se mencionó anteriormente. El Cesio-137 tiene convenientemente una vida media larga (aproximadamente -- 30 años) y razonablemente una buena actividad específica en la forma de Cloruro de Cesio (25 Ci/g) para su uso como fuentes emisoras gamma. Un subproducto del proceso de decaimiento es la generación de energía de radiación a razón de 0.12 W/g de Cloruro de Cesio (4.84 Kw/MCi). La energía de la radiación es convertida a calor por la absorción de la energía emitida de la fuente (55%) en el material irradiado y estructura del irradiador.

El lento decaimiento del Cesio-137 mantiene una intensidad de campo de radiación gamma relativamente constante en un irradiador. La vida media relativamente grande requiere que el propietario del irradiador recargue sólo 12% de la actividad original cada 5 años para mantener un flujo de campo razonablemente constante en la zona de radiación.

La dispersión global del Cs-137 fue iniciada en Noviembre de 1952 con las Bombas atómicas, su presencia no se detectó sino dos años más tarde en aceites y plantas.

1.1.4. COMPARACIONES ENTRE EL COBALTO-60 Y CESIO-137

En la tabla siguiente se muestra una comparación de las principales características entre el Cobalto-60 y el Cesio-137.

	Co-60	Cs-137
Radiación	rayos gamma	rayos gamma
Energía	1.17 y 1.33 MeV	0.66 MeV
Edo. Físico	metal	CsCl
Vida Media (años)	5.26	30
Recarga anual	12.5%	2.3%
Actividad específica	50-100 Ci/g	24 Ci/g
absorción propia	10%	30-50%
razón de dosis	10 000 000 R/h	10 000 000 R/h
actividad por Kw.	67 K Ci	300 K Ci

1.1.5. VENTAJAS Y DESVENTAJAS DEL COBALTO-60 Y CESIO-137

Ventajas:

- 1.- La vida media del Cobalto-60 y Cesio-137 son relativamente largas, lo cual da siempre una intensidad de radiación constante durante la irradiación, y también amplía el periodo de recarga.
- 2.- Seguridad.- Normalmente una fuente de Cobalto-60 se mantiene en la forma de lingotes, metálicos, bolita o varilla, y una fuente de Cs-137 es recristalizada como sal de cloruro de sodio. El material cubierto se puede mantener sin accidentes de raspaduras o corrosión.

- 3.- El Cesio-137 tiene una buena actividad específica en la forma de Cloruro de Cesio.
- 4.- El lento decaimiento del Cesio-137 mantiene una intensidad de campo de radiación gamma relativamente constante en un irradiador.
- 5.- En la obtención del Co-60 se obtienen purezas de 99.5% esto permite que se utilice en aplicaciones en la Industria nuclear.

Desventajas:

- 1.- El Cobalto-60 es normalmente producido en reactores de investigación y reactores nucleares tipo CANDU.
- 2.- El Cesio-137 se obtiene del reprocesamiento del combustible nuclear quemado.
- 3.- Costo.- El costo de la fuente inicial y la recarga debe ser razonable.

CAPITULO 2

2.1. IRRADIADORES INDUSTRIALES

INTRODUCCION

Los irradiadores con material radiactivo son máquinas útiles para llevar a cabo procesos inducidos por la radiación ionizante tales como: el estudio de la modificación de propiedades en diferentes materiales, el de la interacción de la radiación con la materia en forma gaseosa, líquida y sólida, la preservación de alimentos y la esterilización de productos médicos y farmacéuticos. En ellos se usa material radiactivo (Cobalto-60 o Cesio-137, principalmente) para uso industrial o para apoyo de la investigación científica. Es de señalarse que el desarrollo y empleo de éstos irradiadores fué muy importante, ya que generó modificaciones trascendentes en las legislaciones de diversos países y la adopción de nuevas normas para la conservación de alimentos, por ejemplo. Ello impactó directamente en el control de calidad de productos perecederos.

Además de esta importancia industrial, su impacto en la investigación se hizo rápidamente creciente. Es digno de mencionarse que se desarrolló mucho trabajo (el cuál todavía continúa) sobre el blindaje adecuado para la instalación de irradiadores de distintas capacidades y usos, los problemas en la medición de la dosis absorbida en los productos de diferentes densidades, el desarrollo de dosímetros para bajas y altas dosis, etc..

El diseño de los irradiadores se ha dado en función de las necesidades. Así, por ejemplo, los hay móviles para que se puedan desplazar hacia los campos de cultivo agri-

cola, otros son relativamente pequeños y con autoblandaje conocidos como los "gammacell", con peso aproximado de cinco toneladas que se utilizan comunmente en laboratorios de investigación de las áreas médica, química, farmacéutica, física, etc., hasta los de tipo semi-industrial e industrial con capacidades de trabajo diario de varias toneladas de procesamiento de productos inorgánicos y orgánicos.

2.1.1. REQUISITOS DE UN IRRADIADOR

Para poder utilizar la radiación ionizante se requiere contar con una instalación -- que evite que el personal pueda estar expuesto. Esencialmente, un irradiador consta de los siguientes componentes:

- a) Fuente de radiación.- Que puede ser Co-60, Cs-137 o un acelerador de electrones.
- b) Blindaje.- Una instalación que permita el uso de la radiación en un área específica, reduciendo al mínimo la exposición fuera de ella.
- c) Area de irradiación.
- d) Mecanismo para colocar el producto frente a la irradiación. Generalmente son dispositivos electromecánicos que rodean o atraviesan el blindaje.
- e) Mecanismos de tiempo.- Para dar la dosis deseada.
- f) Sistemas de seguridad.- Que permiten operar el irradiador manteniendo absoluto control de modo que se tenga el mínimo nivel posible de radiación en el exterior.

2.2. DIFERENTES TIPOS DE IRRADIADORES

2.2.1. IRRADIADORES CON RADIONUCLIDO

Los irradiadores que tienen como fuente de radiación un radionúclido, son diseñados en función de la geometría de irradiación de los productos en el cuarto de irradiación o en función de la forma en que son transportados los productos desde el exterior hasta colocarlos en la posición de irradiación.

2.2.2. IRRADIADORES ESTACIONARIOS

En este sistema hay dos paquetes en la cámara de irradiación en cualquier tiempo, uno a cada lado de la fuente placa.

En los irradiadores estacionarios, el traslado de los paquetes se efectúa "manualmente", usando para ello una grúa de elevación, controlando el tiempo el operador.

En el irradiador estacionario multipaso y placa simple hay numerosos paquetes en la cámara de irradiación al mismo tiempo.

2.2.3. IRRADIADORES MULTIPASO DE DIRECCION SIMPLE

En los irradiadores de dirección simple, el producto se mueve mediante un sistema transportador atravesando la cámara de irradiación en dirección paralela al plano de la fuente.

En un sistema de dos pasos, dirección simple y placa sencilla, se logra la irradiación de dos lados haciendo pasar el producto frente a la fuente una vez de cada lado.

Este sistema, permite un tratamiento continuo del producto, ya que en el sistema

transportador, los paquetes colindantes pasan frente a la fuente con una velocidad constante, o bien pueden intercalarse posiciones de detención con intervalos de tiempo ajustable, donde cada paquete de producto permanece en cada posición de irradiación, el mismo período de tiempo. El movimiento horizontal del paquete elimina o reduce la no uniformidad de dosis en esa dirección.

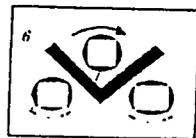
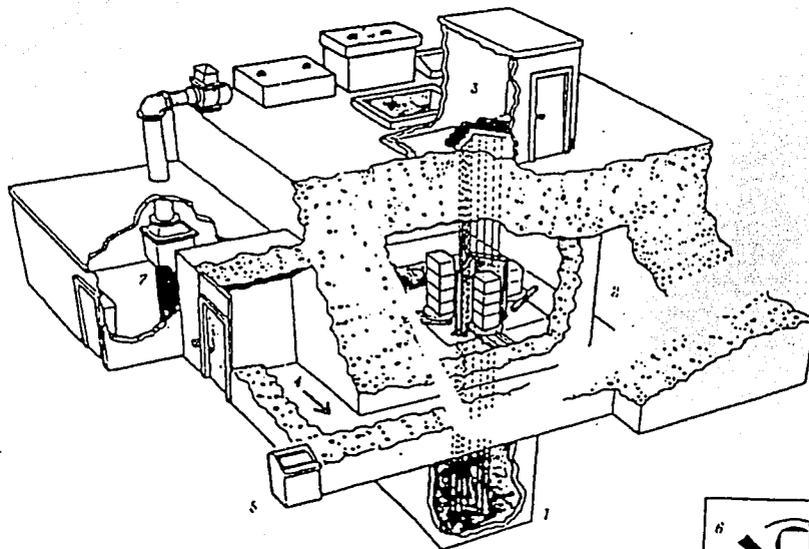
2.2.4. IRRADIADORES AUTOBLINDADOS IRRADIADOR GAMMA DE COBALTO-60, MODELO GB651 PT.

Las partes principales del GB651 PT se muestran en el esquema 1, en las que se señalan:

- 1) Alberca de almacenamiento de las fuentes de cobalto-60
- 2) Cuarto o cámara de irradiación.
- 3) Mecanismo para el movimiento de las fuentes.
- 4) Laberinto de acceso a la cámara de irradiación.
- 5) Consola de control.
- 6) Posición de las fuentes.
- 7) Cuarto de aire, filtro de aire, planta purificadora de agua para la alberca, y tableros de control.

Las paredes que sirven de blindaje a la cámara de irradiación están diseñadas para una carga de hasta 200 KCi de actividad, con una densidad de concreto de 2.36 gm/cm^3 . El campo de exposición depende de la carga almacenada, y la exposición exterior a la cámara de irradiación está en los límites establecidos por la Agencia Internacional de Energía Atómica y de la Comisión Nacional de Seguridad Nuclear y Salvaguardias de México.

Los irradiadores autoblandados como éste, cumplen los mismos requisitos que los de mayor capacidad de trabajo ya sean panorámicos o de tipo alberca.



Descripción del irradiador Gammabeam-651 PT.

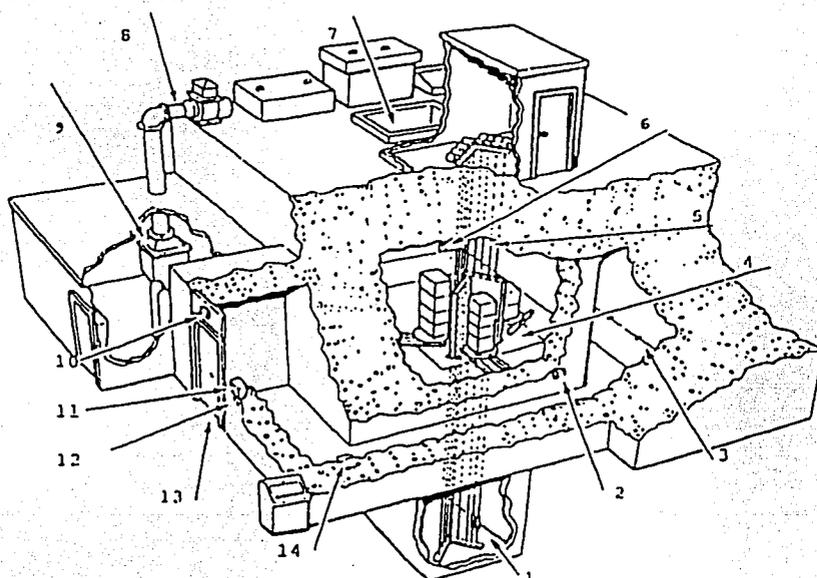
ESQUEMA 1

SISTEMA DE SEGURIDAD DEL GB651 PT

El sistema de seguridad del GB651-PT está constituido por las siguientes partes:

(Esquema 2).

- 1.- Alberca de agua desionizada y de blindaje biológico.
- 2.- Detector de radiación L118.
- 3.- Cable manual de emergencia.
- 4.- Interruptor para flotador de nivel de agua.
- 5.- Dispositivos para control de tope de cables de acero.
- 6.- Interruptor de llave de seguridad.
- 7.- Interruptor del tapón del techo de la cámara de irradiación.
- 8.- Extractor de ozono.
- 9.- Filtros para ventilación y detector contra incendio.
- 10.- Luz de advertencia de presencia de alto nivel de radiación.
- 11.- Indicador de nivel de radiación y alarma L118 exterior.
- 12.- Interruptor de llave y fuente radiactiva de prueba.
- 13.- Puerta de acceso de cerrado automático.
- 14.- Interruptor general de movimiento de las fuentes.



➤ Sistema de seguridad en el GB651 PT.

ESQUEMA 2

Adicionalmente, existen dos tanques de resina y un filtro de carbón activado para el tratamiento del agua que recircula continuamente hacia la piscina. En ellos existen también dos detectores de radiación para bajo nivel de exposición. Cualquier contaminación proveniente de la piscina sería detectado y pararía el sistema de trabajo del irradiador y, en consecuencia, las fuentes irían a su posición de blindaje biológico.

Los controles de indicadores de cualquier falla en la operación correcta del sistema auxiliar o del propio irradiador están en la consola de control remoto. Ello ha contribuido a evitar cualquier accidente de consecuencias graves en que se tenga involucrado el material radiactivo, y desde luego, en que se ponga en riesgo el factor humano.

Los campos de exposición en la cámara de irradiación son muy bien conocidos. Para ello se efectúan evaluaciones dosimétricas de dosis alta, tanto de manera estática como dinámica. Una adecuada distribución de dosis permite hacer más eficiente la irradiación de muestras de laboratorio, de material para cultivo celular, de material orgánico, dispositivos electrónicos y de productos industriales.

2.2.5. IRRADIADOR MODELO JS-6500

INTRODUCCION

En 1980 se instaló en México un irradiador gamma modelo JS-6500, de manufactura Canadiense. La planta pertenece al Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares en Salazar, Estado de México.

La radiación gamma empleada se obtiene del decaimiento del Cobalto-60; es parecida a la luz visible y es una forma de energía electromagnética que inactiva microorganismos, pero nunca hace radiactivo el producto procesado.

Los cambios en las moléculas de DNA de una célula viva causa la inactivación de los microorganismos. Esto es, porque las propiedades especiales de la molécula de DNA (tamaño, estructura, número de copias por célula, transporte de información genética) son sensitivas a la radiación gamma, esto hace que los microorganismos sean inactivados sin que ocurra cambio en la molécula del producto que se está tratando.

INSTALACION

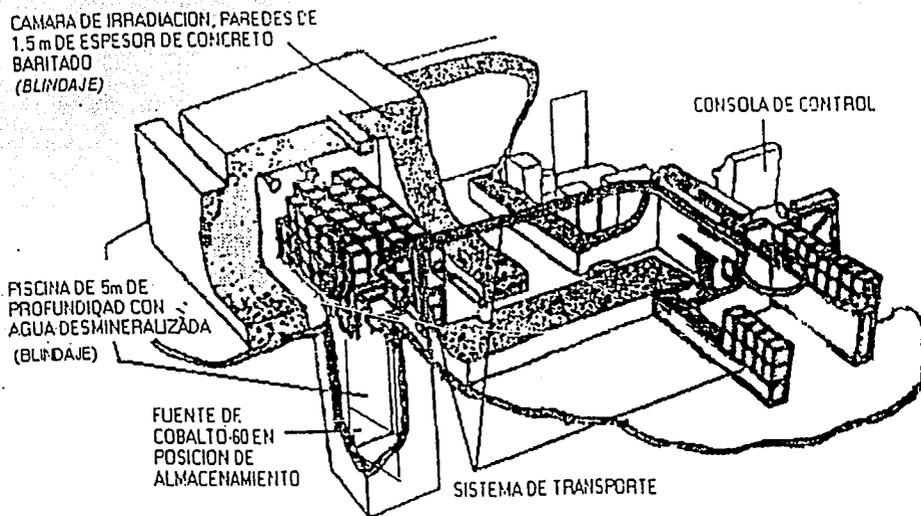
Una planta típica de irradiación gamma consiste de una fuente de Co-60, un blindaje radiológico, un sistema de transporte dentro y fuera de la cámara de irradiación y controles de operación y seguridad (esquema 3).

Este irradiador originalmente se diseñó para la esterilización de productos desechables de uso médico, que utiliza contenedores de aluminio donde se cargan los productos.

Para asegurar el uso óptimo del proceso, se usa un mecanismo de transporte automático que continuamente lleva los contenedores con los productos hacia adentro y fuera de la cámara de irradiación (Esquema No. 4).

El costo del servicio de irradiación está basado en el número de contenedores ocupados y en la dosis de irradiación, por lo que se recomienda optimizar la carga, es decir, aprovechar la capacidad máxima del contenedor que es de 45 Kg/contenedor (esquema No.5).

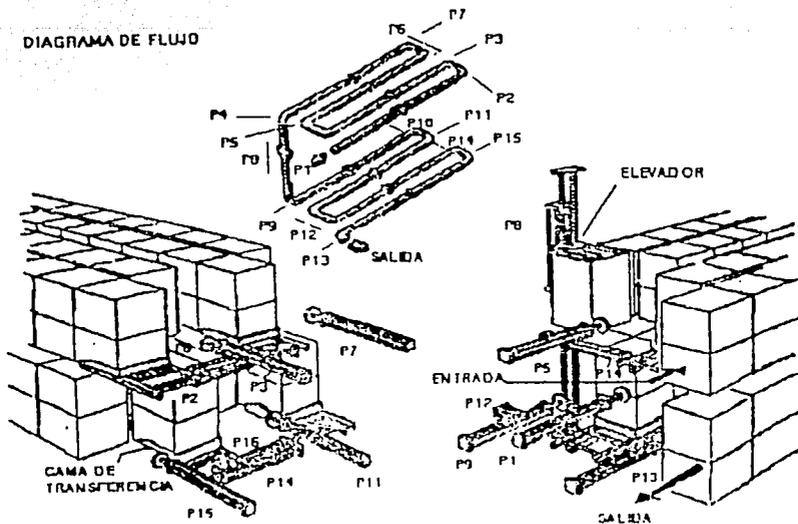
IRRADIADOR JS-6500



ESQUEMA 3

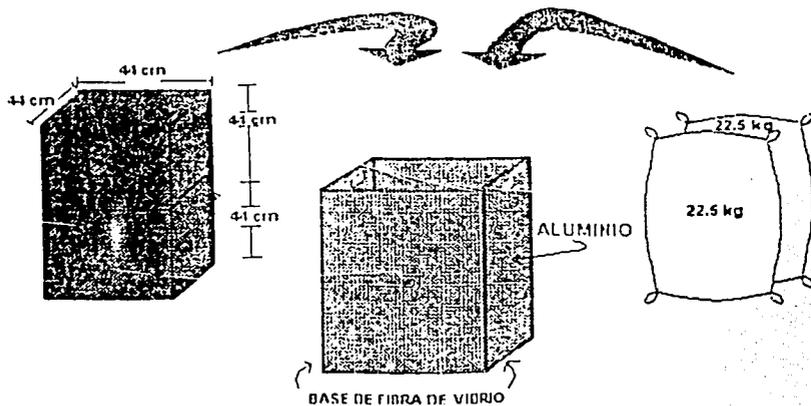
TRANSPORTADOR DE CONTENEDORES

DIAGRAMA DE FLUJO



ESQUEMA No. 4

CONTENEDORES DE ALUMINIO



BASE DE FIBRA DE VIDRIO

ESQUEMA No. 5

La parte central de la planta de irradiación es la fuente de Co-60, que se obtiene del Cobalto 59 activado en un reactor nuclear. Las fuentes tipo lápiz C-188 de 45 cm de largo están formadas por pequeñas cápsulas de Co-60 con una actividad específica superior a 100 Curies por gramo, estas se encuentran en un doble encapsulado de acero inoxidable, perfectamente sellados; un lápiz de Co-60 comúnmente contiene 10 000 Ci. La fuente es rectangular tipo placa y está formada por lápices de Co-60 de varias actividades (esquema 6) distribuidos en todo el bastidor.

Para almacenar la fuente se tiene una piscina llena de agua desmineralizada como blindaje a la radiación. Las paredes de la cámara de irradiación son de concreto baritado con una densidad de 2.36 g/cc y espesor de 1.5 m aproximadamente para garantizar el blindaje de seguridad a las áreas adyacentes, tales como el cuarto de control y las áreas de almacenaje de producto no irradiado e irradiado. El cuarto de control alberga la consola de control de operación y seguridad.

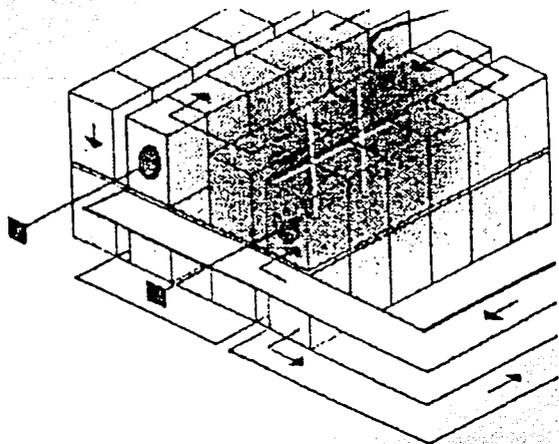
CAPACIDAD DEL IRRADIADOR JS-6500

Capacidad programada.- Es aquella que se proyecta en base a 300 días de operación anual considerando además, que las recargas de material radiactivo (Co-60) se realicen en la fecha programada.

Capacidad utilizada.- Es la capacidad real utilizada durante el período anual. El esquema No. 7 muestra la comparación de las unidades de servicio (Mrad-contenedor) realizadas en el JS-6500 desde 1987 a 1999.

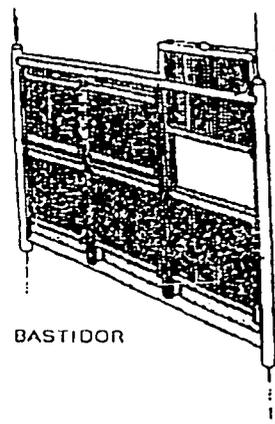
La utilización de la capacidad del Irradiador JS-6500 ha venido en aumento conforme crece la demanda del servicio, como se puede observar en el esquema No. 8.

En dicho esquema se muestra, que para el año 1980 la utilización de la capacidad fue del 3% y en 1999 se tuvo una capacidad del 98%.

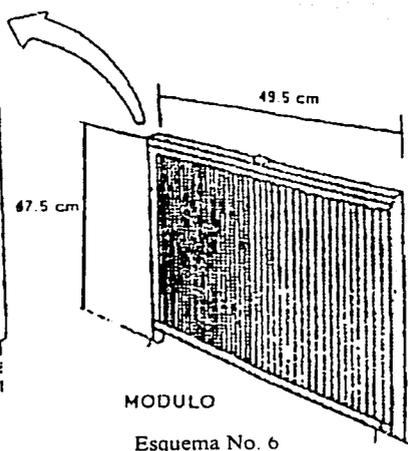


FUENTE DE COBALTO-60
(LAPIZ C-188)

BASTIDOR DE LA FUENTE DE Co^{60} DEL IRRADIADOR JS-6500

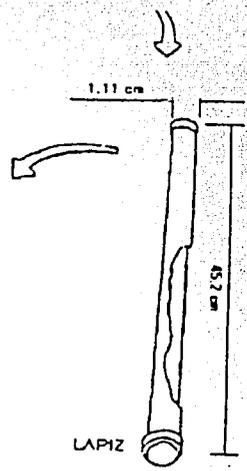


BASTIDOR



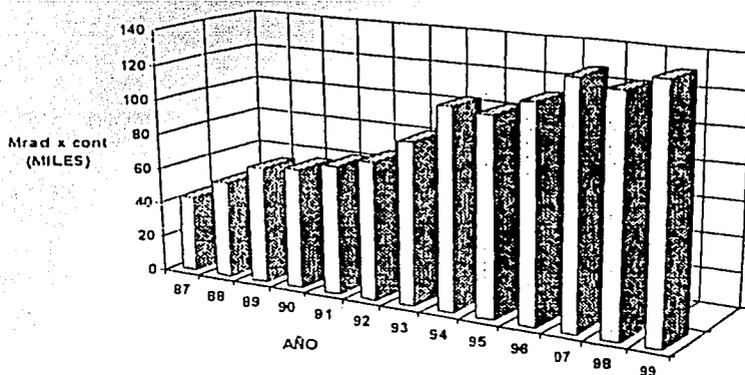
MODULO

Esquema No. 6



LAPIZ

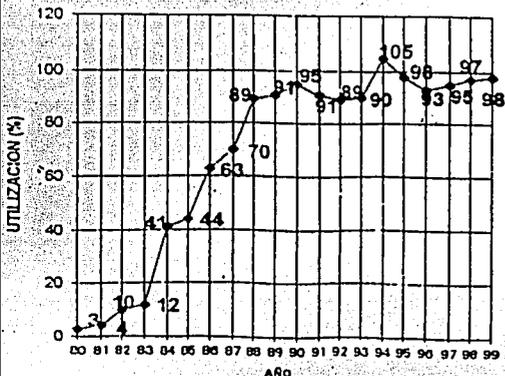
UNIDADES DE SERVICIO ANUALES REALIZADAS EN EL IRRADIADOR JS-6500



AÑO	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99
Mrad x cont	42.9	64.6	66.7	68	72.6	77.4	91.6	113	111.3	120.4	135.6	131.0	139.1

PORCENTAJE DE UTILIZACION DE LA CAPACIDAD INSTALADA EN SERVICIO DE IRRADIACION

ESQUEMA No.7



NOTA: % UTILIZACION = CAPACIDAD UTILIZADA / CAPACIDAD PROGRAMADA (DESPUES DE LAS RECARGAS REALIZADAS EN EL AÑO)

ESQUEMA No.8

CONTROL DEL PROCESO

Una vez calibrado el irradiador, la única variable que se controla es el tiempo de recorrido del contenedor dentro de la cámara de irradiación y para cuantificar la cantidad de dosis que se le aplica a un producto, se emplean los sistemas dosimétricos Perspex -- Rojo 4034 (para dosis altas 5 a 50 KGy) y Gammachrome YR (para dosis bajas 100 Gy a 1 KGy) los cuales cuentan con una curva de calibración generada por el fabricante.

Se cuenta también con una manera visual de llevar el control de un empaque irradiado utilizando etiquetas sensibles a la radiación que tienen la particularidad de cambiar su color inicial de amarillo a rojo al ser irradiadas. Además el producto no irradiado e irradiado se almacena en áreas separadas.

SEGURIDAD EN LA OPERACION DEL IRRADIADOR

El personal que labora en la Planta de Irradiación Gamma está capacitado para llevar la operación del irradiador con seguridad y estricto control del proceso.

Los procedimientos de seguridad de las operaciones de la Planta de Irradiación Gamma son inspeccionados regularmente por la Comisión Nacional de Seguridad Nuclear y Salvaguardias.

Mensualmente se prueba el buen funcionamiento de los sistemas de seguridad completos. Y en caso de cualquier falla durante el proceso, ya sea mecánico o eléctrico, la fuente baja a su posición de almacenamiento en la piscina.

Para los operadores, la razón de dosis de radiación beta, X o gamma permisible (sin daño reconocibles) es de 100 miliRoentgens (mR) por semana.

CAPITULO 3

DOSIMETRIA DE LA IRRADIACION EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA

3.1 INTRODUCCION

La alta actividad industrial de la irradiación gamma necesita cuidadosamente la caracterización de parámetros de planta, tales como eficiencia, radio, capacidad, dosimetría, densidad etc. Esto es básico para obtener resultados confiables sobre todo de esterilización por irradiación.

El control de calidad en la esterilización por irradiación de productos médicos y biológicos ha sido logrado por medio de los siguientes enfoques:

- a) Inspección de los parámetros del proceso para asegurar la dosis correcta.
- b) Medición de la distribución de dosis absorbida y de los límites de dosis en el producto.
- c) Control de la esterilidad por pruebas microbiológicas.

En la práctica, es imposible diseñar una planta en la cuál la dosis absorbida sea constante dentro del producto, por lo tanto, es esencial asegurar que la dosis mínima (D_{min}) liberada a cualquier parte del producto es suficiente para matar una fracción considerable de los microorganismos contaminantes, para eliminar la posibilidad de una infección microbiana si es que la recontaminación externa ocurre. Al mismo tiempo la dosis máxima (D_{max}) liberada dentro del producto no debe exceder el nivel que produce un peligro estructural, o algún otro defecto.

Uno de los aspectos más importantes dentro de la tecnología de irradiación es el desarrollo de técnicas dosimétricas, las cuales permiten la determinación de la dosis absorbida por el producto, de una manera sencilla y eficaz.

Esto ha traído como consecuencia la creación de diversos tipos de dosímetros industriales así como de etiquetas radiosensibles, las cuales sirven para certificar que el producto ha sido irradiado. Cualquier efecto inducido por la radiación que es reproducible y puede cuantificarse, se puede usar en principio en dosimetría.

En la práctica, es muy difícil encontrar un sistema preciso, reproducible, estable, barato y fácil de manejar. Un buen dosímetro debe investigarse en todos sus puntos, así como en algunos otros con objeto de conocer sus limitaciones.

En general se ha establecido un criterio para seleccionar un material o sistema como dosímetro, a saber:

- 1.- Respuestas independientes de la energía de la radiación.
- 2.- Relación lineal entre la respuesta y la dosis.
- 3.- Intervalo de dosis amplio.
- 4.- Respuesta independiente de la razón de dosis.
- 5.- Buena precisión y reproducibilidad.
- 6.- Respuesta independiente de condiciones ambientales.
- 7.- Independiente de la presencia de impurezas.
- 8.- Mecanismo de reacción bien definida.

9.- Estabilidad de la respuesta antes y después de la irradiación.

10.- Uso simple y de bajo costo.

Por supuesto que ninguno de los sistemas conocidos en la actualidad satisface todos estos requisitos, aunque en algunos casos se cumple la mayoría de ellos.

3.2. CLASIFICACION DE LOS DOSIMETROS

Los dosímetros pueden ser divididos en dos clases de acuerdo a su relativa calidad y áreas de aplicación.

- 1) Los dosímetros estándar (que incluyen los primarios, los de referencia y los de transferencia) y,
- 2) Los dosímetros de rutina o trabajo

3.2.1. DOSIMETROS ESTANDAR PRIMARIOS

Son de alta calidad y usualmente establecidos y mantenidos por laboratorios estándar nacionales.

3.3.2 DOSIMETROS ESTANDAR DE REFERENCIA

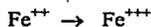
Muchos de éstos pueden también servir como dosímetros estándar de transferencia. Tanto los dosímetros de referencia como de transferencia son utilizados para calibrar las fuentes de radiación y los dosímetros de rutina.

EJEMPLOS DE DOSIMETROS ESTANDAR DE REFERENCIA

DOSIMETROS	SISTEMA DE REGULACION	RANGO DE DOSIS ABSORBIDA APROX. (Gy).
1.-CALORIMETRO	TERMOMETRO	10-100 000
2.-ALANINA	ESPECTROMETRO DE RESONANCIA ESPIN-ELECTRON.	1-100 000
3.-SOLUCION DE ETANOL-CLOROBENCENO.	COLORIMETRO TITRATOR U OSCILOMETRO DE ALTA FRECUENCIA.	100-100 000
4.-SOLUCION DE SULFATO FERROSO.	ESPECTROFOTOMETRO ULTRAVIOLETA	10-400
5.-SOLUCION DE DICROMATO.	ESPECTROFOTOMETRO ULTRAVIOLETA	1000-50000

El dosímetro estándar de referencia más fácilmente usado para las aplicaciones gamma es el sulfato ferroso en solución acuosa. La dosis absorbida en productos médicos irradiados es generalmente especificada en terminos de dosis absorbida en agua esto es porque los productos médicos son no metálicos y son necesariamente equivalentes al agua en terminos de las propiedades de radiación absorbida.

En el sulfato ferroso ó Dosimetro de fricke, el proceso empleado para la determinación de la dosis absorbida es la oxidación de los iones ferrosos en una solución acuosa de ácido sulfúrico.



El sistema aplicado es una solución de sulfato ferroso amoniacal o sulfato ferroso, cloruro de sodio y ácido sulfúrico en agua tridestilada.

Concentraciones usadas:

$\text{Fe}^{++} \rightarrow 0.001$ Molar

$\text{NaCl} \rightarrow 0.001$ Molar

$\text{H}_2\text{SO}_4 \rightarrow 0.8$ Normal

3.2.3. DOSIMETROS ESTANDAR DE TRANSFERENCIA

Es utilizado también para calibrar las fuerzas de radiación y los dosímetros de rutina.

Características Deseables de los Dosímetros Estandar de Transferencia.

- Estable
- Tiempo de vida media larga
- Sea fácilmente calibrado
- Relativa insensibilidad a las condiciones ambientales extremosas.
- Errores sistemáticos corregibles (por ejemplo: Dosis absorbida, Temperatura, Humedad, etc)
- lotes reproducibles en su manufactura.
- respuesta reproducible.
- rango de dosis absorbida amplia.

3.2.4. DOSIMETROS DE RUTINA

Los dosímetros de rutina o secundarios son aquellos que requieren ser calibrados mediante un sistema primario para después usarse en la determinación de la dosis absorbida en un material.

El empleo de estos dosímetros en plantas de irradiación es de gran importancia, - ya que se utilizan tanto en las operaciones rutinarias de irradiación de productos comer- ciales como en la investigación acerca de las dosis óptimas de irradiación.

Selección de un Sistema de dosimetría de rutina.

Las consideraciones para seleccionar un sistema de dosimetría de rutina apropia- damente se divide en dos categorías, operacionales y técnicas.

A) Consideraciones operacionales:

- Escoger el dosímetro apropiado para el rango de dosis absorbida de interés y para usarse con un producto específico.
- Adecuada estabilidad y reproducibilidad del sistema.
- Fácil sistema de calibración.
- Habilidad para controlar o corregir errores sistemáticos tales como los relativos a la temperatura y a la humedad.
- Fácil y simple de usar.

B) Consideraciones Técnicas:

- Apropiado método de sistema de regresión
- Control de la varianza de los datos de respuesta del sistema de dosimetría.

EJEMPLOS DE DOSIMETROS DE RUTINA

DOSIMETRO	SISTEMA DE REGULACION	RANGO DE DOSIS ABSORBIDA APROX. (Gy).
- Polimetilmeta- crilato teñido.	Espectrofotómetro visible	1000- 50000
.Triacetato de Celu- losa.	Espectrofotómetro ultravioleta	10000-400000
Solución de sulfato cérico-ceroso.	Potenciometro ó espectrofotóme- tro ultravioleta.	1000-100000
Solución Cúprica Ferosa.	Espectrofotómetro Ultravioleta	1000-30000

Dosímetros de bolsillo de lectura directa.- Se utilizan para tomar lecturas de la rapidez de exposición del personal que maneja material radiactivo, con objeto de tomar las medidas de protección radiológica adecuadas.

Son básicamente capacitores con un electrodo móvil. El capacitor se carga a un voltaje predeterminado, lo que produce una separación determinada de los dos electrodos. Cuando se expone a radiación X o gamma o a ambas, se produce ionización en la cámara en la que están contenidos los electrodos, la que produce una disminución en la carga de los electrodos. Esto causa un cambio en la posición del electrodo móvil, que está en función de la exposición recibida, y que se observa a través de un sistema óptico interconstruido en el propio dosímetro.

SULFATO CERICO-CEROSO

El proceso empleado para la determinación de la dosis absorbida es la reducción

de iones cérico a iones ceroso en soluciones de sulfato cérico en ácido sulfúrico 0.8N.



La dosis absorbida es derivada de la diferencia en concentraciones de iones cérico antes y después de la irradiación. La exactitud es mayor del 96%.

El sistema usado es una solución de sulfato cérico o sulfato cérico amoniacal en ácido sulfúrico 0.8N. La concentración inicial de sulfato cérico varía en el rango de --- 1-50 mMol/L de acuerdo a la región de dosis por medir.

La influencia de la velocidad de dosis, no influye significativamente sobre el rendimiento de la radiación.

3.3. DOSIS APLICADAS EN LA RADIOESTERILIZACION INDUSTRIAL

3.3.1. IRRADIACION INDUSTRIAL

En general, la dosis recomendada para la esterilización de productos desechables de uso médico es de 2.5 Mrad (25 KGy).

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

En una planta de irradiación gamma, donde los productos son transportados siempre por una misma trayectoria frente a la fuente, la dosis depende únicamente del tiempo de exposición, o sea, de la velocidad de transportación. Esta velocidad se fija para dar la dosis seleccionada y se ajusta periódicamente debido al decaimiento de la actividad de

la fuente, que es aproximadamente del 1% mensual, para fuentes de Co-60.

La esterilización por irradiación usa el control dosimétrico que no requiere de --
verificación posterior. Es un procedimiento de Control de Calidad que requiere sola --
mente de la verificación de que el producto reciba la dosis de esterilización preselec --
cionada.

3.3.2. RADIOESTERILIZACION INDUSTRIAL

La esterilización por irradiación puede ser llevada a cabo directamente por el fa --
bricante de los productos. Sin embargo, debido a la especializada naturaleza del equipo
requerido, frecuentemente es llevada a cabo independientemente en instalaciones apro --
piadas.

Bajo estas circunstancias, existe una clara división de responsabilidades para la -
esterilización por irradiación de productos.

Las condiciones de radioesterilización están basadas en el principio de que el fa --
bricante lleva la responsabilidad de la calidad de los productos, incluyendo la esterilidad
y el encargado de la operación de la planta de irradiación la responsabilidad de dar la do --
sis mínima requerida de 2.5 Megarads (25 KGy). La experiencia ha demostrado que
esta dosis es satisfactoria para la esterilización de productos y sin efectos significativos
en una gran cantidad de materiales de empaque.

Si, una dosis más alta o más baja es requerida, el fabricante de los productos so --
meterá evidencia experimental de la seguridad e ineffectividad de estas dosis.

DOSIS APLICADAS A DIFERENTES PRODUCTOS

PRODUCTO	DOSIS (KGy)
-Esterilización de artículos médicos	mayor de 25
-Esterilización de artículos para laboratorio y empacados.	10-15
-Esterilización de materias primas para fármacos.	mayor de 10
-Esterilización de materias primas para cosméticos	10

3.3.3. PROCEDIMIENTO PARA LA RADIOESTERILIZACION

-Una vez que el usuario haya depositado sus productos a irradiar en la zona de recepción de la unidad de irradiación, el personal de la planta revisará si se trata de productos con una misma densidad.

- En el caso de que en el mismo lote existan densidades diferentes se efectuará la separación correspondiente, irradiando en una sola corrida los productos de densidad semejante.

-Antes de iniciar una irradiación, el personal de la planta recabará información como el nombre del usuario, tipo de producto, densidad aparente, número de contenedores con producto, dosis solicitada.

-Se colocará en todas las cajas con producto etiquetas indicadoras por cambio de color, con el objeto de que al final de la irradiación se verifique que todas las cajas fueron irradiadas.(figura 1).

ETIQUETA FOTOSENSIBLE



FIGURA 1

- Para iniciar la irradiación, personal de dosimetría colocará como mínimo 2 dosímetros en una misma caja de aluminio cargada con el material a irradiar, en la zona de dosis mínima y máxima respectivamente. Cuando el producto lo permita se colocará un dosímetro más en el centro geométrico del contenedor, (figura 2).

-Cada 10 recipientes se repetirá como mínimo esta operación cuando se trate del mínimo de material. Cuando se trate de materiales diferentes, cada contenedor con producto llevará sus dosímetros.

-El personal de dosimetría colocará los dosímetros que considere necesarios para comprobar la dosis recibida por el producto, e indicará al operador del irradiador la posición que ocuparán los contenedores que llevan dosímetros.

DOSIMETROS HARWELL



FIGURA 2

-El personal de operación, decidirá el tiempo de exposición que debe darse a los productos por irradiar, de acuerdo a la dosis solicitada y a la densidad del producto.

-Durante la irradiación, el personal de dosimetría estará facultado para verificar si los recipientes con dosímetros están colocados en los lugares correctos.

-Una vez que salga el producto irradiado, el personal de dosimetría recogerá los dosímetros y procederá a interpretarlos.

Después de que son interpretadas las lecturas de los dosímetros, se dictaminará si la dosis recibida coincide con la solicitada por el cliente.

-En caso de que el producto no haya recibido la dosis solicitada, podrá suceder lo siguiente:

a) Que la dosis recibida haya sido menor que la solicitada. En tal caso se sugerirá un diseño especial de irradiación para completar la dosis requerida.

b) Si existe exceso de dosis, se tomarán las medidas que se crean pertinentes.

-Si, la dosis recibida fue la correcta o ha sido completada adecuadamente, el personal de dosimetría notificará las dosis obtenidas con el fin que se asienten en la hoja de remisión que posteriormente será firmada para liberar el producto.

-Cuando a solicitud expresa del usuario se decida elaborar certificado de irradiación, se especificará en el documento la cantidad de dosímetros empleados en la irradiación, el tipo de dosímetros empleados y las dosis mínimas y máximas obtenidas.

-Firmada la hoja de remisión o certificado de irradiación, el producto estará liberado y se seguirá el trámite normal para la entrega del material.

CAPITULO 4

PRINCIPALES PRODUCTOS QUE SE ESTERILIZAN EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA

4.1. MATERIA PRIMA

- CAPSULAS DE GELATINA BLANDA
- ACIDOS
- ARCILLAS
- CRISTALES
- ALMIDON
- OXIDOS
- GAMMAGLOBULINAS PORCINAS
- ACEITE VEGETAL
- PLANTAS
- FIBRAS NATURALES (HOJAS, TALLOS Y RAICES)
- PROTEINAS
- POLIMEROS
- CRISTALES

4.2. PRODUCTO TERMINADO

- GELES
- ESTER POLIORTO (POLIMEROS HIDROFOBICOS EN FORMA DE INYECTABLES) UTILIZADO EN LA PREVENCION DEL GLAUCOMA Y COMO ANTIBIOTICO EN EL TRATAMIENTO DE PERIODONTITIS.
- AGUA DE COLONIA
- AGUA DE ROSAS
- ACEITE DE RICINO
- ALGA ESPIRULINA
- TABLETAS DE LECITINA DE SOYA
- COMPLEMENTOS ALIMENTICIOS

- SUERO
- TABLETAS DE POLEN

4.3. MATERIAL MEDICO

- LENTES
- AGUJAS
- COMPRESAS
- TUBOS
- SUTURAS
- VESTIDOS
- PROTECTORES
- CATETERES
- TOALLAS
- DIALIZADOS
- GUANTES
- BOLSAS

- SANGRE, CONCENTRADOS PLAQUETARIOS Y HEMODERIVADOS.
- BISTURIES
- GASAS
- VENDAS

-TEJIDO BIOLOGICO PARA IMPLANTES (HUESOS, GRANALLA DE HUESOS, FASCIA LATA, DURAMADRE, PIEL, AMNIOS DE PLACENTA HUMANA).

4.4. MATERIAL DE EMPAQUE

- MATERIAL DE VIDRIO Y PLASTICO
- COSTAL EN CAJA
- PLASTICO, PAPEL Y COSTAL DE FIBRA
- TUBOS
- TARROS
- CONTENEDORES
- ROLLOS DE MATERIAL DE EMPAQUE
- FRASCOS
- JERINGAS
- HOJAS DE ALUMINIO
- VALVULAS
- TAPONES DE PLASTICO
- ENVASES DE POLIURETANO

4.5. COSMETICOS

- SOMBRAS
- LAPICES LABIALES
- MASCARILLAS PARA LA CARA
- RIMEL
- BROCHAS
- APLICADORES
- PINCELES
- SHAMPOO
- LAPICES
- BORLAS
- CEPILLOS
- COLORANTES
- CREMAS PARA ADELGAZAR
- CREMAS PARA USO DOMESTICO

CAPITULO 5

NORMATIVIDAD DE LA IRRADIACION EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA

5.1. INTRODUCCION

El uso de material radiactivo en nuestro país, en aplicaciones a la medicina, industria e investigación data desde hace varias decenas de años, obteniendo de ello beneficios en el diagnóstico y tratamiento médico, por lo que es necesario reducir los riesgos a los trabajadores ocupacionalmente expuestos, al público y al ambiente a niveles tan -- bajos como razonablemente puedan lograrse (ALARA).

El 4 de febrero de 1985 fue publicada en el Diario Oficial de la Federación la -- Ley Reglamentaria del Artículo 27 Constitucional en Materia Nuclear, cuya vigencia -- inició al día siguiente de su publicación.

La ley mencionada es reglamentaria del Artículo 27 Constitucional y regula la -- Explotación, exploración y beneficio de minerales radiactivos, el aprovechamiento de los combustibles nucleares, los usos del material radiactivo y de la energía nuclear y todo lo -- relacionado con la misma.

La misma Ley establece que la seguridad es primordial en todas las actividades -- que involucren a la energía nuclear, debiendo tomarse en cuenta desde la planeación has -- ta el desmantelamiento de las instalaciones nucleares y radiactivas y el destino final de -- esos desechos, definiendo a su vez la seguridad radiológica en congruencia con los linea -- mientos del Sistema Nacional de Protección Civil, como aquella que tiene por objeto --

proteger a los trabajadores, a la población y a sus bienes, así como el ambiente en general mediante la prevención y limitación de los efectos que puedan resultar de la exposición a la radiación ionizante.

Que la misma Ley establece que las instalaciones nucleares y radiactivas deberán contar con sistemas de seguridad radiológica y su operación requerirá de la satisfacción de los requisitos que sobre el particular se determinen en la misma Ley y en las disposiciones reglamentarias respectivas, por lo que resulta pertinente disponer de los instrumentos reglamentarios para hacer efectivas las disposiciones del mismo ordenamiento. -

Dado lo anterior surge la necesidad de contar con normas básicas de protección de observancia obligatoria implementadas por diferentes instituciones como lo son: El gobierno de la república que emite el REGLAMENTO GENERAL DE SEGURIDAD RADIOLOGICA, La Secretaría de Salud que implementa las NORMAS OFICIALES MEXICANAS, la LEY GENERAL DE SALUD y el REGLAMENTO DE CONTROL SANITARIO DE PRODUCTOS Y SERVICIOS.

El Reglamento General de Seguridad Radiológica obedece al requerimiento legal establecido en la Ley Reglamentaria del Artículo 27 Constitucional, y en los convenios internacionales que México ha suscrito con organismos como son el Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA), la Organización Internacional del Trabajo (OIT) y la Organización Mundial de la Salud (OMS).

5.2. ASEGURAR LA CALIDAD DEL PRODUCTO DURANTE LA IRRADIACION

Un estricto control durante el proceso de irradiación utilizando Cobalto-60 asegura que el producto cumpla su propósito de esterilidad.

Las especificaciones se encuentran clasificadas en los estándares internacionales (ISO 2919-80, 1980, IAEA, 1990).

RIESGOS POTENCIALES Y SU MITIGACION

RIESGO POTENCIAL	ACCIONES EN LA MANUFACTURA	CONDICIONES DE USO.
-CORROSION	SELECCIONAR LOS MATERIALES EVITANDO QUE PRESENTEN CORROSION.	REALIZAR LA INSPECCION DE RUTINA.
	VER LAS ESPECIFICACIONES DE USO	CONTROLAR LA QUIMICA DEL AGUA, (CONDUCTIVIDAD, PH, SILICA.)
CORROSION GALVANICA	CHECAR LOS MATERIALES COMPATIBLES	CONTROL DE MATERIALES AL CONTACTO CON LAS FUERZA
FALLAS MECANICAS.	CONTROLAR LOS REQUERIMIENTOS REGULATORIOS.	CONTROLES DE TEMPERATURA EN CONTACTO CON LAS FUERZAS.
	CONSIDERAR LOS EFECTOS CICLICOS TERMICOS.	BARRERAS MECANICAS PARA PROTEGER LAS SALIDAS DE LAS FUERZAS.
-EFECTOS TERMICOS.	REVISAR LOS DAÑOS TERMICOS Y SENSIBILIDAD DURANTE LA MANUFACTURA, TRANSPORTE Y ALMACENAMIENTO.	CONTROLES DE TEMPERATURA. EN TRANSPORTE Y USO.

ESPECIFICACIONES DE USO

PURIDEC

CONDICION	LIMITE	NIVELES DE TRABAJO
CONDUCTIVIDAD ($\mu\text{g}/\text{m}$)	1000	200
PH	4.5-8.5	4.5-8.5
SOLIDOS TOTALES ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	10	1
SILICA ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	10	2
TEMPERATURA EN ALMACENAMIENTO O TRANSPORTE.	420° C	
TEMPERATURA EN USO.	N/A	N/A

MDS NORDION

CONDUCTIVIDAD ($\mu\text{S}/\text{m}$)	2000	100-1000
PH	5.5-8.5	5.5-8.5
SOLIDOS TOTALES ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	3	MENOR QUE 1
SILICA ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	N/A	N/A
TEMPERATURA DE ALMACENAMIENTO O TRANSPORTE.	490 °C	
TEMPERATURA EN USO	260° C	

PURIDEC Y MDS NORDION SON COMITES PARA AYUDAR A LOS OPERADORES DE PLANTA.

CALIDAD DEL AGUA

CONDICION	ESPECIFICACION
SOLIDOS TOTALES	MENOR QUE 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (PURIDEC) MENOR QUE 3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (MDS).
CONDUCTIVIDAD	MENOR QUE 1000 $\mu\text{S}/\text{m}$ (PURIDEC) MENOR QUE 2000 $\mu\text{S}/\text{m}$ (MDS).
PH	4.5-8.5 (PURIDEC) 5.5-8.5 (MDS)
SILICA	MENOR QUE 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (PURIDEC).

5.3. DE LAS DISPOSICIONES SANITARIAS (DIARIO OFICIAL, MARTES 7 DE MARZO DE 1995. NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-033-SSA1-1993, BIENES Y SERVICIOS.)

Los productos objeto de esta Norma, además de cumplir con lo establecido en el Reglamento, deben ajustarse a las siguientes disposiciones:

a) El permisionario dedicado al proceso de irradiación en los alimentos, materias primas y aditivos para alimentos establecidos en esta Norma, se obliga a entregar a los usuarios solicitantes del servicio una constancia por lote que indique:

- Identificación del producto.
- Número de lote.
- Fuente de radiación utilizada.
- Dosis mínima y máxima a las que el lote fue irradiado.
- Nombre y dirección donde se aplicó el proceso de irradiación.

b) Son obligaciones del permisionario, exigir al usuario que solicita el proceso de irradiación en alimentos, materias primas y aditivos para alimentos los siguientes datos, mismos que se deben conservar con el registro de cada lote irradiado:

- Nombre de la persona física o moral que presenta el producto para el proceso.
- Identificación del producto.
- Número de lote.
- Cantidad del producto a irradiar.
- Envases y empaques utilizados
- Propósito de la Irradiación
- Vida de anaquel del producto
- Informar si un lote del producto ha sido irradiado previamente, cuando proceda.

c) Debe llevarse un control de los productos que reciban irradiación repetida, --- ajustándose a lo establecido en el Reglamento.

d) El usuario debe dar aviso a la Secretaría de Salud cuando los productos sean - sometidos a irradiación.

e) El personal que labore dentro de la planta o establecimiento dedicado al pro-- ceso de irradiación de alimentos, materias primas y aditivos alimentarios debe cumplir - con los requisitos para el desarrollo de sus actividades, de acuerdo al Reglamento Géne-- ral de Seguridad Radiológica, editado por la Comisión Nacional de Seguridad ----- Nuclear y Salvaguardias.

f) Sólo personal capacitado y autorizado por la Comisión Nacional de Seguridad Nuclear y Salvaguardias, podrá tener actividades relacionadas con la actividad del Irra--

diador. (NOM-031-NUCL-1996, NOM-026-NUCL-1999).

g) La documentación relacionada con el proceso de irradiación de alimentos, materias primas y aditivos para alimentos debe ser proporcionada a los representantes de la Secretaría de Salud.

h) La planta o establecimiento, debe contar con la licencia de la Secretaría de Salud y de la Comisión Nacional de Seguridad Nuclear y Salvaguardias, las que evaluarán los aspectos de diseño, construcción y operación desde el punto de vista de protección radiológica teniendo en cuenta sus efectos en el personal, público y medio ambiente, en el ámbito de su competencia. (REGLAMENTO GENERAL DE SEGURIDAD RADIOLOGICA, REGLAMENTO FEDERAL DE SEGURIDAD, HIGIENE Y MEDIO AMBIENTE DEL TRABAJO Y DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACION 21 DE ENERO DE 1997.

Artículo 36 (Ley General de Salud, 1988).-Se permite la utilización de alimentos con método de esterilización, siempre y cuando no quede residuo alguno de radiación en el producto final. Al respecto la Secretaría promoverá la normatización de dicho proceso, con la intervención que corresponda a la Secretaría de Energía, Minas e Industria Paraestatal.

5.4. ESPECIFICACIONES SANITARIAS (DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACION, MARTES 7 DE MARZO DE 1995. NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-033-SSA1-1993, BIENES Y SERVICIOS).

Los productos objeto de este ordenamiento deben cumplir con las siguientes Especificaciones:

a) Las dosis mínimas dependen de las características del producto.

b) Muestreo.- El procedimiento de muestreo para los productos objeto de esta Norma debe sujetarse a lo que establece la Ley General de Salud.

Artículo 41 (Ley General de Salud, 1998).- El procedimiento de muestreo se -- sujetará a las reglas siguientes:

I.- Se observarán las formalidades y requisitos exigidos por la ley para las visitas de inspección:

II.- La toma de muestras podrá realizarse en cualquiera de las etapas del proceso, pero deberán tomarse del mismo lote, producción o recipiente, procediéndose a identificar las muestras en envases que puedan ser cerrados y sellados;

III.- Se obtendrán tres muestras del producto. Una de ellas se dejará en poder de la persona con quien se entienda la diligencia para su análisis particular; otra muestra -- podrá quedar en poder de la misma persona a disposición de la Secretaría y tendrá el carácter de muestra testigo; la última será enviada por la Secretaría al laboratorio autorizado y habilitado por ésta, para su análisis oficial;

IV.- El resultado del análisis oficial se notificará en forma fehaciente al interesado ó titular de la autorización sanitaria de que se trate, dentro de los treinta días hábiles siguientes a la fecha de la toma de muestras.

V.- En caso de desacuerdo con el resultado que se haya notificado, el interesado lo podrá impugnar dentro de un plazo de quince días hábiles a partir de la notificación del análisis oficial. Transcurrido este plazo sin que se haya impugnado el resultado del análisis oficial, éste quedará firme y la autoridad sanitaria procederá conforme a la frac-

ción VII de éste artículo, según corresponda.

VI- Con la impugnación a que se refiere la fracción anterior, el interesado deberá acompañar el original del análisis particular que se hubiera practicado a la muestra que haya sido dejada en poder de la persona con quien se atendió la diligencia de muestreo, así como, en su caso, la muestra testigo. Sin el cumplimiento de este requisito no se dará trámite a la impugnación y el resultado del análisis oficial quedará firme;

VII.- La impugnación presentada en términos de las fracciones anteriores dará lugar a que la Secretaría analice la muestra testigo en un laboratorio que la misma señale en presencia de las partes interesadas; en el caso de insumos médicos el análisis se deberá realizar en un laboratorio autorizado como laboratorio de control analítico auxiliar de la regulación sanitaria. El resultado del análisis de la muestra testigo será el que en definitiva acredite si el producto en cuestión reúne o no los requisitos y especificaciones sanitarias exigidos; y

VIII- El resultado del análisis de la muestra testigo se notificará fehacientemente al interesado titular de la autorización sanitaria de que se trate, y en caso de que el producto reúna los requisitos y especificaciones requeridos, la autoridad sanitaria procederá a otorgar la autorización que se haya solicitado, o a ordenar el levantamiento de la medida de seguridad que se hubiera ejecutado, según corresponda.

Si el resultado a que se refiere la fracción anterior comprueba que el producto no satisface los requisitos y especificaciones sanitarias, la autoridad sanitaria procederá a dictar y ejecutar las medidas de seguridad sanitarias que procedan o a confirmar las que se hubieren ejecutado, a imponer las sanciones que correspondan y a negar, en su caso,

la autorización de que se trate.

El procedimiento de muestreo no impide que la Secretaría dicte y ejecute las medidas de seguridad sanitarias que procedan, en cuyo caso se asentará en el acta de inspección las que se hubieren ejecutado y los productos que comprenda.

Artículo 43 (Ley General de Salud, 1998).- En el caso de los productos recogidos en procedimientos de muestreo o inspección, sólo los laboratorios autorizados o habilitados por la Secretaría para tal efecto podrán determinar, por medio de los análisis practicados, si tales productos reúnen o no sus especificaciones.

c) Etiquetado.- La etiqueta de los productos objeto de esta Norma, además de cumplir con lo establecido en el Reglamento y la Norma Oficial Mexicana correspondiente, debe sujetarse a lo siguiente:

Debe aparecer el símbolo internacional de irradiación.

d) Envase.- Los productos objeto de esta Norma se deben envasar en recipientes de tipo sanitario, elaborados con materiales inocuos y resistentes a distintas etapas del proceso, de tal manera que no reaccionen con el producto o alteren sus características físicas, químicas y organolépticas.

e) Empaque.- Se deben usar envolturas de material resistente que ofrezcan la protección adecuada a los envases para impedir su deterioro exterior, a la vez faciliten su manipulación, almacenamiento y distribución.

f) Transporte.- Los vehículos destinados al transporte de los productos objeto de esta Norma deben cumplir con lo establecido en los artículos correspondientes del Reglamento de acuerdo a las características de los mismos.

g) Concordancia con normas internacionales.- Esta norma no tiene concordancia con normas internacionales.

5.5. DEL TRANSPORTE (LEY GENERAL DE SALUD 1998).

Artículo 88.- Requieren de licencia sanitarias los siguientes vehículos:

Los que transporten productos perecederos; insumos para la salud; gas licuado de petróleo y otros gases peligrosos en tanque fijo; sustancias tóxicas; fuentes de radiación; materiales de desechos radiactivos. En estos casos la licencia se expedirá sin perjuicio de las atribuciones que correspondan a las Secretarías de Energía, Minas e Industria paraestatal y la del Comercio y Fomento Industrial.

5.6. DEL EQUIPO (REGLAMENTO GENERAL DE SEGURIDAD RADIOLOGICA PUBLICADO EN EL D.F. EL 22 DE NOV. DE 1988).

Artículo 135.- Los equipos que se requieren para cumplir con el Programa de Protección Radiológica son para:

- I) La detección y medición de la radiación ionizante;
- II) La dosimetría personal;
- III) La utilización de las fuentes de radiación ionizante;
- IV) La protección individual, y
- V) La descontaminación.

Artículo 136.- Los equipos que se utilicen deberán estar diseñados de manera que su funcionamiento no se vea afectado por las condiciones ambientales y efectos mecánicos en que se prevea su operación. tales como temperatura, humedad, presión, humos, vapores, contaminantes químicos en la atmósfera, golpes y vibraciones.

Artículo 137.- Los equipos a que se refiere el Artículo 135 fracciones I y II y los de la fracción III que lo requieran, deberán ser calibrados periódicamente conforme a lo establecido en la licencia, permiso o autorización expedida por la Comisión (NOM-012-NUCL-1995).

Artículo 138.- El permisionario deberá llevar un registro de calibración en el que se asiente como mínimo:

- I) Procedimiento empleado
- II) Marca, modelo y número de serie del equipo calibrado.
- III) Marca, modelo, número de serie, radioisótopo, actividad y fecha de calibración de la fuente de radiación utilizada como referencia.
- IV) Factores de calibración o curvas de calibración obtenidas.
- V) Linealidad y respuesta direccional del instrumento, y
- VI) Fecha, nombre y firma de la persona que realizó la calibración.

Artículo 139.- La precisión de los equipos de detección y medición de la radiación ionizante, deberá satisfacer los requerimientos establecidos en la norma técnica correspondiente.

Artículo 140.- Los equipos deberán etiquetarse con la fecha y los factores de calibración para cada escala, en su caso, las gráficas de calibración.

Artículo 141.- La calibración de los equipos de detección y medición de la radiación ionizante deberá realizarse aplicando normas y métodos aprobados por la Comisión.

Artículo 142.- Los equipos de detección y medición de la radiación ionizante y

los que permiten la utilización de las fuentes selladas estarán sujetos a un programa de pruebas de buen funcionamiento aprobado por la Comisión. De estas pruebas se llevará registro en el que se asentará el tipo de prueba a que se sometió el equipo y la fecha, -- nombre y firma de la persona que las realizó.

5.7. DE LOS REQUISITOS Y OBLIGACIONES DEL PERSONAL OCUPACIONALMENTE EXPUESTO. (REGLAMENTO GENERAL DE SEGURIDAD RADIOLOGICA, 1988, NOM-026-NUCL-1999, NOM-031-NUCL----1999 y NOM-012-STPS-1999.)

Artículo 159.- El personal ocupacionalmente expuesto deberá:

- I) Estar registrado ante la Comisión.
- II) Ser mayor de 18 años.
- III) Poseer certificado de estudios, según lo estipulado por la norma técnica Correspondiente. Este certificado deberá ser expedido por la autoridad correspondiente.
- IV) Contar con autorización de la Comisión respecto a su capacitación y adiestramiento.

Artículo 160.- Son obligaciones del personal ocupacionalmente expuesto:

- I) Conocer y aplicar correctamente los principios básicos de seguridad radiológica.
- II) Evitar toda exposición innecesaria a la radiación de su persona y del público.
- III) Cuidar y vigilar que cuando dejen de utilizarse las fuentes de radiación ionizante se encuentren en condiciones adecuadas de seguridad radiológica y física; el material radiactivo en sus contenedores y el equipo que contiene las fuentes o el dispositivo generador de radiación ionizante en posición de apagado.
- IV) Comprobar cuando salga de una zona donde exista riesgo de contaminación.

radiactiva, que su persona y vestuario no estén contaminados.

V) Conocer y aplicar correctamente las normas, instrucciones y procedimientos contenidos en el Manual de Seguridad Radiológica y en el Plan de Emergencia de la Instalación.

VI) Conocer el manejo y uso correcto de las fuentes de radiación ionizante, del equipo detector y medidor de radiación, de los accesorios y dispositivos de seguridad radiológica y, de los factores blindaje, distancia y tiempo, en el grado que lo requieran sus funciones y responsabilidades.

VII) Portar durante la jornada de trabajo los dosímetros personales que se requieran de acuerdo a lo estipulado en el Manual de Seguridad Radiológica.

VIII) Procurar que en el desarrollo de sus actividades se produzca la menor cantidad de desechos radiactivos.

IX) Conocer y aplicar correctamente los procedimientos autorizados por el encargado de seguridad radiológica para la eliminación de los desechos radiactivos.

X) Enterarse de los equivalentes de dosis que ha recibido en el desempeño de sus labores con la periodicidad con que se anoten en el registro correspondiente.

XI) Someterse a la toma de muestras biológicas que se requieran para la vigilancia médica y para las pruebas de bioensayo.

XII) Proporcionar con veracidad los datos que le sean requeridos durante las inspecciones, auditorías, verificaciones y reconocimientos que realice la Comisión.

XIII) Conocer la conducta a seguir en caso de accidente radiológico.

XIV) El personal que preste sus servicios en diversas instalaciones que esté ---

profesionalmente expuesto, deberá informar al encargado de seguridad radiológica, de cada una de ellas a fin de que todas cuenten con historial dosimétrico completo, e

XV) Informar al encargado de seguridad radiológica, sobre cualquier actuación de alto riesgo, incidente y accidente radiológico.

5.7.1. VIGILANCIA MEDICA DEL PERSONAL OCUPACIONALMENTE EXPUESTO A RADIACIONES IONIZANTES.

Dado que la exposición ocupacional durante el uso de radiación ionizante puede constituir un riesgo para la salud, el Reglamento General de Seguridad Radiológica requiere que se practiquen exámenes médicos al personal ocupacionalmente expuesto, -- como parte del control radiológico operacional.

Para el mejor cumplimiento de este propósito, es conveniente dejar constancia del estado de salud del trabajador a través de exámenes sucesivos, a fin de disponer de elementos de referencia que permitan apreciar la importancia de cualquier modificación ulterior y que suministren información en caso de exposiciones accidentales.

Los profesionistas que realicen la vigilancia médica del personal ocupacionalmente expuesto, deben ser médicos titulados y de ser posible, contar con conocimientos en protección radiológica, radiobiología y medicina de las radiaciones.

La vigilancia médica debe comprender exámenes médicos previos a la contratación para trabajar en presencia de radiaciones ionizantes, así como exámenes periódicos ulteriores, para detectar la aparición de efectos no deseables en la salud del trabajador.

La frecuencia de los exámenes médicos para el personal ocupacionalmente expuesto ya contratado por algún permisionario, debe ser de un año, dicha frecuencia puede aumen-

tar a juicio del profesional que realice la vigilancia médica, atendiendo a las condiciones laborales. La vigilancia médica debe incluir una historia clínica del trabajador.

5.8. DE LOS RESPONSABLES SANITARIOS Y SUS AUXILIARES (LEY GENERAL DE SALUD 1998).

Artículo 94.- El responsable o auxiliar de responsable de los establecimientos en los que se realicen actividades relacionadas con fuentes de radiación y materiales radioactivos, deberá ser profesional o pasante, respectivamente, del área químico-biológica o físico o ingeniero nuclear, con especialidad en el área, sin perjuicio de las atribuciones que se le confieran a la Secretaría de Energía, Minas e Industria Paraestatal en esta materia.

Artículo 96.- La secretaría determinará en qué casos se podrá autorizar a profesionales de otras ramas de las ciencias vinculadas a la salud, técnicos o personas con experiencia equivalente, como responsables o auxiliares.

Artículo 97.- Para obtener autorización para fungir como responsable o auxiliar, se deberá acreditar ante la Secretaría que se reúnen los requisitos profesionales establecidos en este reglamento, que el establecimiento respecto del cual se fungirá como responsable o auxiliar cuenta con licencia sanitaria vigente o en trámite y los demás que sean necesarios para resolver la petición a juicio de la autoridad sanitaria competente.

Artículo 98.- Los responsables autorizados por la Secretaría tendrán la obligación de vigilar y supervisar que el proceso de los productos, la realización de actividades o la prestación de servicios se ajuste a los requisitos sanitarios establecidos en la ley, en este reglamento y los que disponga la Secretaría.

Artículo 99.- Los titulares de la licencia sanitaria de los establecimientos que --- cuenten como responsables deberán informar a la Secretaría cuando éste deje de prestar sus servicios dentro de los quince días siguientes y en su caso, tramitará el permiso del nuevo responsable, en un plazo no mayor de treinta días.

Artículo 100.- Los responsables y sus auxiliares cumplirán con los requisitos y horarios de trabajo que al efecto establezcan las normas correspondientes y demás disposiciones aplicables.

Artículo 103.- El responsable en seguridad radiológica deberá supervisar que los pacientes sometidos a radiaciones ionizantes sean protegidos de exposición excesiva utilizando los accesorios de protección que señala la Secretaría, sin perjuicio de las atribuciones que en esta materia le correspondan a la Secretaría de Energía, Minas e Industria Paraestatal.

Artículo 107.- El responsable del establecimiento o vehículo donde operen o se utilicen fuentes de radiaciones ionizantes, deberá notificar cuando se rebasen los niveles máximos permisibles de radiación en las áreas del mismo y deberán enviar al personal ocupacionalmente expuesto a revisión y, en su caso, control y tratamiento médicos.

Artículo 110.- Cuando se compruebe que el responsable o auxiliar no cumplen con las obligaciones contenidas en este reglamento y que impliquen un riesgo sanitario, se les suspenderá el permiso correspondiente como medida de seguridad, hasta en tanto se resuelva si procede la revocación del mismo, independientemente de la aplicación de otras medidas de seguridad y de las sanciones a que hubiere lugar.

Artículo 111.- En los casos en que resulten afectadas, por acción u omisión, la

identidad, pureza, conservación, preparación, dosificación o manufactura de los productos, el responsable y el propietario del establecimiento serán responsables solidariamente.

Artículo 112.- Las instrucciones que dé el responsable o auxiliar con el fin de cumplir con las obligaciones a su cargo, deberán ser acatadas por el propietario y empleados del establecimiento.

Artículo 113.- La infracción del artículo precedente, hará acreedor al titular de la autorización de las medidas de seguridad y sanciones que prevé la ley y el presente reglamento.

CAPITULO 6

EVALUACION Y VALIDACION

6.1. VALIDACION

La validación es un conjunto de elementos interrelacionados entre si, indispensables para lograr una meta u objetivos; el propósito de la validación es garantizar que cada paso de un proceso es confiable, reproducible y exacto y se encuentra bajo control permitiéndonos identificar los parámetros críticos de un proceso, estableciéndoles un rango aceptable y proporcionando los medios para controlarlos optimizando el proceso.

La FDA divide la validación en dos partes:

-CALIFICACION DE LA INSTALACION (C. I.)

-CALIFICACION DEL RENDIMIENTO (C. R.)

Los estudios sobre calificación de la instalación proporcionan confianza en que el equipo de procesamiento es capaz de operar consistentemente dentro de los límites y tolerancias establecidos.

La calificación del rendimiento consiste en pruebas rigurosas para demostrar la efectividad del proceso y del equipo de procesamiento. Cada proceso deberá definirse de manera específica, y cada paso del proceso deberá ponerse a prueba para determinar su idoneidad.

Estas dos partes C.I. y C.R. abarcan una enorme cantidad de diferentes pruebas de rendimiento, análisis y consideraciones; por tanto, son demasiado amplias. Con base en la experiencia de los especialistas, sugerimos separar este PROCESO DE VALIDACION o calificación en diversas partes que son las siguientes:

6.2. PROGRAMA DE VALIDACIÓN

1.-CALIFICACION DEL PRODUCTO

a) Calificación del producto y material de empaque.- Para seleccionar el proceso de esterilización por radiación de un producto médico, es importante considerar el efecto que la radiación podría tener sobre los materiales que conforman al producto incluyendo el material de empaque, algunos materiales tales como el poliestireno son menos inherentes a la radiación que otros como por ejemplo el politetrafluoroetileno (teflón).

La calificación del material provee una guía relacionada con la compatibilidad del material con la radiación, esto fué desarrollado por la ANSI/AAMI TECHNICAL INFORMATION REPORT (TIR) en adición al desarrollo paralelo con ANSI/AAMI la Calificación del Material para la esterilización por radiación, provee una guía para la selección del material incluyendo tablas de la compatibilidad de la radiación con el material. También provee una guía relacionada a pruebas funcionales y de compatibilidad.

Es necesario documentar que la seguridad del producto y funcionalidad no están dañados por el proceso de irradiación. Es frecuentemente establecido que un producto dado o material puede recibir una irradiación de cerca de 25 KGy bajo la concepción de que ésta es la dosis usada para la esterilización. Más frecuentemente sin embargo, las dosis requeridas para el producto son más altas. En estas condiciones la dosis actual y distribución de dosis no son conocida y es por lo tanto recomendado probar con 25, 50 y 75 kGy.

Además se establece un documento de certificación a la autoridad de que las pruebas han sido llevadas a cabo fuera de las dosis establecidas. La dosimetría puede variar.

b) Determinación de la dosis.- La dosis absorbida que es necesaria para obtener el grado necesario de esterilidad deberá estar basada en la respuesta a la radiación de la biocarga del producto. La cantidad de dosis precisa que se requiere en este paso y durante la distribución de dosis en el producto irradiado.

El énfasis sobre dosimetría está basado en la seguridad que la dosis absorbida puede ser medida exactamente y puede ser reproducible, y es por lo tanto necesario documentar que se ha llevado a cabo exactamente durante la ejecución del proceso.

2.- CALIFICACION DE LA INSTALACION

Verificación de que todas las secciones de la instalación se apegan a las recomendaciones del fabricante, a los códigos locales y nacionales, a las Normas de Seguridad y a las normas Buenas prácticas de manufactura y Ley General de Salud.

La calificación de la Instalación establece que la radiación dada al producto es en realidad la misma dosis establecida para el producto. Esto se sigue mapeando una o más veces el producto. Otras medidas incluyen el efecto de la interrupción del proceso y una calibración del sistema de dosimetría.

3.- CALIFICACION OPERACIONAL

Verificación de que el equipo puede operar como está previsto, y de que opera satisfactoriamente sobre toda la gama de presiones, temperaturas, tiempos y otros parámetros de operación.

4.- CALIFICACION DEL RENDIMIENTO

La calificación del rendimiento se usa en lugar de la Calificación Operacional y la validación en sistemas o equipos que no requieren comprobación para demostrar que son confiables y que funcionan según las especificaciones.

5.- CERTIFICACION

La finalidad de la certificación es calificar el proceso global. Al firmar el documento de certificación, los directivos expresan su conformidad con los resultados de todas las pruebas.

6.- MANTENIMIENTO DE LA VALIDACIÓN.- Realización de varias comprobaciones y compilaciones de los resultados de las pruebas para verificar que el equipo o proceso es capaz de proporcionar los niveles escritos de confianza.

6.3. LAS NORMAS ISO DE LA ESTERILIZACION POR RADIACION

Los estándares ISO de la esterilización por radiación, ISO 11137, Esterilización por radiación de productos para la salud requiere la validación y el control de rutina es un estándar voluntario que provee requerimientos y guías para la validación y el control de rutina en el proceso de esterilización. El estándar fue aprobado por las naciones participantes del ISO TECHNICAL COMMITTEE (TC) 198 y el WORKING GROUP (WG) en 1994 y publicado en 1995. El estándar es fácilmente aceptado por los cuerpos regulatorios de la comunidad internacional y contiene requerimientos para:

- 1.- Validación del proceso de esterilización.
- 2.- Control de rutina

6.4. DETERMINACION DE LA DOSIS

Varios métodos pueden ser usados para determinar la dosis de radiación que se requiere para la esterilización para obtener un Nivel de Esterilidad Aceptable. Todos los métodos recomendados requieren pruebas de esterilidad de varias muestras del producto que han sido tomadas a diferentes dosis de radiación.

Los métodos están basados en un modelo de probabilidad para inactivar la población microbiana. El modelo de probabilidad está basado sobre la concepción que la biocarga es una mezcla de población homogénea la cuál tiene un valor propio único de D_{10} .

(Se entiende por D_{10} la dosis de radiación requerida para matar 90% de microorganismos de una población microbiana homogénea).

En el modelo, la probabilidad que un producto dado pueda ser estéril exponiéndose a una dosis dada de radiación es una función del número inicial de organismos y su valor de D_{10} .

6.5. DETERMINACION DE LA BIOCARGA

Para determinar la biocarga de un producto, tomar una muestra al azar de por lo Menos 10 productos de 3 diferentes lotes, inmediatamente hacer la fase de pruebas de esterilidad. El número de colonias que las muestras puedan contener será suficiente para representar la biocarga del producto a esterilizar.

6.6. NIVEL DE ESTERILIDAD ACEPTABLE (SAL)

La esterilidad es un término absoluto, pero la seguridad que un producto dado es estéril es una función de probabilidad.

El nivel de esterilidad aceptable (SAL) es definido como la probabilidad de que una unidad dada podría ser no estéril para un proceso de validación de esterilidad. Es más comunmente establecido como un poder negativo a base 10 (por ejemplo, 10^{-3} es la probabilidad de tener una unidad no estéril por 1000 unidades).

Matemáticamente, hay un numero infinito de SALs, pero en la práctica únicamente se consideran un número limitado para productos médicos y farmacéuticos. Hay dos rangos utilizables. Algunos países se regulan con $SAL = 10^{-6}$

En Norte América el rango de SAL es de 10^{-3} a 10^{-6} , pero algunos intermediarios son también usados. Esto está basado en el uso que se le dé al producto.

La palabra estéril es usado en todos éstos casos.

6.7. PRUEBAS DE ESTERILIDAD AL PRODUCTO FINAL Y USO DE INDICADORES BIOLÓGICOS.

No son recomendables el uso de Indicadores Biológicos para validación ni tampoco las pruebas de esterilidad al producto final.

Hay muchos organismos que han sido encontrados por tener una alta resistencia a la radiación como el típico indicador biológico de *Bacillus pumilus*. Estos organismos pueden naturalmente tener una alta resistencia a la radiación, o cuando son irradiados bajo ciertas circunstancias (por ejemplo condiciones anaeróbicas) pueden hacerse más resistentes a la radiación, la experiencia ha indicado que la resistencia a la radiación de los productos sobrepasa la resistencia de las esporas de *Bacillus pumilus* por lo que no es recomendado la validación con el uso de Bioindicadores.

Las pruebas de esterilidad de los productos no pueden hacerse porque se obtendrían un gran número de muestras que resulta impráctico.

CONCLUSIONES

Se realizó un análisis de la esterilización por medio de radiaciones ionizantes en la Industria Farmacéutica y se concluyó lo siguiente:

El método de esterilización por medio de radiaciones ionizantes se ha hecho importante porque nos permite esterilizar un mayor número de productos en un solo ciclo, y se obtienen productos terminados con mayor garantía de esterilidad existiendo además un -- ahorro de energía eléctrica trayendo esto como consecuencia la preservación del medio ambiente.

Para llevar a cabo el proceso de esterilización con radiaciones ionizantes la más -- útil por sus características es la radiación Gamma y las fuentes más adecuadas las de -- Cobalto-60 ó Cesio-137, por sus características de tipo radiación, energía y vida media. México cuenta con varios irradiadores gamma de Cobalto-60. El GB651 PT que puede tener hasta una carga de 200 KCi de actividad y se encuentra ubicado en el Instituto de Ciencias Nucleares que pertenece a la Universidad Nacional Autónoma de México. Se tiene también el Irradiador gamma modelo JS-6500 de manufactura canadiense que pertenece al Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares (ININ) en Salazar Estado -- de México. Este irradiador originalmente se diseñó para la esterilización de productos desechables de uso médico y utiliza contenedores de aluminio donde se cargan los productos, la capacidad máxima de un contenedor es de 45 Kg/contenedor.

Se estableció una lista de productos médicos y farmacéuticos que actualmente se esterilizan por irradiación y que son productos de estructura muy variada, que van desde sangre hasta material de empaque.

En cuanto a Dosimetría se analizaron los diferentes tipos de dosímetros que son mas utilizados en este tipo de aplicación y las dosis recomendadas para la esterilización de diversos productos que en general es de 2.5 Mrad (25 KGy) así como los parámetros que se toman en cuenta para establecer las dosis óptimas en un proceso de irradiación - que son: la actividad de la fuente, el tiempo de exposición y la distancia a la fuente.

Se investigó la Normatividad que hay en materia de Energía Nuclear en nuestro país, dada por diversos organismos como son: la Secretaría de Energía a través de la Comisión de Seguridad Nuclear y Salvaguardias por medio del Reglamento General de Seguridad Radiológica. La Secretaria de Salud a través de la Ley General de Salud. Ambos organismos han implementado una serie de Normas Oficiales Mexicanas, que establecen las condiciones para la operación y el manejo seguro de las radiaciones ionizantes, definiendo a su vez la seguridad radiológica, la protección a los trabajadores, a la población y a sus bienes así como al medio ambiente. Dicha normativa tiene como base las recomendaciones de organismos internacionales como el Organismo Internacional de Energía Atómica y la Comisión Internacional de Protección Radiológica entre otros.

RADIACION.-significa básicamente transferencia de energía de una fuente a otra.

RADIACION IONIZANTE.- Toda radiación electromagnética o corpuscular capaz de producir iones, directa o indirectamente, debido a su interacción con la materia. Son aquellas con energía, longitud de onda y frecuencia tales que al interaccionar con un medio le transfieren energía suficiente para desligar a un electrón de su átomo. En ese instante en el que el electrón sale desprendido del átomo al que pertenecía, se produce un proceso que se llama ionización. La ionización es, por lo tanto, la formación de un par de iones, el negativo (el electrón libre) y el positivo (el átomo sin uno de sus electrones).

ENERGIA DE UNA REACCION .- Se puede calcular a partir del cambio de masa entre los reactantes y los productos, de acuerdo con la ley de Einstein.

$$E = \Delta mc^2$$

E = Energía expresada en ergs

m = masa expresada en gramos

c = velocidad de la luz en centímetros por segundo.

NUCLIDO.- Es un átomo con una constitución nuclear característica, es decir, un número atómico determinado (igual al número de protones, generalmente designado por Z) y un número de masa específico (igual al número de protones más neutrones, ---

usualmente designado con A). Por tanto, el número de neutrones (representado por N) es la diferencia entre el número de masa y el número atómico $N = A - Z$.

Si son colocados los números de masa y atómico a la izquierda del símbolo que corresponde a su elemento, tendremos un núclido completamente caracterizado.

EJEMPLO: ${}_{13}^{27}\text{Al}$

RADIONUCLIDO.- Atomo inestable de un elemento que espontáneamente decae y emite radiación ionizante.

ISOTOPO.- Son llamados isótopos los núclidos que tienen el mismo valor de número atómico (Z), pero diferentes valores de número de masa (A) y de número de neutrones (N).

ISOBARO.- Son llamados isóbaros los núclidos con igual número de masa (A), pero distinto número atómico (Z) y número de neutrones (N).

TIEMPO DE VIDA MEDIA.- Se define como el tiempo necesario para que la mitad de los átomos de un radioisótopo decaiga.

El rango de vidas medias va del orden de fracciones de segundos a miles de millones de años dependiendo del isótopo.

ACTIVIDAD.- La actividad es el número de núcleos decayendo por unidad de tiempo.

ROENTGEN.- El roentgen, unidad de exposición en aire, es la cantidad de radiación electromagnética (rayos X o rayos gamma) necesaria para producir una determinada cantidad de ionización por unidad de aire (0.000258 Culombio por Kg de aire (C/Kg). Un C/Kg equivale a 3879 R. El roentgen es aplicable únicamente para exposición en aire de radiación electromagnética y no es aplicable para partículas.

RAD.- (radiation absorbed dose) mide la energía absorbida o dosis y equivale a 100 ergios por gramo de sustancia irradiada. En tejidos blandos, un rad es aproximadamente igual a un roentgen.

GRAY.- actualmente el sistema internacional de medidas utiliza como unidad de radiación absorbida al Gray, que equivale a la energía absorbida por kilogramo de sustancia irradiada. Un Gy equivale a 100 rads.

Rem y Sievert (Sv).- El roentgen, el rad y el Gy son parámetros físicos. El rem (Sv en el sistema internacional de unidades) refleja la respuesta biológica a las radiaciones ionizantes, por lo que puede ser utilizada para comparar efectos de diferentes radiaciones. Un Sv equivale a 100 rems.

Curie (Ci) y Bequerelio (Bq).- La unidad tradicional (Ci) e internacional (Bq) se utilizan para medir la actividad. El Bq equivale a una desintegración radiactiva por segundo, mientras que el Ci equivale a 37 000,000,000 desintegraciones por segundo (3.7×10^{10} Bq).

Dosis absorbida. - La cantidad de energía de radiación absorbida por unidad de masa.

Dosimetría. - Medida de la dosis de radiación ionizante absorbida en un punto dado.

Sistema de dosimetría. - Un conjunto de dosímetros e instrumentos de medición usados para cuantificar la dosis absorbida en materiales que han sido irradiados.

Unidad de producto. - Uno o más contenedores de producto colectivamente transportados a través de el irradiador como un todo, por ejemplo, caja, empaque etc.

Zona alta de dosis. - Region(es) dentro de los contenedores de irradiación donde se reciben dosis altas durante el proceso. Puede haber más de una zona alta de dosis.

Zona baja de dosis. - Region(es) dentro de los contenedores de irradiación donde se recibe la menor dosis durante el proceso. Puede haber más de una zona baja de dosis.

Pruebas negativas de esterilidad. - Las pruebas de esterilidad las cuales después del período de incubación no presentan nacimiento microbiano.

Pruebas positivas de esterilidad. - Las pruebas de esterilidad las cuales después del período de incubación presentan nacimiento microbiano.

Factor de calidad (Q).- El distinto daño biológico que produce una misma cantidad de radiación absorbida pero de distintas radiaciones, medida en rads o en grays se expresa a través del llamado factor de calidad y éste es característico para cada tipo de radiación (los rayos gamma, los rayos X y los rayos beta (excepto Auger) tienen un factor de calidad igual a 1, los neutrones lentos tienen un Q de 2.5, los neutrones rápidos tienen un Q de 10, los protones tienen un factor de Q de 5 etc.).

D_{10} = La dosis de radiación requerida para matar 90% de organismos de una población microbiana homogénea, la cuál es definida por asumir que la muerte de microbio sigue una cinética de primer orden.

- 1.- RADIAT. PHYS. CHEM.
COBALT 60 GAMMA IRRADIATION CURRENT STATUS, TRENDS AN INSIGHTS
VOL.52
PAGS: 585-589
1998
- 2.- CRUZ ZARAGOZA EPIFANIO
EDUCACION QUIMICA
DIVERSOS USOS DE LA FUENTE DE RAYOS GAMMA EN LA UNAM
8(1) PAGS: 8-11
INSTITUTO DE CIENCIAS NUCLEARES, UNAM, MEXICO
ENERO DE 1997
- 3.- RADIAT.PHYS.CHEM.
DOSIMETRY COMMISSIONING OF THE GAMMA IRRADIATION FACILITY
"ROBO"
VOL.52
PAGS: 419-424
1998
- 4 - MANUEL NAVARRETE-LUIS CABRERA
INTRODUCCION AL ESTUDIO DE LOS RADIOISOTOPOS
SEGUNDA EDICION
U.N.A.M.
1993
- 5.- OSCAR CASTRO ARREDONDO
APLICACIONES DE LOS IRRADIADORES EN LA ESTERILIZACION INDUSTRIAL
TESIS PROFESIONAL, FACULTAD DE QUIMICA UNAM.
MEXICO,1990
- 6.- GAMMASTER INTERNATIONAL
THE GAMMA IRRADIATION PROCESS
4/ENERO/2001
- 7.- GAMMASTER INTERNATIONAL
RESEARCH AND BLOOD IRRADIATORS
4/ENERO/2001
- 8.- LICEAGA CORREA GUSTAVO
GAMMA
20 AÑOS DE SERVICIO 2000
IG-01-2000
ININ, MEXICO

- 9.- AMERICAN SOCIETY FOR TESTING AND MATERIALS
DESIGNATION: E 1204-87
STANDARD PRACTICE FOR APPLICATION OF DOSIMETRY IN THE
CHARACTERIZATION AND OPERATION OF A GAMMA IRRADIATION FACILITY
FOOR FOOD PROCESSING
PAGS: 55-58
DECEMBER 1987
- 10.- AMERICAN NATIONAL STANDARD
GUIDELINE FOR GAMMA RADIATION STERILIZATION
OCTOBER 1992
- 11.- M. KRZANIAK D. COPELL
RADIATION PHYSICS AND CHEMISTRY
CONDITIONS OF USE FOR SEALED COBALT 60 SOURCES
VOL 57
PAGS: 587-590
2000
- 12 JUNJIE FU
RADIATION PHYSICS AND CHEMISTRY
THE DECONTAMINATION EFFECTS OF GAMMA IRRADIATION ON THE EDIBLE
GELATIN
VOL. 57 PAGS: 345-348
2000
- 13 GAMMASTER INTERNATIONAL
APPLICATIONS OF THE IRRADIATION CYCLE INTO YOUR PRODUCTION
PAGS: 1-3
04/01/01
- 14 SINTZEL B. MARTINA
INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS
INFLUENCE OF IRRADIATION STERILIZATION ON A SEMI-SOLID POLY(ORTHO
ESTER).
TOMO 175 PAGS: 165-176
1998
- 15 DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACION
MARTES 7 DE MARZO DE 1995
SECRETARIA DE SALUD
NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-033-SSA1-1993. BIENES Y SERVICIOS.
- 16 REGLAMENTO GENERAL DE SEGURIDAD RADIOLOGICA
COMISION NACIONAL DE SEGURIDAD NUCLEAR Y SALVAGUARDIAS
NOVIEMBRE DE 1988.

- 17 **CONSIDINE
TECNOLOGIA DE LA ENERGIA NUCLEAR
CAP. I PAGES: 4-9
PUBLICACIONES MARCOMBO, S.A.
MEXICO-BARCELONA
1989.**
- 18 **NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-088-SSA1-1994.
BIENES Y SERVICIOS. CONTAMINACION POR RADIONUCLIDOS
EN ALIMENTOS DE CONSUMO MASIVO IMPORTADOS
LIMITES PERMISIBLES.
1994.**
- 19 **SECIN4
DOSIS PERMISIBLES. REFERENCIA PARA JUICIO SOBRE DAÑO
PAG: 1
19/05/2001**
- 20 **SILVIA BULBULIAN
LA RADIATIVIDAD
CAPITULO 1
PAGES: 9-22
ED. LA CIENCIA DESDE MEXICO.
1989**
- 21 **NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-024-NUCL
REQUERIMIENTOS Y CALIBRACION DE DOSIMETROS DE LECTURA
DIRECTA PARA RADIACION ELECTROMAGNETICA
SECRETARIA DE ENERGIA Y SEGURIDAD NUCLEAR Y SALVAGUARDIAS
1995**
- 22 **NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-004-NUCL
CLASIFICACION DE LOS DESECHOS RADIATIVOS
SECRETARIA DE ENERGIA
1994**
- 23 **NORMA ISO 2919-80
1980**
- 24 **IAEA (ORGANISMO INTERNACIONAL DE ENERGIA ATOMICA)
1990**
- 25 **LEY REGLAMENTARIA EN MATERIA DE ENERGIA NUCLEAR
CAMARA NACIONAL DE COMERCIO SERVICIOS Y TURISMO DE LA
CIUDAD DE MEXICO
2001**

- 26 Dr. DAVID MARTINEZ DUNCKER R.
ASPECTOS BIOLÓGICOS Y MÉDICOS BÁSICOS SOBRE LAS RADIACIONES
IONIZANTES.
BOLETÍN DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ
17/06/2001
- 27 LA RADIACIÓN GAMMA Y SUS APLICACIONES
COBALTO 60
"http:// WWW.cnca.gov.ar
20/06/01
- 28.- ENERGÍA NUCLEAR
VENTAJAS DE LA ENERGÍA NUCLEAR
www.angelfire.Com
20/06/01
- 29 CENTRO DE ESTUDIOS APLICADOS AL DESARROLLO NUCLEAR
IRRADIACIÓN
www.ceadcn.cu
20/06/2001
- 30 BASURA RADIATIVA
mpchucn.hypermart.net/radiactividad/basura.htm
17/06/01
- 31 MAYRA RODRÍGUEZ JORGE
IRRADIACIÓN DE TABLETAS DE POLEN. ESTUDIO DE DOSIS
REVISTA CUBANA DE FARMACIA
JULIO-DICIEMBRE, 1995.
- 32 APPLIED SOIL ECOLOGY 9 (1998) 167-173
CS-137 AS AN INDICATOR OF EARTHWORM ACTIVITY IN SOILS
- 33 RADIAT.PHIS.CHEM. VOL.46.No.3, PP 377-381 1995
GAMMA-RAY IRRADIATION,AUTOCLAVE AND ETHYLENE OXIDE
STERILIZATION
- 34 RADIATION PHYSICS AND CHEMISTRY 59 (2000) 323-327
DOSIMETRY INTERCOMPARISONS IN EUROPEAN MEDICAL DEVICE
STERILIZATION PLANTS.
- 35 Q.F.I. JOSE ANTONIO AYALA FLORES
CURSO EVALUACION Y VALIDACION DE SISTEMAS CRITICOS EN AREAS
ASEPTICAS.
ASOCIACION FARMACEUTICA POLITECNICA, A.C.
JULIO DE 1992.

ESTE DOCUMENTO NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

- 36 RADIAT.PHYS. CHEM. VOL. 52
Nos 1-6 pp.11-14
ISO RADIATION STERILIZATION STANDARDS
1998
- 37 ANSI/AAMI STANDARD ST 32
1994
- 38 NORMA ISO 11137
1994
- 39 NORMA ISO TR 13409
STERILIZATION OF HEALTH CARE PRODUCTS RADIATION STERILIZATION.
1996
- 40 AAMI DRAFT TIR
RADIATION STERILIZATION MATERIAL QUALIFICATION
1994
- 41 NORMA ISO DRAFT TR
SELECTION OF A STERILIZATION DOSE FOR A SINGLE PRODUCTION BATCH
1996
- 42 ISO DRAFT TR
PRODUCT FAMILIES, PLANS FOR SAMPLING AND FREQUENCY OF DOSE
JUDITS.
1996
- 43 RADIAT.PHYS.CHEM. VOL.52, Nos 1-6, pp.533-537
DOSIMETRY REQUIREMENTS DERIVED FROM THE STERILIZATION
STANDARDS
1998.
- 44 NORMA OFICIAL MEXICANA -012- NUCL
REQUERIMIENTOS Y CALIBRACION DE MONITORES DE RADIACION
IONIZANTE.
16-JULIO-1997
- 45 NORMA OFICIAL MEXICANA -026-NUCL
VIGILANCIA MEDICA DEL PERSONAL OCUPACIONALMENTE EXPUESTO A
RADIACIONES IONIZANTES.
55-JULIO-1999.

- 46 NORMA OFICIAL MEXICANA-031-NUCL-
REQUERIMIENTOS PARA LA CALIFICACION Y ENTRENAMIENTO DEL
PERSONAL OCUPACIONALMENTE EXPUESTO A RADIACIONES IONIZANTES.
28-DIC-1999.
- 47 NORMA OFICIAL MEXICANA-012-STPS
1999