

UNIVERSIDAD NACIONAL DE INGENIERIA

Facultad de Ingeniería Química y Manufacturera



Radioesterilización para uso Médico de Bolsas de
PVC para Transferencia de Plasma

T E S I S

Para obtener el Título Profesional de:
INGENIERO QUIMICO

Bach. Mary G. Vásquez Corahua

LIMA - PERU

1990

Dedico esta tesis de grado de todo corazón a la memoria de mi Padrino:

J. A. C. ,

y a mis seres queridos quienes con su gran amor y ayuda permitieron que saliera adelante para poder culminar mi carrera profesional y lograr titularme.

Mary.

AGRADECIMIENTOS

- Al INSTITUTO PERUANO DE ENERGIA NUCLEAR (IPEN), en forma especial al Departamento de Desarrollo Tecnológico; que me brindo sus instalaciones y equipos como el Irradiador Gammacel 220 para la ejecución de la presente investigación.
- Al ORGANISMO INTERNACIONAL DE ENERGIA ATOMICA (IAEA), en la persona del Dr. N. S. Gopal, experto enviado por el organismo, de quien recibí asistencia Técnica-Científica.
- A los LABORATORIOS INTRAVEN S.A., quien apporto generosamente el material de estudio, Bolsas de Transferencia de Plasma, compartiendo la inquietud de buscar una nueva alternativa para esterilizar los Productos Médicos de origen plástico.
- A INDUSTRIA DE COBRE PERUANA S.A. (INDECO PERUANA S. A.), en especial al Ing° R. Aguilar y al personal del Laboratorio de C.C. quienes colaboraron en la realización de los ensayos inherentes a su área.
- A la UNIVERSIDAD NACIONAL DE INGENIERIA, la UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS y a los LABORATO -

RIOS del INSTITUTO GEOLOGICO MINERO Y METALURGICO,
por las facilidades dadas para cumplir con los pla-
nes de trabajos trazados.

- Al CONSEJO NACIONAL DE CIENCIA Y TECNOLOGIA (CONCY
TEC), quien facilitó la publicación de la presente
investigación.
- Y a todas aquellas personas que de una manera u otra
colaboraron e hicieron posible la culminación del
presente trabajo de investigación.

I N D I C E

INTRODUCCION

RESUMEN

I. ANTECEDENTES Y OBJETIVO DEL PROYECTO

1.1 Antecedentes y estudios previos

1.2 Prespectivas Nacionales

1.3 Definición de la situación del problema y
concepción del estudio como solución

1.4 Objetivo

II. REVISION DE LITERATURA

2.1 Conceptos fundamentales sobre Radiación

2.1.1 Radioactividad

2.1.2 Leyes del decaimiento radioactivo

2.1.3 Unidades de radioactividad

2.1.4 Clases de radiaciones radioactivas

2.1.5 La radiación electromagnética

2.1.6 Naturaleza cuántica de la radiación

2.1.7 La Radiación Gamma

2.1.8 Interacción de las radiaciones con la
materia

a) Efecto Fotoeléctrico

b) Efecto Compton

c) Producción de pares

- 2.2 Dosimetría: Medición de la radiación
 - 2.2.1 Dosis absorbida
 - 2.2.2 Unidades de dosis
 - 2.2.3 Condiciones de un dosímetro
 - 2.2.4 Tipos de dosímetros usados en la irradiación de material médico.
 - a) Dosímetros acuosos
 - b) Dosímetros de polímeros "Perspex"
- 2.3 Protección radiológica
 - 2.3.1 Consideraciones básicas y unidades en protección radiológica
 - 2.3.2 Efectos de las radiaciones en el hombre
 - 2.3.3 Estimación de los riesgos de la exposición humana
 - 2.3.4 Protección radiológica del personal
- 2.4 Irradiación de material médico
 - 2.4.1 Radioesterilización
 - 2.4.2 Criterio de esterilidad
 - 2.4.3 Elección de la dosis de irradiación
 - 2.4.4 Métodos de esterilización de plásticos de uso médico
 - 2.4.5 Comparación entre el proceso de esterilización por óxido de etileno y por radiación
 - 2.4.6 Ventajas y desventajas del método de esterilización por radiación
- 2.5 Polímeros o macromoléculas
 - 2.5.1 Efectos de la radiación sobre plásticos
 - 2.5.2 Generalidades sobre la modificación de los polímeros sólidos por radiación

- a) Reticulación
- b) Degradación
- 2.5.3 Influencia de los parámetros de irradiación
- 2.5.4 Modificación de los polímeros y variación de sus propiedades
 - a) Físico-Químicas
 - b) Mecánicas
- 2.5.5 Estabilidad a la radiación de los polímeros usados con frecuencia en los Materiales Médicos
- 2.6 Equipos de Irradiación
 - 2.6.1 Equipo de Irradiación de Laboratorio:
Gammacel 220
 - 2.6.2 Equipos de Irradiación Comerciales
 - a) Plantas de alta capacidad
 - b) Plantas de mediana capacidad
 - c) Plantas de baja capacidad

III. MATERIAL DE ESTUDIO Y METODOLOGIA

- 3.1 Bolsa de Transferencia de Plasma de Poli-cloruro de Vinilo
 - 3.1.1 Especificaciones y Usos
- 3.2 Metodología
 - 3.2.1 Materiales, Equipos y Animales de Laboratorio
- 3.3 Muestra
- 3.4 Condiciones de Irradiación
- 3.5 Ensayos Dosimétricos
- 3.6 Pruebas Realizadas

3.6.1 Pruebas Microbiológicas

3.6.2 Pruebas Biológicas

3.6.3 Pruebas Físico-Químicas

3.6.4 Pruebas Mecánicas

IV. RESULTADOS: EVALUACION Y DISCUSION

4.1 Evaluaciones y Discusiones Realizadas

4.1.1 Microbiológicas

4.1.2 Biológicas

4.1.3 Físico-Químicas

a) Residuos No-Volátiles

b) Residuos de Calcinación

c) Metales Pesados

d) Solubilidad

e) Espectroscopía Infrarroja

f) Permeabilidad de Vapor de Agua

g) pH o Capacidad Buffer

h) Corrosión

i) Determinación del HCl

j) Coloración

4.1.4 Pruebas Mecánicas

a) Dureza

b) Tensión

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFIA

ANEXOS

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

La ciencia avanza día a día, en su afán de buscar nuevas tecnologías para el bienestar de la humanidad. Es así que nos encontramos con métodos que revolucionan y emergen, desplazando a otros antiguos y tradicionales que en su momento fueron de mucha utilidad.

Nos referimos al uso de la Tecnología Nuclear, en la esterilización de material médico de uso descartable, como lo son por ejemplo las Bolsas de Transferencia de Plasma, modernizando el metodo tradicional de uso de gas esterilizante, como una nueva alternativa a la esterilización en frío, que es tan necesario cuando se trata de materiales plásticos sensibles al calor.

Publicaciones de algunos Simposiums que tratan sobre este tema, realizados en Europa, llamaron nuestra atención para encaminarnos en la tarea de iniciar una investigación, teniendo como objetivo la aplicación de la técnica de "RADIOESTERILIZACION" en productos médicos nacionales.

Encontrándonos, con áreas nuevas como, la Biología, Microbiología, Dosimetría y todo lo inherente a

la Energía Nuclear. Es aquí, donde nos damos cuenta que la ciencia es una sola, en donde todas las profesiones tenemos parte integral en su desarrollo, colaborando mutuamente unas con otras, para arribar a un resultado final y único que es el bienestar de la población.

R E S U M E N

El presente trabajo trata sobre la aplicación de la Radiación del tipo gamma para Esterilizar material médico plástico de uso descartable, utilizando como material de investigación las Bolsas de Transferencia de Plasma de Poli-cloruro de vinilo (PVC). Verificando la eficiencia de la nueva técnica y principalmente estableciendo los efectos que se pueden producir como consecuencia de la aplicación de la radiación.

La fuente de irradiación es el isótopo de Cobalto 60, elemento radioactivo que se desintegra emitiendo radiación electromagnética del tipo gamma, que tiene la característica de ser muy penetrante y destruye los centros de reproducción de los microorganismos, consiguiéndose esterilidad del orden de 10^6 (por cada 1'000,000 de microorganismos la probabilidad de encontrar un sobreviviente es $1/10^6$). Así mismo interactúan con las moléculas de PVC, generándose radicales libres que propician nuevos entrecruzamientos intra e intermoleculares, que modifican las propiedades originales del material.

La dosis seleccionada es de 25 Kilograys (KGy), respaldada por Normas Internacionales como la Farmacología

pea Americana.

Se ensayan pruebas de tipo Microbiológico y Biológico para comprobar la extinción de microorganismos patógenos o no patógenos.

Las pruebas Físico-Químicas y Mecánicas para determinar el efecto producido en el PVC en este aspecto.

Los resultados muestran que el PVC de la Bolsa de Transferencia de Plasma es apto para ser esterilizado por rayos gamma, a una dosis de 25K Gy, sin perder sus características de uso.

Sin embargo, si se desearía aplicar dosis mucho más altas, se recomendaría utilizar un material estable a la radiación y evitar efectos no deseados como coloración amarillenta, desprendimiento de HCl, o causar alguna alteración negativa en sus propiedades mecánicas, por ejemplo.

CAPITULO I

ANTECEDENTES Y OBJETIVO DEL PROYECTO

1.1 Antecedentes y estudios previos

La esterilización por radiación gamma a nivel de laboratorio, se inicia aproximadamente, en el año 1950. Seis años más tarde comprobada la eficacia del procedimiento, la Ethicon Inc. de Estados Unidos (1) inicia la producción a nivel comercial de productos esterilizados por radiación, utilizando aceleradores lineales. Posteriormente, ésta misma firma sustituye la fuente de energía por el Cobalto-60. En el año 1961 Inglaterra y Dinamarca comienzan la producción a escala comercial de estos productos (1).

La radiación ionizante es hoy en día usada ampliamente para la esterilización de productos médicos, particularmente en los países de tecnología avanzada. Desde 1960 hasta 1985, más de 130 plantas de irradiación gamma a nivel comercial en 41 países están dedicados a la esterilización de diversos productos y accesorios médicos, con una capacidad instalada de 65 Megacuries (2). Constituyendo de ésta forma una de las más importantes aplicaciones a la industria de la técnica nu-

clear, por medio del uso de las fuentes radioactivas.

El desarrollo crece a nivel mundial constantemente, es así que Europa posee el 62.5% de todas las plantas, América del Norte y Sur 16.7%, Asia 10.4%, Australia y Nueva Zelandia 8.3% y Africa sólo 2% (2).

En nuestro país se inicia las investigaciones de esterilización por rayos gamma, en 1987 a través de la División de Desarrollo Tecnológico del Instituto Peruano de Energía Nuclear, generando proyectos para esterilizar productos médicos nacionales de uso descartable, constituyendo la presente investigación uno de los proyectos que he desarrollado en dicha Institución.

1.2 Perspectivas Nacionales

En el Instituto Peruano de Energía Nuclear (IPEN), se ha desarrollado un estudio de factibilidad, para la instalación de una Planta de Irradiación Multi-Uso (PIMU), para la esterilización de Material Médico tales como: Jeringas, Equipos de Venoclisis, Suturas Quirúrgicas, Bolsas de Transferencia de Plasma, Vendas adhesivas, Algodón, Gasa, Envases Farmacéuticos, etc. Para esto, se contará con una fuente radioactiva de Cobalto-60 de 100,000 Curies (*). Con ésta planta se podrá esterilizar por radiación gamma a escala comercial; integrando al Perú a los países que usan ésta tecnología moderna como un aporte pacífico del uso de la energía nuclear a la sanidad de la población.

1.3 Definición de la situación del problema y concepción del estudio como solución

El notable desarrollo de la industria del plástico en las últimas décadas, ha dado origen al uso de diversos productos de aplicación médica, mejorando las características de excepción exigidos en este campo; así por ejemplo, denota mejoras en la prevención de infecciones asociadas al uso frecuente de ciertos elementos como jeringas, agujas, equipos de transfusión e infusión, bolsas colectoras de sangre, etc.

Debido a que la mayoría de estos implementos son fabricados con materiales plásticos sensibles al calor, la industria se ha visto en la necesidad de buscar métodos de esterilización, que no impliquen la exposición del material a altas temperaturas.

En consecuencia se han desarrollado en las últimas décadas métodos de esterilización a temperaturas bajas o moderadas, recurriéndose al uso de agentes químicos o físicos. Entre los primeros cabe destacar el uso de óxido de etileno, utilizándose con menor frecuencia vapores de formaldehído, y entre los segundos las radiaciones ionizantes.

La técnica de esterilizar por radiaciones ionizantes, es aplicable a la gran variedad de materiales poliméricos con resultados bastantes ventajosos, económicos y libre de contaminación posterior, empleándose co

mo una alternativa a la esterilización con óxido de etileno.

1.4 Objetivo

La irradiación de productos médicos, constituye uno de los logros que la física moderna ofrece a la humanidad humana.

Es por ésto que el presente trabajo de investigación, pretende poner de manifiesto los beneficios de ésta nueva técnica para esterilizar materiales que son sensibles al calor.

Como material de estudio se utilizó **Bolsas de Transferencia de Plasma**, constituidas de PVC (Cloruro de Polivinilo) atóxico, irradiado con una fuente de Cobalto-60.

Ciertamente la radiación interactúa con el material, produciendo efectos en sus propiedades, tanto físicas, químicas, mecánicas, colorimétricas, etc., las cuales se discuten, para determinar el grado de estabilidad que el PVC atóxico tiene frente a la radiación.

CAPITULO II

REVISION DE LITERATURA

2.1 Conceptos fundamentales sobre radiaciones

2.1.1 Radioactividad

En la naturaleza se encuentran dos grupos de átomos, estables e inestables. Es necesario que se cumplan ciertas condiciones estructurales para que los núcleos de los isótopos de los diversos elementos existan en forma estable. Cuando estas condiciones no se cumplen más tarde o más temprano y de una manera completamente al azar, los núcleos, átomo por átomo cambiarán su estructura para pasar a formar una configuración más estable. El átomo cambiará su número atómico, algunas veces su número de masa y por lo tanto su identidad química.

Este fenómeno se denomina radioactividad y el núcleo se dice que es radioactivo.

La radioactividad trata de los procesos de desintegración espontánea de los núcleos en forma gradual o transiciones de energía hasta alcanzar el estado esta-

ble.

El cambio de un núcleo (madre) a otro (hija) se denomina desintegración radioactiva.

Cuando el átomo se desintegra tendiendo a una situación más estable pierde una cantidad discreta de energía que será emitida como una o más partículas cargadas o cuantos de radiación. Algunos núcleos alcanzan la estabilidad mediante una sola desintegración, otros decaen a hijas radioactivas, antes de obtener la estabilidad, formando las llamadas familias radioactivas. Como la transformación de los núcleos va acompañada de emisión de radiaciones, a los núcleos inestables se los llama también núcleos radioactivos o activos (3).

2.1.2 Leyes del Decaimiento Radioactivo

El decaimiento radioactivo obedece a las leyes de probabilidad, y es independiente de influencias exteriores como presión, gravedad, temperatura, campos eléctricos o magnéticos y tratamientos químicos de la sustancia activa.

El número de átomos de una sustancia radioactiva que se desintegran durante un pequeño intervalo de tiempo, es proporcional al número de átomos presentes en la sustancia y al intervalo de tiempo considerado. Ver ecuación (2-1)(3).

$$-\Delta N = \lambda N \Delta t \quad (2-1)$$

Siendo:

ΔN : número de átomos que se desintegran

N : número de átomos activos presentes en la sustancia.

Δt : intervalo de tiempo

λ : constante de proporcionalidad, llamada constante de desintegración radioactiva y mide la probabilidad de que un átomo particular se desintegre en la unidad de tiempo, es característica de cada nucleído activo.

Si Δt es suficientemente pequeño, la ecu. queda:

$$-dN/dt = \lambda N - A \quad (2-2)$$

Al valor $-dN/dt$, que es la velocidad de desintegración de una fuente activa al tiempo t se le conoce con el nombre de actividad. Integrando la expresión (2-2) y dándole forma exponencial se tiene:

$$N = N_0 e^{-\lambda t} \quad (2-3)$$

Siendo:

N : átomos que no han desintegrado al cabo del tiempo t .

N_0 : átomos que no han desintegrado al tiempo cero (tiempo inicial)

e : base de logaritmos naturales (2.718)

Multiplicando ambos miembros de la ecuación por

λ , tenemos;

$$\lambda N = \lambda N_0 e^{-\lambda t}, \text{ es decir}$$

$$A = A_0 e^{-\lambda t} \quad (2-4)$$

Siendo:

A: actividad de la fuente al tiempo t

A₀: actividad de la fuente al tiempo inicial

2.1.3 Unidades de Radioactividad

El curie (Ci), redefinido en 1950 por la Comisión Internacional Conjunta de Estándares, Unidades y Constantes de Radioactividad, se aplica a todos los nucleídos (×); y ya no está ligada, a la actividad de un gramo de Radio, como lo fue anteriormente. El curie, es una unidad de radioactividad definida como la cantidad de cualquier nucleído radioactivo (o radionucleído) en el cual el número de desintegraciones por segundo es de 3.7×10^{10} .

En 1964 el Ci fue aceptado como unidad de radioactividad por el Sistema Internacional de Unidades.

El número de desintegraciones es la suma de los valores que corresponden a todos los modos competitivos de desintegración. Por lo tanto debe conocerse el

(×) Nucleído : Especie química que se define por su Número atómico, Número de Masa y su capacidad energética.

esquema de decaimiento completo de un radionucleído antes de que cualquier muestra pueda ser expresada en curies como resultado de las mediciones de cualquier modo particular de desintegración tal como los rayos beta o gamma.

Desde 1976, una nueva unidad de actividad, el becquerel (Bq) ha sido definido como una unidad derivada del S.I. (3).

$$1 \text{ Bq} = 1 \text{ desintegración/segundo}$$

Consecuentemente:

$$1 \text{ Ci} = 3.7 \times 10^{10} \text{ Bq.}$$

TABLA 1. EQUIVALENCIA DE UNIDADES DE RADIOACTIVIDAD

Curies	Desintegraciones/seg. (dps)	Desintegraciones/minuto. (dpm)
1 Ci	3.7×10^{10}	2.22×10^{12}
1 mCi	3.7×10^7	2.22×10^9
1 Ci	3.7×10^4	2.22×10^6
1 KCi	3.7×10^{13}	2.22×10^{15}
1 MCi	3.7×10^{16}	2.22×10^{18}

2.1.4 Clases de radiaciones radioactivas

Las primitivas experiencias de Curie y Rutherford demostraron que las radiaciones emitidas por las 'sus-

tancias radioactivas contenían componentes de diferentes poderes penetrantes, como ponía de manifiesto su distinta absorción por la materia. Por otra parte, estudiando su movimiento bajo la acción de campos eléctricos y magnéticos se midieron sus propiedades de carga eléctrica y masa y eventualmente se llegó a su completa identificación (4). De ésta forma se identifica a los tres tipos de radiaciones radioactivas, los rayos α , los rayos β , y los rayos γ (5) :

i) La radiación alfa (α), es la menos penetrante, siendo fácilmente absorbida en unos cuantos centímetros de aire o por unas hojas de papel. La radiación alfa está formada por partículas con carga $+2e$ y masa aproximadamente de 4 uma, que se ha identificado como núcleos ${}^4_2\text{He}$.

ii) La radiación beta (β), tiene poder de penetración intermedio, apreciablemente mayor que el de la radiación α , puede viajar varios metros en el aire o a través de hojas de aluminio antes de ser completamente absorbida. La radiación beta está formada por partículas con la misma carga $-e$ y masa m_e que los electrones y efectivamente se han identificado como electrones.

iii) La radiación gamma (γ), es la más penetrante de hecho puede atravesar grandes espesores de plomo y su absorción no es total. Esta radiación carece de carga y masa y se ha identificado como radiación electromagnética, de la misma naturaleza que los rayos X, la luz

visible, de las cuales se distingue sólo por su origen y su frecuencia. A diferencia de los rayos α y β , los rayos γ no son desviados al ser sometidos en un campo magnético.

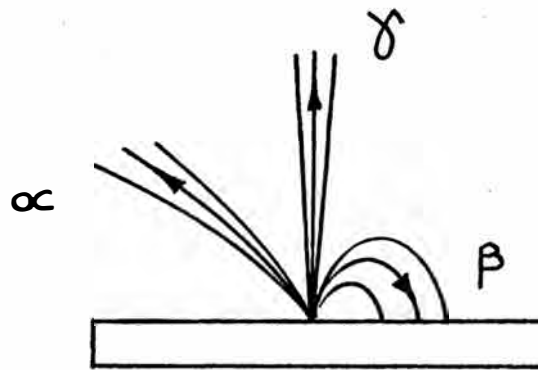


FIG.1. Ilustra las diferencias entre todas estas radiaciones en cuanto a su comportamiento en un campo magnético.

2.1.5 La Radiación Electromagnética

Las ondas de radio, de calor, de luz, los rayos ultravioleta, X, gamma, son todos ejemplos de radiación electromagnética. Todas se desplazan a la velocidad de la luz.

Las ondas de cualquier tipo que sean, tienen asociadas una longitud de onda λ y una frecuencia ν .

Si tenemos ν vibraciones por segundo y la longitud de onda es λ entonces en un segundo, la onda recorrerá $\nu \lambda$ cm. Para ondas electromagnéticas vale ésta importante relación (3):

$$\nu \lambda = c = 3 \times 10^{10} \text{ cm/seg.} \quad (2-5)$$

Como las ondas electromagnéticas tienen una longitud muy corta conviene expresarlas en Angstrom (\AA).

$$1 \text{ \AA} = 10^{-8} \text{ cm.}$$

La longitud de onda de la radiación electromagnética determina sus propiedades, una onda de $5,000 \text{ \AA}$ tiene una frecuencia de 6×10^{14} vib/seg. Esta onda puede ser vista por el ojo humano y corresponde a la luz verde. la luz roja tiene una longitud de $7,000 \text{ \AA}$. Si la longitud de onda es mayor de $7,000 \text{ \AA}$ el ojo no la puede ver y estamos en la zona del infrarrojo. Una menor de $4,000 \text{ \AA}$ es radiación ultravioleta.

A medida que la longitud de onda se hace más corta, es decir la correspondiente frecuencia más grande, se hace necesario considerar la naturaleza cuántica de la radiación (3).

2.1.6 Naturaleza Cuántica de la Radiación

Aunque para muchos propósitos se puede considerar toda la radiación electromagnética como onda, debemos pensar en ella como si fuera un paquete de ondas que viajan con velocidad c y que transporta una cierta cantidad de energía. Este paquete de energía se denomina cuanto o fotón.

La cantidad de energía que transporta el fotón depende de la frecuencia de la radiación, y viene dada

por la siguiente ecuación (3):

$$E = h \nu \quad (2-6)$$

Siendo :

E : energía (erg.)

h : constante de Plank- $6,61 \times 10^{-27}$ (erg.seg)

ν : frecuencia (1/seg.)

De las relaciones anteriores se concluye que a medida que la longitud de onda se hace más corta la energía que transporta se hace cada vez mayor.

2.1.7 La Radiación Gamma

Se emiten rayos gamma a causa de la desintegración nuclear de elementos radioactivos, tales como el Cobalto-60, Cesio-137, por ejemplo. El más comúnmente usado es el Cobalto-60, como fuente radioactiva, en materia de radioesterilización.

Las radiaciones gamma son del tipo electromagnético de la misma naturaleza que los rayos X, pero de longitud más corta, habiéndose registrado longitudes de onda de 10^{-8} a 10^{-11} cm.

Se desplaza a la velocidad de la luz (3×10^8 m/seg), pertenece al tipo de radiaciones ionizantes conjuntamente con los rayos X, rayos catódicos o beta, protones, neutrones y partículas alfa.

La energía de cada fotón está asociada a su longitud de onda mediante la ecuación de la Teoría Cuántica (2-6), y se halla comprendida entre 10^4 y 10^7 eV (siendo $eV = 1.601 \times 10^{-19}$ Joules) (6).

Mientras el Cesio radioactivo se obtiene como subproducto de la fisión del Uranio 235, el Cobalto radioactivo se obtiene por irradiación neutrónica dentro de un reactor nuclear, del cobalto natural o cobalto 59(7).

En el proceso de desintegración del Co-60, éste pierde una partícula beta y se transforma en un núcleo inestable de Ni-60. El Ni-60 (inestable) se desexcita parcialmente emitiendo un fotón gamma de 1.17 Mev. y tras la emisión (Ni-60) de un fotón gamma de 1.33 Mev. se convierte en Niquel-60 estable, ver FIG.2.

La desintegración del Cesio-137 ocurre por la transformación de Ba-137, tras la emisión de partícula beta y radiaciones gamma de 0.66 Mev., ver FIG.3.

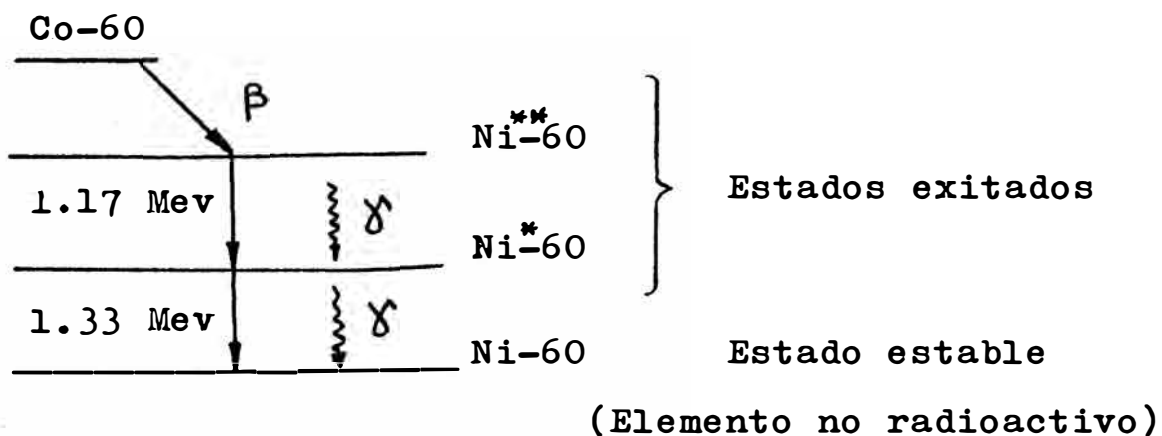


FIG.2. Esquema de decaimiento del Cobalto-60

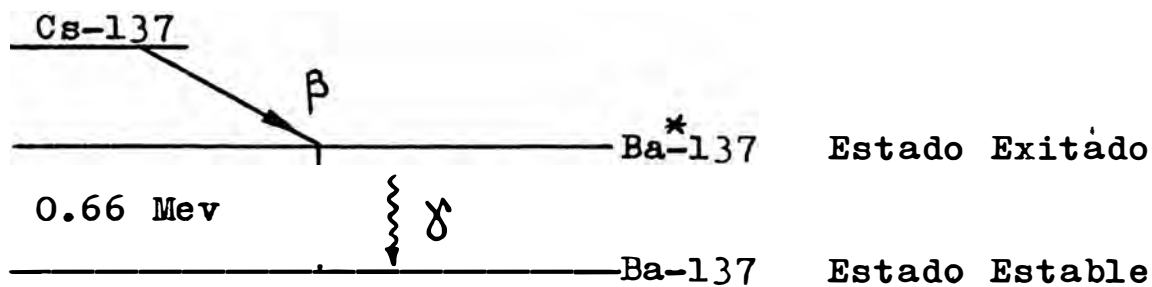


FIG.3. Esquema de decaimiento del Cesio-137

2.1.8 Interacción de las radiaciones con la materia

La radiación electromagnética no posee masa ni carga eléctrica. De allí que su probabilidad de interacción con la materia sea mucho menor que la radiación corpuscular y, en consecuencia su penetración sea mucho mayor.

a) Efecto Fotoeléctrico

Es la denominación que se asigna al proceso en el cual toda la energía de un fotón es entregada a un electrón orbital de las primeras orbitas, o sea aquellos que están más ligados al núcleo.

Parte de ésta energía es empleada para la ionización y el resto es adquirida por el electrón bajo forma de energía cinética (8):

$$E_{\text{electrón}} = E_{\text{fotón}} - E_{\text{ionización}} \quad (2-7)$$

El electrón expulsado de su átomo disipa su energía en sucesivas excitaciones e ionizaciones secunda-

rias.

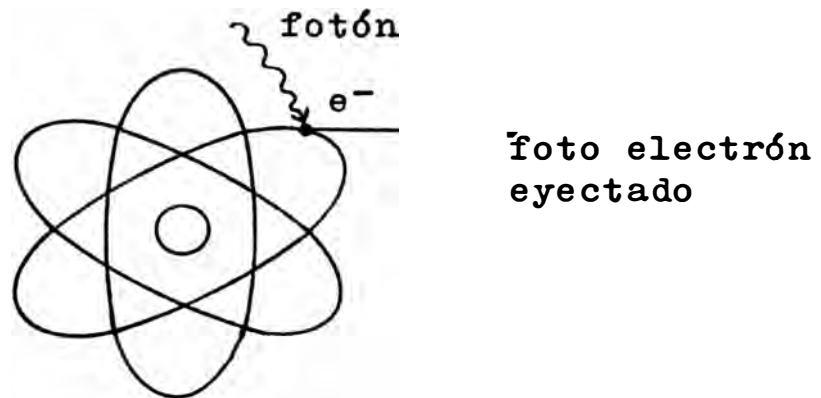


FIG.4. Efecto Fotoeléctrico

b) Efecto Compton

Cuando mayor es la energía de los fotones tanto más improbable resulta la posibilidad de que éstos comuniquen íntegramente su energía a los electrones orbitales. Se denomina efecto Compton al proceso en el cual el fotón incidente cede parte de su energía a un electrón orbital reteniendo el resto de la energía. El átomo resulta ionizado y el electrón es expulsado con cierta energía, dando lugar a ionizaciones secundarias. El fotón continua su trayectoria con menor energía y habiendo experimentado un cambio de dirección en la interacción. El balance energético es como sigue (8):

$$E \text{ fotón incidente} = E \text{ ionización} + E \text{ electrón} + E \text{ fotón desviado} \quad (2-8)$$

La disminución de la energía del fotón dispersado significa que la radiación electromagnética que es derivada de su trayectoria original aumenta su longitud de onda y disminuye su frecuencia.

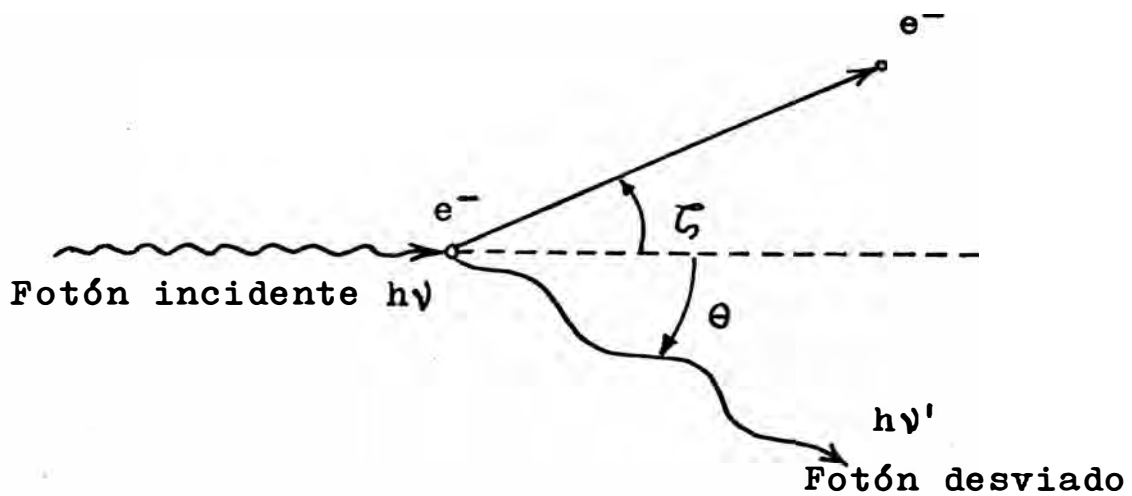


FIG.5. Efecto Compton

c) Producción de Pares

Cuando los fotones poseen suficiente energía (más de 1.02 MeV) la radiación electromagnética puede convertirse en materia como resultado de su interacción con el campo eléctrico del núcleo. Un fotón se convierte en dos partículas: un electrón (e^-) y un positrón (e^+); cada una de éstas partículas posee una masa cuyo equivalente energético es de 0.51 MeV por lo cual los fotones deben poseer una energía superior al doble para dar lugar a la formación de pares. El balance energético será (8) :

$$E \text{ fotón} = E \text{ electrón} + E \text{ positrón} \quad (2-9)$$

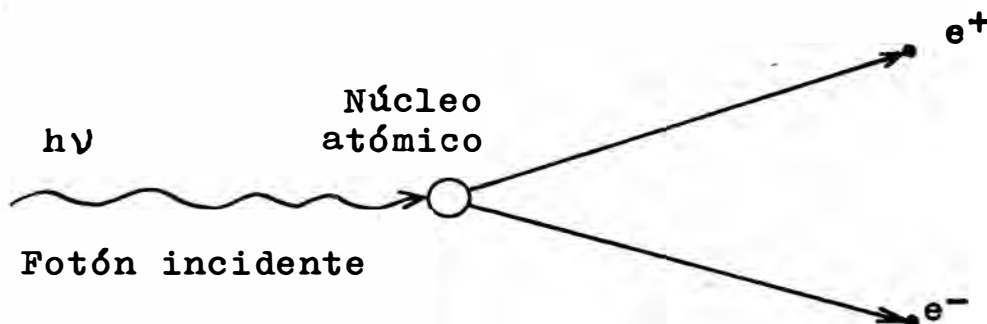


FIG.6. Producción de Pares

2.2 Dosimetría : Medición de la Radiación

La dosimetría estudia la determinación de la energía absorbida en un medio expuesto a la radiación ionizante. Por consiguiente cualquier sistema que permita una medida cuantificable y reproducible de los efectos inducidos por las radiaciones, puede en principio ser usada para dosimetría.

En la práctica es difícil encontrar un sistema que sea preciso, reproducible, estable, equivalente, barato y fácil de manejar. Para seleccionar un dosímetro adecuado se deben tomar en cuenta las características anotadas y además conocer a fondo las limitaciones del mismo.

La radiación a medida que pasa por la materia, deposita su energía y se atenúa. Esto significa que en la irradiación de material médico, no podemos esperar que la cantidad de energía absorbida sea igual en todas las posiciones; por lo tanto existirá una distribución de dosis en un determinado producto, que variará desde un valor mínimo a un valor máximo. La distribución de dosis no es de mucha importancia, pero, sí lo son, los valores mínimos y máximos, para garantizar que el producto haya recibido la mínima dosis de esterilidad (25 KGy).

2.2.1 Dosis Absorbida

El grado a el cual el producto ha sido irradiado es generalmente expresado en términos de dosis absorbida en el producto o en alguna sustancia similar.

La dosis absorbida (a veces referida simplemente como dosis), D , es la cantidad de energía absorbida por unidad de masa de materia irradiada en un punto de la región de interés.

La Comisión Internacional de Unidades y Medidas de Radiación, define a la dosis como, la energía promedio, $d\mathcal{E}$, impartida por la radiación ionizante a un elemento volumétrico de materia, dividida por la masa de la materia, dm , en ese elemento de volumen (9).

$$D = d\mathcal{E} / dm \quad (2-10)$$

2.2.2 Unidades de Dosis

La unidad de dosis es el **rad**. En 1986 esta unidad es reemplazada por la unidad del SI (Sistema Internacional), el **gray** (Gy).

TABLA 2. EQUIVALENCIAS DE DOSIS

1 rad	-	0.01 Gy	=	0.01 J/g
1 rad	=	10^{-5}		w.s/g
1 rad	-	100		ergios/g
1 rad	-	6.24×10^{13}		eV/g

$$\begin{aligned}
1 \text{ Gy} &= 1 \text{ J/g} \\
1 \text{ Gy} &- 1 \text{ w.s/Kg} \\
1 \text{ Gy} &- 100 \text{ rad} \\
1 \text{ Gy} &- 6.24 \times 10^{18} \text{ eV/Kg}
\end{aligned}$$

2.2.3 Condiciones de un Dosímetro

En principio, todo tipo de efecto o cambio químico o físico inducido por la radiación, y caracterizado por su reproducibilidad y facilidad de cuantificación, puede ser utilizado en dosimetría.

En la práctica sin embargo, muy difícil encontrar un sistema dosimétrico que reúna las siguientes características fundamentales:

- Precisión
- Reproducibilidad
- Estabilidad
- Bajo Costo
- Fácil empleo

2.2.4 Tipos de Dosímetros usados en Irradiación de Material Médico

Existen diversos tipos de dosímetros para determinar la dosis que el material pueda haber recibido, de los cuales predomina los dosímetros químicos acuosos y los dosímetros de polímeros "perspex".

a) Dosímetros acuosos

Los dosímetros químicos acuosos como su nombre lo

dice involucran a todos aquellos en que el elemento de terminante de la dosis se encuentra en solución acuosa; los principales son:

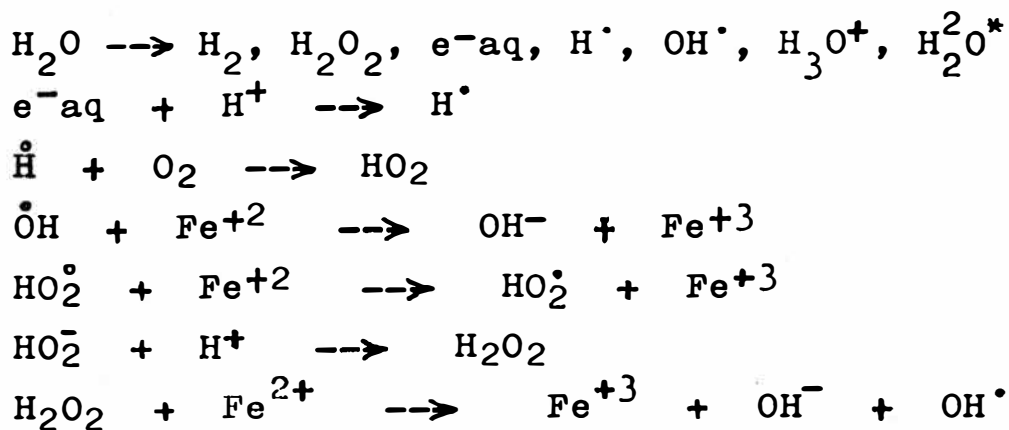
i) Dosímetro Sulfato ferroso "Fricke".- El dosímetro "Fricke" fue desarrollado en 1927 por Fricke y Mose (3), y desde entonces ha tenido múltiples aplicaciones como sistema dosimétrico, básico para radiaciones ionizantes. Después de 50 años éste sistema es aún el más ampliamente usado en la dosimetría química. Numerosos estudios posteriores, han contribuido a un mejor entendimiento y eficiente uso de la oxidación de los iones ferrosos inducidos por la radiación, pero la idea básica y el sistema inicialmente usado continúa siendo el mismo.

Satisface la mayoría de condiciones que debe reunir un dosímetro pero sólo en un rango muy restringido. El método puede ser usado para determinaciones precisas de la dosis absorbida de 40 a 400 Gy., usando el método espectrofotométrico de medición de la concentración de iones férrico a 305 nm. de longitud de onda.

El estrecho rango de trabajo de este dosímetro creó la necesidad de mejorarlo, los procedimientos propuestos para levantar el límite superior consiste en incrementar la concentración de iones ferrosos y asegurar una cantidad suficiente de oxígeno. El comportamiento de la radiación es el mismo que las condiciones standar pero con una conversión de solo el 40% de iones

ferrosos, arriba de este porcentaje las curvas de dosis ya no son lineales. El blanco (control) debe ser también tratado en la misma forma a fin de evitar cualquier error debido al incremento de la oxidación causada por impurezas o el oxígeno del aire. En tales casos, se pueden hacer mediciones de dosis superiores a 10000 Gy. a intensidades moderadas. Un límite superior similar puede alcanzarse con soluciones desaereadas.

En general este tipo de dosímetro químico ha sido, y es, ampliamente estudiado, de modo que se ha logrado un conocimiento casi total sobre sus mecanismos de reacción. Se acepta el siguiente esquema para la oxidación de los iones ferrosos en solución ácida a iones férricos, por acción de la radiación (10).

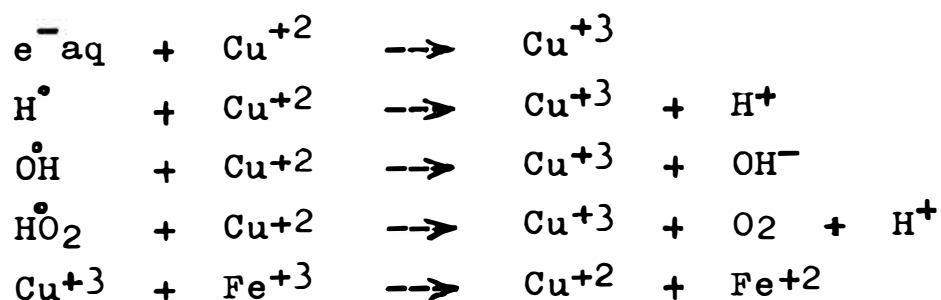


ii) Dosímetro ferroso-cúprico.- Tal como mencionamos anteriormente se ha desarrollado una serie de modificaciones al dosímetro de sulfato ferroso, una de las más recientes y mejor conocida es la mezcla del sulfato ferroso y cúprico disueltos en ácido sulfúrico diluido.

Este sistema es recomendado para ser usado en un rango de 500 Gy a 10 000 Gy. La reacción usada es la oxidación de iones ferrosos en una solución acuosa de ácido sulfúrico, conteniendo FeSO_4 y CuSO_4 y saturada con oxígeno. La medición de iones férricos formados y los cálculos de dosis absorbida son similares al sistema de sulfato ferroso. Sin embargo parece que este valor es inicial y la curva de dosis no es perfectamente lineal, especialmente a 6000 Gy.

Además, las curvas de dosis ferroso-cúpricas no son siempre fácilmente reproducibles, con el incremento de dosis la oxidación decrece algo, probablemente debido a algunas, no bien establecidas reacciones competitivas en el sistema. El contenido de oxígeno también afecta la respuesta del sistema. Para mayor precisión se debe hacer una curva de calibración para las condiciones dadas de trabajo. Sólo en buenas condiciones standar de trabajo la reproducción es satisfactoria.

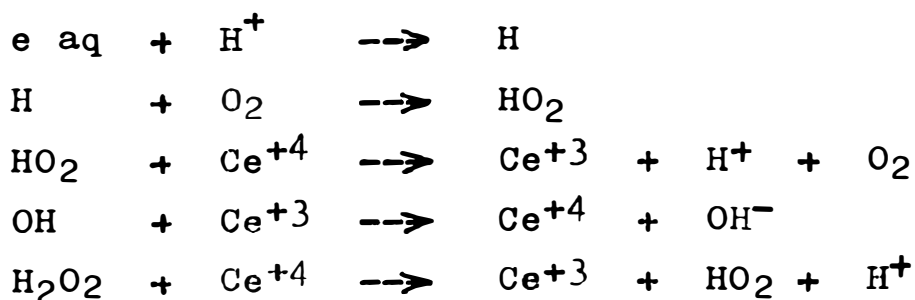
La forma como actúa el cobre en este dosímetro está sugerida en las siguientes reacciones (10):



iii) Dosímetro de sulfato Cérico.- Se usa en dosímetri a la solución de sulfato cérico en ácido sulfúrico y al igual que en el sistema de sulfato ferroso ha jugado un papel importante en el estudio del comportamiento de la química de radiación en agua y soluciones acuosas.

La reducción de los iones céricos en soluciones ácidas aireadas se incrementa linealmente con la dosis en el rango de 1KGy a 100 KGy.

El problema que surge en este dosímetro es el desacuerdo entre las publicaciones respecto a los productos de las reacciones químicas debidas a la radiación, y que sirven como medida de la dosis absorbida. Las variaciones son debidas a las impurezas y su efecto en el mecanismo de radiólisis o su fotosensibilidad. Se ha encontrado que estas variaciones se pueden eliminar, agregando Ce^{+3} a la solución dosimétrica. El mecanismo de reacción una vez que ha accionado la radiación sobre el agua es (10):



b) Dosímetros de polímeros "Perspex"

Son dosímetros de polimetilmetacrilato (PMMA),

muy usados en aplicaciones industriales de radioesterilización de material médico e irradiación de alimentos. La radiación induce una ancha banda de absorción, debido a reacciones de polimerización que tiene lugar en el material; la lectura de la absorción a una determinada longitud de onda, es una medida de la dosis recibida por el material.

Existen algunos tipos de polimetilmetacrilato en el mercado, conocidos como Lucite, Plexiglas, Perspex, etc.. De todos ellos, los dosímetros Perspex ambar y rojo son los más empleados.

2.3 Protección Radiológica

La protección radiológica se refiere a todas las normas, métodos y medidas destinadas a prevenir o minimizar los riesgos que podrían derivarse de la exposición a la radiaciones ionizantes.

En 1956, y en consideración del incremento de las pruebas atómicas y sus consecuencias, como precipitaciones radioactivas mundiales, la Comisión Internacional de Protección Radiológica (CIPR), fundada en 1928 y cuyo papel fundamental es el de evaluar los riesgos de la exposición humana a la radiación, estableció como límite máximo permisible a 5 rem/año (rem = roentgen equivalent man), para la exposición a las gonadas de trabajadores expuestos profesionalmente; nivel de exposición que, a la luz de recientes trabajos de inves-

tigación resulta ser exagerado, pero que sin embargo, y debido a consideraciones de precaución, sigue vigente aún hoy en día (3).

2.3.1 Consideraciones Básicas y Unidades en Protección Radiológica

En general, la exposición de tejidos humanos a la radiación ionizante envuelve un peligro para la salud, son el resultado del daño a células individuales.

Se puede distinguir dos tipos de daño:

- i) El ocasionado por fuentes de irradiación externas al cuerpo, y
- ii) El efecto causado por radiaciones emitidas por radioisótopos que han sido introducidos en el cuerpo.

A nivel celular, los efectos más conocidos son mutaciones, aberraciones cromosómicas y muerte reproductiva

La severidad del efecto depende de algunos factores tales como:

- i) Dosis absorbida
- ii) Velocidad de dosis
- iii) Tipo de radiación
- iv) Ciclo celular
- v) Metabolismo y habilidad para la reparación del daño impartido.
- vi) Condiciones de irradiación

Para comparar o normalizar el efecto de diferentes tipos de radiaciones se emplea la unidad de medida de radiación llamada Dosis Equivalente, cuya unidad es el **rem** o la unidad del Sistema Internacional (Sievert).

$$\text{Dosis Equivalente (rem)} = \text{dosis absorbida (rad)} \times \text{QF} \quad (2-11)$$

$$\text{Dosis Equivalente (Sievert)} = \text{dosis absorbida (Gy)} \times \text{QF} \quad (2-12)$$

$$1 \text{ Sievert} - 1 \text{ Sv} - 100 \text{ rem}$$

QF: Factor de calidad que refleja la capacidad de cierto tipo de radiación para ocasionar el daño biológico, que expresado en unidades de Dosis Equivalente, es similar para diferentes tipos de radiaciones.

TABLA 3. VALORES DE FACTOR DE CALIDAD

Tipo de Radiación	QF
X, γ o β	1.0
Neutrones térmicos	2.3
Neutrones rápidos	10.0
α (núcleo de helio)	20.0

2.3.2 Efectos de las radiaciones en el Hombre

Los efectos de la radiación en el cuerpo humano se dividen en tres categorías:

a) Efectos Agudos

- Límite: Dosis < 50 rem (no se han podido detectar e-

fectos).

Síntomas observados dentro de tres meses

La severidad del daño es dependiente de la dosis

Efectos: aberraciones en la composición sanguínea, síntomas de enfermedades generales, pérdida del cabello, vómito, letalidad(dosis letal: 500 a 1000 rem).

b) Efectos Somáticos tardíos

Características:

Período de latencia: 5- 20 años

No límite de dosis: el incremento de la rprobabilidad de daño somático depende de la dosis equivalente acumulada durante los años en consideración.

Síntomas: leucemia, cáncer, tumores

La severidad de la enfermedad es dependiente de la dosis

Riesgo por exposición: 1×10^{-4} /rem (1×10^{-2} / Sv)

Riesgo espontáneo para leucemia, cáncer y tumores : 3×10^{-3} / año.

c) Efectos genéticos.- Estos se manifiestan en las generaciones siguientes.

Características:

Los efectos en las dos primeras generaciones son similares a los efectos en las generaciones subsiguientes.

No límite de dosis: la probabilidad del daño genético aumenta con la dosis equivalente acumulada antes de la concepción

Riesgo para las dos generaciones inmediatas:

$$4 \times 10^{-5} \text{ /rem } (4 \times 10^{-3} \text{ / Sv })$$

- Riesgo espontáneo para malformaciones genéticas :
0.09 / concepción

2.3.3 Estimación de los riesgos de la exposición humana

La inducción de cáncer se considera en la actualidad como la consecuencia fatal de la exposición humana a la radiación, en contraposición con lo anteriormente establecido por la Comisión Internacional de Protección contra la Radiación (ICRP), que catalogaba los riesgos de daño genético y las consecuencias hereditarias, como las más importantes. Al respecto tenemos información periodística reciente, ver ANEXO 7.

La TABLA 4. nos muestra los factores de estimación del riesgo para la inducción de cáncer fatal o de defectos hereditarios, indicando además la importancia relativa de los varios órganos del cuerpo humano.

TABLA 4. FACTORES DE ESTIMACION DEL RIESGO PARA LA INDUCCION DE CANCER FATAL Y DAÑO HEREDITARIO

TEJIDO / ORGANO	FACTORES DE RIESGO (Sv ⁻¹)	FACTOR DE IMPORTANCIA RELATIVA
Ovario y Testículos (Riesgo hereditario)	4.0 x 10 ⁻³	0.25
Médula Osea(leucemia)	2.0 x 10 ⁻³	0.12
Huesos(daño superficial)	5.0 x 10 ⁻⁴	0.03

Pulmones	2.0×10^{-3}	0.12
Tiroides	5.0×10^{-4}	0.03
Glándulas Mamarias	2.5×10^{-3}	0.15
Otros tejidos (estómago, intestino, glándulas sa livares, hígado)	5.0×10^{-3}	0.30
Todo el cuerpo	1.65×10^{-2}	1.00

Los factores de riesgo de la tabla anterior representan valores promedio y pueden aplicarse al individuo promedio irrespectivamente de su edad o sexo.

2.3.4 Protección Radiológica del Personal

El personal que trabaja en instalaciones dentro de las cuales se tiene un alto empleo de la radiación debe ser continuamente evaluado para determinar las dosis recibidas durante su trabajo y poder cumplir con las recomendaciones de la ICRP.

Existen dos tipos de dispositivos para el monitoreo de la radiación externa a que está expuesto el personal. Estos son: dosímetros de película y cámaras de ionización de bolsillo.

Los dosímetros de película usados por personal indicarán la dosis acumulada que recibe la película, durante, por ejemplo 14 días o un mes, la cual es evaluada luego del período de exposición. Usando filtros de varios espesores y materiales para cubrir partes de la

película, es posible determinar o al menos tener una idea del tipo de radiación y sus características, a que ha sido expuesta la película. Así por ejemplo, rayos X de longitud de onda larga ("soft X-rays") no penetrarían un filtro de gran espesor. Su ventaja, constituye su simplicidad, pero su principal desventaja consiste en que el personal conoce únicamente la dosis total recibida durante el período de exposición, pero no si ha recibido una sobredosis ni dónde la recibió. El rango de dosis para este tipo de dosímetro personal es de 10 - 1000 rem.

Los dosímetros de bolsillo son cámaras de ionización de pequeñas dimensiones en forma de lápices. Su gran ventaja consiste en la obtención inmediata y precisa de la dosis de radiación a que ha estado expuesto un individuo. Esta indicación permite al trabajador identificar la fuente de radiación y tomar las precauciones adecuadas para evitar una sobre-exposición. Este tipo de monitores son de uso indispensable por parte de trabajadores que laboran en áreas de radiación.

Además se emplean otros sistemas tales como dosímetros por termoluminiscencia, los cuales se generalizarán en su uso en el futuro, especialmente por su precisión y exactitud en la determinación de la dosis recibida.

2.4.1 Radioesterilización

La radioesterilización aparece como una consecuencia de la acción de la radiación sobre los microorganismos. Esta acción se manifiesta como una inhibición del poder multiplicador de los mismos al ser inoculados sobre medios de cultivo adecuados a sus requerimientos metabólicos. Los mecanismos de acción de este fenómeno están siendo ampliamente estudiados con la dificultad que ello encierra debido a la multitud de factores que intervienen en el proceso, lo que dificulta la homogeneidad de resultados. Sin embargo la acción letal de la radiación puede decirse que es doble: una directa, como consecuencia de la absorción de energía por el propio microorganismo, y otra, indirecta por la aparición de agentes nocivos para el microorganismo al interactuar la energía ionizante con el medio (1).

2.4.2 Criterio de Esterilidad

El término "esterilidad" es generalmente entendido para representar la condición absoluta en el cual no hay formas de vida presente. Se comprende también que no existe un sistema capaz de medir esta condición absoluta y que todos los procesos de esterilización tienen una capacidad finita de destrucción de microorganismos. Una confianza de total seguridad no es posible y siempre existe una probabilidad teórica de no esterilidad (12).

2.4 Irradiación de Material Médico

En la práctica médica es esencial el uso de productos médicos tales como dispositivos quirúrgicos, plásticos de uso descartable y fármacos en condiciones estériles.

La esterilización es un proceso por el cual son inactivadas todas las formas de vida microbiana de modo que ellos no sean capaces de reproducirse o que la probabilidad de sobrevivencia sea menor de uno en un millón (11).

Una variedad de dispositivos médicos de plástico, tal como jeringas hipodérmicas, bolsas colectoras de sangre y de transferencia, scalp vein, sondas, equipos de venoclisis, etc. están siendo fabricados sobre diversas formulaciones.

Las formulaciones están basadas principalmente sobre polímeros como polietileno (alta y baja densidad), policloruro de vinilo, poliestireno, poliamidas, politetrafluoroetileno, polisiloxanos, acrílicos, poliformaldehído, caucho, etc.. La composición sobre la formulación no es de obtención fácil ni tampoco divulgada por las manufactureras, más aún estas varían de una a otra teniendo diferencias en el tipo de aditivos, el proceso de esterilización para el cual está diseñado, etc.

Por razones prácticas el termino "estéril", es generalmente aplicado a la probabilidad de sobrevivencia de un microorganismo en un producto esterilizado, esta probabilidad debe ser menor que uno en un millón (11).

2.4.3 Elección de la Dosis de Irradiación

La elección de la dosis de irradiación básicamente depende de un parámetro primario "el grado de confianza de esterilidad requerida". Luego continúan otros dos parámetros, la radiosensitividad de los microorganismos contaminantes y el nivel inicial de contaminación antes del proceso. Estos parámetros son discutidos separadamente como sigue:

- i) El grado de confianza de esterilidad requerida.- Esto es materia de decisión de autoridades sanitarias muchas de ellas requieren que no más de un microorganismo debe esperarse que sobreviva sobre un millón.
- ii) Radiosensitividad del microorganismo contaminante.- Esto puede ser establecido experimentalmente de las informaciones sobre microorganismos patógenos y no patógenos ya investigados.
- iii) Nivel inicial de contaminación.- Esto debe ser establecido experimentalmente bajo las predominantes condiciones higiénicas del lugar de manufactura.

Usando estos parámetros y teniendo en cuenta la

amplia experiencia de 20 años de esterilización por radiación a nivel comercial, un número de autoridades sanitarias han recomendado dosis mínimas para artículos de contaminación microbiana baja.

Las Farmacopeas de Bélgica, Checoslovaquia, Francia, Italia, Reino Unido, Estados Unidos, y de Australia dan ésta dosis como **25 KGy**. La dosis mínima recomendada por los países escandinavos es de 35 a 45 KGy dependiendo del nivel inicial de contaminación. El criterio escandinavo se basa en conseguir factores de inactivación del orden de 10^8 en microorganismos radioresistentes, tales como *Micrococcus radiodurans* y *Streptococcus faecium*, que necesita dosis altas. Contrariamente, los demás países sostienen que estas especies radioresistentes son difíciles de encontrar en los locales de fabricación de material médico y la administración de dosis tan elevadas llevaría consigo el encajecimiento innecesario del material (13).

2.4.4 Métodos de esterilización de plásticos de uso médico

La esterilización de plásticos de uso médico se realiza generalmente por dos métodos, con Oxido de Etileno o con **radiaciones ionizantes**.

a) Oxido de Etileno

El Oxido de Etileno es empleado para materiales sensibles al calor. Desde hace algo más de dos décadas

se conocen las propiedades inactivantes del óxido de etileno sobre los esporos de los microorganismos; sustancia, que actúa en forma eficiente hasta sobre algunos virus (14).

Se realiza usando gas puro o con mezcla de gases inertes tales como el CO_2 o hidrocarburos halógenados, a una temperatura y humedad óptimas (15).

Usar Oxido de Etileno (OE) puro es muy riesgoso, por su carácter explosivo. La concentración del gas, humedad, temperatura y tiempo del proceso puede afectar apreciablemente la eficiencia. Los parámetros pueden ser : 450 mg. de OE por litro, 50 - 60% HR, y 55°C. La eficiencia del proceso depende mucho del grado de penetración del gas en todas las partes de producto (16).

El producto y empaque deben ser diseñados adecuadamente para asegurar una efectiva penetración, esto es frecuentemente desventajoso cuando se esterilizan productos de forma caprichosas, en cuyo caso es difícil conseguir la esterilidad de zonas recónditas.

El Oxido de Etileno es retenido por muchos materiales plásticos y elastómeros. La retención es expresada en terminos de mg. de OE/gr de material, se tiene que para el Policloruro de Vinilo (PVC) la retención es (10 - 30), polietileno (5 - 10), poliestirena (15 - 25), caucho(natural, siliconas, sintético) (15 - 25). Luego de 24 horas de esterilización el porcentaje de re-

tención en algunos plásticos puede ser alto. Policloruro de vinilo (PVC) (70%), polietileno alta densidad (20%), polietileno baja densidad (12%), polipropileno (58%), policarbonato (57%) (16).

Reacciones del Oxido de Etileno:

i) Con los átomos de hidrogeno sustituibles del $-NH_2$, $-SH$, $-OH$, $-COOH$, etc. para formar derivados hidroxi etilados.

ii) Con agua y humedad saturada produce Etilen glicol,

iii) Con iones cloruro para formar Etilen clorohidrina

La Toxicidad del OE en productos esterilizados es tá bien documentado (17)-(20), gas residual en concentraciones mayores que 2000 ppm pueden causar lesiones vesiculares sobre el tejido, ocurre constricción de la traquea cuando se usa sondas traqueales de PVC esterilizado con OE, puede ocurrir hemólisis cuando la sangre pasa a través de tuberías de plástico esterilizados con OE en las máquinas by-pass del corazón al pulmón. Son especialmente dañinos los materiales médicos de PVC esterilizados con OE debido a la formación del Etilen clorohidrina (16).

La aereación luego de la esterilización es absolutamente necesaria. Por ejemplo para el PVC es como sigue (21):

Si es mecánico, 4 cambios de aire/minuto (mínimo), por 12 horas a $50^{\circ}C$ o por 8 horas a $60^{\circ}C$.

-Si es expuesto al ambiente libremente debe ser a

18 - 20°C por 7 días.

Debido a la etapa de aereación el tiempo de operación se amplía, a la vez que se expone al trabajador a concentraciones elevadas de OE en el ambiente cuando se opera.

b) Radiación Ionizante

Dos tipos de radiaciones ionizantes son generalmente empleadas:

Electrones de alta energía : 3 - 5 MeV

Radiación gamma : 1.17 y 1.33 MeV del ^{60}Co .

Estas radiaciones son altamente penetrantes y fácilmente atravieza la mayoría de productos médicos en general, hasta aquellos constitudos de metal. Este tipo de esterilización también es llamado "esterilización en frío", debido a su temperatura de régimen y al escaso aumento de la misma en los materiales tratados.

El proceso de esterilización por radiación gamma puede realizarse en forma continua o por lotes, lo que es bastante adecuado para esterilizar a escala industrial.

El único parametro a controlar en el proceso es el tiempo (relacionado con la dosis), la influencia de la temperatura, humedad, presión, no son significativos.

La dosis de radiación, requerida para la destrucción de la mayoría de hongos y bacterias es de 1.5 a

15 KGy. Usualmente las bacterias de formas esporuladas son más resistentes que las de forma vegetativa. Una dosis de 25 KGy es oficialmente aceptada por las autoridades de salud internacionales.

Investigaciones y experiencias en el campo de la radiación muestran que los productos médicos esterilizados por radiación son no-tóxicos y no existen reportes que indiquen que el potencial toxicológico se incrementa en los plásticos de uso médico por aplicación de la radiación (22,23). Los materiales tratados no presentan signos de radioactividad. La radioactividad es inducida en algunos núcleos sólo con fotones gamma de alta energía, y alrededor de 8 MeV son necesarios para este efecto. Pero las radiaciones gamma de Cobalto-60 tiene una máxima energía de 1.33MeV, lo cual está por debajo de la energía requerida para inducir radioactividad. Se puede entonces afirmar categóricamente que no existe radioactividad inducida en los materiales esterilizados por radiación gamma proveniente del Cobalto-60. Este punto ha sido cuidadosamente examinado en la teoría y práctica. Obviamente, el proceso no hubiérase sido recomendado o aceptado por las Farmacopeas si habría dudas acerca de esto (24,25).

Sin embargo en la irradiación de polímeros se desarrolla algunos efectos no deseables como es el cambio de color que puede resultar con falta de estética, lo cual es además función de la dosis absorbida.

2.4.5 Comparación entre el proceso de esterilización por Oxido de Etileno y por Radiación

Para poder efectuar una comparación entre éstos dos procesos se tiene en cuenta los factores más importantes que involucran ambos, no obstante que ambos son usados para materiales sensibles al calor.

Se detallan a continuación (vease TABLA 5.) ciertos factores comparativos, dentro de un aspecto general del proceso.

TABLA 5. FACTORES COMPARATIVOS DE LOS PROCESOS DE ESTERILIZACION POR OXIDO DE ETILENO Y RADIACION GAMMA.

Factor	Proceso de Esterilización	
	Oxido de Etileno	Radiación
Parámetros del proceso	Temperatura Tiempo Humedad Concentración de OE Presión(Vacio)	Tiempo
Retención de esterilizante	Sí	No
Tratamiento post-proceso	Aereación para remover OE absorbido	Ninguno
Toxicidad residual	Sí: Debido al OE, EG, EC.	Ninguna
Prueba de Esterilidad.	Requerida	No es necesario

Densidad del Producto	Afecta	Afecta en algún grado
Penetrabilidad	Mediana	Excelente
Selección de empaque	Especial y limitado por el espesor	No está limitado por el espesor
Proceso: Batch/Continuo	Batch	Ambos
Contaminación ambiental	Sí	Ninguno
Confiabilidad	Mediano a bueno	Excelente

Nota: EG (etilen glicol); EC (etilen clorohidrina)

Fuente: Centro de Investigacion Atómico de Bhabha, Bombay, India, 1988.

2.4.6 Ventajas y desventajas del método de esterilización por radiación

a) Ventajas.- Las ventajas del método de esterilización por radiación se puede resumir en lo siguiente:

i) Es adecuado para una amplia variedad de materiales.

La dosis de esterilidad, no es acompañada de elevación de temperatura, lo que permite la esterilización de materiales sensibles al calor tal como drogas, plásticos, tejidos biológicos y preparaciones de origen biológico.

ii) Debido a su alta penetración, la radiación gamma

llega a todas las partes de los objetos a ser esterilizados. Los artículos pueden ser pre-empaquetados y sellados en empaques impermeables a microorganismos. Eli-

minando la necesidad de procedimientos en áreas asépticas y la manipulación de los objetos estériles.

iii) La radiación es adecuada para procesos continuos, siendo menos laborioso que una operación por lote (batch), necesaria para la esterilización por medio de gas.

iv) El tiempo necesario para esterilizar es menor que por otros métodos, además de ser la única variable controlada.

b) Desventajas.- Dentro de las desventajas se puede mencionar las siguientes:

i) Inversión de costo elevado, debido a la necesidad de contar con un equipo complejo y estructuras de construcción especiales.

ii) La fuente de radiación constituida por el isótopo radioactivo de Cobalto-60, sufre un decaimiento constante por lo que es necesario reemplazar la fuente al cabo de determinado tiempo de uso, siendo su costo relativamente alto.

2.5 Polímeros o Macromoléculas

Los polímeros son macromoléculas, constituidas por la repetición sistemática de pequeñas unidades químicas simples (monómeros). En la mayoría de los casos la repetición es lineal, de forma semejante a como una cadena la forman sus eslabones. En otros casos las cadenas son ramificadas o interconectadas formando retículos tridimensionales. La unidad repetitiva del polímero es usualmente equivalente o casi equivalente al mo-

número o material de partida del que se forma el polímero. Así la unidad repetitiva del policloruro de vinilo es $-\text{CH}_2\text{CHCl}-$; su monómero es el cloruro de vinilo, $\text{CH}_2=\text{CHCl}$, ver TABLA 6. (26).

Los polímeros son raramente usados en su forma pura. Están compuestos conjuntamente con otros componentes tales como plastificantes, estabilizadores, etc.. A esta mezcla de polímero y aditivos se denomina "plástico". Algunas veces estas dos palabras polímero y plástico son usadas en forma sinónima.

Los polímeros en términos de tecnología de proceso están clasificados en tres grandes grupos: Termoplásticos, termoestables y elastómeros, ver TABLA 7.(21).

La mayoría de los polímeros son sensibles a la radiación, lo que constituye un obstáculo en la esterilización de plásticos para uso médico. Muchos de ellos pueden ser estabilizados para su aplicación a la radiación. Lo que ha originado, nuevas industrias que se dedican a la producción de plásticos estabilizados a la radiación con nuevas formulaciones, ver Anexo 10.

2.5.1 Efectos de la radiación sobre plásticos

La mayoría de los dispositivos plásticos de uso médico, contienen principalmente elementos tales como Carbono, Hidrogeno, Nitrogeno, Oxígeno y Cloro con los cuales los fotones gamma energéticos de Cobalto-60 ex-

TABLA 6. ALGUNOS ALTOS POLIMEROS LINEALES, SUS MONOMEROS Y SUS UNIDADES REPETITIVAS.

Polímero	Monómero	Unidad repetitiva
Poli(etileno)	$\text{CH}_2=\text{CH}_2$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$
Poli(cloruro de vinilo)	$\text{CH}_2=\text{CHCl}$	$-\text{CH}_2\text{CHCl}-$
Poli(isobutileno)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2=\text{C} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{C}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
Poli(estireno) (*)	$\begin{array}{c} \text{CH}_2=\text{CH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	$\begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{CH}- \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$
Poli(caprolactama (nylon 6))	$\begin{array}{c} \text{H}-\text{N}(\text{CH}_2)_5\text{C}-\text{OH} \\ \quad \quad \quad \\ \text{H} \quad \quad \quad \text{O} \end{array}$	$\begin{array}{c} -\text{N}(\text{CH}_2)_5\text{C}- \\ \quad \quad \quad \\ \text{H} \quad \quad \quad \text{O} \end{array}$
Poli(isopreno (caucho natural))	$\begin{array}{c} \text{CH}_2=\text{CH}-\text{C}=\text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} -\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}-\text{CH}_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$

(*) El símbolo  representa el anillo bencénico.

perimenta el efecto Compton. Como consecuencia de éste fenómeno Compton, las moléculas del polímero se ionizan y excitan, y sufren reacciones específicas como la reticulación y la degradación, lo cual depende básicamente de la estructura y composición elemental del plástico.

Es difícil de predecir el comportamiento de un

polímero, como consecuencia de la radiación ionizante. Ciertos aditivos tienen una acción preventiva de protección a la radiación en los plásticos.

Las alteraciones en la estructura molecular del material, pueden producir cambios físicos, químicos y mecánicos en las propiedades del polímero. Debido a dos principales mecanismos: i) El rompimiento de enlaces en la cadena polimérica en puntos aleatorios, que trae como consecuencia la reducción en el peso molecular, o ii) El entrecrusamiento que conlleva a la formación de cadenas tridimensionales. Usualmente ambos mecanismos ocurren cuando un material polimérico es sometido a radiación ionizante, pero frecuentemente (dependiendo de las condiciones y polímero) un mecanismo predomina. Como resultado del rompimiento de cadenas puede generarse fragmentos de cadenas de muy bajo peso molecular, evolución de gas e insaturación. Mientras que el entrecrusamiento genera un incremento en la resistencia a la tensión, reducción en la resistencia al impacto y resquebrajamiento a dosis elevadas.

Otro factor importante que frecuentemente se presenta en los polímeros irradiados es el desarrollo de color. Usualmente el desarrollo de color es indeseable. Esto puede, ser mediante la presencia de coloración amarillenta tornándose casi marrón en algunos casos(27).

2.5.2 Generalidades sobre la modificación de los polímeros sólidos por radiación

Los polímeros pueden sufrir modificaciones químicas, reordenamiento estructural o degradación, frente a la acción de una determinada radiación. Así, dependiendo de las características de la radiación emitida, su intensidad, o el tiempo de exposición frente a la macromolécula, originará en ésta mayor o menor modificación.

Teniendo en cuenta estos criterios, pueden clasificarse los polímeros en dos grupos:

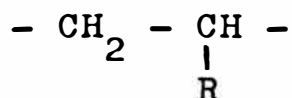
GRUPO I: Polímeros teóricamente reticulables

- polietileno
- polipropileno
- poliestireno
- poliacrilato
- policloruro de vinilo
- poliamida
- poliester
- polisiloxano

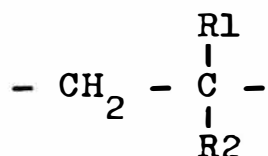
GRUPO II: Polímeros degradables

- poli(isobutileno)
- polimetilestireno
- polimetacrilato
- cloruro de polivinilideno
- celulosa y derivados
- teflón

Para explicar esta clasificación, numerosas teorías se han desarrollado, y muy pocas han resultado satisfactorias. Se ha comprobado sin embargo que los polímeros del Grupo I son de una estructura vinílica del tipo:



Y los del grupo II, presentan cadena de carbono tetrasustituido:



Los dos fenómenos, reticulación y degradación, pueden producirse simultáneamente y la distinción entre los dos grupos depende del proceso predominante.

a) Reticulación

El efecto global de la reticulación es el entrecruzamiento, que influye sobre todo en el peso molecular por la formación de cadenas ramificadas y de puentes entre cadenas lineales principales, conduciendo a una red tridimensional.



FIG.7. Reticulación

b) Degradación

Inversamente, la degradación involucra ruptura de cadenas, los pesos moleculares de los polímeros disminuye con la dosis de radiación, y en un límite el producto final puede ser un líquido de bajo peso molecular.

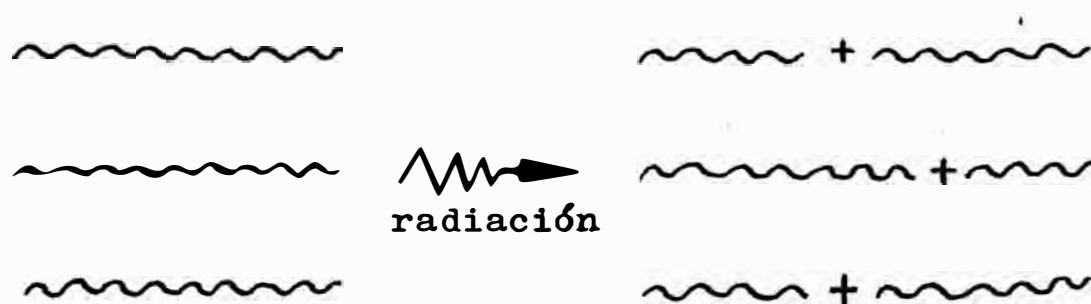


FIG.8. Degradación

2.5.3 Influencia de los parámetros de irradiación

a) El Oxígeno del aire

La presencia del oxígeno durante la irradiación es un factor importante que dentro de ciertos casos, tiene una influencia preponderante sobre los resultados finales. Así, numerosos polímeros del Grupo I, que normalmente se reticulan, son degradados por una irradiación en presencia de aire, debido a la reacción que produce rupturas de cadenas.

Es igualmente posible que las especies activas o radicales libres formados por la irradiación, reaccionen con el oxígeno del aire para formar agrupación de peróxidos que se descompone en seguida con ruptura de

la cadena principal del polímero.

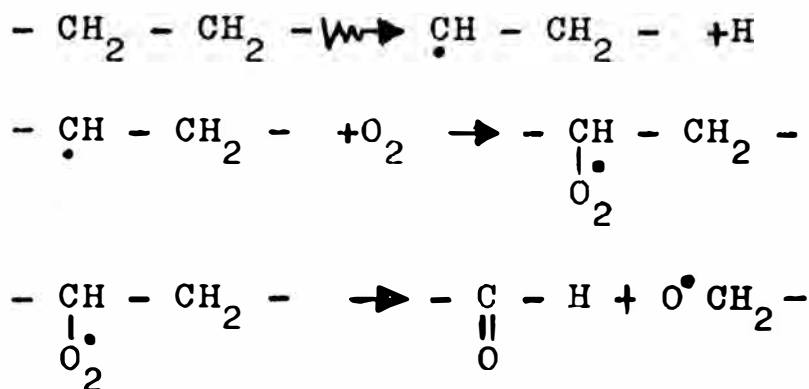


FIG.9. Reacción del oxígeno con las especies activas

Este efecto es particularmente predominante en los casos de polímeros sensibles a la oxidación, tal como, el polipropileno que se degrada rápidamente cuando es irradiado al aire, por otro lado se reticula cuando se irradia en vacío.

El polietileno requiere de dosis altas para ser reticulado en presencia de aire, lo mismo ocurre con el poliestireno. Reacciones similares podrían producirse con los polímeros del grupo II, con incremento del porcentaje de degradación. Así, el teflón es menos afectado por una irradiación en vacío que en aire.

b) Tasa de Dosis

La tasa de dosis de la fuente de radiación que fija el tiempo de exposición de los productos para una dosis dada interviene directamente sobre la degradación oxidante si el polímero es irradiado al aire.

(c) Naturaleza de la Radiación

En la literatura se nombran tres tipos de radiación utilizadas para efectuar experimentos:

Electrones de diferentes energías

Gamma del Cobalto-60

Radiación de pilas y reactores.

En la mayor parte los resultados experimentales muestran que, generalmente las cantidades equivalentes de energía absorbida produce las mismas modificaciones cualquiera que sea la naturaleza de la radiación.

d) Aditivos-Composición del producto

Los productos comercialmente nombrados contienen estabilizantes, antioxidantes, plastificantes, pigmentos ..., han sido probados a altas dosis, pocos ensayos sistemáticos han sido publicados de ese tema. Los protectores más eficaces son los antioxidantes que limita los fenómenos de oxidación y eventualmente capta los radicales libres. Los compuestos aromáticos son igualmente protectores, en particular en los poliestirenos es sabido que su estabilidad es debida a la presencia del anillo bencénico.

2.5.4 Modificación de los polímeros y variación de sus propiedades

a) Físico-Químicas

i) Formación de doble enlace, la insaturación aumenta con la dosis, esto por ejemplo, es el caso del PVC:

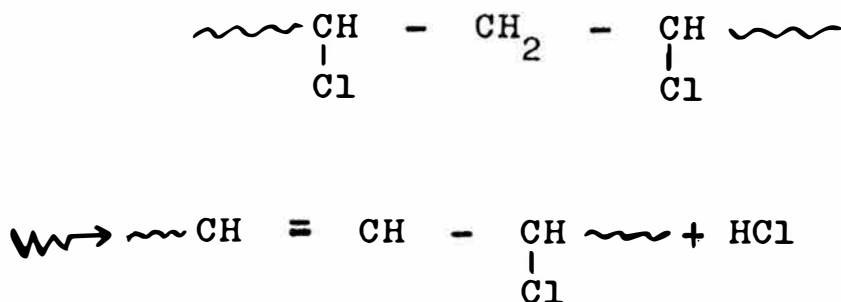


FIG.10. Insaturación en el PVC

ii) Liberación de gas: cuantitativamente y cualitativamente en relación con la reacción radioquímica de reticulación o de degradación, por ejemplo:

Polímero	Gas formado
Poliestireno	H ₂
Polietileno	H ₂
PVC	HCl

...etc.

iii) Coloración: Los cambios de coloración observados dependen esencialmente de:

- De la temperatura de irradiación
- De la presencia de pequeñas cantidades de aditivos.
- De las condiciones del medio de irradiación, aire, nitrogeno, vacío, la dosis.

Esta coloración evoluciona generalmente con la temperatura, según el proceso de coloración la densidad óptica aumenta o disminuye. Los cambios de coloración son igualmente observados dentro de los polímeros coloreados o pigmentados, ciertamente por la acción disi

recta de la radiación sobre los colorantes o pigmentos.

iv) Peso molecular, viscosidad, solubilidad; como se indicó anteriormente, la reticulación conduce al aumento de peso molecular del polímero, con aumento de la viscosidad y disminución de la solubilidad, así mismo la degradación lleva consigo una disminución del peso molecular además de la viscosidad.

v) Punto de fusión: Es igualmente claro que aumenta por la reticulación.

b) Mecánicas

La influencia de la irradiación sobre las propiedades mecánicas de los polímeros difiere grandemente según haya una reticulación o una degradación. La degradación con lleva a una disminución de las principales cualidades mecánicas de los polímeros; inversamente la reticulación controla y puede conducir en ciertos casos a una mejora de ciertas propiedades. Toda vez que a un muy alto grado de reticulación, la mayor parte de los polímeros se vuelven duros y frágiles.

En polímeros degradables su resistencia al impacto y tracción disminuye con dosis de 50 a 100 KGy, pero en cambio los polímeros reticulados presentan una mejor resistencia a la ruptura y un módulo de elasticidad netamente mejorado por dosis generalmente inferiores a 50 KGy. Es difícil de efectuar en ciertos casos la diferencia entre un polímero fuertemente reticulado y un polímero degradado, por un ensayo de tracción por ejemplo.

2.5.5 Estabilidad a la radiación de los polímeros usados con frecuencia en los Materiales Médicos.

TABLA 7. ESTABILIDAD DE ALGUNOS POLIMEROS A LA RADIA-
CION

Material	Resistencia a la radiación	Comentarios
<u>TERMOPLASTICOS</u>		
Poliestireno	Excelente	
Poliámidas(Nylon)	Excelente	
Poliimidas	Excelente	
Polisulfonas	Excelente	El material natural es amarillo
Sulfuro de Polifenileno	Excelente	
Cloruro de Polivinilo (PVC)	Bueno	Amarillamiento-hay liberación de HCl-se dice que los estabilizadores de este tipo previene el amarillamiento en cuanto a estabilizadores del tipo orgánico aumentan el amarillamiento.
PVC-PV acetato	Bueno	Menos resistente q' PVC.
Cloruro de Polivinilideno (PV)	Bueno	Menos resistente q' PVC.
Polivinil formal	Bueno	Menos resistente q' PVC.
Polivinil butiral	Bueno	Menos resistente q' PVC.
Estireno Acronilonitrilo (SAN)	Bueno	

Polietileno	Bueno	Con la irradiación , la fuerza de tensión aumenta y el módulo de elasticidad <u>dis</u> mi nuye.
Polimetilpenteno	Bueno	
Poli(etilenovinilace- tato)	Bueno	
Poli(etilenoacrilato)	Bueno	
Acrilonitrilo/butadi- eno/estireno (ABS)	Bueno	Puede amarillarse, menos resistente que SAN.
Poliesteres aromáticos	Bueno	
<u>Poliacrílicos :</u>		
Polimatilmetacrilato	Bueno	Amarilla intensamente
Poliacrilonitrilo	Bueno	
Poliacrilato	Bueno	
<u>Poliamidas :</u>		
Nylon 6	Bueno	Con la irradiación, la fuerza de tensión y la dureza aumentan, en cuanto al alarga- miento y la <u>resisten</u> <u>cia</u> al impacto <u>dis</u> mi nuye, se oscurece le vemente.
Nylon 66		
Nylon 6/10		
Nylon 12		
Policarbonatos	Bueno	Se amarilla. Las <u>pro</u> <u>piedades</u> mecánicas no son intensamente afectadas.
Polipropileno	Malo	Debe ser estabiliza- do, sus propiedades físicas son fuerte- mente afectadas ne- gativamente.
<u>Fluoropolímeros :</u>		
Tetrafluoretileno (TFE)	Malo	Cuando son irradia-

Policlorotrifluoroeti
leno (POTFE) o (Kel-F)
Fluoruro de polivinilo
Fluoruro de polivinideno
Etilenotetrafluoroetileno
(ETFE)
Etilenopolipropileno fluor
inado (FEP)

dos, TFE y Kel-F son
significativamente
dañados. Los otros
muestran mayor es-
tabilida.

Celulósicos :

Esteres Malo
Celulosa

Los ésteres se degra-
dan menos que la ce-
lulosa que sufre rom-
pimiento de cadenas.

Poliacetales :

Derlin Malo

Con la irradiación ,
el material se vuel-
ve quebradizo. Hay
cambio de color (Ama-
rillo a verde)

TERMOESTABLES

Fenólicos Bueno

Muy bueno con adición
de cargas minerales.

Epóxis Bueno

Muy bueno con agentes
aromáticos.

Poliésteres Bueno

Muy bueno con la adi-
ción de cargas mine-
rales o fibra de vi-
drio.

Alildiglicolcarbonato Excelente

Mantiene sus excelen-
tes propiedades ópti-
cas después de ser
irradiado.

Poliuretanos Excelente

Puede ocurrir oscure-
cimiento, con repor-
tes de generación de
cianuro.

Poliimidas Excelente

ELASTOMEROS

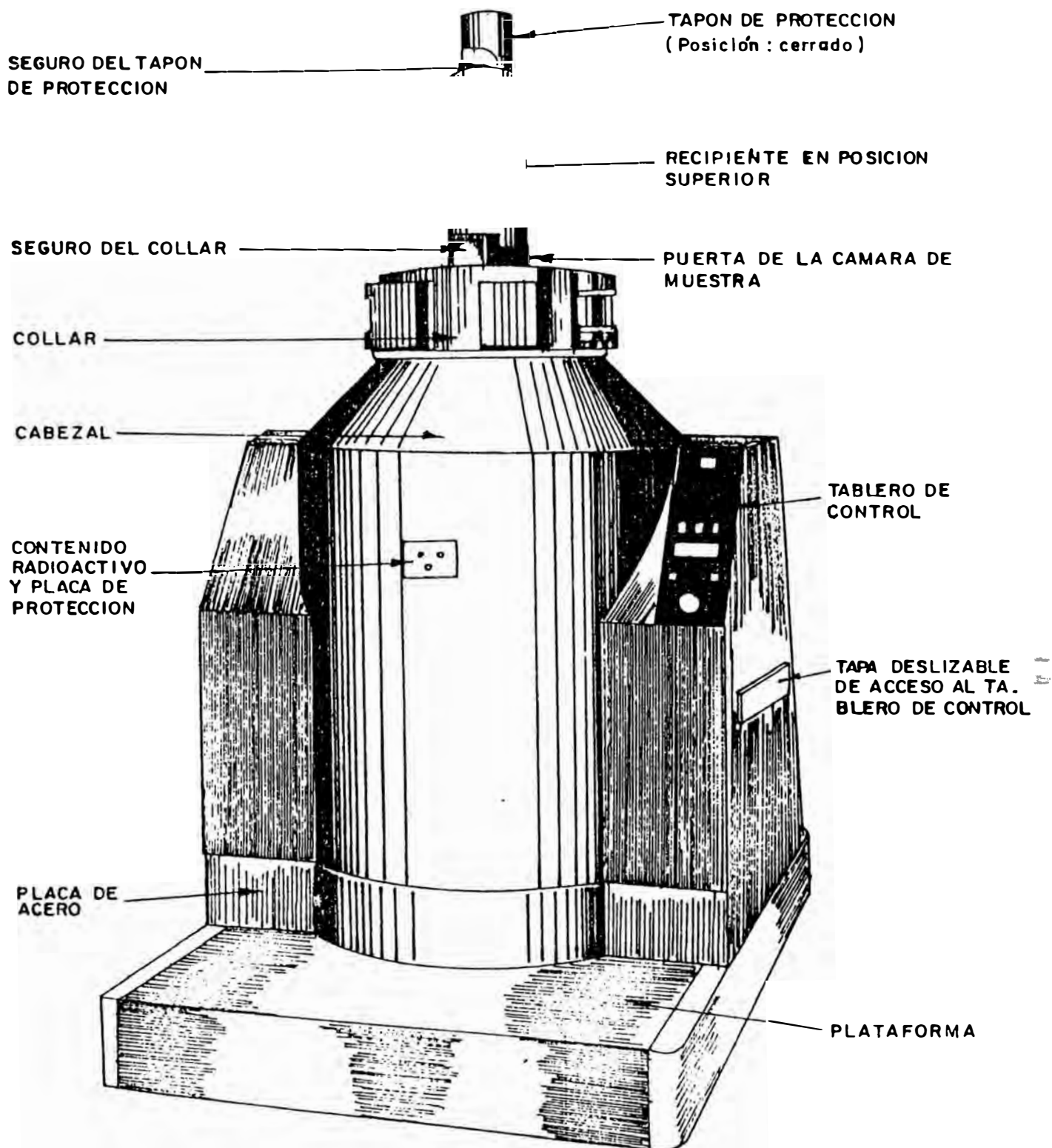
Uretano	Excelente	
EPDM	Excelente	
Fluor	Bueno	
Natural	Bueno	
Nitrilo	Bueno	
Policloropreno (Neopreno)	Bueno	Decolora, La adición de plastificantes aromáticos torna al material más estable a la irradiación.
Siliconas	Bueno	Las siliconas fenil metiladas son más estables que las siliconas metiladas.
Estireno butadieno	Bueno	
Poliacrílico	Malo	
Butil	Malo	
Polietileno cloro sulfonado	Malo	

Fuente; HIMA REPORT 78-79 - Junio 1980 - Health Ind.
Manufactures Association- Washington- USA.

2.6 Equipos de Irradiacion

Según las necesidades se tienen los llamados Equipos de Irradiación de Laboratorio, usados generalmente para realizar trabajos de investigación; y los Equipos de Irradiación Comercial que estan destinados a la producción de material médico estéril a escala industrial, lo cual puede ser efectuado por Lotes "Batch" o en forma continua.

FIG.11. VISTA EXTERIOR DEL IRRADIADOR GAMMACELL 220



2.6.1 Equipo de Irradiación de Laboratorio: Gammacel 220

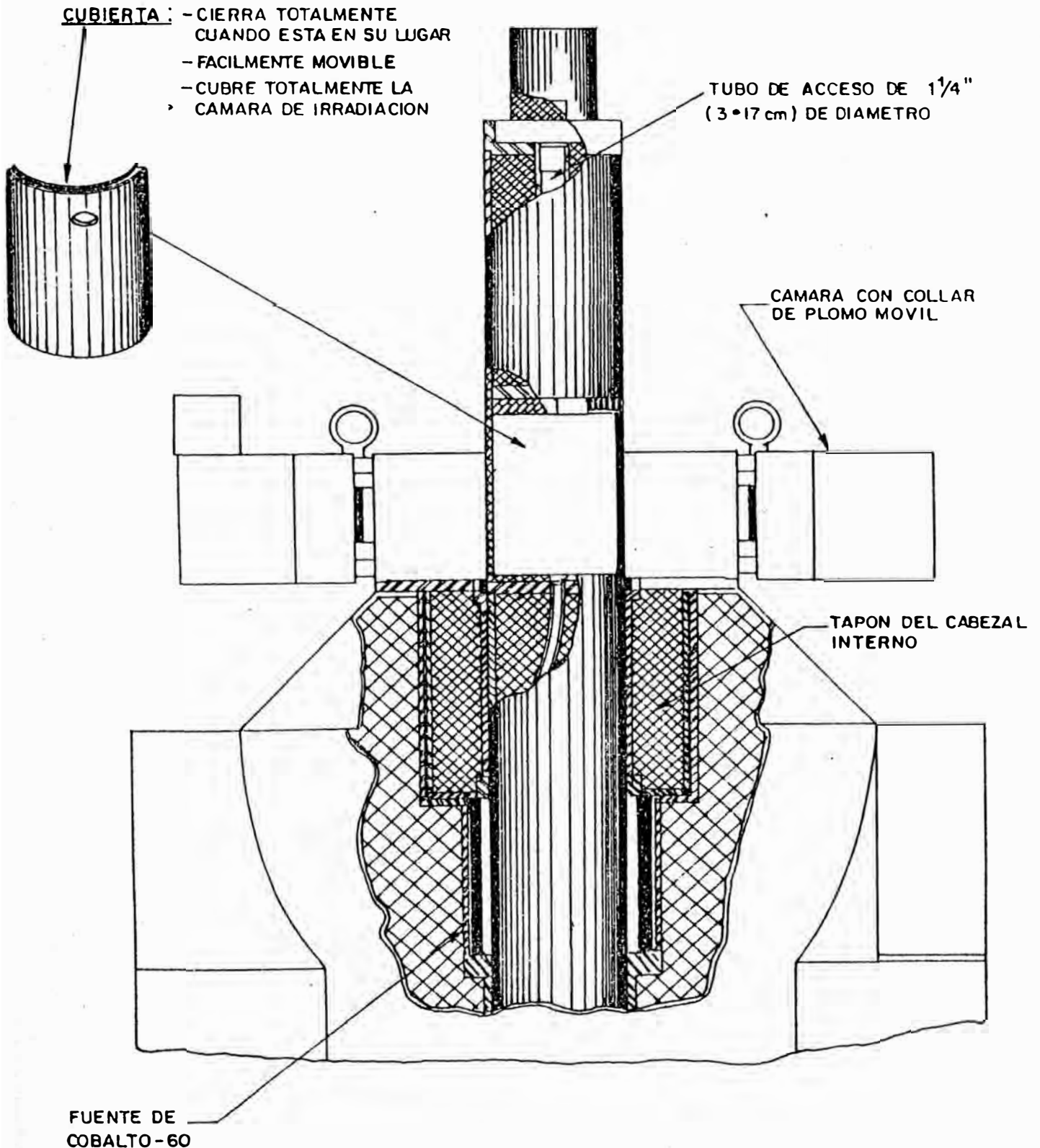
Se localiza en el laboratorio de radioisótopos del IPEN Lima-Perú.

El Gammacel 220 es un dispositivo para efectuar irradiaciones, manufacturado por Atomic Energy of Canada Limited. Básicamente, la unidad consiste de una fuente radioactiva de forma anular, un blindaje de plomo alrededor de la fuente y una cámara capaz de moverse libremente en forma vertical a través del centro de la fuente.

La unidad permite irradiar muestras hasta de 6" de diámetro (15.2 cm.) y 8" (20.3 cm.) de alto con absoluta seguridad para el personal que la opera. Se puede introducir en la Cámara, muestras líquidas, gaseosas, o sólidas; a través de un tubo de acceso directo en la "tapa del recipiente" . Un cronómetro digital , eléctrico detendra automáticamente la irradiación después de un intervalo máximo de 999.9 horas.

En la FIG.11., se muestra el esquema externo de la unidad de irradiación. El Gammacel 220 opera a 220 voltios, con una corriente trifásica a una frecuencia de 50 - 60 Hz., disponiendo además de un fusible de 15 amp. En la parte superior se halla la **cabeza** que cumple doble misión, actuando como blindaje cilíndrico para la fuente y como guía para el cajón deslizante. Consiste en un cilindro de acceso con soldadura a prueba

FIG.12.VISTA FRONTAL DEL IRRADIADOR GAMMACELL 220 CON EL RECIPIENTE EN POSICION SUPERIOR



de fugas el cual contiene aproximadamente 6,000 libras de plomo.

El tapón interno de la cabeza (ver FIG.12.) es un cilindro hueco de acero soldado, lleno de plomo. Forma parte integral del blindaje de la cabeza, retirándolo permite colocar o sacar la celda de la fuente. Debajo del Tapón interno de la cabeza y en el centro está la celda de la fuente. Una fuente radioactiva normal consiste de 48 lápices de acero inoxidable colocados verticalmente en la celda. Cada lápiz contiene siete cilindros de Co-60, completamente sellados.

El recipiente es un cilindro de acero de 59"(1.50 m.) de longitud y de 6 1/2"(16.5 cm.) de diámetro y que consta de cuatro componentes distintos: Tapa blindada, Parte superior del recipiente, Cámara de muestras y la Parte inferior del recipiente; FIG.12., FIG.13. La tapa blindada es un cilindro de acero lleno de plomo y de 4" (10.16 cm.) de diámetro y 5 1/4"(13.3 cm.) de alto, unido mediante una bisagra a un lado de la parte superior del recipiente. Esta tapa proporciona un blindaje que previene cualquier fuga de radiación excesiva cuando el recipiente se halla en la posición de irradiación. Un seguro eléctrico inmoviliza la máquina cuando la tapa blindada se encuentra abierta.

La parte superior del recipiente es un cilindro de acero lleno de plomo de 14 5/16"(36.2 cm.) de alto y un tubo de acceso de 1 1/4"(3.17 cm.) de diámetro in

FIG.13. VISTA FRONTAL DEL IRRADIADOR GAMMACELL 220
CON EL RECIPIENTE EN POSICION INFERIOR

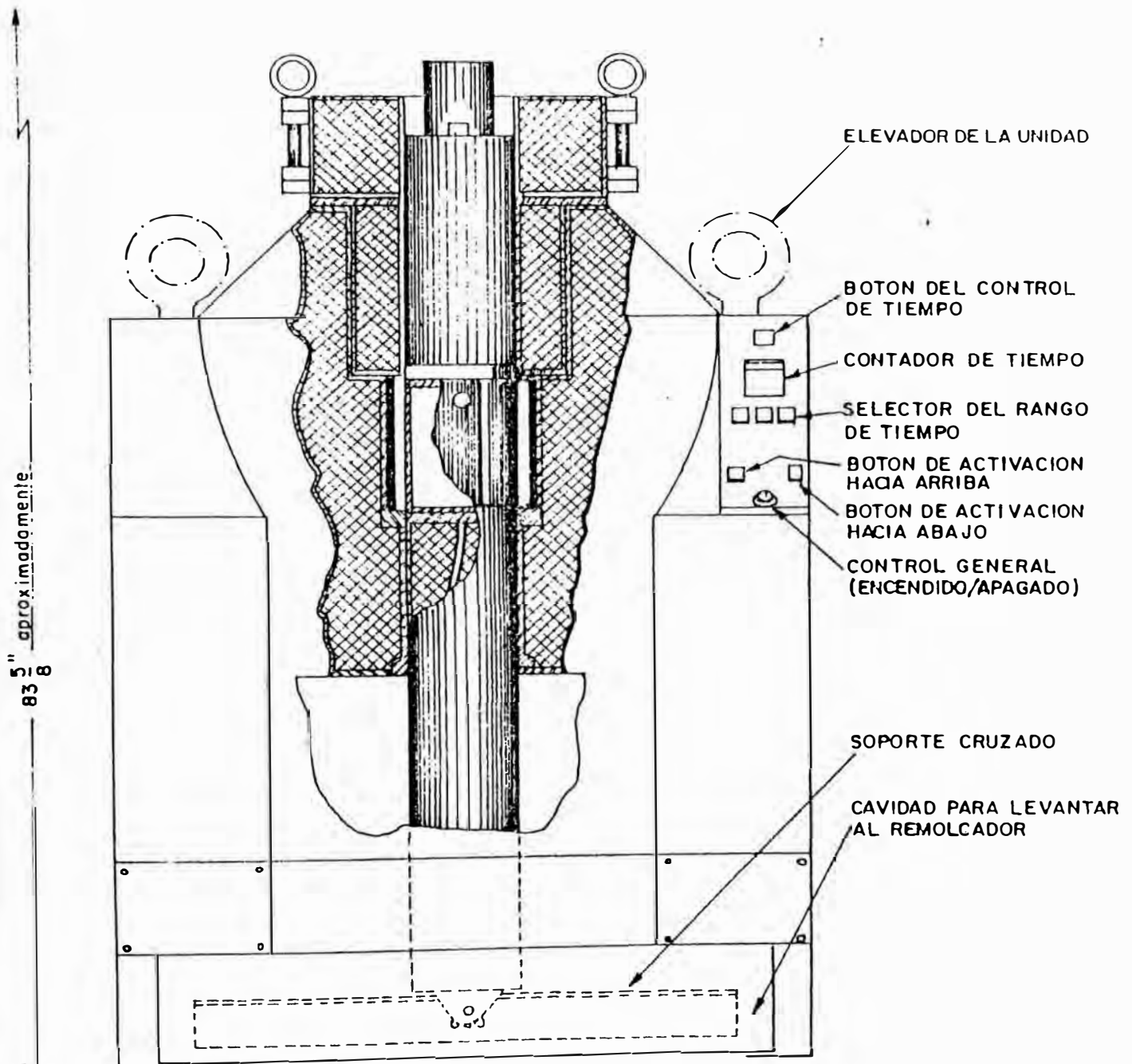
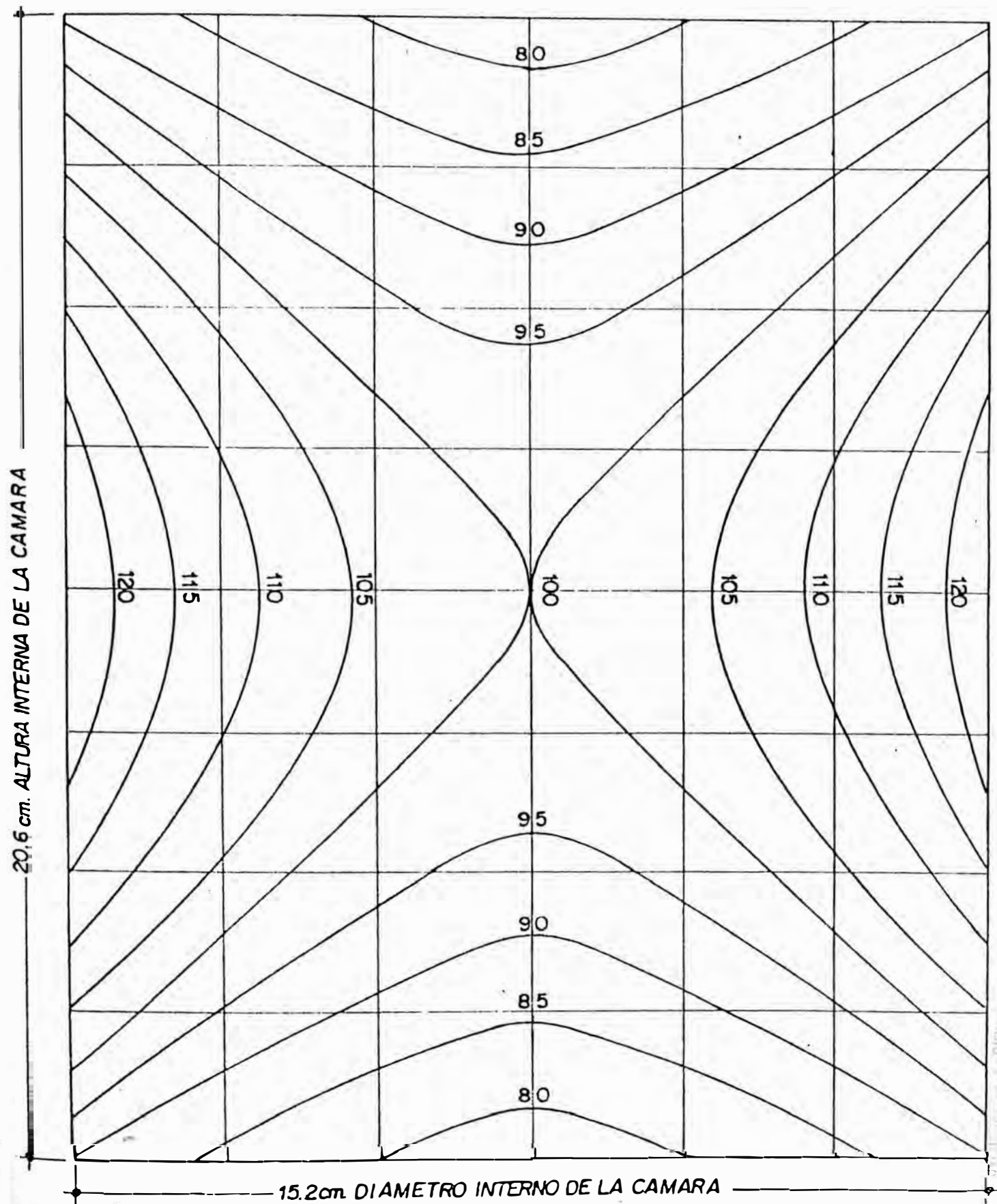


FIG.14. CURVAS DE PORCENTAJE DE ISODOSIS DEL IRRADIADOR GAMMACELL 220



terior colocado verticalmente en el centro. La sección central de la cámara de muestras es un cilindro hueco y delgado de aluminio, una puerta se abre hacia afuera la que está fijada mediante un asiento en la parte inferior y un anillo de cierre en la parte superior. Un agujero en el fondo de la cámara facilita el acceso del tubo espiral de drenaje en la parte inferior del recipiente. La parte inferior del recipiente es un cilindro de acero lleno de plomo de 30.5" (77.47 cm.) de alto con un tubo espiral de drenaje de acero inoxidable de 3/8" (0.68 cm.) de diámetro. En la base del recipiente existe un soporte rectangular que por acción de un pin permite el movimiento del recipiente.

En la FIG.14. se muestra las curvas isodósicas del irradiador, proporcionando la capacidad de irradiación el porcentaje, así mismo se aprecia que el centro de la cámara es la que recibe el 100% de la dosis aplicada.

Datos técnicos del irradiador Gammacel 220

Diámetro de la cámara de Irradiación :	15.3 cm.
Altura de la cámara de Irradiación :	20.6 cm.
Ancho del equipo :	102 cm.
Altura del equipo :	152 cm.
Volumen de la cámara :	3605 cm ³ .
Peso total :	3740 Kg.
Actividad Normal Co-60 :	2400 Ci.
Voltaje (trifásico) :	220 voltios
Costo de adquisición (1965) :	\$ 40,000.=

Fuente: CATALOGO DEL GAMMACEL 220.

2.6.2 Equipos de Irradiación Comerciales

Una planta de Cobalto-60 consiste de una fuente, un protector biológico, y un transportador de producto o mecanismo de transferencia (unido a la fuente está el evidente requerimiento de recargo y almacenamiento de la fuente). Estas plantas son generalmente uno de dos, automático (flujo de producto continuo) o batch. Las plantas automáticas son generalmente clasificadas como altas (1 MCi o mayor), intermedia (500,000 Ci), o baja capacidad (100,000 Ci).

a) Plantas de Alta Capacidad (28)

La planta de alta capacidad que se muestra en la FIG.15. se compone de una fuente de Co-60, una piscina para almacenamiento de la fuente, un mecanismo para transportar la fuente de la piscina almacen a la posición irradiante, una cámara de irradiación y sistema para el transporte del producto.

Este tipo de planta tiene una fuente de Co-60 de una capacidad mayor a 1.5 MCi. El elemento de fuente básica es el normado por el Atomic Energy of Canada limited (A.E.C.L.) "fuente de lápices" el cual consiste de 16, con 1/4" de diametro y 1" de longitud cada lápiz. Estas "barras" de Co-60 estan doblemente encapsuadas en tubos de acero inoxidable selladas por soldadura. La fuente de lápices esta cargada dentro de "módulos" con 42 posiciones. Estos módulos son colocados dentro de una fuente colgada en la cual pueden acomo

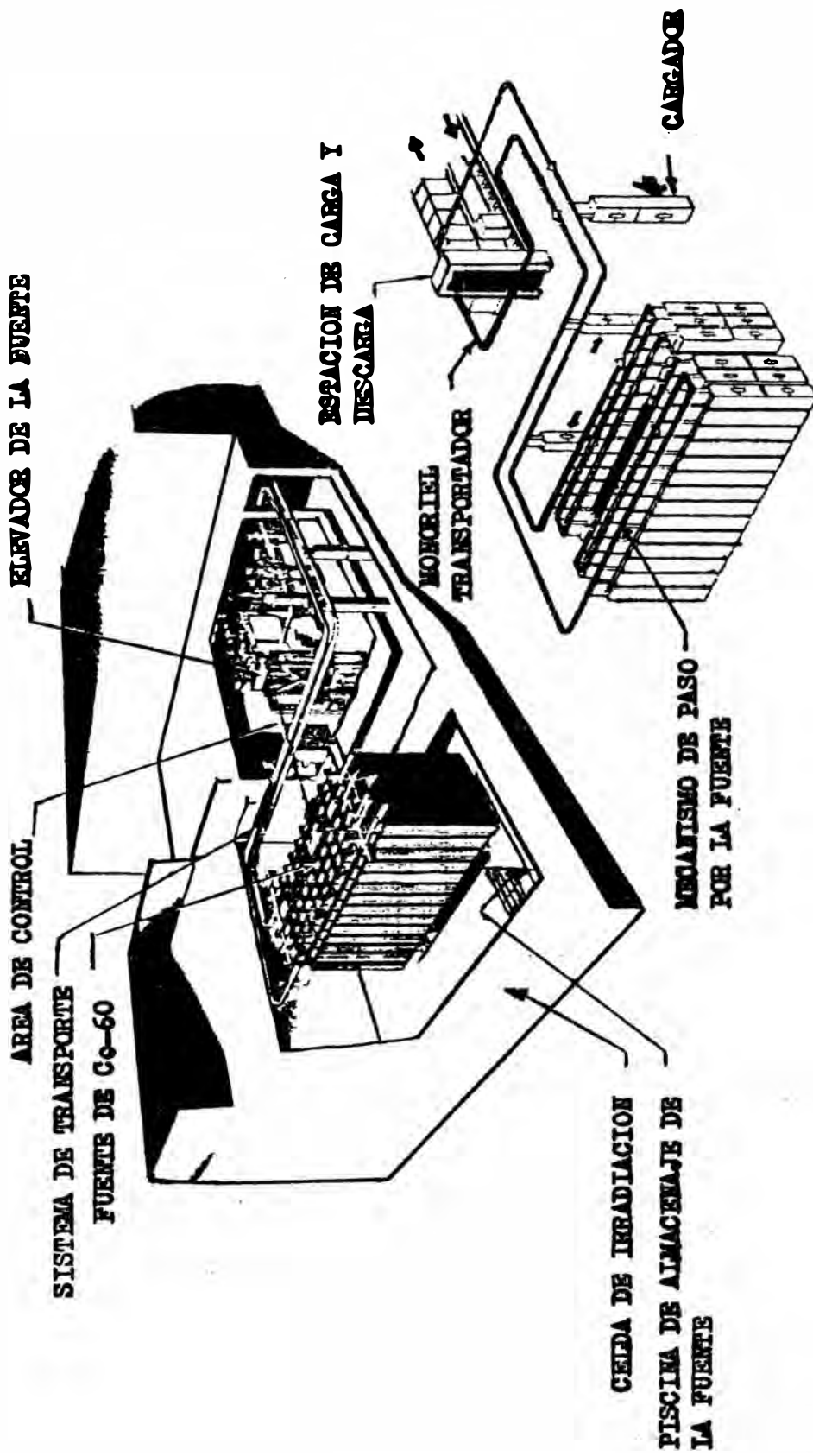


DIAGRAMA DE FLUJO DEL PRODUCTO

FIG.15. Planta de Alta Capacidad

darse hasta 20 módulos arreglados en dos hileras. Este arreglo permite la instalación de hasta 1.5 MCi con 30 Ci por gramo de Co-60 u además deja adecuado espacio para reemplazar debido al decaimiento. La fuente de Co-60 es colgada y elevada de la piscina de almacenamiento de la fuente por un izador neumático el cual retorna la fuente a la piscina automáticamente en caso de falla de energía.

La fuente de Co-60 y el mecanismo de irradiación son alojados en una cámara de irradiación, construido de concreto con una densidad promedio normalizada de 2.36 gr/cm^3 . El control del área esta equipada con una consola el cual se halla máquinas de control y los instrumentos de monitoreo de la radiación.

El producto a ser esterilizado es empacado en caja de tamaños normalizados los cuales conducidos por pares a través de un sistema transportador. En la estación de carga y descarga las cajas son apiladas automáticamente sobre rieles y conducidos a través de un laberinto. Al entrar en el cuarto de irradiación las cajas ingresan a un sistema de rieles que estan alrededor de la fuente, el cual permite que el producto reciba radiación por cada lado. En general el tiempo de irradiación del producto se determina en función de la velocidad que se transporten las cajas con productos, a través de la fuente, ver FIG.15. Seguidamente las cajas regresan por los rieles a la posición de descarga, donde son removidos y conducidos a el almacen de produc-

tos irradiados (esterilizados). Las características de una performance típica de una planta de Alta Capacidad se muestra en la TABLA 8.

TABLA 8. CARACTERISTICAS DE UNA PERFORMANCE TIPICA DE UNA PLANTA DE ALTA CAPACIDAD

Densidad del producto (gr/cm ³)	Dosis Máxima/ mínima	Eficiencia(1)	Flujo de proceso (2) por KCi de Co-60 (m ³ /hr)
0.10	1.19	18.5	0.0040
0.15	1.21	26.2	0.0038
0.20	1.23	33.2	0.0036
0.25	1.25	38.3	0.0033

Nota: (1) La eficiencia está basada en la capacidad de la fuente y la dosis mínima.

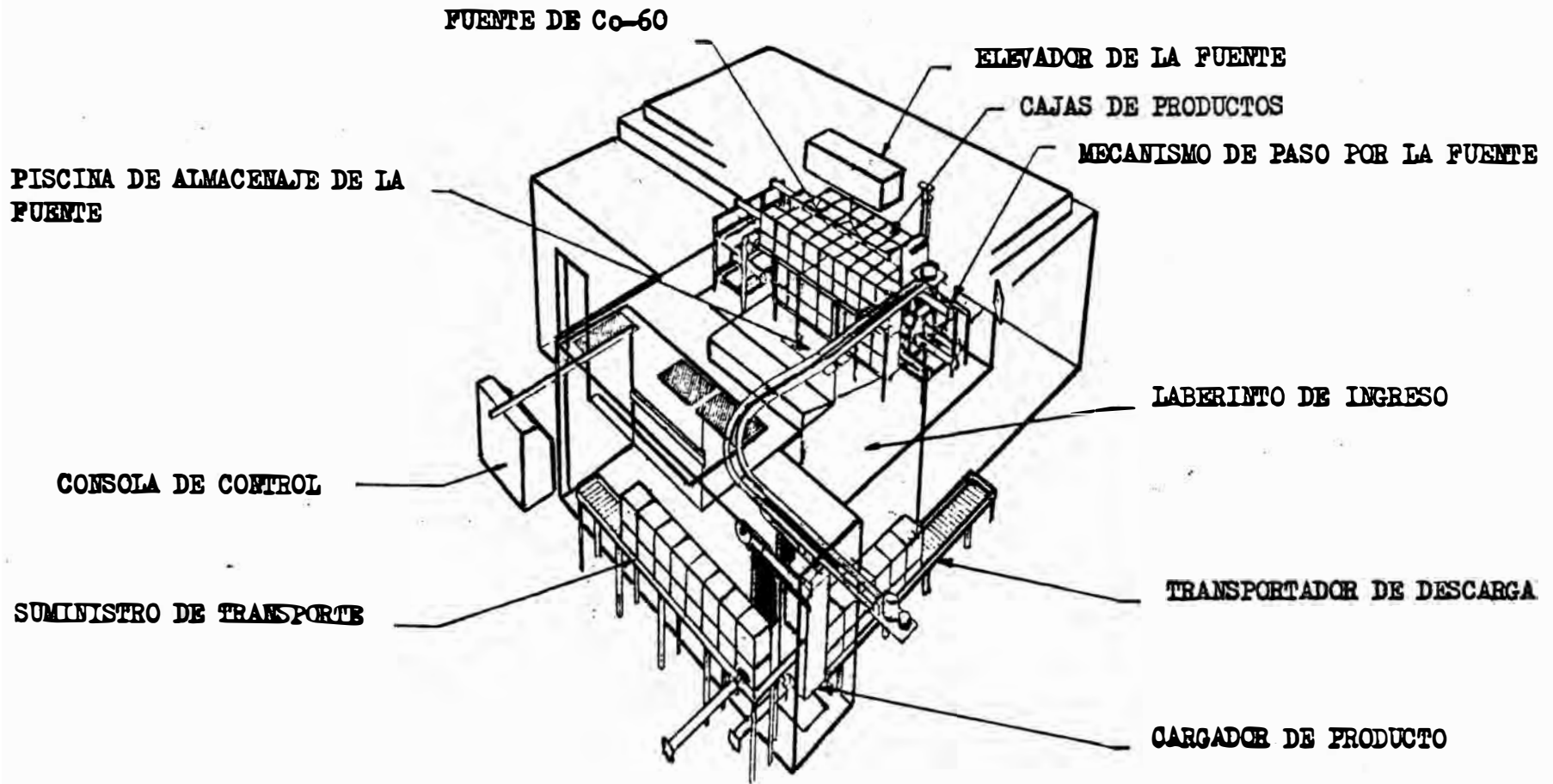
(2) El flujo de proceso esta basado en la dosis mínima de 25 KGy.

Fuente : Atomic Energy of Canada LTD. Ottawa, ONT, Canada

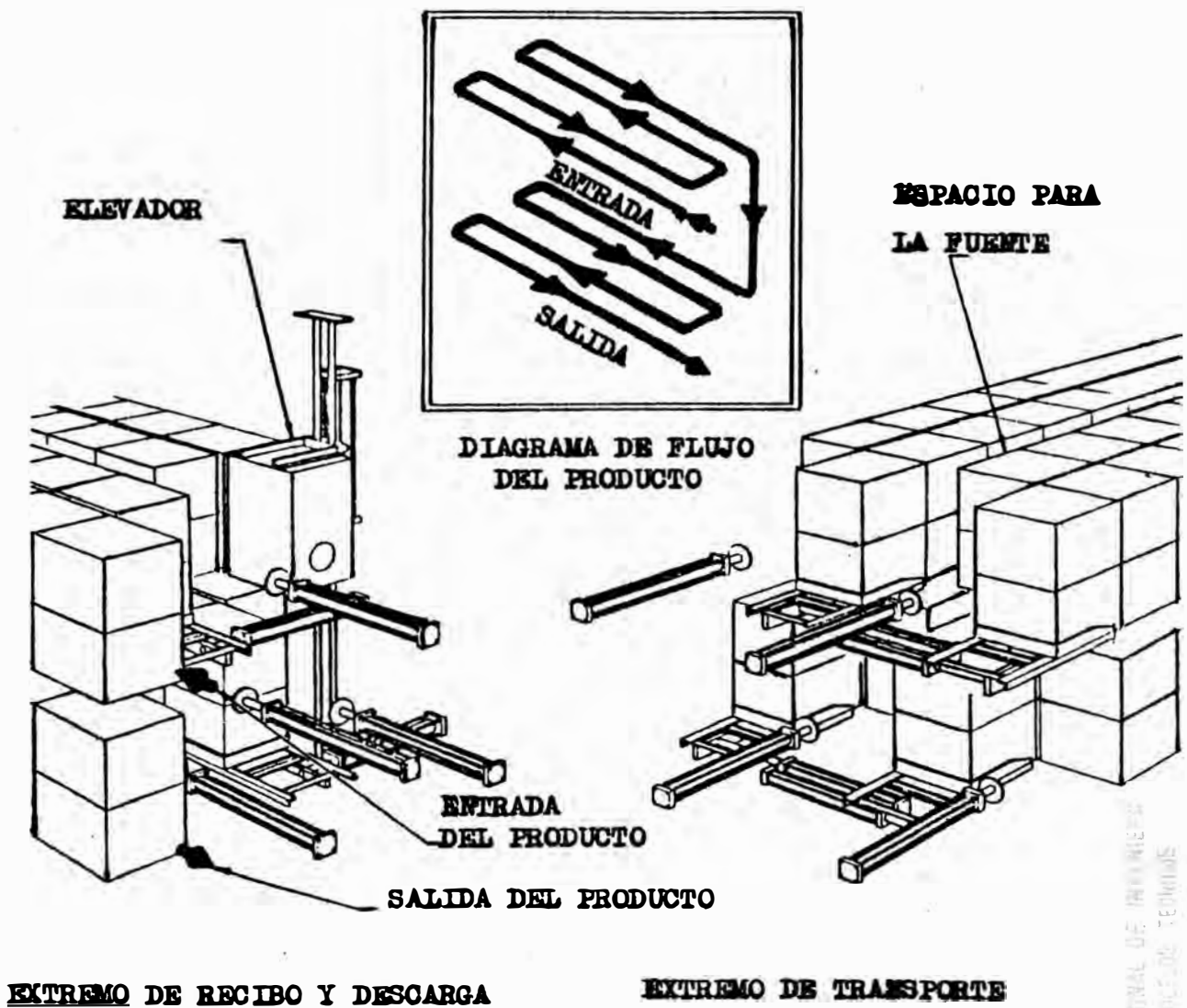
b) Plantas de Mediana Capacidad (28)

Los componentes básicos de una Planta de Mediana Capacidad (ver FIG.16.) son similares a los indicados para una planta de alta capacidad, una fuente de Co-60 y un mecanismo de transporte para la fuente, una piscina almacenamiento, una cámara de irradiación y un sistema transportador del producto. La fuente también al igual que para una planta de alta capacidad, está compuesta por lápices y módulos. En la fuente pueden aco-

FIG.16. Planta de Mediana Capacidad



**FIG.17. Mecanismo de paso para una planta de
Capacidad Intermedia**



INSTITUTO TECNOLÓGICO DE CANTÓN
CANTÓN DE INGENIEROS
CANTÓN DE TÉCNICOS
CANTÓN DE ELECTRICISTAS

modarse seis módulos y este arreglo permite la instalación de hasta 500,000 Ci de 30 Ci por gramo de Co-60. La fuente y el mecanismo de irradiación son alojados en una celda compacta de concreto de una densidad normalizada de 2.36 gr/cm³. Una consola de control y un sistema de seguridad son parte integral del diseño de la planta de irradiación.

Las cajas de tamaño normalizado conteniendo los artículos médicos a irradiar son transportados en parejas a través de rieles que conducen al laberinto al rededor de la fuente (FIG.17.). Este mecanismo abarca elevadores de cajas impulsadores, y mecanismo de transporte. Las características de una performance típica de una planta de mediana capacidad se muestra en la siguiente TABLA 9.

TABLA 9. CARACTERISTICAS DE UNA PERFORMANCE TIPICA DE UNA PLANTA DE MEDIANA CAPACIDAD

Densidad del producto (gr/cm ³)	Dosis Máxima/ mínima	Eficiencia (1)	Flujo de proceso(2) por KCi de Co-60 (m ³ /hr)
0.10	1.30	17.9	0.0037
0.15	1.31	25.3	0.0035
0.20	1.33	31.3	0.0033
0.25	1.35	36.0	0.0030

Nota: (1) La eficiencia está basada en la capacidad de la fuente y la dosis mínima.

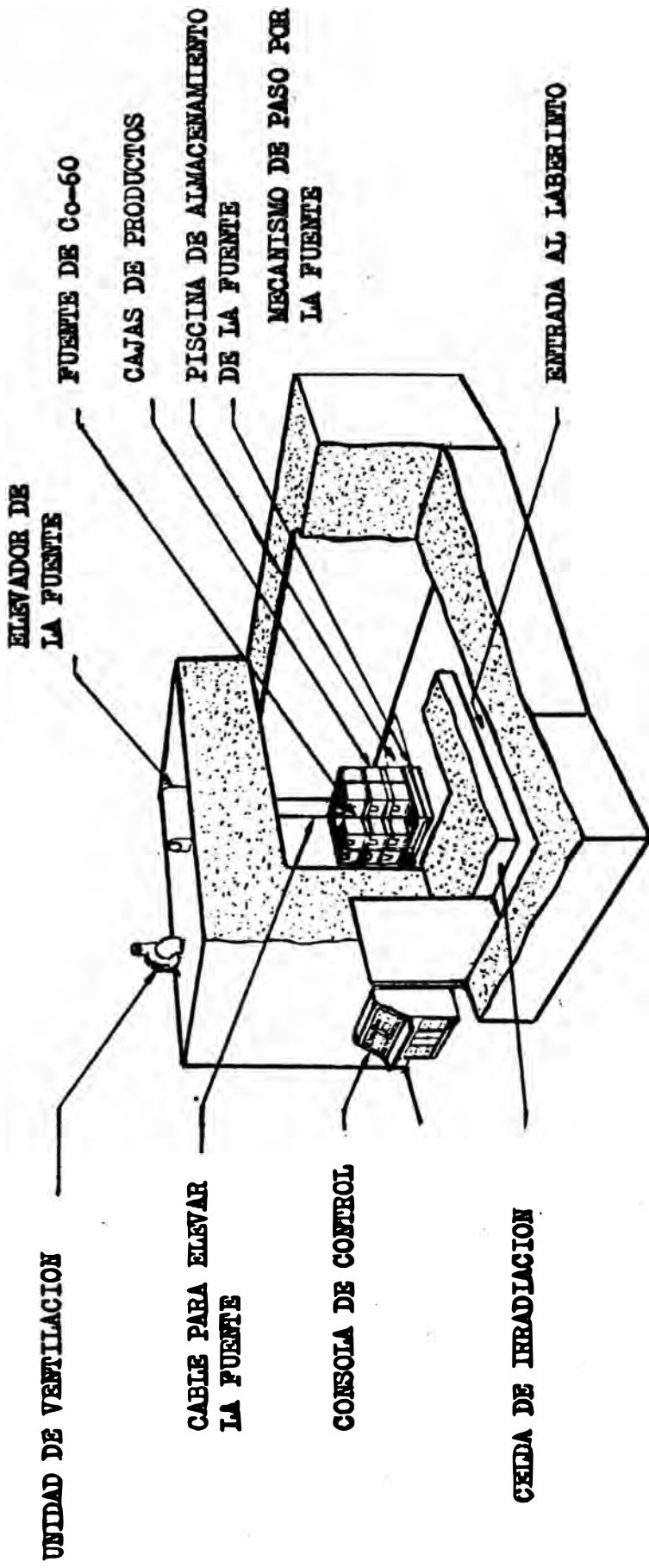


FIG.18. Planta de Beja Capacidad tipo Bach

(2) El flujo de proceso está basado en la dosis mínima de 25 KGy.

Fuente : Atomic Energy of Canada LTD. Ottawa, ONT, Canada

c) Plantas de Baja Capacidad (28)

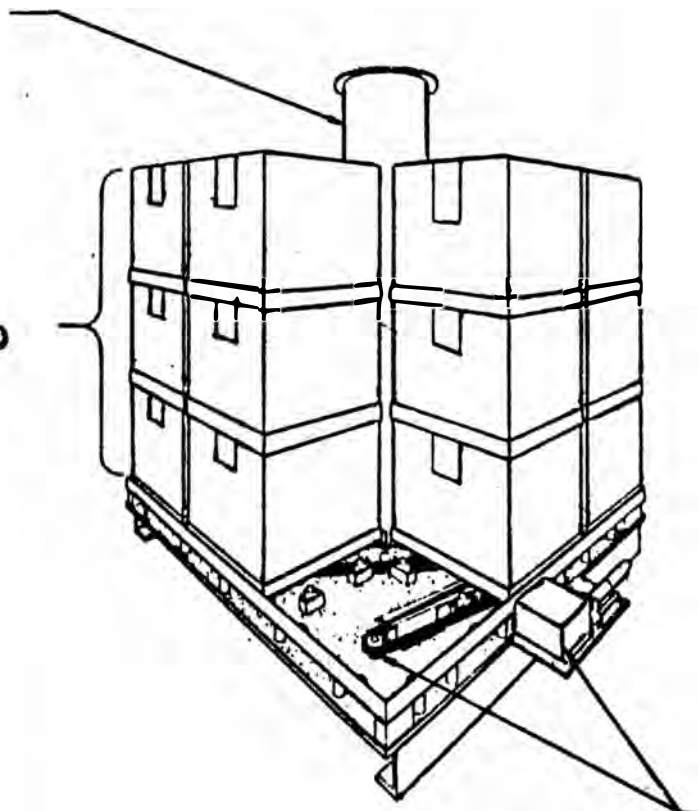
Hay dos tipos de Plantas de Baja Capacidad: batch y automática, ambos tipos han sido diseñados con una piscina de agua para almacenar la fuente o piscina seca. Este último es adecuado para los trabajos de mantenimiento, por su fácil acceso. Las características más importante de estas plantas es su costo de capital bajo la FIG.18. muestra una planta tipo batch y la FIG.19. una planta tipo automática.

Ambas plantas presentan una fuente de 9" de diámetro por 17" de altura, construidos de acuerdo a las normas de la A.E.C.L. con lápices de Co-60. En una piscina seca puede instalarse una fuente hasta con 50,000 Ci. de Co-60, y en una piscina de agua hasta 100,000 o más curies. Estas plantas tienen similares celdas o cámaras de irradiación como se muestra en la FIG.18. y 19. Un control y sistemas de seguridad simples son parte integral del diseño de planta.

El mecanismo del paso de la fuente en una planta tipo batch consiste de siete plataformas cuadradas sostenidas a una rejilla con ocho espacios, FIG.20. Una hilera de tres cajas de productos son apiladas sobre cada plataforma, y el mecanismo transporta las hileras alrededor de la fuente. Durante el periodo de irradiación

TUBO GUIA DE LA
FUENTE

CAJAS DE PRODUCTO
APILADAS



MECANISMO DE
TRANSPORTE

FIG.19. Mecanismo de paso para una Planta de Baja Capacidad

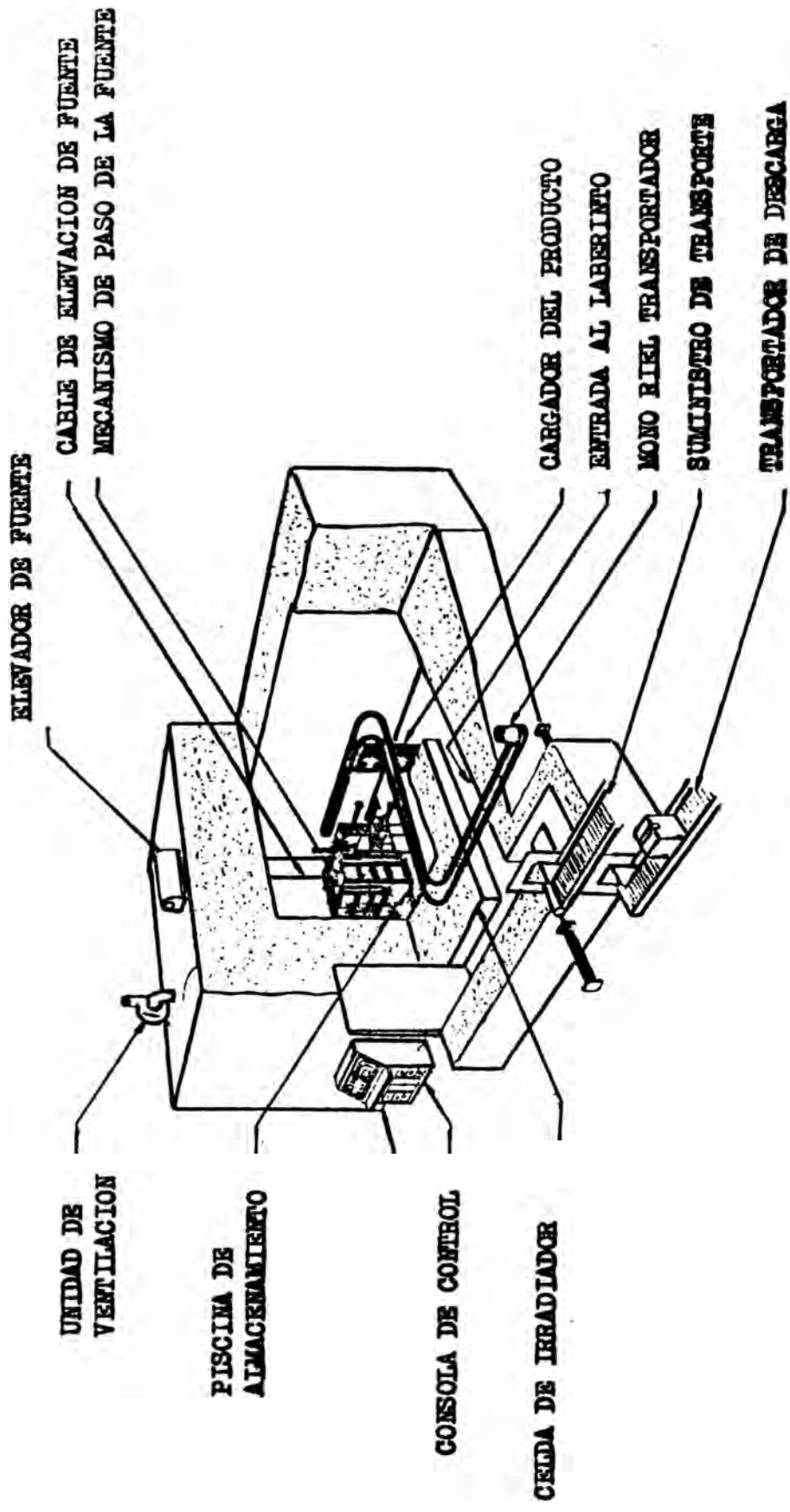


FIG.20. Planta Automatica de Baja Capacidad

ción de 20 a 30 horas, las cajas son reordenadas sobre las hileras a fin de asegurar una dosis uniforme.

El sistema automático FIG.19., tiene un sistema transportador que lleva las cajas de productos del transportador de entrada hacia la cámara de irradiación y retorna a el transportador de salida. El mecanismo de paso por la fuente FIG.21. transporta las cajas de producto alrededor de la fuente de Co-60 automáticamente por un dispositivo neumático y elevadores los cuales mueven al producto en 24 posiciones en tres niveles. Asegurando una dosis uniforme en todas las cajas. Las características de una performance típica para plantas de Baja Capacidad se muestra en la tabla 10 y 11.

TABLA 10. CARACTERISTICAS DE UNA PERFORMANCE TIPICA DE UNA PLANTA DE BAJA CAPACIDAD TIPO BATCH

Densidad del producto gr/cm ³	Dosis Máxima/ mínima	Eficiencia (1) %	Flujo de proceso po KCi (2) m ³ /hr.
0.10	1.27	6.2	0.0013
0.15	1.28	9.2	0.0013
0.20	1.28	12.2	0.0013
0.25	1.29	15.0	0.0012

Nota: (1) La eficiencia está basada en la capacidad de la fuente y la dosis mínima.

(2) El flujo de proceso está basado en la dosis mínima 25 KGy.

Fuente : Atomic Energy of Canada LTD. otawa,ONT,Canada

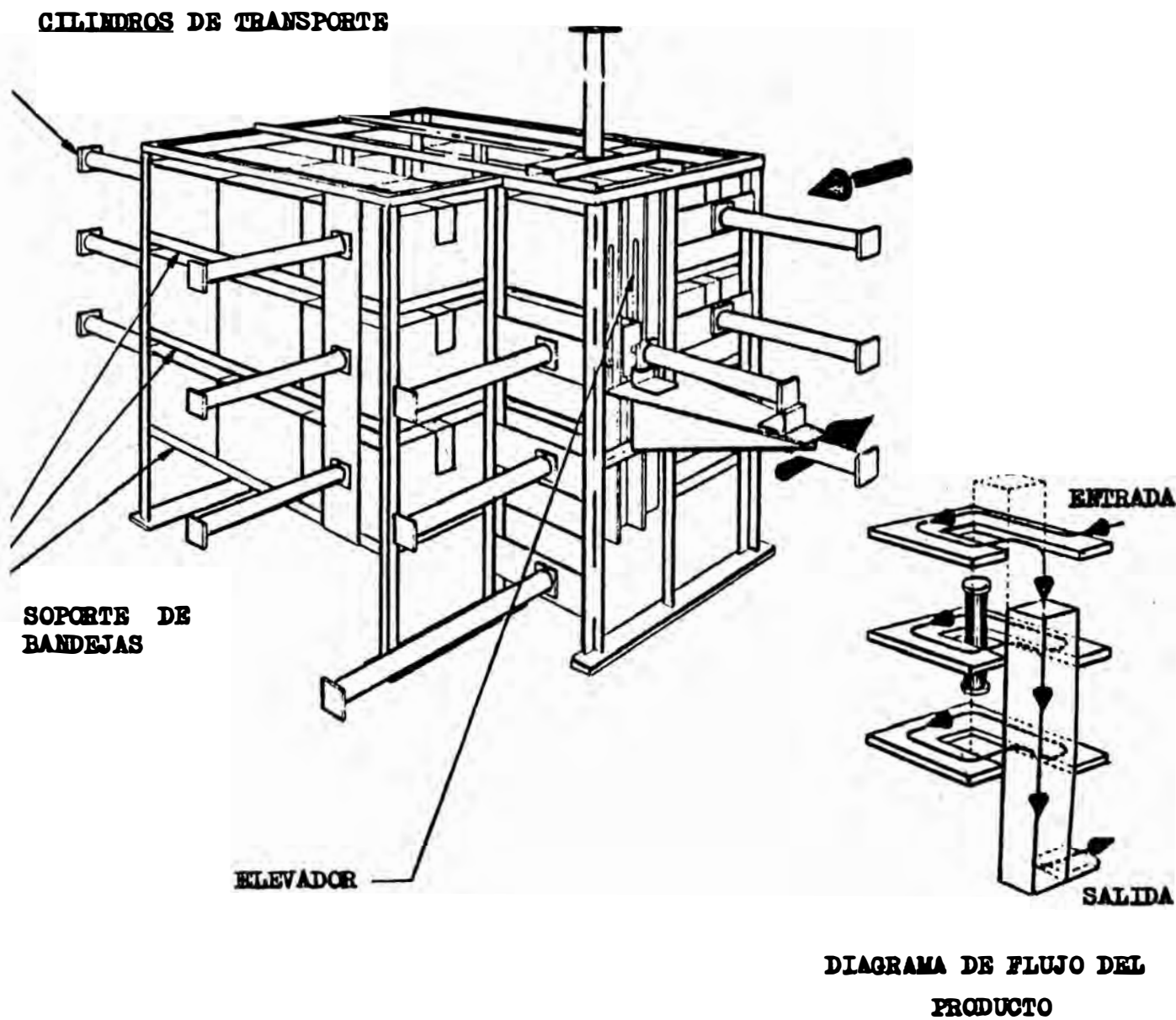


FIG.21. Mecanismo de paso para una Planta de Baja
Capacidad Automatica

TABLA 11. CARACTERISTICAS DE UNA PERFORMANCE TIPICA DE UNA PLANTA DE BAJA CAPACIDAD TIPO AUTOMATICA

Densidad del producto gr/cm ³	Dosis Máxima/	Eficiencia (1)	Flujo de proceso ppr KCi (2) m ³ /hr
0.10	1.27	6.6	0.0014
0.15	1.28	9.9	0.0014
0.20	1.28	13.1	0.0014
0.25	1.29	16.1	0.0013

Nota: (1) La eficiencia está basada en la capacidad de la fuente y la dosis mínima.

(2) El flujo de proceso está basado en la dosis mínima de 25 KGy.

Fuente : Atomic Energy of Canada LTD. Ottawa,ONT,Canada

CAPITULO III

MATERIAL DE ESTUDIO Y METODOLOGIA

3.1 Bolsa de Transferencia de Plasma de Policloruro de vinilo

Es un dispositivo de uso médico constituido básicamente de Policloruro de vinilo (PVC) atóxico. El cual es esterilizado hoy en día por Oxido de Etileno, sin contar con normas que permitan restringir su uso por límite de concentración de gas residual en el dispositivo, siendo éste el caso de diversos artículos de uso médico que emplean este tipo de esterilización como son: jeringas hipodérmicas, sondas, equipo de venoclisis, entre otros.

3.1.1 Especificaciones y usos

La bolsa de transferencia de plasma utilizada para realizar el estudio es de manufactura nacional, elaborada en los Laboratorios de INTRAVEN, cuya constitución cumple con los requerimientos necesarios para el fin que es usado. Consta de dos partes principales: bolsa propiamente dicha y tubería.

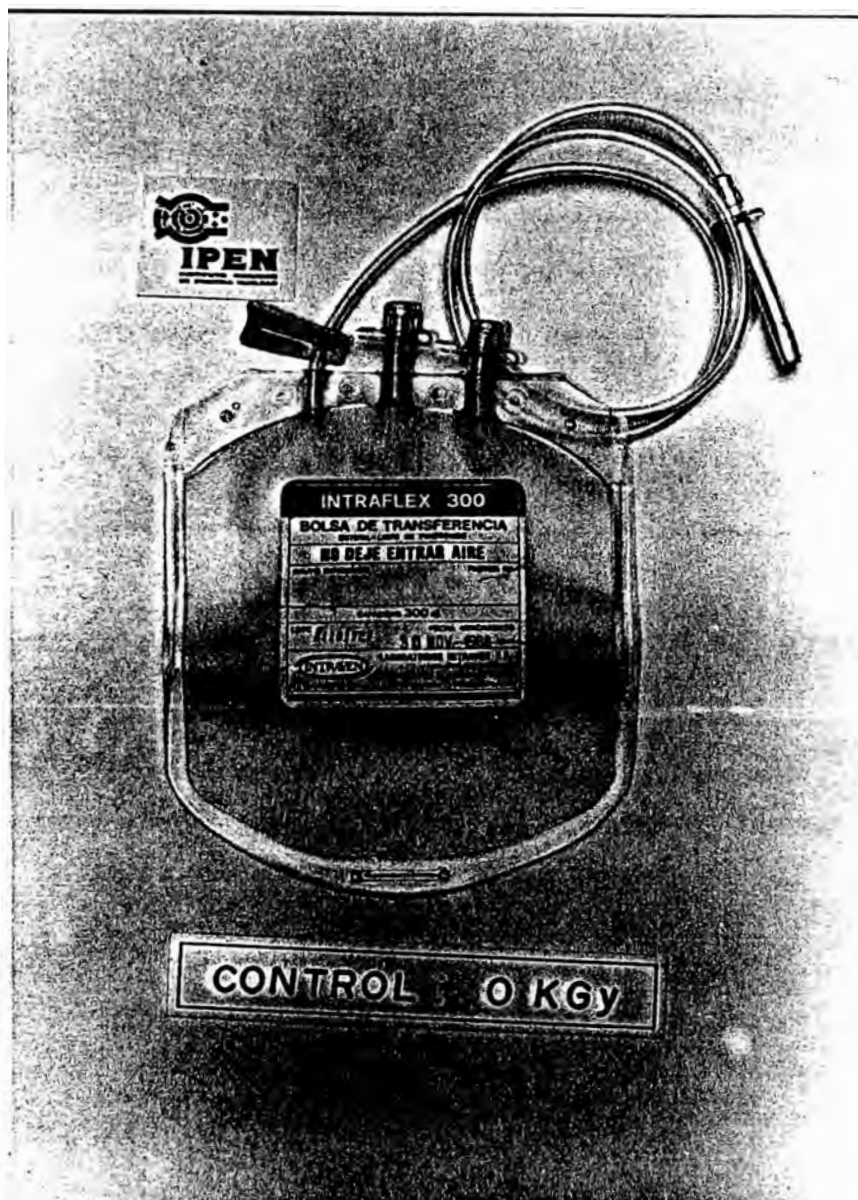
a) Bolsa : Constituida por un film de PVC atóxico de procedencia Japonesa, el cual se adquiere por bobinas, con un espesor de 0.4 mm. En ella se aprecia tres conductos dos de los cuales tienen tapas y un tercero es una tubería. La bolsa es formada por la unión sellada de dos láminas de PVC, con una capacidad de 300 cc. (en cuanto a capacidades hay varias denominaciones), su aspecto es semi opaco pero permite apreciar cualquier contenido interior. Sus dimensiones son de 12 cm. de ancho por 13 cm. de altura (en la parte central), siendo en la parte inferior y superior de forma curva.

b) Tubería: De procedencia nacional manufacturada por Sociedad Paramonga Ltda., al igual que la bolsa de PVC atóxico, está unida a la bolsa por la parte superior. Tiene una longitud de 72 cm con dimensiones de 2.8 mm. de diámetro interior, 4mm. de diámetro exterior. Al final de la tubería se halla una espiga que sirve para transferir el contenido a otra bolsa.

La bolsa de transferencia está provista de un dispositivo de cierre de flujo por estrangulación y además de una abertura para el colgado.

La bolsa de transferencia de plasma se usa para separar plasma, procedente de una bolsa colectora de sangre, cuyo proceso se realiza de la siguiente manera: Se realiza un centrifugado refrigerado a 4000 RPM, luego de lo cual se transfiere el plasma en la bolsa correspondiente, almacenándose en una congeladora de recirculación forzada a -40° C, por un periodo no mayor de un

año. Si el objetivo es la obtención de plaquetas, se procede a una segunda centrifugación, por lo general las plaquetas son de uso inmediato.



Bolsa de Transferencia de Plasma de PVC.

El uso específico está dado por la siguiente clasificación:

(Fuente: Dr. Comandante Muñoz. Dir. Bco. de Sangre . Hospital Militar Central).

- Bolsa de Transferencia para Plasma: Para pacientes con deficiencia de proteínas, albúminas, infecciones generales, cepisemia y en pacientes que han sufrido quemaduras graves.

- Bolsas de Transferencia para Plaquetas: Para pacientes que han sufrido hemorragia con deficiencia de plaquetas y en casos de Leucemia.

- Bolsas de transferencia para Crioprecipitado: Usado en pacientes hemofílicos quienes tienen deficiencia del factor 8 de la sangre.

3.2 Metodología

3.2.1 Materiales, Equipos y Animales de Laboratorio

a) Materiales y reactivos

Entre los materiales utilizados tenemos:

Pipetas de 1,2,5,10 y 20 ml.

Tubos de ensayos

Erlenmeyers

- Probetas

Embudos

- Crisoles

- Fiolas de 10,50,100 y 1000ml.

Baguetas

Termómetros (-10 a 200°C)

- Mechero de Bunsen

Vestimenta (Mandilón, mascarilla, botas, gorras y guantes)

Tijeras

Pinzas

Balones de 500 ml.

Papel aluminio

Papel graft

Algodón medicinal

Espatula de Dibrasky

Placas Petry para cultivos

Jeringas esteriles

Agujas inyectables esteriles

Bolsas de polietileno

Frasco tipo viales con precintado

Entre los reactivos utilizados tenemos:

Cloruro de Sodio q.p.

Cloruro de Calcio anhidro

Nitrato de plomo

Hidróxido de Sodio

Acido clorhídrico

Acido sulfihídrico

Sulfato de Fierro y amonio hexahidratado

- Hidróxido de amonio

Acido acético glacial

Etanol

Acido sulfúrico

Dicromato de potasio

- Peptona

- Agar Nutricio

Saboroud agar

- Tioglicolato

Saboroud fluido

Tetrahidrofurano.

b) Equipos

Se tiene los siguientes:

Un irradiador de Laboratorio: Gammacel 220

Espectrofotómetro Ultravioleta-Vis.

Espectrofotómetro Infrarojo

Equipo de absorción atómica

Equipo de Tracción Universal

Estufa

Autoclave

- Mufla

Balanza, analítica y de resorte

Termómetro analógico

Peachímetro o pH-metro

Agitador magnético para tubos

Agitador magnético con hornilla

Cámara estéril con lampara U.V.

Cronómetro

Desecador, con pentóxido de fósforo

Selladora de plásticos

c) Animales de Laboratorio

Se realizarón pruebas en :

Ratones albinos: Todos del mismo origen, alimentados con suficiente agua y aditamentos usados habitualmente para animales de laboratorio de composición perfectamente conocida. Sanos y que no hayan sido usados previamente.

Conejos albinos: Saludables, con venas sobresalientes en las orejas, habituados en ambientes libres de perturbación. Con ali-

mentación específica para prueba de Laboratorio. Que no hayan sido usados previamente.

3.3 Muestra

Las muestras son Bolsas de Transferencia empacadas en bolsas de polietileno con impresión. Estas muestras pertenecen al Lote N° 811017E7, en una cantidad de 85. Debido a que estas muestras eran para experimento de radioesterilización fue conveniente que no fuesen esterilizadas previamente con óxido de etileno, para verificar la eficacia del método en cuanto a la esterilidad.

Las pruebas experimentales se han efectuado teniendo en cuenta dos tipos de muestra, la irradiada y la muestra control (que no ha sido irradiada), para hacer una evaluación de los efectos ocasionados por la irradiación.

3.4 Condiciones de Irradiación

Las condiciones de irradiación son las siguientes:

- | | |
|---------------------------|----------------------------------|
| i) Tipo de Irradiación | : Gamma |
| ii) Fuente | : Cobalto-60 |
| iii) Temperatura | : Ambiente (20 [±] 2°C) |
| iv) Condiciones gaseosas | : Aire |
| v) Tasa de dosis | : 7.30 Gy/minuto |
| vi) Tiempo de Irradiación | : 68.5 horas |

- vii) Dosis : 25 KGy
viii) Número de bolsas irradiadas : 5 bolsas ubica-
en cada batch das en el centro

3.5 Ensayos Dosimétricos

- Objetivo: Determinar por medio de la solución do simétrica Fricke (Ferrico-Ferroso). La dosis absorbida para los materiales irradiados.

- Método: Según el Organismo Internacional de Energía Atómica (IAEA) (29).

- Lugar de Ensayo: Laboratorio de Dosimetría del Departamento de Aplicaciones (IPEN).

Fundamentos: El dosímetro Fricke de sulfato ferroso está basado en el proceso químico de la oxidación de los iones ferrosos en solución ácida a iones férricos, por radiación ionizante.

- Materiales: . Ampollas de vidrio de 5 ml.
. Pinzas
. Picetas
. Mechero Bunsen
. Fiolas de 1 lt.
. Bickers
. Probetas de 50 ml.
- Equipos: . Espectrofotómetro Perkin Elmer
. Balanza analítica
. Cámara de irradiación
- Reactivos: . Solución Sulfocrómica
. $\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ sólido
. NaCl
. H_2SO_4 concentrado

- Procedimiento: Se inicia con el lavado de todas las ampollas de vidrio, las cuales se limpian y se dejan en solución sulfocrómica por 24 horas, transcurrido este tiempo, se lavan con agua destilada. Seguidamente se disuelve 0.392 gr. de sulfato de Fe y amonio $\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ y 0.585 gr. de cloruro de sodio NaCl en 12.5 ml. de 0.8 N H_2SO_4 . Se diluye a 1 lt. en una fiola usando 0.8 N de H_2SO_4 a 25°C. Las concentraciones finales de los componentes de la solución dosimétrica son: 0.001 M de Sulfato, amonio ferroso, 0.001 M NaCl , y 0.8 N de Acido sulfúrico.

Esta solución no es completamente estable, pero puede ser almacenada en una botella de vidrio, limpia, oscura y provista de tapa de vidrio esmerilada, por un tiempo máximo de 8 semanas. Un incremento marcado en la absorbancia de la solución no irradiada, $\lambda = 305 \text{ nm}$, indicaría que la respuesta de la solución dosimétrica no es confiable por más tiempo.

Para preparar el 0.8 N H_2SO_4 , se disuelve 22.5 ml. de H_2SO_4 concentrado (densidad = 1.84 gr/cm^3) en agua tridestilada, hasta obtener 1 lt. de solución en una fiola (29).

A continuación las ampollas de vidrio que han sido lavadas con agua destilada, se irradian con solución dosimétrica por 1 hora como parte del lavado. Con la ayuda de un Dispensador de vidrio automático, el cual ha sido previamente lavado con solución dosimétrica

ca, se inicia el ensayo de la solución dosimétrica en las ampollas de vidrio, en volumen de 5 ml. las que inmediatamente son selladas con ayuda de un Mechero de Bunsen y una pinza.

Se dispone de un recipiente tipo malla en la cual se coloca la muestra a irradiar en posición definida. En cada lote se irradian 5 Bolsas de Transferencia colocándose 5 dosímetros (ampollas con solución dosimétrica) dispuestos de la siguiente manera, ver FIG.22.

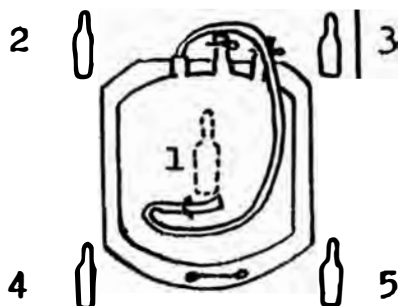


FIG.22. Ubicación de Ampollas con solución dosimétrica.

El método consiste en Irradiar diversos lotes con dosímetros, a periodos de tiempo establecidos, al final del cual se determinan las absorbancias de los dosímetros irradiados, teniendo como Blanco una solución dosimétrica no irradiada, a una longitud de onda de 305 nm.

Los límites de precisión en la determinación de la dosis absorbida con el empleo de la solución dosimétrica de Fricke se encuentra dentro del $\pm 1\%$, si se toma las precauciones del caso, especialmente respecto a la

limpieza de los materiales de vidrio utilizados y si la pureza de los reactivos empleados en su preparación se toma en cuenta.

a) Resultados

Los resultados dosimétricos ensayados, nos da la información en valores de Absorbancia, a diferentes tiempos de irradiación de la solución dosimétrica con la respectiva temperatura de medición de la lectura de cada Absorbancia, ver TABLA 12.

TABLA 12. DATOS DOSIMETRICOS DE LABORATORIO

Número de posición	Tiempo (mint.)	Cambio de Absorbancia ΔA	Temp. (°C)
1	12.23	0.228	26
2		0.293	25.9
3		0.310	26
4		0.310	25.8
5		0.304	26.5
1	22	0.447	25
2		0.492	25.8
3		0.499	25
4		0.508	24.8
5		0.520	25.2
1	30	0.707	24.5
2		0.818	24.8
3		0.696	24.8

4		0.758	25.0
5		0.689	24.8
1	40	0.975	25
2		0.859	26
3		0.933	25
4		0.908	25.1
5		0.958	25.1

b) Evaluación de resultados

Para el cálculo de la dosis absorbida por la solución dosimétrica, se emplea la siguiente ecuación (9):

$$D = \frac{\Delta A \cdot N_A}{\rho \cdot G \cdot \epsilon \cdot d} \cdot \frac{b}{k} \quad (3-1)$$

Donde:

D= Dosis absorbida = Grays (Gy)

ΔA = Cambio en la absorbancia de la solución a $\lambda = 305$ nm. a 25°C de temperatura.

N_A = Número de Avogadro = 6.022×10^{23} átomos mol⁻¹

ρ = Densidad de la solución dosimétrica de Fricke = 1.024×10^3 Kg.m⁻³.

G= Valor G (producción o degradación de moléculas, inducida por la radiación por cada 100 eV de energía depositada en el sistema. Da un índice de la linealidad en la respuesta del dosímetro)

$G_{\text{Frick}} = G_{\text{Fe}^{+3}} = 9.74 \times 10^{17} \text{ J}^{-1}$ ($15.6 \times 10^{-2} \text{ eV}^{-1}$).

ϵ = Coeficiente de extinción molar de los iones Fe⁺³, a $\lambda = 305$ nm y T=25°C, $\epsilon_{\text{Fe}^{+3}} = 219.5 \text{ m}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$.

d = El camino óptico de la luz incidente dentro del espectrofotómetro, $d = 0.01$ m.

k = Factor de conversión de unidades de volumen; $k = 1$.

b = Factor de conversión de unidades de energía; $b = 1$.

El valor de $\epsilon_{Fe+3} = 219.5 \text{ m}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$, debe ser corregido aplicando un coeficiente térmico durante espectrofotometría, de +0.7%, por cada grado Celsius de elevación de temperatura sobre 25°C.

$$D = \left(\frac{\Delta A \cdot N_A}{\rho \cdot G \cdot \epsilon \cdot d} \right) \left(\frac{b}{k} \right) \left(\frac{1}{1 + 0.007(t-25)} \right) \quad (3-2)$$

Donde t (°C) es la temperatura al momento de la lectura de la Absorbancia. Reemplazando valores en la ecuación (3-2), se tiene:

$$D = \frac{6.022 \times 10^{23} \times 1}{1.024 \times 10^3 \times 9.74 \times 10^{17} \times 219.5 \times 0.01 \times 1} \times \frac{\Delta A}{1 + 0.007(t-25)} ; \quad D = \frac{2.75 \times 10^2 \cdot \Delta A}{1 + 0.007(t-25)} \text{ Gy} \quad (3-3)$$

Fuente: Technical Reports Series N° 178, AIEA, Viena, 1977.

Dando los valores, de la TABLA 12., en la ecuación (3-3) obtenemos los resultados siguientes (TABLA 13.) :

TABLA 13. RESULTADO DE EVALUACION DOSIMETRICA POR POSICION.

Numero de posición	Tiempo de Irradiación (minutos)	Dosis (Gy)	Dosis Promedio (Gy)
1	12.23	78.64	82.17
2		80.07	
3		84.65	
4		84.77	
5		82.73	
1	22.0	122.92	135.47
2		134.54	
3		137.22	
4		139.89	
5		142.80	
1	30.0	195.21	202.06
2		225.26	
3		191.66	
4		208.45	
5		189.74	
1	40.0	268.12	254.41
2		234.58	
3		256.57	
4		249.52	
5		263.26	

c) Interpretación de Resultados

Los resultados presentados en la TABLA 13., deben

ser expresados en forma de la curva que más se ajusta a estos datos de Dosis versus Tiempo de irradiación, la linealidad que representan estos, se ajustan a una recta, cuya ecuación viene dada por :

$$D \text{ (Gy)} = 6.364 t \text{ (min.)} + 2.683 \quad (3-4)$$

Con esta ecuación (3-4), podemos hallar la Dosis de Irradiación suministrada, al producto en cuestión, en el período de tiempo al que ha estado expuesto el material.

Luego se tiene que, el material a irradiarse a una dosis pre-establecida, tenemos que recurrir a la Tabla de Tasa de Dosis dada en Gy/minuto en relación con la fecha, lo cual ha sido calculada usando la ecuación (2-4), de la Ley de Decaimiento para materiales radioactivos.

TABLA 14. TASA DE DOSIS EN (Gy/minuto)

Fecha	Tasa	Fecha	Tasa
31-10-87	7.641	31-03-88	7.234
15-11-87	7.600	15-04-88	7.195
30-11-87	7.559	30-04-88	7.156
15-12-87	7.518	15-05-88	7.117
31-12-87	7.475	30-05-88	7.076
15-01-88	7.434	15-06-88	7.038
31-01-88	7.392	30-06-88	7.000
15-02-88	7.352	15-07-88	6.963
28-02-88	7.317	31-07-88	6.923
15-03-88	7.275	15-08-88	6.885

El tiempo de irradiación se toma inicialmente en base a la TABLA 14., la cual esta calculada en cámara con contenido de aire sólomente, este valor se modifica en grado relativo de acuerdo al material que se trata, pero como primera aproximación es bastante aceptable. Con esta premisa se toma el **tiempo necesario para lograr la dosis requerida**; la que es corregida con la Dosimetría de Fricke.

3.6 Pruebas realizadas

Se han efectuado 4 tipos de análisis: Microbiológicas, Biológicas, Físico-Químicas y Mecánicas.

3.6.1 Pruebas Microbiológicas

a) Objetivo: Determinar la existencia o no existencia de bacterias anaerobias, aerobias y levaduras en la muestra irradiada (estéril) y también conteo de bacterias iniciales en la muestra control (sin irradiar).

b) Método: Según Norma I.T.I.N.T.E.C. 399.017 y Farmacopea Americana Ed. XX, ver ANEXO 1. y 2.

c) Lugar de Ensayo: Laboratorio Microbiológico del IPEN.

d) Materiales: Para el ensayo microbiológico es necesario contar con material estéril, entre los cuales se tiene:

50 placas

25 pipetas

10 espátulas Dibrasky

4 pinzas Petry

4 tijeras

4 tubos de ensayo

4 erlenmeyer de 250 ml.

Vestimenta (mandilón, gorra, botas, mascarilla y guantes)

Además se debe contar con un mechero Bunsen en toda la prueba, alcohol y algodón.

e) Medios de Cultivo: Se usó cuatro medios de cultivo

Saboroud Agar

Saboroud Caldo

Tioglicolato

Agar Nutricio

f) Solución Extractiva: Solución peptonada autoclavada.

g) Numero de muestras ensayadas:

- Muestras Irradiadas (12) unidades

- Muestras No-irradiadas (12) unidades

h) Preparación de cultivos:

- Saboroud Agar.- Se disuelve 9.4 gr. del medio en 200 ml. de agua destilada, se calienta usando una hornilla y se agita con un magneto hasta que haya una completa disolución, luego se autoclava en un balón taponeado.

- Saboroud Caldo.- En 200 ml. de agua destilada caliente se disuelve 6 gr. del medio hasta completa disolución. Se autoclava.

- Tioglicolato.- En 1 lt. de Agua purificada se

disuelve 29.5 gr. del medio agitándolo en calor. Autoclavado por 15 minutos.

Agar Nutricio.- Se disuelve 20 gr. del medio en 1 lt. de agua destilada, se agita y se hierve en baño maría hasta completa disolución. Se autoclava.

i) Preparación de la solución extractiva:

Solución Peptonada.- En 500 ml. de agua destilada se disuelve 0.5 gr. de Peptona con 4.25 gr. de Cloruro de sodio, agitando vigorosamente hasta completa disolución. Se autoclava.

j) Procedimiento: Se inicia con la preparación del ambiente para efectuar el ensayo, para ello se enciende con 24 horas de anticipación una lámpara ultravioleta para asegurar la asepsia de la cámara. Para ingresar al ambiente, previamente en la antecámara hay que cambiarse con vestimenta estéril, llevando consigo todos los materiales requeridos para el ensayo. Para trabajar se limpia cuidadosamente el área con alcohol y se mantiene un mechero encendido permanentemente durante toda la prueba.

Las muestras son abiertas con mucho cuidado usando pinzas y tijeras estériles. Se efectúa un corte a la bolsa de transferencia de aproximadamente 4 cm. , por donde seguidamente se vierte 90 ml. de solución peptonada, haciéndose recorrer la solución por todo el interior de la bolsa, seguidamente se recoge la solución de lavado en un erlenmeyer. A partir de esta solución de lavado se preparan otras soluciones, diluidas a 10^{-1} , 10^{-2} y 10^{-3} ; de la siguiente manera, se preparan

3 tubos de ensayo con 9 ml. de solución peptonada pura, al primer tubo se añade 1 ml. de la solución de lavado convirtiéndose en la solución diluida como 10^{-1} , al se gundo tubo se añade 1 ml. de la solución diluida 10^{-1} y se rotula como solución diluida 10^{-2} , se repite la operación en forma similar con el tercer tubo de ensayo y obtenemos la solución 10^{-3} . Estos pasos se repiten con cada bolsa de transferencia.

Para ensayar con los medios de cultivo en forma de agar se procede de la siguiente forma, ambos medios se disuelven con calor y se esparce en cada placa petry 12 ml., con cuidado se tapa y se espera que se solidifique. Luego se vierte 0.5 ml. de la disolución antes pre parada y con ayuda de una espátula Dibrasky se distribuye el líquido uniformemente sobre el agar, finalmente se rotula con la especificación del grado de disolución.

Para ensayar con los medios de cultivo fluido, el procedimiento es similar al anterior con la diferencia de que, como los medios son líquidos en lugar de usar placas petry se usa tubos de ensayo con 15 ml. de medio de cultivo.

3.6.2 Pruebas Biológicas

Se efectuaron dos pruebas de tipo biológico, para lo cual se utilizó animales de laboratorio (conejos y ratones), a continuación se describe cada una de estas pruebas.

A) Prueba de Pirógenos

a) Objetivo: Determinar cualquier variación en la temperatura, en los animales de prueba por administración intravenosa de una solución extracto de Bolsa de Transferencia esterilizada mediante radiación gamma.

La prueba de pirógenos es diseñada para limitar un aceptable nivel de enfermedad de reacciones febriles en el paciente por la administración, por inyección, del producto en cuestión.

b) Método: Según la Farmacopea Americana 1980, ver ANEXO 2.

c) Lugar de ensayo: Laboratorio de Farmacología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

d) Materiales

Sujetadores de conejo

Balanza de resorte

Jeringas esteriles

Agujas inyectables esteriles

Algodón y alcohol

Vaselina

e) Equipos:

Termómetro Electrónico, marca ELEKTROLABORATORIET KOPENHAGEN.

f) Animales de prueba: Son conejos albinos saludables procedentes del bioterio de la Facultad de Medicina Veterinaria de la U.N.M.S.M., con un peso promedio de 1.5 a 2 Kg. cada uno y con venas notorias en las

orejas.

g) Solución extractiva: Solución de Cloruro de Sodio al 95%, autoclavada.

h) Número de muestras Irradiadas (12) unidades
Número de muestras No-irradiadas (0) unidades

i) Preparación de la solución extractiva: Se prepara una solución de Cloruro de Sodio al 95% utilizando agua destilada recientemente preparada, en condiciones asépticas, seguidamente se tapona en un balón y se lleva a autoclavado a 15 psi.

j) Preparación de la muestra: La muestra se irradia en bolsas de polietileno totalmente selladas, luego en un ambiente aséptico tal como el de las pruebas biológicas se abre el empaque con tijeras estériles y con ayuda de una jeringa estéril se procede a introducir la solución extractiva de Cloruro de Sodio al 95% autoclavada (100 ml. por bolsa de transferencia), luego se coloca en vasos de 500 ml. y se lleva a la estufa para extracción, las condiciones son de acuerdo a la Farmacopea Americana, 70°C por 24 horas, al cabo de las cuales el extracto es transferido en sendos recipientes estériles listos para ser utilizados en el ensayo.

k) Procedimiento: Primero se tiene que preparar a los animales de prueba, esto es acondicionándolos en el lugar de ensayo desde el día anterior a la prueba, para que se mantengan tranquilos, deben de permanecer en ayunas con 12 horas de anticipación. El día del ensayo se sacan los conejos de la conejera y se procede a pesarlos provistos de un sujetador. El pesado se realiza con el fin de establecer la dosis de administra -

ción del extracto por conejo, de manera que por cada kilo de peso se administar 10 ml. de extracto.

El laboratorio de ensayo está provisto de un equipo para control de temperatura rectal, al cual se incorporan los animales inicialmente para establecer la temperatura "control" con media hora de anticipación por lo menos, a partir de la cual se estableciera las variaciones por dosis administrada. Los animales permanecen en el equipo de control de temperatura durante todo el ensayo, haciéndose registros de temperatura al cabo de 1, 2 y 3 horas. Paralelamente se efectuó ensayo en un extracto de muestra en blanco, es decir sin contacto con Bolsa de Transferencia.

B) Prueba de Toxicidad

a) Objetivo: Determinar el comportamiento de los animales de prueba, por efecto de administración intraperitoneal de solución extractiva de Bolsas de Transferencia esterilizadas por radiación gamma.

b) Método: Según ITINTEC 399.017 y Farmacopea Americana 1980, ver ANEXO 1. y 2.

c) Lugar de ensayo: Laboratorio de Farmacología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

d) Materiales:

Cajas ratoneras

Balanza

Jeringas de 2 cc. y agujas descartables

e) Animales de Prueba: Se utilizan ratones albinos saludables, no usados en pruebas anteriores, de un peso de entre 17 a 23 gr.. Para cada grupo de prueba se toman ratones del mismo origen, alimentados con suficiente cantidad de agua y alimentos comunmente usados para animales de laboratorio y de composición conocida.

f) Solución extractiva: Cloruro de Sodio al 95%, autoclavada.

g) Número de muestras irradiadas (3) unidades

h) Preparación de la solución extractiva: Similar al ensayo de Pirógenos.

i) Preparación de la muestra: Similar al ensayo de Pirógenos.

j) Procedimiento: Se escogen los ratones más saludables y que, cuyo peso esté comprendido en los requerimientos de ensayo. Se establece grupos de 5 ratones, los 3 primeros servirán para el ensayo con solución extractiva de la Bolsa irradiada, una cuarta como prueba en blanco y finalmente la última para control (ratón sin inyectar). En cada grupo se identifican cada ratón con señas particulares, de modo que se tabule una tabla con sus pesos respectivos, para posteriormente realizar el cálculo de dosis administrada.

Seguidamente se prepara a cada uno para ser inyectados por via intraperitoneal (I.P.). Luego de la administración se retorna cada ratón a su respectiva ratonera identificadas con numeración del 1 al 5, con suficiente cantidad de agua y alimento.

Se realizan observaciones inmediatamente después de la aplicación de la dosis así como también luego de 24, 48 y 72 horas después de la inyección.

3.6.3 Pruebas Físico-Químicas

Se realizaron diversas pruebas a fin de cuantificar y observar cambios en las características del material como consecuencia de haber sido tratado con radiación gamma a dosis de esterilidad, las pruebas son tales como siguen:

A) Determinación de los Residuos No-volátiles

a) Objetivo: Determinar mediante este método, posibles residuos tanto de origen orgánico como inorgánico, compararlo con datos permisibles, dados por el Organismo correspondiente y cuantificar las bondades del método de radioesterilización.

b) Método: Según Norma ITINTEC 399.017 y Farmacopea Americana Ed. XX, ver anexo 1. y 2.

c) Lugar de ensayo: Laboratorio Químico de la División de Desarrollo Tecnológico del IPEN.

d) Materiales:

Tijeras

Probetas graduadas con tapón esmerilado

Recipiente de extracción

Pinzas

Crisol de sílice

e) Equipos:

- Estufa

Equipo de bañomaria

Balanza analítica

f) Solución extractiva: NaCl 95% (sin esterilizar)

g) Procedimiento: Primeramente se prepara el material a ser utilizado, se limpia todo el instrumental de vidrio con solución sulfocrómica y, si fuese necesario, con ácido nítrico caliente, enjuagando prolongadamente con agua destilada.

El instrumental utilizado para subdividir los especímenes de plástico, se lava escrupulosamente mediante sucesivos y alternados con disolventes adecuados (acetona, alcohol, cloruro de metileno, etc.).

Se lava cualquier otro aparato escobillándolo con una solución de detergente y enjuagando prolongadamente con agua destilada.

Cuando el grosor de la muestra es de 0.5 mm. o menos se toma, por cada 20 ml. de solución extractiva, una masa equivalente a 120 cm², cuando el espesor sea mayor que 0.5 mm. se tomará una masa equivalente a 60 cm², esto variara en muestras que tengan otras configuraciones.

Se corta la muestra en tiras de aproximadamente 0.3 cm. de ancho y 5 cm. de longitud.

Se transfieren las tiritas a una probeta graduada

graduada provista de tapón esmerilado, de vidrio, adicionándole aproximadamente 150 ml. de solución extractiva.

Se tapa y se agita durante 30 seg. más o menos, se decanta el agua y se repite el lavado una vez más.

Se transfieren las tiritas lavadas a un recipiente de extracción y se adiciona suficiente cantidad de agua para inyectables (solución extractiva).

Se extrae por calentamiento en estufa a 70°C durante 24 hr. debiendo tener presente el tiempo que demore la solución en alcanzar la temperatura de extracción.

Se enfría (nunca a menos de 22°C), se decanta el extracto y se transfiere a un recipiente adecuado el cual se tapa.

Paralelamente se prepara una prueba en blanco usando solamente solución extractiva.

Se tara un crisol de sílice fundido (o similar) perfectamente limpio y secado hasta masa constante.

Se transfiere al crisol, por medio de adiciones sucesivas 50 ml. del extracto obtenido anteriormente y se evapora en baño de vapor. Se coloca el crisol en una estufa y se deseca a 105°C hasta masa constante.

Se efectua el ensayo en blanco.

Luego se toman ambos ensayos, para proceder a la pesada respectiva en una balanza analítica, cuidando no tocar ninguno de los crisoles con los dedos, usar siempre pinzas. La diferencia de masa nos dará la cantidad de residuo no-vólatil.

B) Determinación del residuo de Calcinación

a) Objetivo: Ensayar los residuos por ignición, para determinar las cenizas remanentes, como evidencia de las sustancias orgánicas presentes, en el extracto de la muestra.

b) Método: Según Norma ITINTEC 399.017 y Farmacopea Americana Ed. XX, ver anexo 1. y 2.

c) Lugar de ensayo: Laboratorio Químico de la División de Desarrollo Tecnológico del IPEN.

d) Materiales:

Pinzas grandes

Pipeta de 1 ml.

Crisol de sílice

e) Reactivos: Acido Sulfúrico Concentrado.

f) Equipos:

Mufla con regulador de temperatura

Desecador

Balanza Analítica

g) Solución Extractiva: NaCl 95% (sin esterilizar)

h) Procedimiento: A los crisoles con los residuos

obtenidos en el ensayo de No-Volátiles, tanto a la muestra como el blanco, se adiciona 0.5 ml. de Acido sulfúrico concentrado.

Se incinera suavemente al principio, hasta que todas las sustancias orgánicas se hayan convertido en cenizas. Si fuese necesario, se puede utilizar cantidades adicionales de ácido.

Cuando toda la sustancia orgánica ha desaparecido, se continua calcinando hasta masa constante, se enfrían los crisoles en un desecador y se pesan. La diferencia de masa del residuo de la muestra y el blanco nos dará la cantidad de Residuo de Calcinación.

C) Determinación de Metales Pesados

a) Objetivo: Determinar la presencia de plomo, básicamente, el cual es perjudicial para la salud humana, se analiza mediante el método colorimétrico y por absorción atómica.

- Método Colorimétrico

a) Objetivo: Determinar por comparación el grado de concentración de Plomo en el extracto de la muestra, utilizando una solución Patrón de Plomo.

b) Método: Según Norma ITINTEC y Farmacopea Americana Ed, XX, ver anexo 1. y 2.

c) Lugar de ensayo: Laboratorio Químico de la División de desarrollo Tecnológico del IPEN.

d) Materiales:

Tubos Nessler

Pipetas de 20, 10 y 5 ml.

Fiolas de 100 y 1000 ml.

Probeta graduada de 50 ml.

Espátulas

Gradilla para tubos

e) Reactivos:

Nitrato de Plomo sólido

Acido Nítrico

Acido Sulfhídrico

Acido Acético diluido.

f) Equipos: Gasificador de Acido Sulfhídrico.

g) Procedimiento: Primeramente se prepara una solución madre de Nitrato de Plomo, como sigue: se disuelve 159.8 mg de nitrato de plomo en 100 ml. de ácido nítrico luego se diluye a 1 lt.. Se conserva en frasco de vidrio.

A partir de la solución anterior se prepara la solución Patrón de Plomo, se diluye 10 ml. de la solución madre de nitrato de plomo, exactamente medidos con agua destilada hasta un volumen de 100 ml. Esta solución se debe preparar en el momento de efectuar el ensayo. Cada ml. contiene el equivalente de 0.01 mg de plomo.

Solución de ácido acético diluido: Se mide 158 ml. de ácido acético glacial (98%); se diluye con agua destilada hasta completar 1 lt.

Solución de ácido sulfhídrico: Es una solución saturada de ácido sulfhídrico en agua destilada, el ácido sulfhídrico debe estar recientemente preparado. La solución blanco es agua destilada.

Se transfiere 20 ml. del blanco y 20 ml. del extracto obtenido en igual forma que en la prueba de residuos no-volátiles, a sendos tubos Nessler (tubos de comparación). Igualmente se transfieren a otros 3 tubos Nessler 2 ml. (1 ppm.), 6 ml. (3 ppm.) y 10 ml. (5 ppm.) de la solución patrón de plomo. Se adiciona a cada tubo 2 ml. de ácido acético diluido y agua para inyección (NaCl 95%) en cantidad suficiente para completar 25 ml.

Se adiciona a cada tubo 10 ml. de la solución reactiva de ácido sulfhídrico recientemente preparado, se mezcla y se deja reposar por un espacio de 5 min.

Se observan los tubos de arriba a abajo sobre una superficie blanca. Se determina el contenido de metales pesados en el blanco y en la muestra por comparación del grado de oscurecimiento de cada solución en relación a las soluciones patrones.

La diferencia entre el blanco y la muestra da el contenido de metales pesados.

- Método por Absorción Atómica

a) Objetivo: Determinar cuantitativamente la pre

sencia de algunos metales tales como Zn, Pb, Ca, Ba; que en concentraciones altas representan un peligro para la salud.

b) Método: Según Norma ITINTEC 399.017, modificada para Equipo de Absorción Atómica, ver ANEXO 1.

c) Lugar de ensayo: Laboratorio de Análisis del Instituto Geológico Minero Metalurgico (INGEMMET).

d) Materiales:

Vasos de Precipitado 50 y 100 ml.

Erlenmeyers de 150 y 100 ml.

Fiolas de 100 ml. y 1 lt.

Bureta

Pipetas de 2, 5, 10, y 20 ml.

Probetas de 50 ml.

Crisoles

Picetas

e) Reactivos:

- CaCO_3

HCl 1 M.

- Pb (metal puro)

HNO_3 2M.

Zn (metal puro)

HCl 5M.

f) Equipos y accesorios: El instrumento principal es el Espectrofotómetro de absorción atómica con su extractor que debe estar ubicado en una sala especial y montado sobre una mesa sólida y rígida. Los balones de gases y compresora deben estar en casetas exteriores a la sala. Los accesorios analíticos, cátodos huecos y soluciones estándares deben estar en estantes o gavetas

cercanas al instrumento.

g) Solución extractiva: Agua destilada

h) Preparación de la muestra: Igual que en el ensayo de residuos no-vólatiles, con la diferencia que se usa agua destilada en lugar de NaCl 95%.

h) Procedimiento: Antes de proceder al análisis de la muestra se establecen los Patrones a base de los cuales se estima la concentración de los metales.

Para elaborar los Patrones se usan las Soluciones Estandares que en forma general son elaborados a partir de compuestos estables con leyes certificadas. Estos pueden ser óxidos, metales de alta pureza o sales que se solubilizan con solvente apropiados para construir soluciones patrones de 1000 p.p.m. las cuales se guardan en frascos de polietileno u otros recipientes especiales por un lapso de seis meses o más excepto la plata que debe renovarse cada tres meses. A partir de esta solución se preparan concentraciones variadas, con cada una de estas concentraciones conocidas se tabulan valores de concentraciones vs. absorbancia y se traza una curva de calibración. Luego se somete a medición de la absorbancia a la muestra motivo de investigación, sometiéndola a la longitud de onda respectiva.

La concentración del metal en la muestra se halla luego de hallar la absorbancia (a la longitud de onda correspondiente) y leer en la Curva de Calibración su respectiva concentración en p.p.m.

D) Prueba de Solubilidad

a) Objetivo: Determinar en forma objetiva la solubilidad del material de PVC frente a las dosis de irradiación de prueba.

b) Método: Según Norma A.S.T.M. D2124, ver ANEXO 3.

c) Lugar de ensayo: Laboratorio Químico de la División de Desarrollo Tecnológico del IPEN.

d) Materiales:

Vasos de precipitados de 100 ml.

Baguetas

Tijeras y pinzas

e) Reactivos: Ninguno

f) Solvente: Tetrahidrofurano

g) Equipo: Cámara de extracción

h) Procedimiento: Se toman muestras de PVC, no irradiadas e irradiadas a diferentes dosis (25, 50 y 100 KGy.) de una misma configuración y peso.

Se cortan en tiras de 0.3 x 5 cm., las cuales se transfieren a sendos vasos de precipitados, a los que se añade 20 ml. de solvente Tetrahidrofurano a 16°C bajo campana de extracción, se tapa con luna de reloj por espacio de 3 a 5 min. al cabo de los cuales se observa el grado de solubilidad que ha experimentado, finalmente con ayuda de la bagueta se trata de disolver la mayor cantidad de material que se puede obtener. Se anotan los resultados.

E) Prueba de Espectroscopía Infrarroja

a) Objetivo: Determinar las características espectroscópicas de materiales de PVC irradiados y no irradiados.

b) Método: Según Norma A.S.T.M. D 2124, ver ANEXO 3.

c) Lugar de ensayo: Laboratorio de Química Orgánica, Universidad Nacional de Ingeniería.

d) Materiales:

Vasos de precipitado de 100 ml.

Pipetas de 2 y 5 ml.

Baguetas

Piceta

Gotero

e) Solvente: Tetrahidrofurano (THF).

f) Equipo: Espectrofotómetro Infrarrojo, marca : MAN, modelo SPECORD 75 IR.

g) Procedimiento: El ensayo se basa en la Norma anteriormente referida, a la que se ha modificado en el sentido de que, se han tomado espectros del material disuelto en tetrahidrofurano, es decir incluidos resina de PVC, estabilizante, plastificante y cargas; la referida Norma indica el análisis espectrofotométrico de cada componente previa separación de cada uno mediante extracciones sucesivas. Se pone de manifiesto que el objeto de esta experiencia es determinar la diferencia entre un material irradiado y no-irradiado.

Se toman muestras de igual peso y configuración

se disuelve en solvente Tetrahidrofurano como en el experimento anterior, se separa la solución en un frasco reservado para el ensayo. También se tiene en un frasco el solvente puro para que sea utilizado como blanco. Se toma con un gotero, soluciones tanto de la Muestra como el Blanco y se colocan en las respectivas celdas de equipo; ejecutándose las respectivas calibraciones internas. La región espectral que se trabaja es de 500 cm^{-1} hasta 4000 cm^{-1} . Obteniéndose un espectro gráfico de la Muestra.

F) Prueba de Permeabilidad de Vapor de Agua

a) Objetivo: Determinar el grado de Permeabilidad de vapor de agua de las muestras irradiadas y no irradiadas, sometidas a condiciones rigurosas, observando sus variaciones con el tiempo.

b) Método: Adaptado de la Norma ITINTEC 399.017, ver ANEXO 1.

c) Lugar de ensayo: Laboratorio de Química de la División de Desarrollo Tecnológico IPEN.

d) Materiales:

Pinzas

Tela suave

Termómetro

Espátulas

e) Reactivo: CaCl_2 deshidratado

f) Equipos:

Estufa

Refrigerador

Desecador con Pentóxido de fósforo

Balanza analítica

g) Procedimiento: Se separan 10 muestras que hayan pasado el ensayo de radioesterilización y 10 muestras que no hayan sido irradiados. Se numera cada uno.

Se distribuyen los recipientes indicados de la siguiente manera: 5 recipientes del material en estudio que hayan pasado el ensayo de radioesterilización y 5 que no hayan sido irradiados se les coloca 1 ± 0.1 gr. de cloruro de calcio anhidro granulado, y se cierran. Otros 5 recipientes del material en estudio que hayan pasado el ensayo de radioesterilización y 5 que no hayan sido irradiados, se cierran. Como ya se menciono todos se numeran(se marcan).

Se limpian y se secan, mediante una tela suave, todos los recipientes preparados, se colocan durante 4 hr. en un desecador, que contenga pentóxido de fósforo y se pesan, anotandose el peso de cada uno (la balanza debiera tener una sensibilidad de 0.1 mg).

Se mezclan los recipientes y se colocan al azar (no por grupos) en una estufa o gabinete que provea y conserve las condiciones de temperatura y humedad requerida. La experiencia indica que ésta deberá ser alternativamente de 38°C por 16 horas y 4°C durante 8 horas, con humedad relativa de 90% a 100%.

Se examinan los recipientes quincenalmente, de

preferencia en la etapa de alta temperatura.

Se secan los recipientes con una tela limpia, para eliminar el exceso de humedad, se colocan en el desecador durante 4 horas y se pesan con una aproximación de 0.1 mg. Se anotan los pesos promedios de cada grupo, tanto de los recipientes con cloruro de calcio anhidro, como de aquellos que se cerraron vacíos.

Se calcula el aumento de peso, por diferencia entre el promedio de los recipientes con cloruro de calcio anhidro y vacíos, tanto para los recipientes que han pasado el ensayo de radioesterilización y de los no-irradiados.

Este aumento de peso representa la masa de agua que ha sido absorbida en cada paso; se comparan los 2 resultados. Se considera que con controles quincenales la prolongación de este ensayo durante 3 meses, es suficiente.

G) Prueba de pH o Capacidad Buffer

a) Objetivo: Determinar la capacidad Buffer del extracto obtenido del material plástico en estudio y examinar el efecto de la irradiación sobre este ensayo.

b) Método: Farmacopea Americana Ed. XX para containers, ver ANEXO 2.

c) Lugar de Ensayo: Laboratorio de Radioisótopos del IPEN.

d) Materiales:

Erlenmeyers de 250 ml.

Bureta de 25 ml.

Piceta

Papel secante

e) Reactivos:

Acido Clorhídrico 0.01 N.

Hidróxido de Sodio 0.01 N.

f) Equipo: Peachimetro con electrodo de Calomel

g) Procedimiento: Se procede a partir del extracto obtenido en la Absorción Atómica, donde el medio extractivo es agua destilada.

Se pipetea 20 ml. del extracto y se vierte en un recipiente adecuado. Antes de efectuar cualquier medición, calibrar el equipo con solución estandar Buffer.

Se cargan dos buretas con solución de HCl 0.01 N y NaOH 0.01 N, respectivamente en un soporte de doble bureta.

Se titula el extracto potenciométricamente a un pH de 7 usando la solución titulante más adecuada, así si la muestra está en medio ácido será necesario usar titulante NaOH 0.01 N., pero si se hallará en medio base el titulante es HCl 0.01 N. Tratar la solución en Blanco de igual forma (agua destilada). Si se usa el mismo titulante en ambos casos, para la Muestra y el Blanco, entonces la diferencia entre los dos volúmenes, no debe ser mayor de 10 ml. Y si fue necesario usar á-

cido en un caso y base para el otro, entonces, el total de los dos volúmenes requeridos no debe ser mayor de 10 ml.

H) Prueba de Corrosión

a) Objetivo: Verificar la presencia de sustancias corrosivas, como consecuencia de la radiación.

b) Método: Deducción experimental, referencia (30).

c) Lugar de ensayo: Laboratorio de Química de la División de Desarrollo Tecnológico del IPEN.

d) Materiales:

Frascos tipo Viales

Precintador

Alfileres

e) Equipo: Equipo de radiación gammacel 220.

f) Procedimiento: Se toman trozos de muestra sin irradiar y se ensayan variadas formas de contacto del alfiler con la muestra. Uno de los cuales es en forma de "sandwich", donde se ha sellado un alfiler en medio de 2 films de PVC, en otro caso se ha puesto en contacto tan solo parcialmente dejando libre la mitad del alfiler, un tercer caso consta de atravesar el alfiler por la muestra. Como en las pruebas anteriores se tiene una muestra para prueba en blanco, en este caso es un alfiler dentro de un vial.

Todas las muestras preparadas en la forma descrita son introducidos dentro de Viales de Vidrio, los que posteriormente son precintados. Todos estos fras

cos son irradiados a 25 KGy. Luego de lo cual se observan los cambios ocurridos.

I) Prueba de Determinación de HCl

a) Objetivo: Determinar la concentración de HCl desprendido, en el proceso de irradiación, como consecuencia del mismo.

b) Método: Deducción experimental, referencia(30).

c) Lugar de ensayo: Laboratorio de Química de la División de Desarrollo Tecnológico del IPEN.

d) Materiales:

Bureta de 25 ml.

Fiolas de 50 ml. y 1 lt.

Vasos de precipitado de 200 ml.

Baguetas

Erlenmeyers de 100 ml.

Soporte de Bureta

e) Reactivos:

Solución diluida de NaOH

Titulante AgNO_3 0.00978 N.

NaCl cristales

K_2CrO_4 al 5%

f) Procedimiento: El ensayo que se efectua requiere de una solución que permita solubilizar el HCl desprendido como consecuencia inmediata de la irradiación, para ello se cuenta con una solución diluida de NaOH.

Se toma una bolsa de material PVC en estudio, a la que se vierte 250 ml. de solución diluida de NaOH, se

cierra herméticamente y se somete a radiación gamma Co-60, hasta que se adquiriera una dosis de 10 KGy, repitiéndose el procedimiento a dosis de: 25, 50 y 100 KGy.

Inmediatamente después de irradiación se toman alícuotas de las diferentes dosis ensayadas, y se valoran con una solución estandar de AgNO_3 0.00978 N., usando como indicador para determinar el punto final de la titulación K_2CrO_4 al 5%. Se anotan los volúmenes gastados.

J) Prueba de Coloración

a) Objetivo: Determinar visualmente y espectrofotométricamente, el cambio de coloración que sufre el material de PVC como consecuencia de la aplicación de diferentes dosis de irradiación. (*)

b) Método: Deducción experimental, referencia(30).

c) Lugar de ensayo: Laboratorio de Química de la División de Materias Primas IPEN.

d) Materiales:

Pinzas

Empaques de polietileno

Picetas

Papel secante

e) Equipo: Espectrofotómetro Perkin Elmer Mod. Lambda, serie PE-552.

f) Procedimiento: Se toman muestras de PVC que

(*) Muestra usada: película PVC traslúcida, 0.05 mm.

sean traslúcidas, las cuales se cortan cuidadosamente, se limpian con una franela y se envasan en empaques de polietileno, los que se sellan antes de ser irradiados. Una muestra se mantiene sin irradiar, como control.

Los especímenes así preparados se irradian por grupos a dosis de 25, 50, 100, 150 y 200 KGy.

Luego con ayuda de un espectrofotómetro se efectúa la medida de las absorbancias a una longitud de onda de 4000 Å. Estos datos se tratan estadísticamente, calculándose posteriormente los porcentajes de Transmisión a cada dosis establecida.

Los resultados permiten apreciar la variación en la coloración del material, lo cual se puede apreciar a simple vista en los materiales irradiados

3.6.4 Pruebas Mecánicas

Se realizaron ensayos que nos permitieron tener una clara idea de la influencia de la irradiación sobre el material de PVC, tales como: Dureza, Tensión, Elongación y Módulo de elasticidad.

A) Prueba de Dureza

a) Objetivo: Determinar el cambio producido en la dureza del material de estudio, como consecuencia de la irradiación. Efectuándose su estimación con el

tipo de dureza "Shore A" que es uno de los más adecuados para el trabajo sobre plásticos y cauchos, suaves.

b) Método: Según Norma ASTM D-2240, ver ANEXO 4.

c) Lugar de ensayo: Laboratorio de Control de Calidad de la Compañía Industrial Brawns S.A.

d) Materiales:

Tijera

Cinta adhesiva

Guillotina

e) Equipo: Shore Durometers, The Shore Instrument & Mfg. Co.

f) Procedimiento: De acuerdo con la Norma Americana, se necesita primeramente, obtener una probeta de Laboratorio conformada por láminas de PVC, las cuales forman un espesor mínimo de 6 mm. los que tienen que estar perfectamente adheridos unos a otros.

Seguidamente se procede a calibrar el Durometro con una muestra patrón-estandar de dureza conocida, perteneciente al equipo.

Para materiales de vinilo se toma la medición de la siguiente manera, se coloca la muestra de ensayo centrandola sobre la superficie de trabajo. Se presiona con el indentor de manera que exista un contacto firme entre este y la muestra luego del cual se suelta, tomando la lectura luego de haber transcurrido 15 seg. después de haber soltado el indentor. Se toman 5 lecturas en cada caso, las que se reportan luego para su tratamiento estadístico de datos.

B) Prueba de Tensión

a) **Objetivo:** Determinar las características de las propiedades mecánicas, tales como tensión, elongación y coeficiente de elasticidad. En los materiales de PVC antes y después de la irradiación.

b) **Método:** Norma Técnica para Plásticos ITINTEC 311.272, ver ANEXO 5.

c) **Lugar de ensayo:** Laboratorio de Control de Calidad de INDECO PERUANA S.A.

d) **Equipo:**

Guillotina para corte de Probetas CEI20/11T.C

Equipo para Prueba de Tensión "Frank Universal Testing Machine" Mod. 81105.

Micrómetro con precisión de 0.0025 mm.

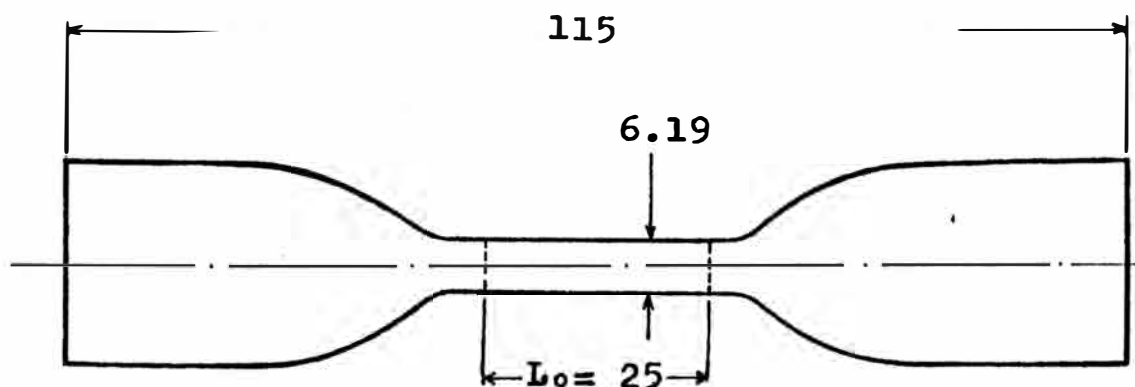
Calibrador con precisión de 0.25mm.

e) **Procedimiento:** Se preparan primeramente los especímenes para luego realizar la prueba de tensión de la siguiente manera, contamos para ello con una prensa tipo guillotina para cortarlos con el largo y ancho apropiado (forma según Norma), produciendo bordes limpios, rectos, paralelos y sin imperfecciones visibles.

Los especímenes constan, de tiras de ancho y espesor uniforme y de longitud 50 mm. mayor que la separación entre mordazas, en nuestro caso tiene una longitud de 115 mm. El ancho debe estar comprendido entre 5 y 25 mm., la muestra de prueba tiene un ancho de 6.19 mm. De modo que la relación ancho-espesor es 15, mayor que el mínimo requerido de 8.

Los especímenes se seleccionan de manera que no tengan muescas ni rajaduras, por cuanto son causa de fallas prematuras.

La prensa tipo guillotina está provista de una matriz de corte según, Norma DIN o ASTM 412 C, la que se selecciona de acuerdo a las características del material que se va ensayar.



Espesor = 0.4

Area_{t.} = 2.4 mm²

Unidades: mm.

FIG.23. Probeta de ensayo para la prueba de tensión.

Seguidamente se procede al ensayo con el Equipo de Tensión, en la cual se coloca el espécimen sujeto de las mordazas firmemente y se seleccionan los parámetros del ensayo tales como: Velocidad de separación (500 mm/seg.), registro de la curva irregular de carga deformación, separación inicial, área transversal y el comando para la elaboración de información estadística de los resultados.

Cabe mencionar que es el único equipo en el Perú, para la realización de pruebas en plástico, adquirida por INDECO en convenio con el ITINTEC, con tecnología moderna y computarizada. El ensayo termina cuando se efectúa el rompimiento de la muestra, por aplicación de una carga variable.

Como consecuencia de este ensayo se pueden obtener diversas propiedades, como son: la carga máxima de ensayo, el máximo de elongación (ambos ocurren previo a la rotura), el coeficiente de elasticidad, punto de fatiga y límite de proporcionalidad.

CAPITULO IV

RESULTADOS: EVALUACION Y DISCUSION

4.1 Evaluaciones y Discusiones realizadas

Se evalúan y discuten todos aquellos resultados, que se han experimentado en el Capítulo anterior, clasificándolos análogamente por el tipo de Prueba realizada, como son: Microbiológicas, Biológicas, Físico-Químicas y Mecánicas.

4.1.1 Microbiológicas

- Resultados

Los resultados se obtienen por conteo directo de cada uno de los cultivos ensayados, durante el tiempo y la temperatura requerida para la incubación de determinada bacteria, levadura u hongo.

a) Medio Saboroud Agar

- Tiempo de incubación : 7 días
- Temperatura : 25 a 30°C
- Medio para determinar : Levaduras
- Número de ensayos : 24

TABLA 15. RESULTADOS EN MEDIO SABOROU D AGAR

Tipo de Muestra	Resultado
Irradiado	Negativo
No-Irradiado (Control)	2 Colonias

b) Medio Saborou d Caldo

- **Tiempo de incubación : 7 días**
- **Temperatura : 25 a 30 °C**
- **Medio para determinar: Hongos y Levaduras**
- **Número de ensayos : 24**

TABLA 16. RESULTADOS EN MEDIO SABOROU D CALDO

Tipo de Muestra	Resultado
Irradiado	Negativo
Control	Negativo

c) Medio Tioglicolato

- **Tiempo de incubación : 14 días**
- **Temperatura : 25 a 30°C**
- **Medio para determinar: Bacterias tipo anaerobios**
- **Número de ensayos : 24**

TABLA 17. RESULTADOS EN MEDIO TIOGLICOLATO

Tipo de Muestra	Resultado
Irradiado	Negativo
Control	Negativo

- d) Medio Agar Nutricio
- Tiempo de incubación : 48 horas
 - Temperatura : 37°C
 - Medio para determinar: Bacterias aerobias
 - Números de ensayos : 24

TABLA 18. RESULTADOS EN MEDIO AGAR NUTRICIO

Tipo de Muestra	Resultado
Irradiado	Negativo
Control	3 Colonias

- Discusión de Resultados

De los resultados obtenidos se puede desprender que, en primer lugar se ha trabajado con materiales médicos descartables, con muy baja carga microbiana, es decir el proceso de manufactura de estos productos se da en condiciones bastante asépticas.

De otro lado se ha comprobado la efectividad del proceso de radioesterilización, para destruir hongos, levaduras y bacterias, a una dosis de 25 KGy. Aunque estas formas son destruidas a dosis de entre 1.5 a 15 KGy; pero como algunas esporas bacterianas son más resistentes que las formas vegetativas, la dosis de 25 KGy es oficialmente aceptada.

En general está técnica para inactivar y destruir microorganismos está condicionada a factores que inciden en la sensibilidad de los mismos, entre los cuales

podemos citar los siguientes: especie, dosis, nivel inicial de contaminación, ambiente de irradiación, temperatura, grado de hidratación, etc. La radiosensibilidad relativa de las diferentes especies microbianas es uno de los factores más importantes a tener en cuenta en todo proceso de radioesterilización, pues repercute muy directamente sobre la eficacia del mismo. De aquí el interés en toda planta de fabricación de material que ha de ser esterilizado posteriormente por radiación poseer unos controles microbiológicos precisos previos a la radioesterilización, sobre todo en lo que se refiere a la identificación de los posibles microorganismos contaminantes, al objeto de suministrar a estos materiales la dosis de radiación estrictamente necesaria y no dosis elevadas e innecesarias, que llevarían consigo, cuando menos una repercusión sensible en su costo.

A fin de que las naciones, tengan a bien utilizar esta tecnología en las condiciones sanitarias y benéficas, el Organismo Internacional de Energía Atómica plantea Recomendaciones denominado "Code of Practice", en la cual realza la gran importancia de los controles microbiológicos tanto en el proceso de manufactura de tales productos, como en el proceso de la propia irradiación, ver ANEXO 6.

4.1.2 Biológicas

Los resultados se expresan como cambios en su sig

tema biológico, tales como estados febriles, irritación cutánea o en su comportamiento, atribuibles a soluciones de inyección provenientes de Bolsas de Transferencia irradiadas.

a) Pirogénos

- Resultados

Ver certificado de resultados, ANEXO 8.

- . Animales de prueba : Conejos
- . Número de ensayos : 4
- . Temperatura ambiente : $20 \pm 1^{\circ}\text{C}$

TABLA 19. RESULTADO: PRUEBA DE PIROGENOS

Número de Conejo	Peso de Conejo (Kg.)	Temp. inicial (°C)	Tiempo después de inyección (hr)			Máx. Temp. (°C)	Diferencia Temp. (°C)
			1	2	3		
			Temperatura(°C)				
1	1.7	37.9	37.5	38.0	37.8	38.0	0.1
2	1.6	37.7	37.9	37.7	37.5	37.9	0.2
3	1.6	37.9	37.7	38.1	38.0	38.1	0.2
4(○)	1.6	37.7	37.6	37.5	37.7	37.7	0.0
Suma de las diferencias de temperaturas							0.5

(○) El ensayo número 4 se efectuó para Ensayo en Blanco, es decir, la solución inyectable es solución salina autoclavada en recipiente de vidrio.

- Discusión de Resultados

El ensayo efectuado revela:

Resultado : NEGATIVO

Esto es debido, a que según la Norma aplicada para ésta prueba (Farmacopea Americana), que estipula que, si la suma de las Diferencias de Temperaturas no excede de 1.4°C, el producto se halla dentro de los requerimientos para la ausencia de Pirógenos.

Se tiene especial cuidado en que un material destinado a ser usado como dispositivo de uso médico, tal como, jeringas, bolsas colectoras de sangre, bolsas de Transferencia de Plasma, etc. además de ser estéril, sea también libre de agentes Pirógenos, debido a su presencia revela que el dispositivo inicialmente ha estado con una contaminación alta de bacterias, esporas u otro tipo de germen. Lo que provoca la reacción del organismo, ante la presencia de estas bacterias (muertas), principalmente en estados fébriles.

Los fabricantes por esta razón están obligados a rotular, en los dispositivos de uso médico, conjuntamente con el termino PRODUCTO ESTERIL, el termino LIBRE DE PIROGENOS.

b) Tóxicidad

- Resultados

Ver certificado de resultados, ANEXO 8.

. Animales de prueba : Ratones

- . Número de ensayos : 25
- . Temperatura ambiente : 20 \pm 1°C

TABLA 20. RESULTADO: PRUEBA DE TOXICIDAD

Número de Grupo	Solución inyectada de muestra	Mortalidad de ratones después de inyección				Cambio visual en los ratones.
		0	24	48	72	
		(horas)				
1	Irradiada	-	-	-	-	-
2	Irradiada	-	-	-	-	-
3	Irradiada	-	-	-	-	-
4	Control(a)	-	-	-	-	-
5	Control(b)	-	-	-	-	-

(a): Muestra no-irradiada

(b): Grupo sin inyectar

- Discusión de Resultados

El ensayo efectuado revela:

Resultado : NEGATIVO

De las observaciones realizadas, durante el tiempo establecido para la prueba de Tóxicidad, se halló que ninguno de los animales de investigación, sufrió síntomas de irritación, signos de Tóxicidad o mortalidad.

Más aún si consideramos que las comparaciones se efectuaron, tanto con animales que fueron inyectados con solución salina estéril como con aquellos que no fueron inyectados.

Según la Norma Americana (Farmacopea), este resultado es, suficiente para afirmar que el material en estudio satisface los requisitos, en cuanto Tóxicidad, para ser utilizado como material de uso médico.

4.1.3. Físico-Químicas

a) Residuos No-Vólatiles

- Resultados

Temperatura de prueba: $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$

TABLA 21. RESULTADO: RESIDUOS NO-VOLATILES

Número de Prueba	Masa de Residuos No-Vólatiles (mg.)	
	Muestra irradiada	Muestra control (×)
1	3.0	2.0
2	2.0	4.0
3	5.0	3.0
4	3.0	2.0

(×) : Muestra control 0.0 KGy.

- Discusión de Resultados

Los residuos obtenidos, tienen valores que están muy por debajo, del máximo exigido por la Norma ITINTEC para productos médicos, el que es de 15 mg. como máximo. Mediante esta prueba se ha tratado de determinar aquellas impurezas que puede presentar el material, los

que a medida que se realiza la extracción van desprendiéndose de la superficie del material plástico. Uno de los factores que pudieran afectar los valores encontrados, es el grado de limpieza al haber realizado las operaciones en el laboratorio, lavado de materiales y sobre todo la eficiencia que el desecador pueda brindar.

Además de las impurezas que pueda presentar el material, tenemos aquellas sustancias componentes del plástico que migran a la solución extractiva, tales como DOP (2 etil-hexil ftalato), elementos de carga, estabilizantes, lo cual es siempre posible, por lo que las Normas Internacionales para la Salud fijan límites para estos, en los materiales médicos.

Las variaciones en los resultados son de 1 a 2 mg lo que no representa un parámetro para definir cambios en su comportamiento frente a la radiación, y si la muestra control es aceptada para el uso médico, también lo será el producto irradiado, pues no admite ninguna desventaja respecto a este punto.

b) Residuos de Calcinación

- Resultados

Observar los resultados obtenidos, en la TABLA 22.

Discusión de Resultados

En la prueba, no se determinó masa de Residuos de

TABLA 22. RESULTADOS: RESIDUOS DE CALCINACION

Número de muestra	Masa de Residuos de Calcinación (mg.)	
	Muestra Irrradiada	Muestra Control
1	---	---
2	---	---
3	---	---
4	---	---

calcinación, es decir que los pesos tanto de la muestra, como el del ensayo en blanco, fueron iguales.

Según la Norma aplicada, la diferencia entre la masa del residuo de la muestra y del blanco no debería ser mayor de 0.5 mg, aunque la Norma Americana da un límite un tanto más elevado, de 5 mg.

Con este resultado podríamos decir que, los residuos obtenidos en 4.1.3-a , están básicamente compuestos de elementos de origen inorgánico.

Como en el caso anterior, no se aprecia algún efecto a causa de la irradiación. Pero se debe de realizar su ensayo debido a que si se llegara a industrializar este proceso se tiene que cumplir con los requerimientos que exige la ley, para estos materiales, y el ensayo de Residuos de Calcinación es indispensable.

c) Metales Pesados

Resultados

Se tienen resultados por dos métodos:

i) Resultados por Método Colorimétrico.- Se obtu**u** bieron, luego de realizar las respectivas comparaciones colorimétricas, con la Solución Patrón de Nitrato de Plomo, cuyo grado de oscurecimiento se relacionaba con la concentración de Plomo en p.p.m. Así, tenemos

Primer Patrón : 1 p.p.m.

Segundo Patrón : 3 p.p.m.

Tercer Patrón : 5 p.p.m.

Al efectuar las comparaciones Colorimétricas, con las muestras, tanto de material Irradiado, como el control (no-irradiado), sobre una superficie blanca, se observó que estas, fueron Colorimétricamente más débil en cuanto a la coloración comparado con el Primer Patrón (1 p.p.m.), por lo tanto tenemos:

TABLA 23. RESULTADOS: METALES PESADOS (i)

Nº	Muestra	Intensidad Colorimétrica	Concentración
1	Irradiada	Menor que Primer Patrón	< 1 ppm.
2		" " " "	< 1 ppm.
3		" " " "	< 1 ppm.
4	Control	Menor que Primer Patrón	< 1 ppm.
5		" " " "	< 1 ppm.
6		" " " "	< 1 ppm.

ii) Resultados por el Método de Absorción Atómica Realizado para determinar en forma precisa la concentración de algunos metales tales como: Zinc, Plomo, Calcio y Bario; cuya determinación por otros métodos es sumamente tediosa, ver ANEXO 8. Los resultados son los siguientes:

TABLA 24. RESULTADOS: METALES PESADOS (ii)

Nº	Muestra	Zinc ug/ml	Plomo ug/ml	Calcio ug/ml	Bario ug/ml
1	Irradiada	0.86	0.1	0.8	No detectable
2		0.92	0.1	1.6	" "
3		0.15	0.1	4.4	" "
4		0.16	0.1	0.9	" "
5	Control	1.16	0.1	1.2	No detectable
6		5.00	0.1	1.5	" "
7		0.82	0.1	1.4	" "
8		0.74	0.1	1.4	" "

Nota: Límite de Detección Plomo - 0.1 ug/ml
Bario = 0.5 ug/ml

- Discusión de Resultados

La determinación de los metales pesados por ambos métodos, revelan una concentración muy baja de los mismos. Las Normas establecen límites de concentración máxima para el Plomo tan sólo. De acuerdo a la Norma Americana, el límite máximo permisible para el Plomo es de 1 ppm; para Productos Médicos. En cuanto a los

demás elementos no da especificaciones de valores permisibles de aceptabilidad, sabemos si que en concentraciones altas representan un peligro para la salud. Desde el punto de vista analítico, estos resultados se deben a la migración de dichos elementos a la solución extractiva, los que se hallan en el material como impurezas, dado que los plásticos son la composición de elementos tales como la propia resina polimérica, cargas, plastificantes, estabilizantes y otros aditivos según las características deseadas; cada uno de estos trae consigo la probabilidad de impurezas, las que son impartidas al producto terminado.

d) Solubilidad

- Resultados

Datos del ensayo:

- . Peso de muestra ensayada : 1 gr. PVC
- . Disolvente : Tetrahidrofurano
- . Vol. de disolvente : 20 ml.
- . Temperatura ambiente : 20 ± 2°C

TABLA 25. RESULTADO: SOLUBILIDAD

Nº	Muestra Irradiada a (KGy.)	Solubilidad Observada
1	0.0	Soluble
2	25.0	Soluble
3	50.0	Parcialmente soluble
4	100.0	Insoluble

- Discusión de Resultados

Los resultados observados, reflejan el efecto de la radiación en la solubilidad del material de PVC. Esta observación tiene mucha importancia, debido a que con ello se puede inducir, en el comportamiento del PVC, frente a la radiación. Esto es debido principalmente a el efecto de Reticulación o Cross linking, debido a la formación de cadenas ramificadas y de puentes entre cadenas lineales, las cuales forman redes tridimensionales. Por esta causa los polímeros, no se funden a su punto normal de fusión y se vuelve parcial o totalmente insoluble en los solventes habituales.

Pero a la vez, los resultados obtenidos, dan cuenta de que este efecto, se manifiestan a dosis relativamente altas (como mínimo 50 KGy); por lo tanto la irradiación de Productos médicos a dosis de esterilidad de 25 KGy, no afecta las características del material tratado.

Este efecto de Reticulación, se localiza principalmente en polímeros en los cuales por lo menos un H alterna con los C, en la cadena polimérica; por ejemplo en polímeros cuyas unidades repetitivas son de la forma, $\text{CH}_2\text{-CHR-}$; entre los polímeros que tienen esta característica se hallan: el PVC, el Polietileno, Polipropileno, Poliestireno, Poliacrilato, las Poliamidas, los Poliésteres, los Polisiloxanos, etc.

e) Espectroscopía Infrarroja

- Resultados

Los resultados se hallan mencionados en las figuras que se adjuntan, las cuales son:

- . FIG.24.: Espectro Infrarrojo de Muestra PVC Irrradiado
- . FIG.25.: Espectro Infrarrojo de PVC sin Irradiar.

Datos del ensayo:

- . Temperatura ambiente : $20 \pm 2^\circ\text{C}$
- . Disolvente : Tetrahidrofurano

- Discusión de Resultados

La prueba de espectroscopía, tuvo la finalidad de encontrar, picos característicos en la región infrarroja, para identificar especies que posiblemente aparecerían por efecto de la radiación, diferenciando la figura espectrofotométrica, del material no-irradiado y el irradiado. Por observación de las figuras podemos concluir rápidamente, que la radiación gamma sobre el PVC, no es factor de cambio en el material a dosis de esterilidad, la misma conclusión no podemos emitir para dosis altas (50, 80 y 100 KGy), pues la solubilidad fue decisiva para no lograr obtener un espectro e iniciar su estudio.

En cuanto a los espectros hallados, encontramos dentro de lo más característico, lo siguiente:

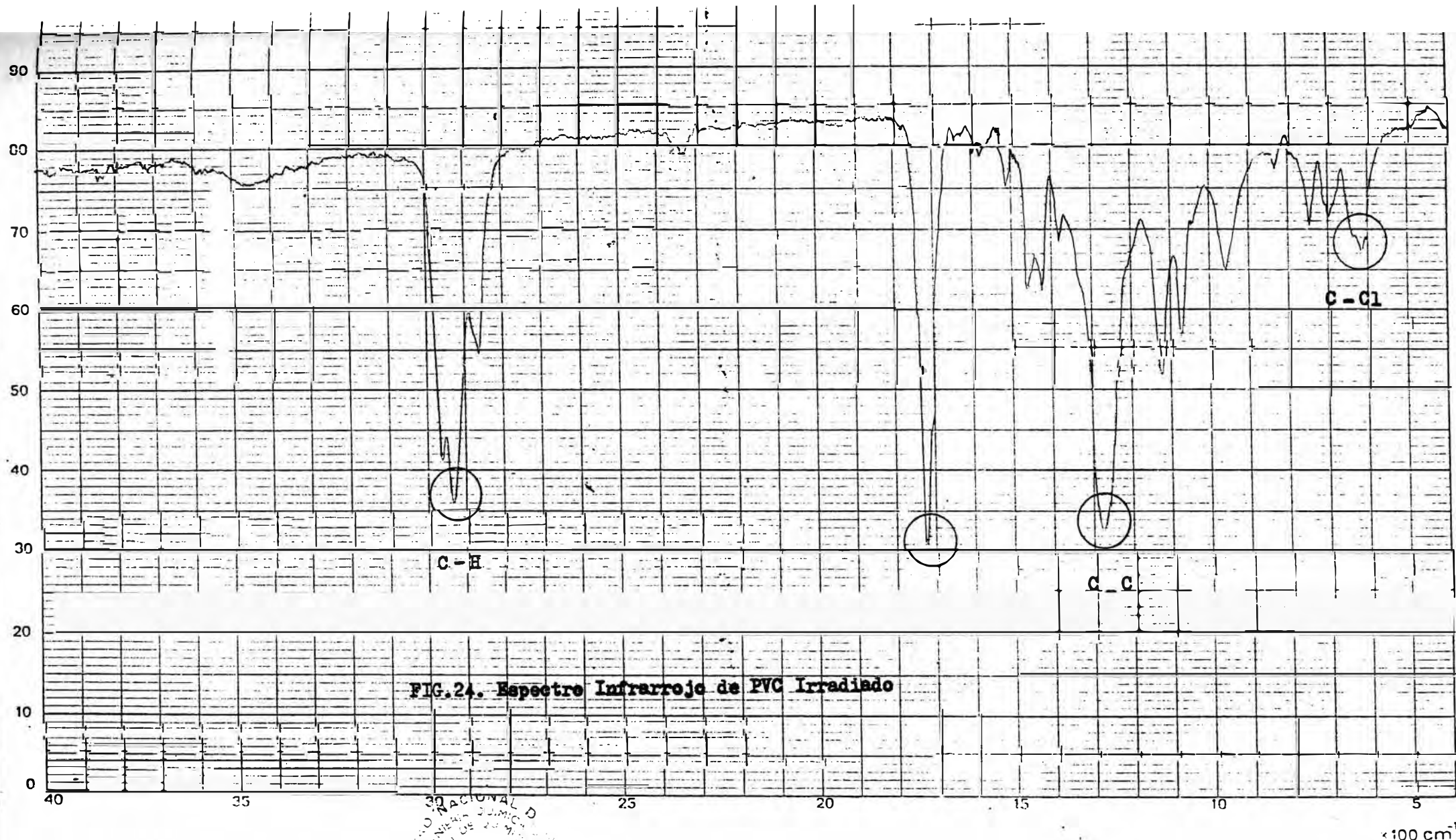


FIG. 24. Espectro Infrarrojo de PVC Irradiado

Probe PVC (film)
 Nr. ERRADIADO a 26.66 KGY
 film en THF
 Datum, Name 23-02-88

Konzentration
 Schichtdicke
 Vergleichsprob
 JEFF

Maßstab 7.5/100 cm
 Spalt 2
 Registrierzeit 4.4 min

Verstärkung 3 mit/ohne AVR
 Zeitkonstante 3 1
 Verzögerer 1

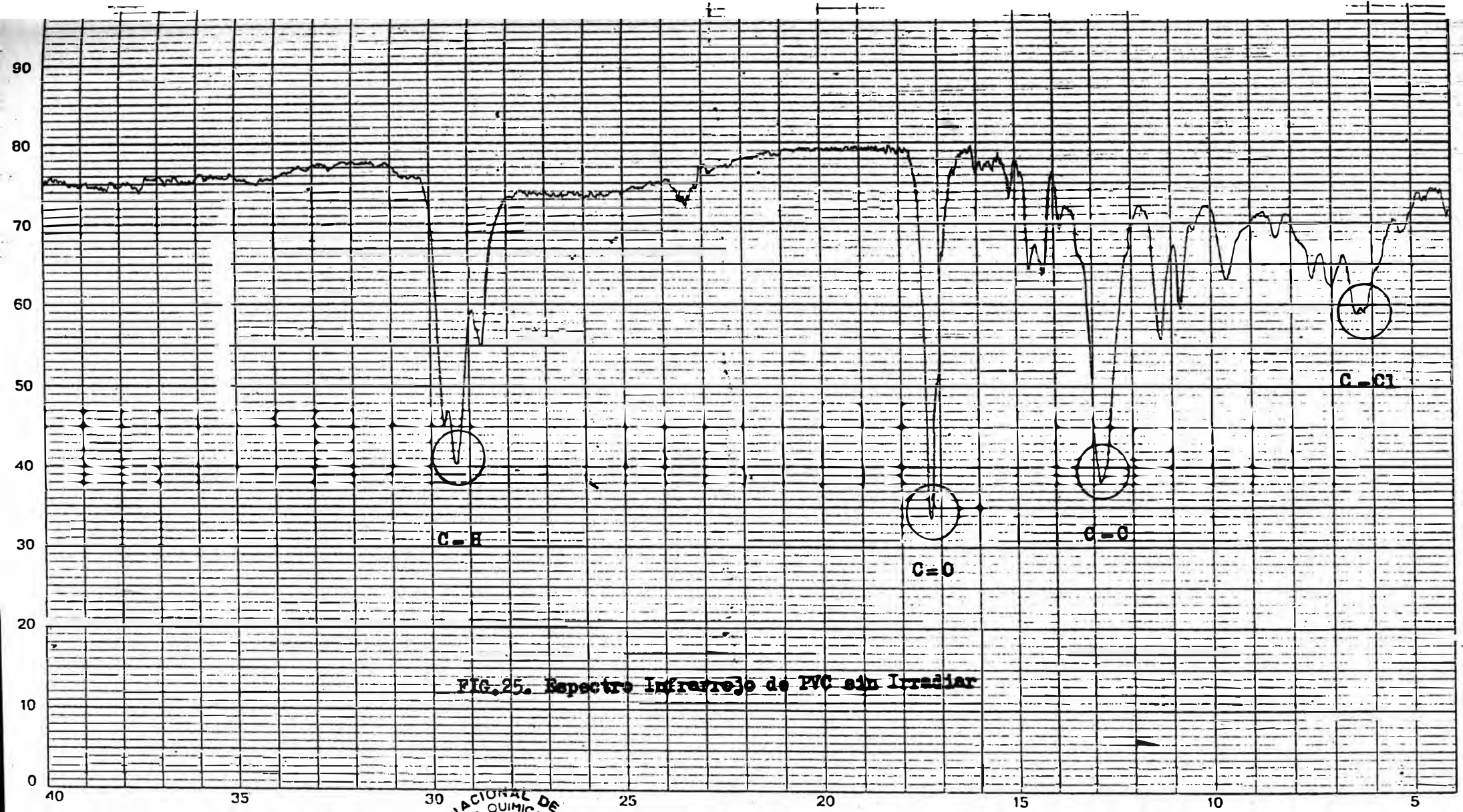


FIG. 25. Espectro Infrarrojo de PVC sin Irradiar

Probe PVC (film.)
 SIN IRRADIAR
 Nr. film on THF
 Datum.Name 22-02-88

Konzentrationsfaktor
 Schichtdicke
 Vergleichsprobe
 UNIVERSIDAD NACIONAL DE INGENIERIA
 FACULTAD DE INGENIERIA QUIMICA Y MANUFACTURERA
 LABORATORIO DE QUIMICA ORGANICA

Maßstab 7.5/100cm
 Spalt 2
 Registrierzeit 4.9 min

Verstärkung 3
 Zeitkonstante 3
 Verzögerer 1

x 100 cm⁻¹
 mit/ohne AVR 1

- i) Halógenos.- La presencia de halógenos puede deducirse generalmente a partir de las huellas dactilares espectrocópicas de las moléculas. En la región del infrarrojo, por ejemplo, se observan vibraciones características de estiramiento C-X, (X: Cl, Br, I) entre 959 y 1350 cm^{-1} , para el C-Cl entre 490 y 650 cm^{-1} .
- ii) Alcanos.- Los alcanos exhiben frecuencias de estiramiento característicos para el C-H entre 2850 y 3000 cm^{-1} en el espectro infrarrojo, pero como la mayoría de los compuestos orgánicos tienen enlaces C-H, esta banda de absorción es de valor limitado para identificar un compuesto específico.
- iii) Aromáticos.- Las vibraciones C-H aparecen como bandas agudas en la región 3000 a 3100 cm^{-1} . Otras bandas entre 1650 y 2000 cm^{-1} , entre 1400 y 1600 cm^{-1} y por debajo de 1000 cm^{-1} están asociados con el número y posiciones de los sustituyentes.
- iv) Carbonillos.- Los dobles enlaces Carbono-Oxígeno presentan una fuerte absorción característica en el espectro infrarrojo entre 1680 y 1750 cm^{-1} , la cual es muy útil como un medio de diagnóstico para identificar este grupo funcional.

De todo lo anteriormente mencionado, se comprueba que cada espectro mantiene sus características particulares sin sufrir alteración por efecto de la radiación gamma.

f) Permeabilidad de Vapor de Agua

- Resultados

Los resultados se presentan en una figura que da cuenta de las variaciones del grado de absorción del vapor de agua, del medio ambiente, en las condiciones, prefijadas en el procedimiento explicado en el capítulo anterior; en función del tiempo. Ver FIG.26.

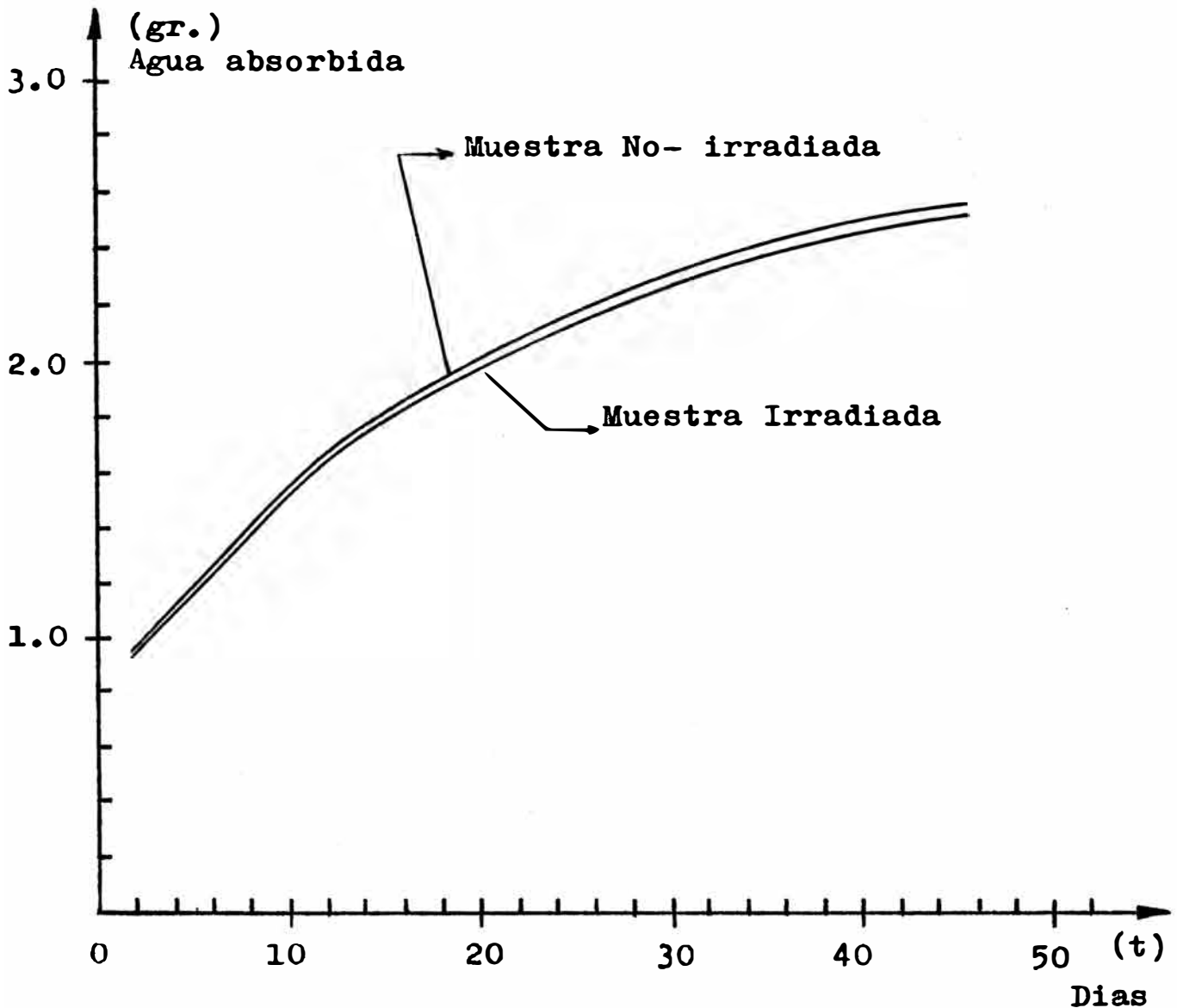


FIG.26. Agua absorbida(gr) vs. Tiempo(dias)

Discusión de Resultados

La permeabilidad de vapor de agua a través de la Bolsa de Transferencia, es cuantificada por los gramos de agua absorbida por el cloruro de calcio anhidro, como se puede observar en la FIG.26. tanto para la bolsa irradiada como para la bolsa no-irradiada, el cual se va saturando con el tiempo.

La Norma para el presente ensayo, no da valores máximos de peso de agua en el cloruro de calcio; en su lugar recomienda que no exceda del valor obtenido por los recipientes (bolsas) que se saben son buenos y aceptados, en este caso se refiere a las bolsas de transferencia no-irradiadas las cuales son ya aceptadas para el uso sanitario. Debido a lo mencionado, el análisis de la FIG.26. se efectua por comparación entre los dos casos, vemos pues que la bolsa irradiada para un tiempo de prueba de 45 dias alcanza una concentración máxima de 2.48 gr. de agua mientras que la bolsa no-irradiada llega a absorber 2.52 gr de agua. Se observa que a través del tiempo de ensayo la bolsa irradiada absorbe menos vapor de agua que la bolsa no-irradiada. debiendose esto al efecto de Reticulación (redes tridimensionales) a causa de la radiación gamma.

g) pH o Capacidad Buffer

- Resultados

Del ensayo se tiene que, todas las muestras se hallarón en medio ácido, por lo que se realizó la titulada

ción potenciométrica, con solución básica de NaOH, has ta llevar la solución muestra a pH = 7.

A continuación se presentan las tablas de resultados.

TABLA 26. TITULACION DE MUESTRA EN BLANCO PARA LLEVAR A pH = 7

Nº	Muestra	pH inicial	Vol. gastado NaOH 0.01 N (A)
1	Blanco (*)	6.5	0.2 ml.
2	Blanco	6.7	0.2 ml.
3	Blanco	6.5	0.2 ml.
Promedio		: 6.6	0.2 ml.

(*) Blanco: Solución extractiva (Agua destilada)

TABLA 27. TITULACION DE MUESTRA PROBLEMA (IRRADIADO y CONTROL) PARA LLEVAR A pH = 7 Y DIFERENCIA DE VOL.

Nº	Muestra pH inicial	Vol. gastado NaOH 0.01 N (B)	Diferencia de Vol. (B) - (A)
1	3.7	1.5 ml.	1.3 ml.
2	Irradia da	3.5	1.4 ml.
3		3.8	1.45 ml.
4		4.2	1.20 ml.
5	Control	5.0	0.85 ml.
6		4.7	0.95 ml.

Discusión de Resultados

El ensayo se efectuó para establecer el grado de acidez o basicidad, que presenta la muestra, de modo que esté dentro del rango de aceptabilidad de la Norma Americana (Farmacopea).

Según dicha Norma y dependiendo del caso, se ajusta con solución ácida o básica, hasta llevar potenciométricamente a un pH igual a 7. Durante la prueba realizada, no hubo necesidad de utilizar solución ácida, ya que todas las muestras, tanto irradiadas como no irradiadas, se hallaron en medio ácido, siendo necesario el uso de NaOH como titulante.

La diferencia máxima (B)-(A), aceptada por la Norma es de 10.00 ml. de solución titulante, para que el producto sea considerado Bueno para el uso en Productos Médicos.

Una observación de los resultados obtenidos, es que las muestras irradiadas tienen un pH menor que las muestras no irradiadas. Esto probablemente por la presencia de HCl desprendido como efecto de la irradiación. Motivo por el cual la fabricación de piezas conformadas por PVC y metales, tales como el acero quirúrgico, se ven limitadas, por la oxidación que se desarrolla en las proximidades de la junta, después de ser irradiados.

CIVIL DE INGEN
PROCESOS TECNICO
SALA CENTRAL
MAY 10 1964

h) Corrosión

- Resultados

La prueba realizada en cuanto a este ensayo es bastante objetiva, debido a que los resultados son visualmente claros. Se observó la presencia de corrosión en los alfileres, que fue mucho más gradual en las zonas de mayor contacto. Estos resultados se muestran esquemáticamente en las FIGURAS (27. - 29.).

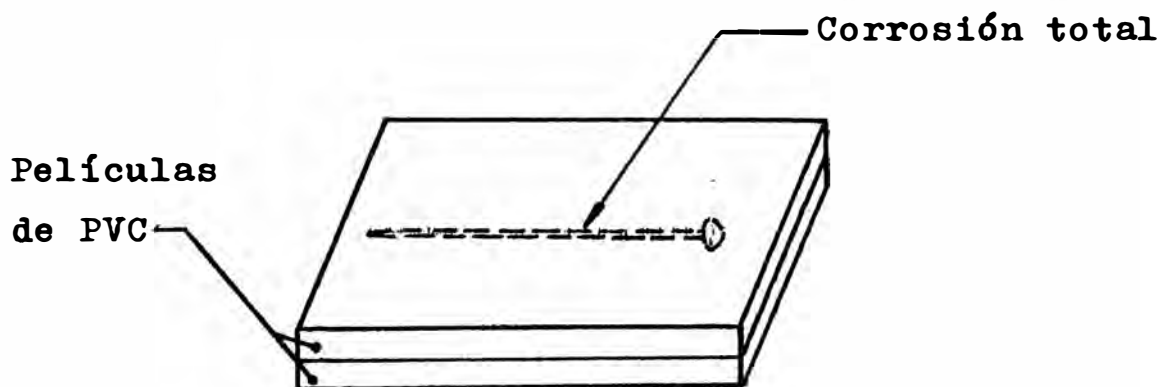


FIG.27. Alfiler en contacto tipo "Sandwich"

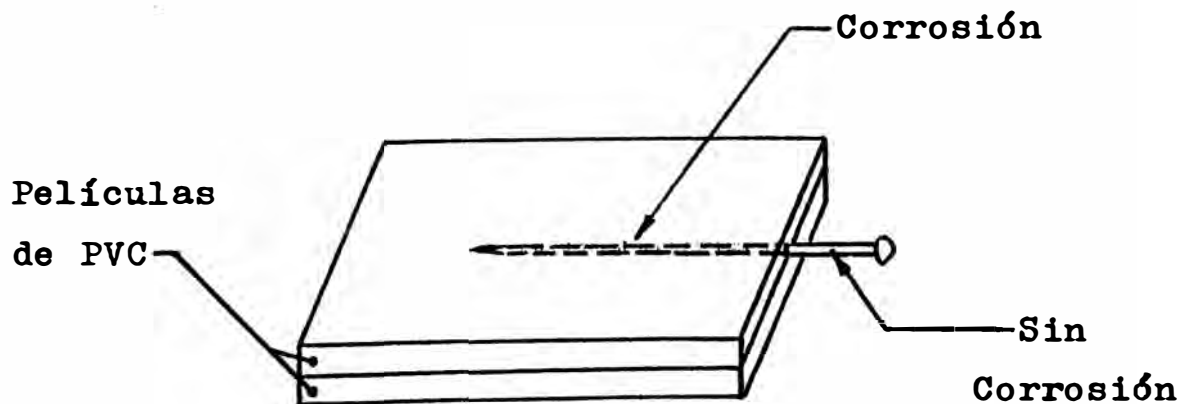


FIG.28. Alfiler en contacto parcial

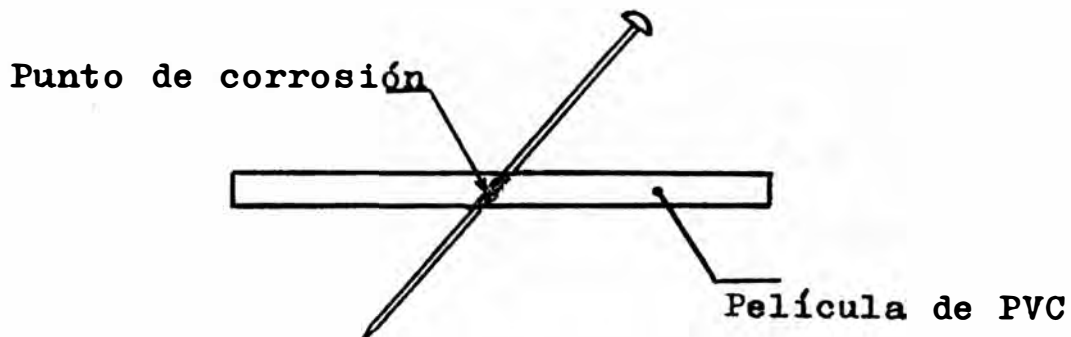
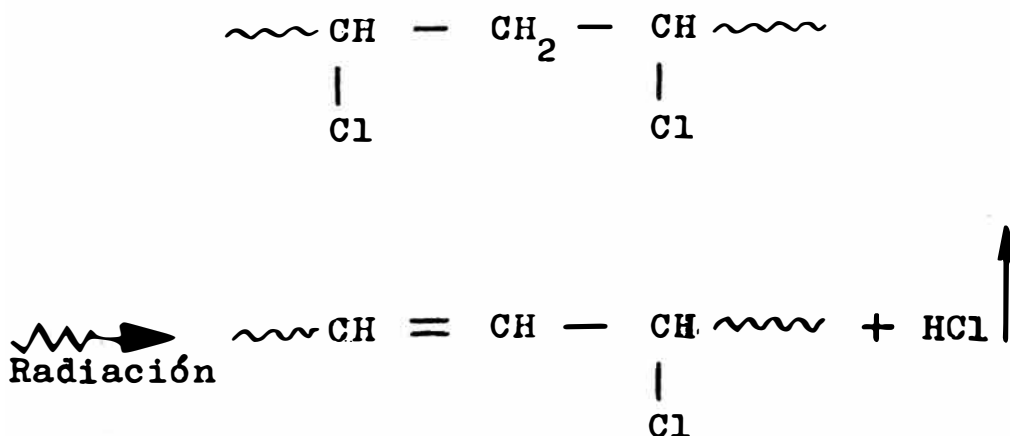


FIG.29. Alfiler insertado

- Discusión de Resultados

Es evidente que por efecto de la radiación, se producen signos de oxidación en las zonas de contacto del alfiler con el PVC. El agente causante de este resultado es el desprendimiento de HCl gaseoso procedente de la liberación de iones libres de Hidrógeno y Cloro, y la formación de dobles enlaces conjugados. Esta reacción procede de la siguiente manera, FIG.30. :



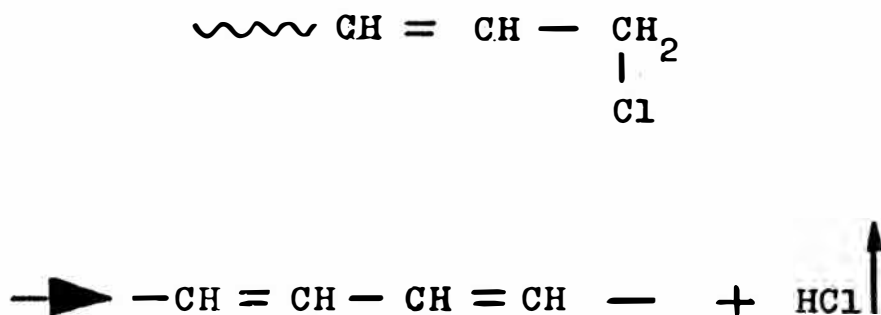


FIG.30. Reacciones de liberación de HCl gaseoso

Que por efecto de reticulado, se representa de la siguiente manera FIG.31. :



FIG.31. Efecto de reticulado por liberación de HCl gaseoso

Es indudable que este efecto es dañino, y que representa una preocupación, para manufacturar artículos

REVISTA MEXICANA DE QUIMICA

de uso médico; esterilizados posteriormente con radiación gamma.

Afortunadamente, se ha progresado al respecto de este problema, pues existen compañías que se han dedicado a producir PVC estable a la radiación, con lo que disminuye el grado de hidrociorinación. Según investigaciones, las formulaciones de PVC estable a la radiación deben contener adecuado plastificante y estabilizante entre otras cosas.

La Farmacopea Europea, recomienda una composición de PVC plastificado, para bolsas colectoras de sangre y otros componentes de sangre (para plasma p.e.)(31).

La adición de resinas epóxicas (1%) inhibe completamente la liberación del HCl en el PVC, inducido por radiación, cuando está compuesto con 18% de Dioctilftalato (DOP) y 1% de estabilizantes (32).

i) Determinación de HCl

Resultados

Solución Patrón	AgNO ₃ 0.00978 N.
Solución indicadora	: K ₂ Cr ₂ O ₇ al 15%
Solución de soda	: NaOH 0.001 N.
Volumen de alícuota	: 20 ml.
Temperatura ambiente	: 20 ± 2 °C

Tabla 28. TITULACION DE MUESTRA PROBLEMA CON AgNO_3
0.00978 N.

N°	Dosis de Irradiación de la muestra (KGy)	Vol. gastado de AgNO_3 (ml.)			Promedio (ml.)
		1	2	3	
1	10	4.25	4.30	4.20	4.25
2	25	12.3	13.1	12.4	12.6
3	50	16.4	16.6	16.8	16.6
4	100	20.9	21.0	20.8	20.9

- Evaluación de Resultados

En la valoración de Cl^- , con AgNO_3 0.00978 N. se tiene:

$$\text{Número de Equivalentes-gr } \text{AgNO}_3 = \text{Número de Equivalentes-gr de } \text{Cl}^- \quad (4-1)$$

Luego:

$$C_{\text{AgNO}_3} \times V_{\text{AgNO}_3} = C_{\text{Cl}^-} \times V_{\text{Cl}^-} \quad (4-2)$$

Donde:

C_{AgNO_3} = Concentración de AgNO_3

V_{AgNO_3} = Volumen de AgNO_3 , gastado en la valoración.

C_{Cl^-} = Concentración de Cl^- en la muestra

V_{Cl^-} = Volumen de Alícuota, tomada de la muestra.

Se tiene que:

$$C_{\text{AgNO}_3} = 0.00978 \text{ N.} \quad (4-3)$$

$$V_{\text{AgNO}_3} = 20 \text{ ml.}$$

Reemplazando (4-3) en (4-2) tenemos:

$$0.00978 \text{ N} \times V_{\text{AgNO}_3} = C_{\text{Cl}^-} \times 20 \text{ ml} \quad (4-4)$$

$$C_{\text{Cl}^-} = \frac{0.00978 \text{ N} \times V_{\text{AgNO}_3} \text{ (ml)}}{20 \text{ ml.}} \quad (4-5)$$

$$C_{\text{Cl}^-} = 0.000489 \frac{\text{N}}{\text{ml}} \times V_{\text{AgNO}_3} \text{ (ml)} \quad (4-6)$$

Ejemplo de cálculo de la concentración de Cl^- , en la muestra problema (N° 1).

- . Muestra irradiada a : 10 KGy
- . V_{AgNO_3} : 4.25 ml.

Reemplazando el V_{AgNO_3} , en (4-6) se tiene:

$$C_{\text{Cl}^-} = 0.000489 \frac{\text{N}}{\text{ml}} \times 4.25 \text{ ml.} = 0.0020 \text{ N.}$$

$$C_{\text{Cl}^-} = 0.0020 \text{ Eq-gr} \quad (4-7)$$

Además se tiene que :

$$\text{N}^\circ \text{ Eq-gr Cl}^- = \text{N}^\circ \text{ Eq-gr HCl} \quad (4-8)$$

De (4-8), se tiene:

$$N^{\circ} \text{ Eq-gr HCl} = 0.0020 \quad (4-9)$$

De donde:

$$C_{\text{HCl}} = 0.0020 \frac{\text{Eq-gr}}{\text{lt}} \quad (4-10)$$

Efectuando las respectivas conversiones, para expresarlo en ppm :

$$C_{\text{HCl}} = \frac{0.0020 \text{ Eq-gr}}{\text{lt}} \times \frac{36.5 \text{ gr HCl}}{1 \text{ Eq-gr HCl}} \times \frac{1000 \text{ mg}}{\text{gr}} = 73 \text{ ppm.}$$

Luego, la concentración de HCl para una dosis de 10 KGy es :

$$C_{\text{HCl}} = 73 \text{ ppm.}$$

TABLA 29. RESULTADO DE CONCENTRACION DE HCl (ppm) A DIFERENTES DOSIS.

N°	Dosis de irradiación (KGy)	Concentración de HCl (ppm)
1	10	73
2	25	225
3	50	296
4	100	373

- Discusión de Resultados

Los resultados evaluados, representan cuantitativamente la concentración (ppm), de gas HCl liberado durante la irradiación, pues inmediatamente al término de la exposición a la dosis requerida se efectuó la valoración.

Las concentraciones que se registran en la TABLA 29., verifican la presencia de este compuesto (HCl), que se había detectado anteriormente por el método indirecto de corrosión. De este modo se justifica la preocupación en la manufactura de material de PVC para uso en Productos Médicos, más aún en el caso de Bolsas de Sangre y Plasma, que fuesen a ser esterilizado por radiación gamma.

La Norma Americana, no establece un límite de aceptación para el dosaje de HCl en estos Productos, pero de por sí es un resultado indeseable.

La producción radioquímica de HCl durante la irradiación de PVC, se ve reducida ante la presencia del cianuro trialílico. En presencia de esteres alílicos, el Cl^- formado inicialmente, reacciona predominantemente con el grupo alílico, dando el correspondiente radical, en lugar de formar el HCl, por reacción con enlaces C-H vecinos (33).

Como la radiación ionizante es ampliamente usada en Europa para esterilización de dispositivos médicos,

ha sido investigado diversos métodos de fabricación de materiales de PVC, que pudieran ser estables a la radiación, entre los cuales tenemos, la formulación recomendada por la Farmacopea Europea (30), que en la práctica es actualmente usada, con resultados satisfactorios; esta formulación se expresa en la siguiente tabla :

TABLA 30. FORMULACION PLASTICA BASADA EN EL POLI(VINIL CLORURO) PLASTIFICADO PARA BOLSAS RECOLECTORAS DE SANGRE HUMANA Y OTROS COMPONENTES.

Estos plásticos contienen no menos de 55% de Poli (cloruro de vinilo) y puede contener los siguientes aditivos:

No más de 40% de Di(2-etilhexil)ftalato;

No más de 1% de Octanoato de Zinc o 2-etil hexanoato de Zinc;

No más de 1% de estearato de Calcio o estearato de Zinc, ó 1% de la mezcla de los dos.

No más de 1% de N,N-diacetileno diamina

No más del, 10% de uno de los siguientes aceites epoxidados ó 10% de la mezcla de los dos;

Aceite de Soya epoxidada en el cual el contenido de oxígeno en el oxirano es de 6 a 8 % y el índice de yodo no es mayor que 6;

Aceite de Linaza epoxidado en el cual el contenido de oxígeno en el oxirano no es mayor del 10% y el índice de yodo no es mayor que 7; "no" deben ser añadidas materias coloreadas.

j) Coloración

- Resultados

Se obtienen los siguientes datos de espectrofotometría, TABLA 31.

TABLA 31. MEDIDAS ESPECTROFOTOMETRICAS DE LAS PELICULAS DE PVC A DIFERENTE DOSIS DE IRRADIACION, TOMADAS A UNA LONGITUD DE ONDA DE 4000 Å.

Nº	Dosis de Irradiación (KGy)	Lecturas de Absorbancias			Promedio Lecturas
		1	2	3	
1	0.0	0.014	0.015	0.014	0.0143
2	25.0	0.070	0.066	0.068	0.068
3	50.0	0.146	0.143	0.140	0.143
4	100.0	0.424	0.441	0.449	0.438
5	150.0	0.778	0.762	0.752	0.764
6	200.0	1.495	1.484	1.481	1.487

- Evaluación de Resultados

Los datos obtenidos de absorbancia, deben de ser expresados en términos de Porcentajes de Transmitancia (%T). De modo que los resultados sean más objetivos a simple apreciación.

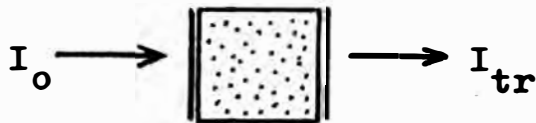
Cuando se hace pasar un rayo de luz a través de una sustancia se puede observar un hecho fundamental; la disminución de la intensidad de la luz que atraviesa la muestra, esto se debe a que la luz es absorbida por la sustancia, provocando cambios en la energía in-

terna de la sustancia.

La Ley de Lambert-Beer relaciona la intensidad de la luz absorbida con la concentración de la solución.

Así:

$$I_{tr} = I_0 \cdot 10^{-kcl} \quad (4-11)$$



Donde :

k = Coeficiente de extinción característico de la sustancia.

c = Concentración de absorbente en gr/lt.

l = Espesor de absorbente en cm.

Actualmente se recomienda expresar está ecuación en la forma:

$$A = - \log T/T_0 \quad (4-12)$$

Donde :

A = Absorbancia

T = Transmitancia final

T_0 = Transmitancia inicial

Luego :

$$- \log T/T_0 = - \log \%T/\%T_0 \quad (4-13)$$

$$- \log \%T/\%T_0 = \log \%T_0 - \log \%T \quad (4-14)$$

Pero: $T_0 = 100\%$

$$A = 2 - \log \%T \quad (4-15)$$

La ecuación (4-15) es la que usaremos para calcular el $\%T$, en cada medida de absorbancia obtenida.

TABLA 32. RESULTADOS DE $\%T$ A DIFERENTES DOSIS

Número	Dosis (KGy)	$\% T$
1	0	96.7
2	25	85.5
3	50	71.9
4	100	36.4
5	150	17.2
6	200	3.3

Ver FIG.32., $\%T$ versus dosis.

- Discusión de Resultados

Una de las características más saltantes que se puede observar en un material irradiado es la presencia de una coloración, más o menos amarillenta, fácilmente percibida por la vista. Esta coloración es más intensa a dosis relativamente altas, en los casos de materiales de PVC irradiados a dosis mayores de 80 KGy se torna ligeramente marrón.

En la degradación radiolítica del PVC, por eliminación de HCl (que puede ser inter o intramolecular),

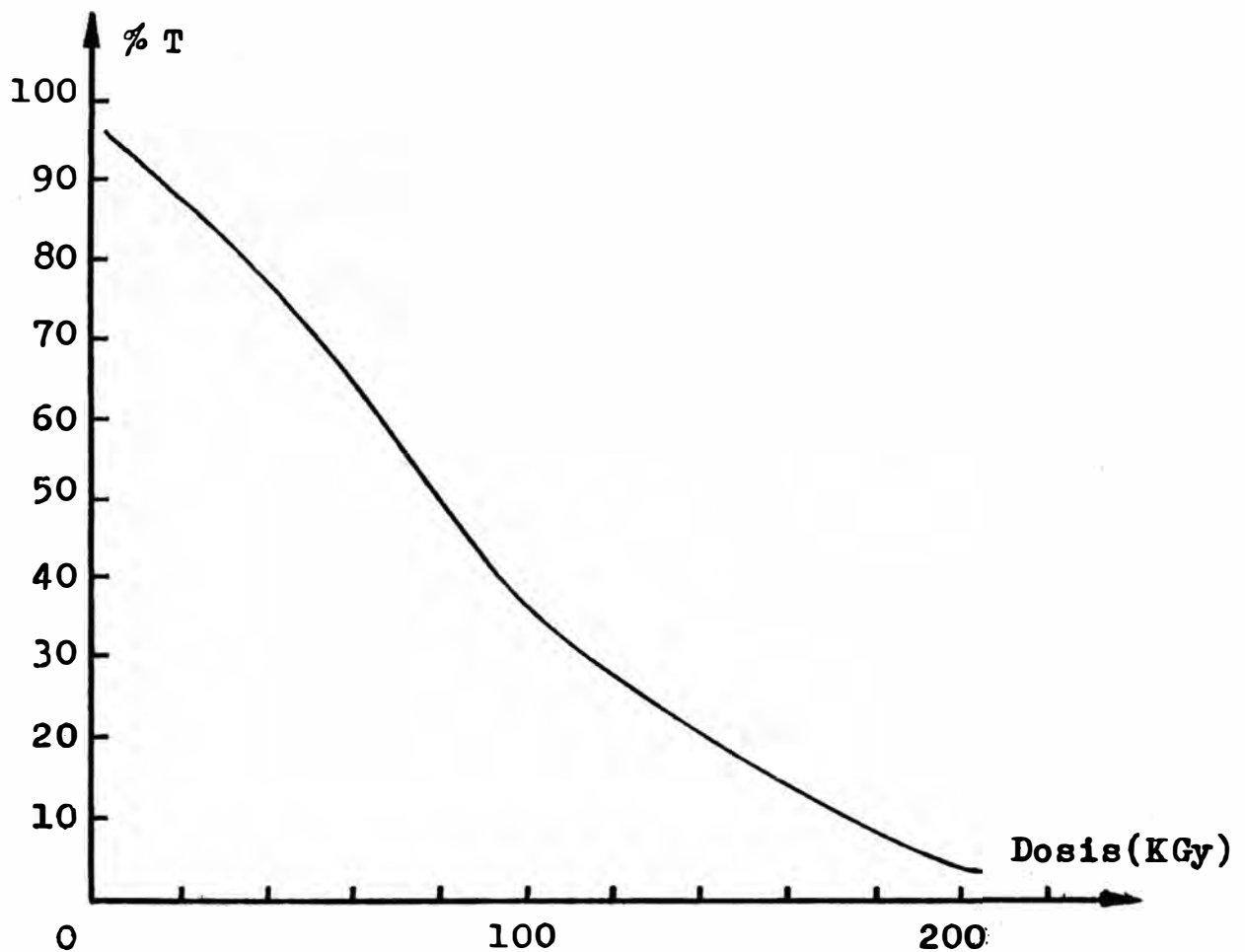
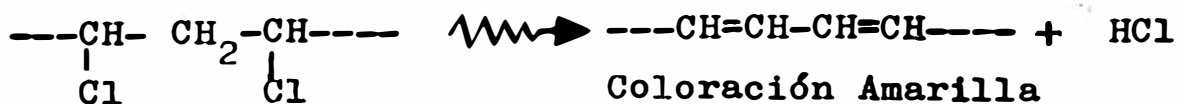


FIG.32. % Transmitancia vs. Dosis

el átomo de cloro en la posición alfa del doble enlace se convierte en un cloruro alílico, el cual es muy reactivo y fácilmente puede conducir a un segundo paso de deshidroclorinación con o sin activación adicional por radiación. Este proceso conduce a su vez a la acumulación de estructuras de Polienos, el cual da un color amarillo o marrón en los polímeros irradiados:



La Norma Americana, recomienda que todo container de Producto Médico, debe ser lo más tráslúcido posible, para no interferir en la observación del interior, propiamente del contenido.

Las muestras irradiadas con rayos gamma del Co-60, son menos coloreadas que las muestras irradiadas con electrones de alta energía. El fenómeno es esencialmente debido a la elevación de temperatura de las muestras irradiadas a altas dosis en electrones, que acelera el desarrollo de la coloración.

En materiales de PVC estables a la radiación, este efecto se ve disminuido en gran forma, en el cual no presenta este problema de estética(amarillamiento), existente en los materiales de PVC no estables a la radiación.

4.1.4 Pruebas Mecánicas

a) Dureza

- Resultados

Las características del ensayo fueron las siguientes:

- . Espesor de la muestra · 10 mm.
- Tiempo de indentación · 15 segundos
- . Dureza tipo · Shore A
- Nº de muestras irrad. · 5
- Nº de muestras control : 5

TABLA 33. RESULTADO: DUREZA

Nº	Muestra	Dureza (Shore)	Valores Promedios (Shore)
1	No Irradiada (0 KGy)	61	62 + 1 - 1
2		62	
3		62	
4		63	
5		62	
6	Irradiada (25 KGy)	63	63 +1 -1
7		63	
8		62	
9		63	
10		62	

- Discusión de Resultados

El ensayo de dureza efectuado, muestra que el efecto de la radiación sobre el PVC, no es tan prominente, como en otro tipo de prueba. Aún así, se puede apreciar que existe un ligero aumento en esta propiedad, que queda claramente justificada por el efecto de Reticulación que ejerce la radiación sobre el PVC. Esta prueba es sumamente sensible para determinar la dureza de materiales plásticos suaves, encontrándose de este modo, esta pequeña variación que con otro tipo de ensayo es difícil de obtener un resultado tan acertado.

Vemos pues, que el efecto de Reticulación altera en distintos grados las propiedades de los materiales

irradiados, en el caso de la Dureza, esta variación se origina por la red entrecruzada y en forma desordenada que se genera, siendo la causa del aumento del peso molecular y consiguientemente del aumento de su Dureza, (entre algunas de las diversas características afectadas).

Las funciones de la Bolsa de Transferencia de Plasma, no se alteran por este motivo, y son totalmente normales.

Las Normas Internacionales no dan límite de aceptación para este producto, sólo recomiendan que sean suaves, transparentes y no coloreados con ningún pigmento.

b) Tensión

- Resultados

Se obtienen resultados numéricos con análisis estadístico y se adicionan las respectivas gráficas de esfuerzo-deformación, procedentes del sistema computarizado incorporado al equipo de Tensión.

Los análisis se efectúan, tanto en probetas de corte longitudinal y transversal.

Condiciones del ensayo:

- . Velocidad de ensayo : 500 mm/min.
- . Separación inicial de extensor (L_0) : 25 mm.

- . Espesor de la muestra probeta : 0.4 mm.
- . Ancho de la muestra probeta : 6.19 mm.
- . Area transversal de zona de ensayo : 2.4 mm².

Para tener una apreciación clara del efecto que causa la irradiación, en la Tensión, se presentan las TABLAS 34, 36, 38 y 40, acompañadas en cada caso de los análisis estadísticos respectivos.

Los resultados más importantes en este ensayo es la obtención de las graficas Tensión-Deformación, que se aprecian en las FIGURAS 33, 34, 35 y 36, permitiendo observar el comportamiento del material plástico frente a una carga variable. De ella se puede desprender otro concepto muy utilizado en este tipo de prueba; el Módulo de Elasticidad, que no es sino la relación de la tensión unitaria a la deformación unitaria, estos valores calculados se muestran en la TABLA 42.

Discusión de Resultados

El ensayo de Tensión, uno de los más importantes en la parte mecánica, nos muestra el comportamiento del material de PVC, frente a una carga variable. La particularidad que presenta el material ensayado, es la ausencia de los parámetros característicos a diferencia de los ya acostumbrados diagramas Esfuerzo-Deformación para Metales, en los cuales se localiza fácilmente los valores de punto de Fluencia, Límite de Proporcionalidad, identificación clara de la Zona elástica y plástica, entre otros. En nuestro caso específici

ESFUERZO
(N/mm^2)

25

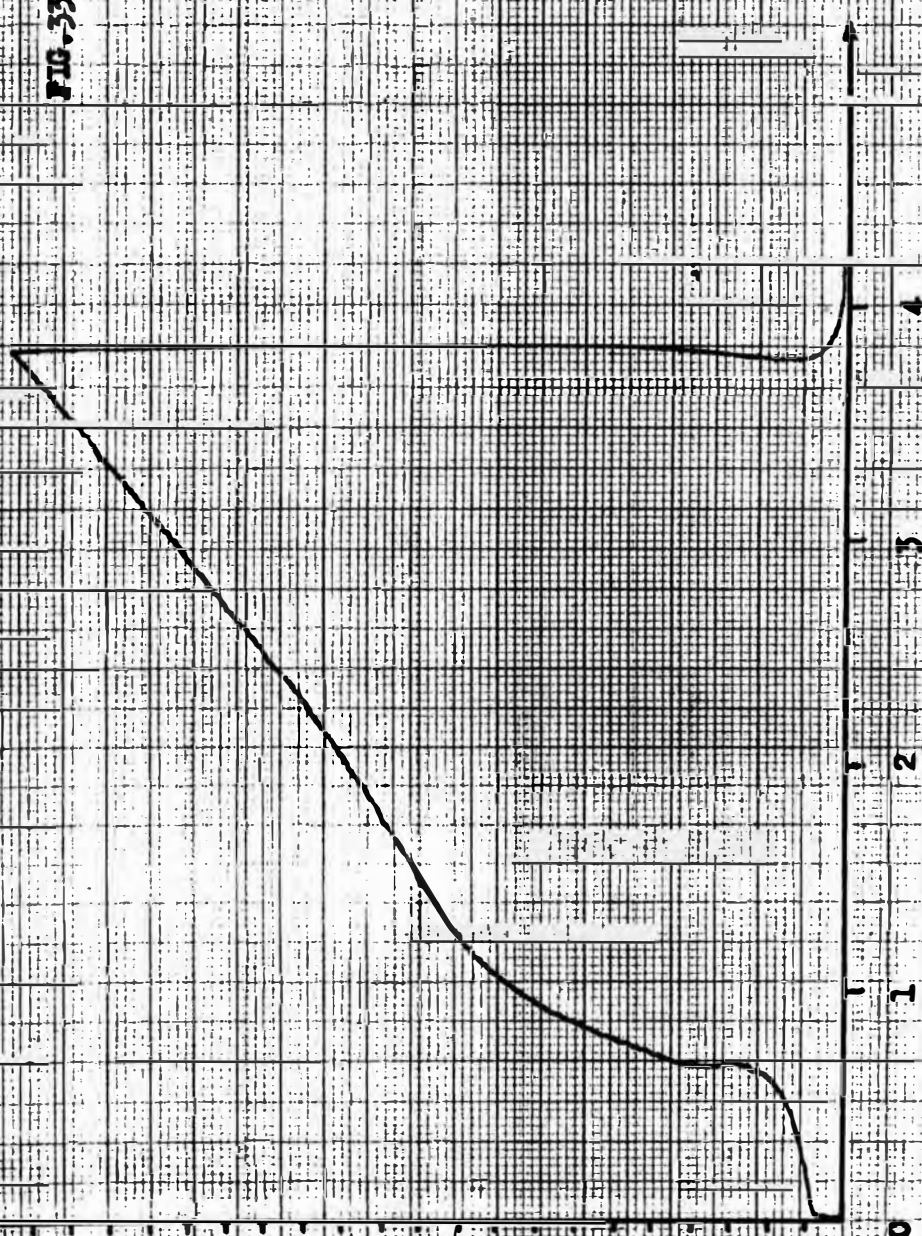
20

15

10

5

0



DEFORMACION

FIG. 33. DIAGRAMA ESFUERZO-DEFORMACION DE PVC

NO IRRADIADO EN PROBETA DE CORTE
LONGITUDINAL

(TEST-JUNE 100)

ESFUERZO
(N/mm^2)

25

20

15

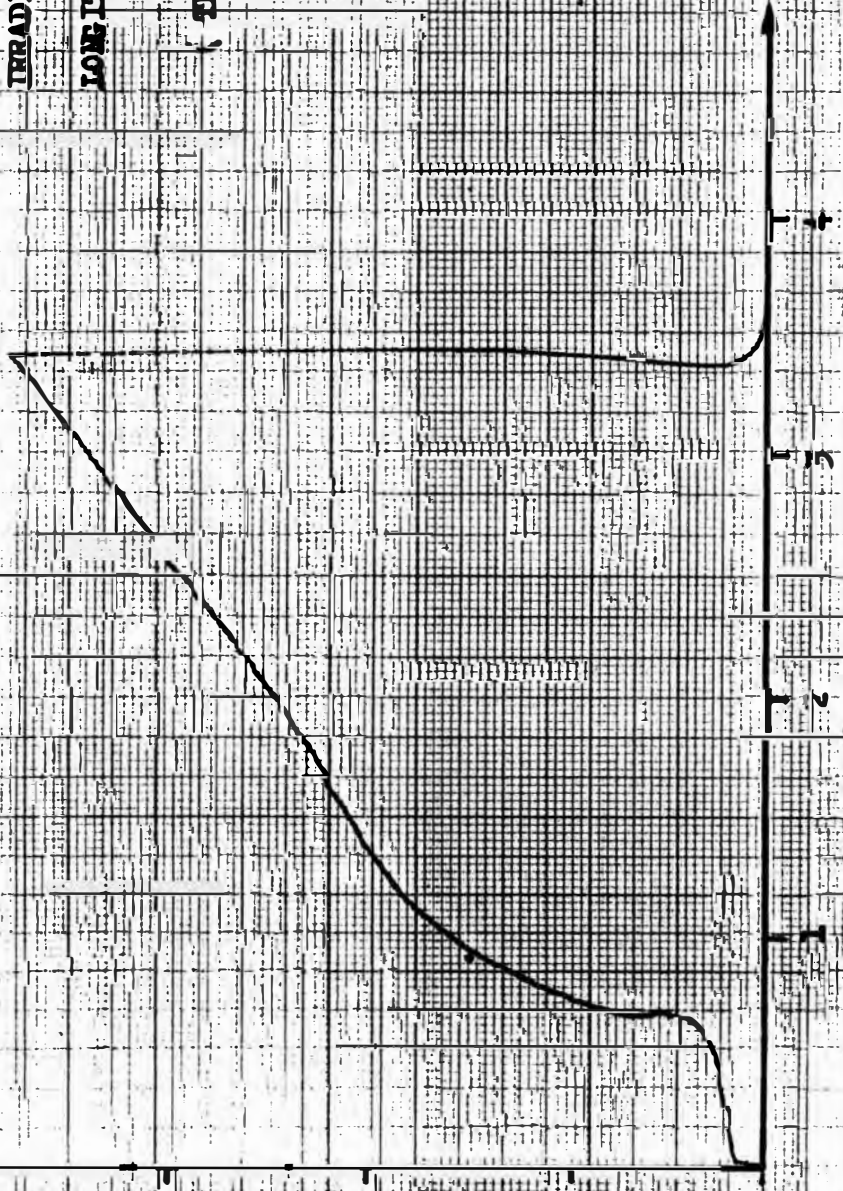
10

FIG. 34. DIAGRAMA ESFUERZO-DEFORMACION DE PVC

IRRADIADO EN PROBEA DE CORTE
LONGITUDINAL

(TEST - JUNIER 200)

DEFORMACION



ESFUERZO
(N/mm^2)

25

20

15

10

5

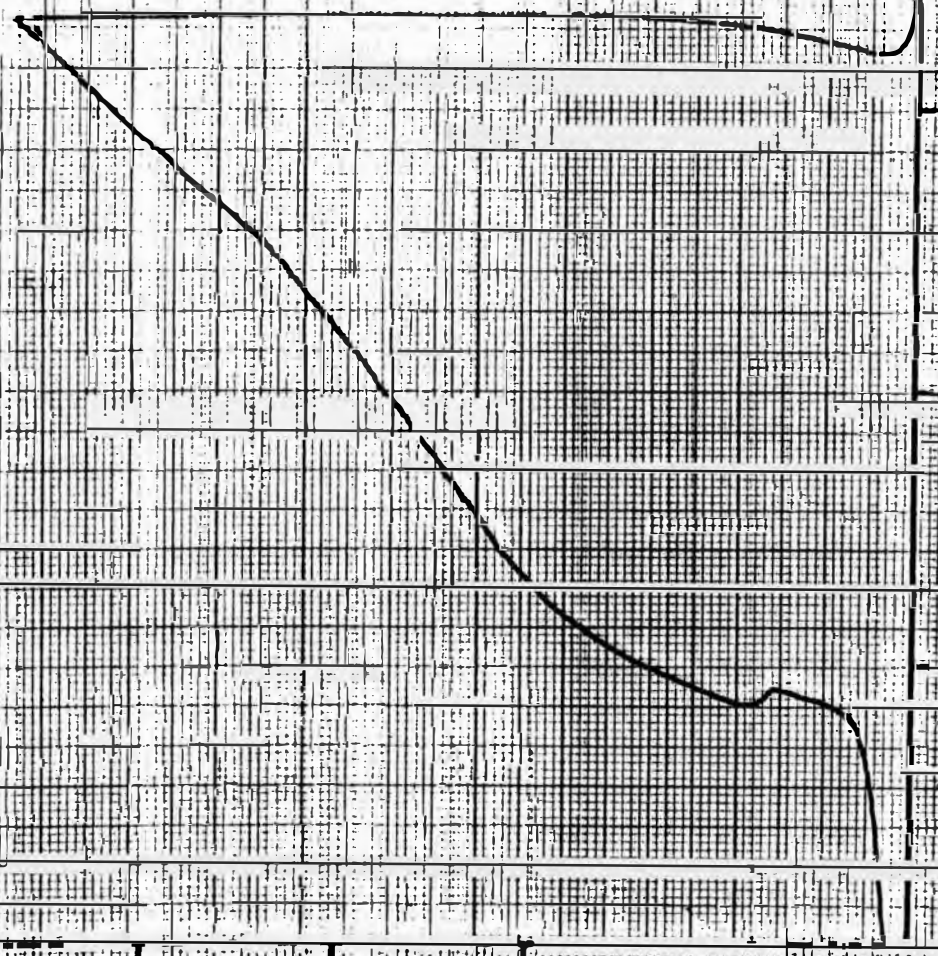
FIG. 35. DIAGRAMA ESFUERZO-DEFORMACION DE PVC

NO DEBIDAMENTE TRABAJADO EN PROBLEMA DE CORTE

TRANSVERSAL

(PES-NUBE 101)

DEFORMACION



3

LABORATORIO NACIONAL DE INVESTIGACIONES

UNIDAD DE MATERIOS TECNICOS
SIGLO ECA CENTRAL

ESFUERZO

(N/mm^2)

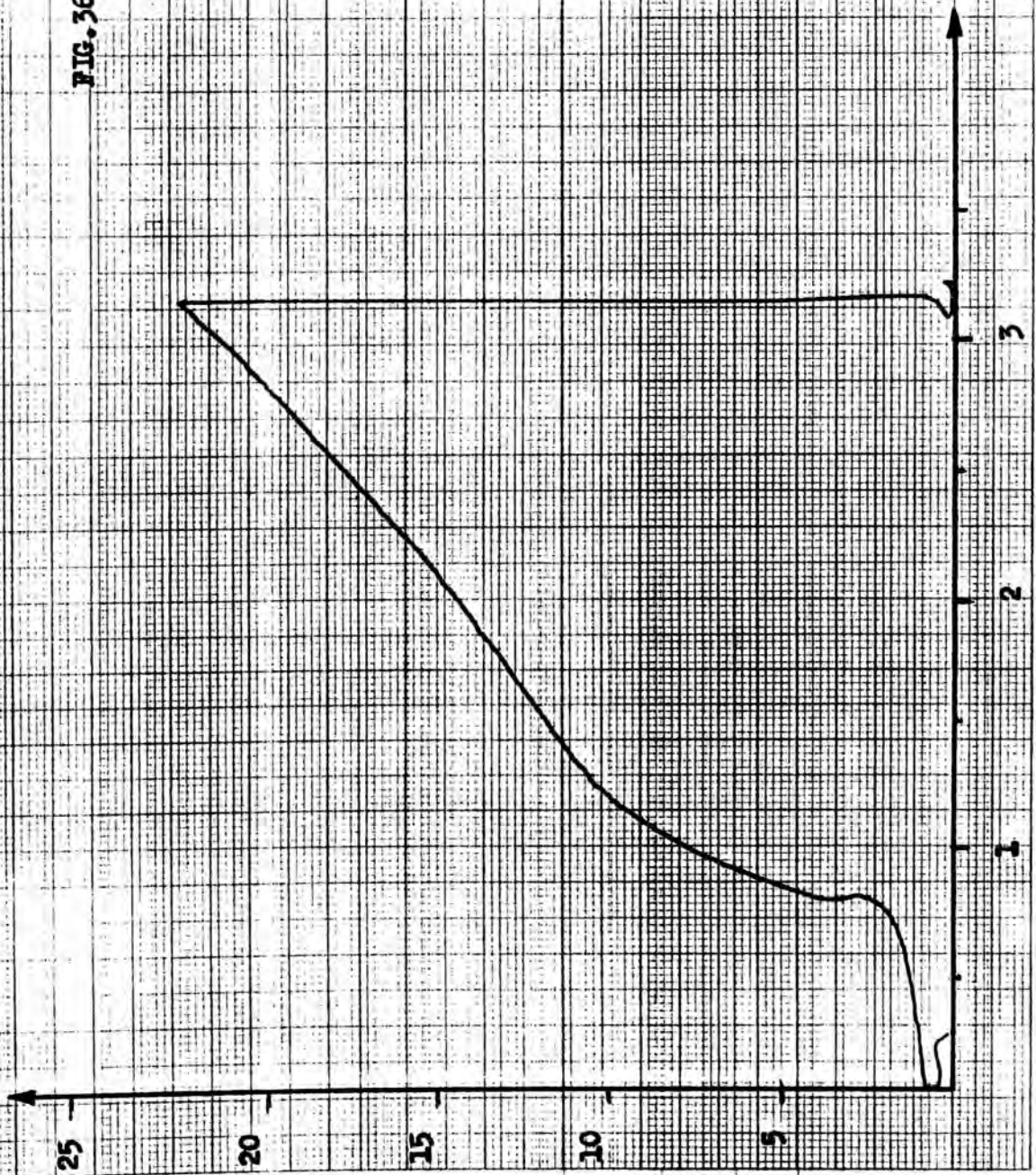


FIG. 36. DIAGRAMA ESFUERZO-DEFORMACION DE PVC

IRRADIADO EN PROBEA DE CORTE
TRANSVERSAL

(TEST-NUMBER 201)

DEFORMACION

TABLA 34. TENSION MAXIMA DE PROBETAS LONGITUDINALES, CONTROL (NO-IRRADIADO) E IRRADIADAS

Nº	Muestra Control Tensión máxima (N/mm ²)	Muestra irradiada Tensión máxima (N/mm ²)
1	20.4	19.2
2	21.5	21.0
3	20.5	20.7
4	19.4	20.3
5	20.7	20.1
6	20.0	22.5
7	20.0	21.6
8	19.9	20.4
9	19.9	18.4
10	19.7	19.1

TABLA 35. ANALISIS ESTADISTICO DE TENSION MAXIMA LONGITUDINAL

Valores Estadísticos.	Tipo de muestra	
	Control	Irradiada
	(N/mm ²)	
Valor promedio	20.2	20.3
Desviación standar	0.5	1.2
Máximo valor	21.5	22.5
Mínimo valor	19.4	18.4
Coeficiente de variación	2.9 %	6.0%

TABLA 36. ELONGACION MAXIMA DE PROBETAS LONGITUDINALES CONTROL E IRRADIADAS.

Nº	Muestra Control % Elongación máx. (%)	Muestra Irradiada % Elongación máx. (%)
1	345.6	342.8
2	379.8	363.6
3	334.2	364.0
4	323.8	373.1
5	371.3	363.6
6	376.9	402.0
7	318.4	335.3
8	375.5	341.6
9	387.0	310.1
10	321.5	338.2

TABLA 37. ANALISIS ESTADISTICO DE ELONGACION MAXIMA LONGITUDINAL.

Valores Estadísticos	Tipo de muestra	
	Control	Irradiada
	(%)	
Valor promedio	353.4	353.4
Desviacion standar	27.3	25.3
Coefficiente de variación	7.7	7.1
Máximo valor	387.0	402.0
Mínimo valor	318.4	310.1

TABLA 38. TENSION MAXIMA DE PROBETAS TRANSVERSALES CONTROL E IRRADIADAS

N°	Muestra Control Tensión máxima (N/mm ²)	Muestra Irradiada Tensión máxima (N/mm ²)
1	21.4	19.7
2	22.4	22.9
3	22.6	21.7
4	22.8	21.7
5	22.1	22.8
6	21.0	21.3
7	21.7	22.9
8	21.9	23.3
9	23.2	19.4
10	21.7	22.2

TABLA 39. ANALISIS ESTADISTICO DE TENSION MAXIMA TRANSVERSAL

Valores Estadísticos	Tipo de muestra	
	Control	Irradiada
	(N/mm ²)	
Valor promedio	22.1	21.6
Desviación standar	0.6	1.3
Máximo valor	23.2	23.3
Mínimo valor	21.0	19.4
Coefficiente de variación	3.0%	6.0%

TABLA 40. ELONGACION MAXIMA DE PROBETAS TRANSVERSALES CONTROL E IRRADIADAS

Nº	Muestra Control % Elongación máx. (%)	Muestra Irradiada % Elongación máx. (%)
1	309.2	298.0
2	331.3	358.4
3	311.1	321.1
4	323.5	357.4
5	318.6	340.4
6	325.1	327.4
7	311.4	338.2
8	337.8	326.5
9	339.6	315.7
10	311.9	310.4

TABLA 41. ANALISIS ESTADISTICO DE ELONGACION MAXIMA TRANSVERSAL

Valores estadísticos	Tipo de muestra	
	Control	Irradiada
	(%)	
Valor promedio	322.0	329.3
Desviación standar	11.3	19.5
Coefficiente de variación	3.5	5.9
Máximo valor	339.6	358.4
Mínimo valor	309.2	298.0

TABLA 42. Módulo de Elasticidad a partir de una aplicación de 10 N/mm^2 .

Módulo de Elasticidad (N/mm^2)			
Corte longitudinal		Corte Transversal	
Irradiado	Control	Irradiado	Control
4.137	3.982	5.295	5.754

co encontramos que el material de trabajo, se comporta en forma diferente a lo antes mencionado, y es que cuando nos referimos a los materiales plásticos en general ocurren rearrreglos internos que escapan a la teoría de los metales los cuales están influenciados por el tipo de grano, vacancias, intersticios, etc..

En las FIGURAS 33,34,35 y 36, observamos que, no se puede identificar tanto la zona elástica y plástica así como los puntos característicos de Fluencia y Límite, ya que nos encontramos con una curva bastante continua, presentando un inicio de elasticidad acelerada, previo a un acomodamiento interno en dirección al esfuerzo, luego de lo cual la elongación es bastante proporcional a la carga aplicada.

Este tipo de curva Tensión-Deformación se da en la mayoría de los plásticos, tal como lo demuestra la FIG.37. A pesar de que es una curva muy continua, existe la dificultad para establecer gráficamente el Módu-

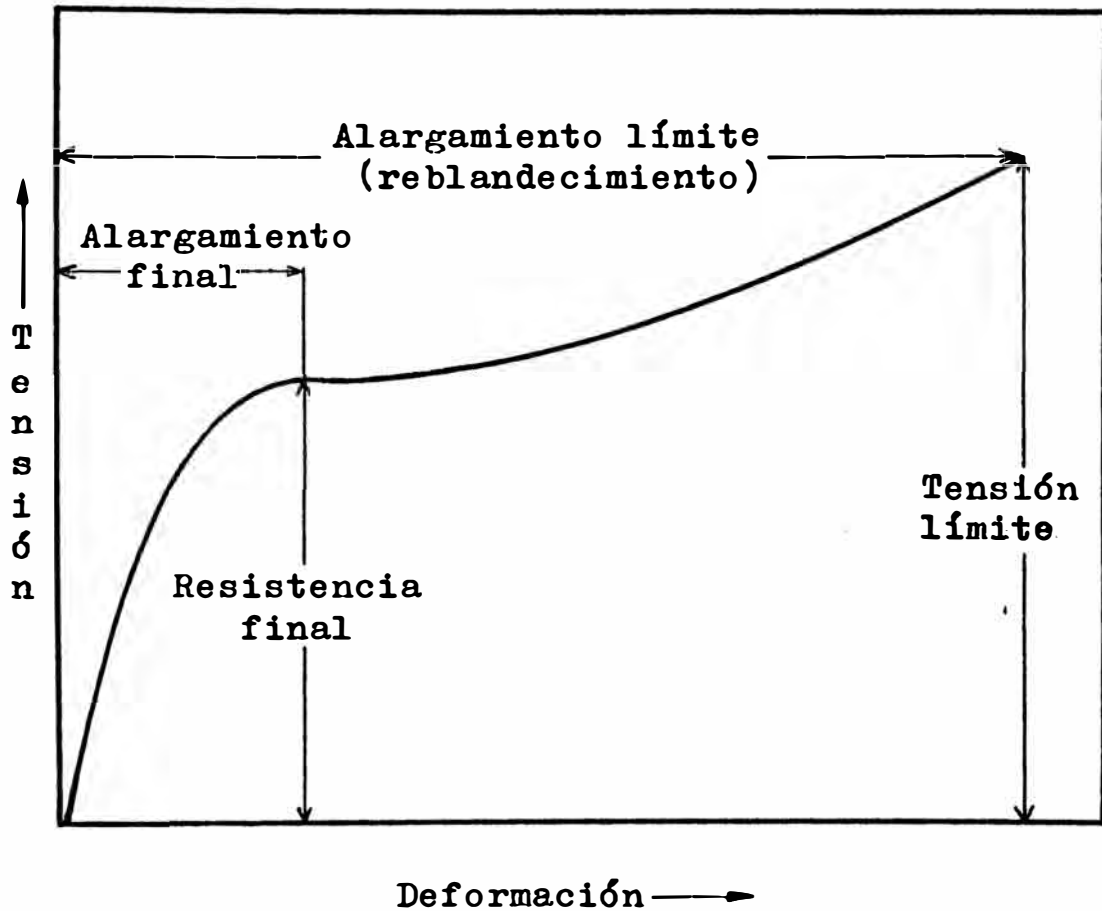


FIG.37. Curva generalizada de Tensión-Deformación para plásticos (Winding, 1961).

lo de Elasticidad, pues la pendiente es variable, en cuyo caso lo más recomendable es ubicar una zona en la que este parámetro sea aproximadamente constante, e indicar a partir de que carga aplicada se realiza el cálculo del Módulo de Elasticidad.

Se tomó dos tipos de muestra (longitudinal y transversal), debido a que inicialmente no se sabía, si el material en estudio presentaba anisotropía, es decir, si tenía alguna orientación interna; pues en el supues

to caso de que hubiese anisotropía, el comportamiento frente a una carga variable sería distinta en uno y otro caso. Debido a que la resistencia es menor en el sentido transversal, soportando menos carga que una muestra en sentido longitudinal, ya que ésta se orienta en dirección de la carga soportando mayor esfuerzo. Como una observación diremos que no se presenta este caso y que el comportamiento es igual en ambos sentidos.

CONCLUSIONES

El método de esterilización en frío por radiación , es uno de los más adecuados a ser usado en materiales sensibles al calor, que además de aplicarse sobre plásticos de uso médico, se extiende su uso sobre fármacos y productos de origen biológico.

- Se ha verificado la eficacia del método de radioesterilización, en cuanto a la esterilidad adquirida por aplicación de una dosis de 25 KGy.. Al evaluarse la presencia de microorganismos, tales como bacterias (aerobias y anaerobias), hongos y levaduras. Con resultados NEGATIVOS.

Luego de establecer las comparaciones entre las propiedades de los materiales irradiados y no irradiados, de las Bolsas de Transferencia de Plasma y considerando una escala de: Excelente, Bueno, Regular y Malo. Podemos concluir que el PVC del producto en estudio es BUENO. Debido a que se mantienen las propiedades y características de su diseño y uso. Ciertamente existen algunos factores indeseables como la coloración amarillenta adquirida y el desprendimiento de HCl gaseoso, que conlleva algún inconveniente.

- Las variaciones numéricas que pueden haberse observada

do en las propiedades físico-químicas y mecánicas, no son motivo para rechazar el material en estudio pues sus propiedades se mantienen dentro de los límites de aceptación de las respectivas Normas a que están sujetos.

Las pruebas que hemos desarrollado en la etapa experimental, constituye un modo de evaluar si el material es sensible a la radiación. De ninguna manera es un proceso general, para todos los materiales; siendo esto función de clase de plástico utilizada y es uso particular de cada producto.

Los materiales tratados con radiación gamma del Co-60, no son radioactivos. Debido a que para inducir radioactividad se requiere la aplicación de fotones de alta energía, tal como 8 Mev (Mega electrón voltios, y la energía máxima que se aplica en el proceso de radioesterilización sólo alcanza 1.33 Mev.

BIBLIOGRAFIA

1. "Esterilización de Material de uso clínico y accesorio por radiaciones ionizantes", Ponencia Especial, Comisión Asesora de Conservación de Alimentos por Irradiación, Madrid, 1970.
2. GLYN O. PHILLIPS, "Radiation Sterilization: Current Status", The North East Wales Institute, Clwyd, Wales, U.K. 1987.
3. R. MUÑOZ y otros, "Preservación de Alimentos por Radiación", Escuela Politécnica Nacional, Quito, Ecuador, 1985.
4. W. E. BURCHAN, "Física Nuclear", Ed. Reverté S.A., 1974.
5. "Curso de Conservación de Alimentos por Radiación Gamma", Centro de Estudios Nucleares, IPEN, Lima, 1988.
6. MARCELO CARO, "Radioconservación de Cebolla", Universidad Nacional Agraria, Tesis Grado, 1983.
7. R. EYMERY, "Technologie des installations de Radiosterilisation, Quelques aspects intéressants les pays en voie de développement", CEA, Centre d'études nucléaires de Grenoble, Grenoble, Francia, 1974.

8. "III Curso de Radioquímica Experimental", Centro de Estudios Nucleares, IPEN, Lima, 1987.
9. "Manual of Food Irradiation Dosimetry", Technical Reports Series N°178, AIEA, Vienna, 1977.
10. MARCO LINARES A., "Estudio de Radioconservación del Espárrago", Tesis de Grado, Universidad Nacional del Callao, Lima, 1989.
11. N. G. S. GOPAL, "Radiation Sterilization of Pharmaceuticals and Polymers", Isomed, Isotope Division, Bhabha Atomic Research Centre, Bombay, 1978.
12. "Recommendations for the Sterilization of Medical Devices and Surgical Products", European Confederation of Medical Suppliers Associations, London, 1985.
13. R. N. MUKHERJEE, "Recomendaciones for The Radiation Sterilization of Medical Products, AIEA, Vienna, 1974.
14. E. MARIANO y otros, "Aspectos Tecnológicos de la Radioesterilización de Material Médico Descartable", División Fuentes Intensas de Radiación, Comisión Nacional de Energía Atómica, Buenos Aires, 1973.
15. "British Pharmacopeia, Vol. II, HMSO, London, 1980.
16. "Radiation Plant for Sterilization of Medical Pro-

ducts:ISOMED", Bhabha Atomic Research Centre, Bombay, 1984.

17. JHON J. PERKINS, "Principles and Methods of Sterilization in Health Sciences", 2 nd. Ed., 1969.
18. S. C. Hervey, "Remington's Pharmaceuticals Sciences", 16 th. Ed., Mark Pub. Co., Easton, Pa.USA , 1980.
19. ANDERSON, J. T., "Remington's Pharmaceuticals Sciences", 15 Th. Ed., Mark Pub. Co., Easton, Pa. USA, 1975.
20. LIPTON B. et. al., "Anaesthesia, Analgesia", 1974.
21. N. S. G. GOPAL, G. SHARMA, K.M. PATEL, "Radiation Sterilization of Pharmaceuticals and Disposable Medical Products", Being published by AIEA as a TEC DOC Publication, 1988.
22. BOGDANS K. et. al., "Int. J. Radiation Sterilization" 1974.
23. C. W. BRUNCH, "Bull Parent. Drug Association", 1977.
24. A. CHARLESBY, "Atomic Radiation and Polymers", Pergamon Student Edition, 1960.
25. DAVID W. PLESTER, "Industrial Sterilization", Duke

University Press, Durham, 1973.

26. FRED W. BILLMEYER, "Ciencia de los Polímeros", Rensselaer Polytechnic Institute, New York, 1978.
27. W. E. SKIENS, "Sterilizing Radiation effects on selected Polymers", Battelle Pacific North West Labs, Richland W. A.(USA), 1979.
28. M. G. BROWN , "The Relation of Design Parameters , Plant Capacity and Processing Costs in Cobalt-60 Sterilization Plants", Atomic Energy of Canada Ltd., Ottawa 1975.
- 29." Training Manual on Food Irradiation Technology and Techniques", 2 nd. Edition, AIEA, Technical report Series N° 114, Vienna, 1982.
30. M. P. ICRE, and M.J.C. BLANCHARD, "Etude de l'évolution après irradiation des propriétés mécaniques et physico-chimiques des matériaux utilisés pour la fabrication des fournitures médico-chirurgicales radiostérilisées", S.R.T.I. CARIC, C.E.A. CAPRI, 1985.
31. "European Pharmacopeia", 2 nd. Ed. Part. II-2, Section Vi I.2, Plastic Materials and VI 2.2 Plastic Containers, 1981.
32. W. SZYMANSKY, I. LERKE and W. SMIETANSKA, " J.appli

cation Polymer Science", Nekleonika, 1977.

33. V. I. DAKIN, Z. S. EGOROVA and V. L. KARPOV,
c.f. Chemical Abstrac 85719 K , 1977.
34. "Esterilización de Polímeros, Productos Farmacéuticos y Aditamentos Médico-Descartables por Tecnología Nuclear", Seminario Taller, División de Desarrollo Tecnológico, IPEN, Lima- Agosto, 1988.
35. "Process Control Guidelines for Gamma Radiation Sterilization of Medical Devices", Association for the Advancement of Medical Instrumentation, Virginia, USA, 1984.
36. "Guidelines for Industrial Radiation Sterilization of Disposable Medical Products", Revision I, International Atomic Energy Agency, 1987.

A N E X O S

ANEXO 1.

1. NORMAS A CONSULTAR

1.1 Para la aplicación de la presente Norma Técnica Nacional no es necesario la consulta específica de ninguna otra.

2. OBJETO

2.1 La presente Norma establece las condiciones y los requisitos de los recipientes para envasar soluciones parenterales de gran volumen, llamadas también recipientes para inyectables de gran volumen.

2.2 Para que un material plástico se considere adecuado para la manufactura de recipientes para inyectables deberá cumplir con todos los requisitos que la presente Norma establece.

2.3 La presente Norma no es obligatoria a plásticos destinados a la fabricación de recipientes para productos de uso oral o tópico.

2.4 Esta Norma también indica los métodos de ensayo necesarios para verificar el cumplimiento de los requisitos.

3. DEFINICIONES

3.1 RECIPIENTE DE MATERIAL PLASTICO

Es el que contiene la solución de gran volumen a ser inyectada por vía parental. El recipiente debe tener por un extremo, un dispositivo para colgarlo, y por el otro extremo un dispositivo para introducir con facilidad la espiga de un equipo para venoclisis, quedando ésta herméticamente ligado y sin contaminación.

3.2 APLASTABLE (Colapsible)

Propiedad del plástico de deformar las caras del recipiente por presión oplanación-

7. METODOS DE ENSAYO

7.1 ESTERILIDAD.

Nota 1 : En todo lo referente a este ensayo, debe trabajarse de manera de no introducir ningún tipo de contaminación.

Nota 2 : Los Métodos detallados a continuación están basados en la Farmacopea Americana y Francesa.

7.1.1 Medios de Cultivo.- Se utilizan los medios líquidos de cultivo con tioglicolato y con caseína de soya.

7.1.1.1 Medio de cultivo líquido con tioglicolato

7.1.1.1.1 Recetivos (Farmacopea Americana y Francesa)

L Cistina.

Agar, con menos de 15% de humedad.

Cloruro de sodio.

Extracto de levadura soluble en agua.

Peptona de caseína.

Tioglicolato de sodio o ácido tioglicólico.

Solución al 0,1% (m/v) de reszurina sódica.

Agua

Solución N de hidróxido de sodio sin valorar

7.1.1.1.2 Preparación

7.1.1.1.2.1 Se colocan 0,5 g de L Cistina, 0,75 g de agar, 2,5 g de cloruro de sodio, 5,5 g de glucosa, 5,0 g de extracto de levadura y 15 g de peptona de caseína en un vaso de precipitación de 2 dm³, se agrega 1 dm³ de agua y se lleva a ebullición hasta disolución. Se agregan 0,5 g de tioglicolato de sodio ó 0,3 cm³ de ácido tioglicólico. Se disuelve y se enfría.

7.1.1.1.2.2 Si es necesario se agrega solución de hidróxido de sodio, de manera que el pH, luego de la esterilización sea $7,1 \pm 0,1$. Si es necesario filtrar se calienta nuevamente, sin llegar a ebullición y se filtra. Se añaden 1,0 cm³ de solución de reszurina sódica y se distribuyen en tubos de ensayo adecuados, se colocan en un autoclave, y se lleva en 10 min a 121°C y luego se continúa esterilizando durante 20 min. Se retira del autoclave y se deja enfriar en un lugar oscuro hasta temperatura ambiente.

7.1.1.1.2.3 Se determino el pH. Si el mismo fuera distinto de $7,1 \pm 0,1$, se

descarta el medio y se prepara nuevamente, agregando según sea necesario cantidades mayores o menores de solución de hidróxido de sodio. Si el pH está comprendido entre 7,0 y 7,2, se conserva el medio a temperatura entre 20°C y 30°C preferentemente al abrigo de la luz.

7.1.1.1.2.4 El medio es útil hasta que la evaporación afecta su fluidez o hasta que el fondo superior tome coloración rosada. En este último caso, puede recuperarse una sola vez calentando en baño maría hasta que desaparezca dicha coloración. Finalizado la preparación del medio de cultivo, se ensaya su esterilidad según 7.1.1.1.3 y su capacidad para provocar el desarrollo bacteriano, según 7.1.1.1.4.

7.1.1.1.3 Verificación de la esterilidad del medio.

Se colocan en dos tubos de ensayo de 20 mm de diámetro por 150 mm de altura, 15cm³ del medio y se incuban 24 h entre 30°C y 32°C.

Finalizada la incubación se observa el estado de los tubos. En caso de no existir desarrollo microbiano en ningún tubo se considera que es estéril y por lo tanto apto.

7.1.1.1.4 Verificación de la capacidad de desarrollo bacteriano.

Se colocan en dos tubos de ensayo de 20 mm de diámetro por 150 mm de altura 15 cm³ del medio y se añade a cada uno una cepa distinta de microorganismos exigentes en sus requisitos nutritivos. Se incuban entre 30°C y 32°C durante 7 días y se observa si existe desarrollo bacteriano en ambos tubos, en cuyo caso el medio se considera apto.

7.1.1.2 Medio de Cultivo con caseína de soya

7.1.1.2.1 Reactivos (Reactivos de Calidad Farmacopea Americana y Francesa)

Digesto pancreático de caseína,
 Digesto papáico de harina de soya,
 Cloruro de sodio,
 Fosfato de potasio bibásico.
 Dextrosa,
 Agua.

7.1.1.2.2 Preparación

7.1.1.2.2.1 Se disuelven 17 g de digesto pancreático de caseína, 3 g de digesto papáico de harina de soya, 5 g de cloruro de sodio, 2,5 g de fosfato de potasio bibásico y 2,5 g de dextrosa en agua calentando ligeramente para efectuar la solución. Se enfría la solución a la temperatura ambiente.

7.1.1.2.2 Si es necesario se agrega solución de hidróxido de sodio, de manera que el pH, luego de la esterilización sea $7,1 \pm 0,1$, se distribuye en tubos de ensayo adecuados, se conserva el medio a temperatura entre 20°C y 25°C . Finalizada la preparación del medio de cultivo, se debe ensayar su esterilidad según 7.1.1.2.3 y su capacidad para provocar el desarrollo bacteriano, según 7.1.1.2.

7.1.1.2.3 Verificación de la esterilidad del medio

Se colocan en dos tubos de ensayo de 20 mm de diámetro por 150 mm de altura, 15 cm³ del medio y se incuban 48 h entre 20°C y 25°C . Finalizada la incubación se observa el estado de los tubos. En caso de no existir desarrollo microbiano en ningún tubo se considera que es estéril y, por lo tanto, cpto.

7.1.1.2.4 Verificación de la capacidad de desarrollo bacteriano.

Se colocan en dos tubos de ensayo de 20 mm de diámetro por 150 mm de altura 15 cm³ del medio y se añade a cada uno una cepa distinta de microorganismos exigentes en sus requerimientos nutritivos. Se incuban entre 20°C y 25°C durante 14 días y se observa si existe desarrollo bacteriano en ambos tubos, en cuyo caso el medio se considera apto.

7.1.2 Medio de Cultivo con tioglicolato

Se toman tres recipientes con guantes esterilizados u otro sistema adecuado, y con cada una de ellas se aspira de distintos tubos de ensayo con medio de cultivo con tioglicolato. Se sacuden los recipientes y se retorna el medio de cultivo a los tubos originales. Se incuban los tubos entre 30°C y 32°C durante 7 días colocando simultáneamente testigos. Si finalizado el ensayo no se observa desarrollo microbiano en ninguno de los tubos, el material se considera estéril en este modo. Si se observa desarrollo microbiano en cualquier tubo se repite el ensayo empleando seis muestras. Si aparecen el o los mismos microbios (cualquiera de ellos repetido) en cualquier tubo se considera el material no estéril. Si no aparece desarrollo o si aparecen cepas distintas, se realiza un tercer ensayo con seis muestras más. Si en los tres ensayos se manifiesta desarrollo o si se observa el mismo microbio en más de un ensayo el material se considera no estéril. En caso contrario se considera estéril.

7.1.3 Medio de Cultivo con caseína de soya Scbouraud

Se procede igual que en 7.1.2 excepto que se cultiva entre 20°C y 25°C durante 14 días. Las condiciones para considerar estériles los recipientes son las mismas que en dicho párrafo.

7.2 TRANSPARENCIA DEL CUERPO

Se aspira con el recipiente una cantidad de líquido incoloro permitiendo la

7.7 PERMEABILIDAD AL VAPOR DE AGUA

7.7.1 Recipientes de plástico

Se separan 10 recipientes que hayan pasado el ensayo de esterilización o se someten a él y 10 recipientes que se sabe -por ensayos previos- son buenos, también tratados de acuerdo al ensayo de esterilización. Se numera cada uno.

7.7.2 Recipientes de vidrio

Se separa igualmente 10 recipientes de vidrio de los que usualmente se usan en la elaboración del inyectable, esterilizados y secados de la manera usual

Nota : Todos los recipientes deben ser de igual capacidad.

7.7.3 Muestra

Se distribuyen los recipientes arriba indicados de la siguiente manera:

5 recipientes del plástico en ensayo y 5 que se sabe son buenos se les coloca 1 g + 0,1 g de cloruro de calcio anhidro granulado (Tamiz ITINTEC N^o 8 al N^o 16) y se cierran.

5 recipientes del plástico en ensayo y 5 que ya se sabe son buenos, se cierran.

Todos se numeran (se marcan).

7.7.4 Prueba en blanco.

5 recipientes de vidrio se les coloca 1 g + 0,1 g de cloruro de calcio anhidro granulado (Tamiz ITINTEC N^o 8 al N^o 16) y se cierran.

5 recipientes de vidrio se cierran vacíos.

7.7.5 Procedimiento

7.7.5.1 Se secan y limpian, mediante una tela suave, todos los recipientes preparados, se colocan durante cuatro horas en un desecador, que contenga pentóxido de fósforo y se pesan, anotándose el peso de cada uno (la balanza debe tener una sensibilidad de 0,1 mg).

7.7.5.2 Se mezclan los recipientes y se colocan, al azar (no por grupos) en una estufa o gabinete que provea y conserve las condiciones de temperatura y humedad requerido. La experiencia indica que ésto deberá ser alternativamente de 38°C por 16 horas y 4°C durante 8 horas, con humedad relativa de 90% a 100%.

7.7.6 Expresión de Resultados

7.7.6.1 Se calcula el aumento de masa promedio de los recipientes en ensayo, de los recipientes que se sabe ya buenos, de los de vidrio y de los vacíos de cada grupo.

7.7.6.2 La diferencia entre el aumento promedio de los recipientes en ensayo y los vacíos, representa la masa de agua que ha sido absorbida, éste se compara con el que se obtiene con los recipientes ya aceptados.

7.7.6.3 Se considera que -con controles quincenales- la prolongación de éste ensayo durante tres meses es suficiente.

7.9 EXTRACTO ACUOSO

7.9.1 Aparatos

7.9.1.1 Estufa, de convección forzada de aire, capaz de mantener la temperatura a $70^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$.

7.9.1.2 Recipientes de extracción, de vidrio resistente (borosilicato) de 250 ml, de 40 ml o de 1 litro.

7.9.2 Preparación del Material

7.9.2.1 Se preparan de acuerdo con el párrafo 7.14.3.1 con la excepción de aquellos que no necesitan esterilización.

7.9.3 Reactivos (Solución Extractiva)

7.9.3.1 Agua para inyectables.

7.9.4 Procedimiento

7.9.4.1 Cuando el grosor de la muestra es de 0,5 mm o menos se toma, por cada 20 ml de solución extractiva, una masa equivalente a 120 cm², cuando el espesor sea mayor que 0,5 mm se tomará una masa equivalente a 60 cm².

7.9.4.2 Se corta la muestra en tiritas de aproximadamente 0,3 cm de ancho y 5 cm de longitud.

7.9.4.3 Se transfieren las tiritas a una probeta graduada provista de tapón esmerilado, de vidrio Tipo I, limpia y seca y se adiciona aproximadamente 150 ml de agua para inyectables.

7.9.4.4 Se tapa y se agita durante 30 s más o menos, se decanta el agua y se repite el lavado una vez más.

7.9.4.5 Se transfieren las tiras lavadas a un recipiente de extracción y se adiciona suficiente cantidad de agua para inyectables.

7.9.4.6 Se extrae por calentamiento en estufa a 70°C durante 24 h debiendo tener presente el tiempo que demore el agua para alcanzar la temperatura de extracción.

7.9.4.7 Se enfría (nunca a menos de 22°C), se decanta el extracto y se transvasa a un recipiente adecuado el cual se tapa. Este extracto se reserva para los ensayos químicos.

7.9.4.8 Se prepara una prueba en blanco usando solamente agua para inyectables.

7.9.4.9 Se toma una alícuota del extracto de 50 ml, se coloca en un crisol de platino, se lleva a sequedad en un baño María y luego se deseca en estufa hasta masa constante.

7.9.4.10 Se efectúa un ensayo en blanco, restándose esta masa del que se obtiene del ensayo con la muestra.

7.9.5 Expresión de Resultados

$$\text{Extracto, g/cm}^2 = \frac{\text{masa del extracto, en gramos}}{\text{superficie, en cm}^2}$$

7.10 RESIDUO NO VOLATIL

7.10.1 Procedimiento

7.10.1.1 Se tara un crisol de sílice, fundido (o similar) perfectamente limpio y seco hasta masa constante.

7.10.1.2 Se transfiere el crisol, por medio de adiciones sucesivas, 50 ml de extracto obtenido según 7.9 y se evapora en baño de vapor.

7.10.1.3 Se coloca el crisol en una estufa y se deseca a 105°C hasta masa constante.

Nota : Si se obtiene un residuo oleoso se debe examinar el crisol durante los períodos de evaporación y secado ya que estos aceites pueden ascender por las paredes del crisol y perderse parte del residuo.

7.10.1.4 Se efectúa un ensayo en blanco.

7.10.2 Expresión de Resultados

7.10.2.1 La diferencia entre la masa del residuo de la muestra y la masa del residuo del ensayo en blanco no deberá ser mayor de 15,0 mg.

7.11 RESIDUO DE CALCINACION

7.11.1 Procedimiento

7.11.1.1 Se adiciona a los crisoles conteniendo los residuos obtenidos en el ensayo anterior (7.9), tanto al de la muestra como al del blanco, 0,5 ml de ácido sulfúrico concentrado.

7.11.1.2 Se incinera, suavemente al principio, hasta que todas las sustancias orgánicas se hayan convertido en cenizas. Si fuese necesario, se puede utilizar cantidades adicionales de ácido.

7.11.1.3 Cuando toda la sustancia orgánica ha desaparecido, se continúa la calcinación hasta masa constante, se enfrían los crisoles en un desecador y se pesan.

7.11.2 Expresión de Resultados

7.11.2.1 La diferencia entre la masa del residuo de la muestra y el del blanco no deberá ser mayor que 0,5 mg.

7.12 METALES PESADOS

7.12.1 Solución Patrón

7.12.1.1 Solución Madre de nitrato de plomo.- Se disuelven 159,8 mg de nitrato de plomo en 100 ml de agua destilada a la que se ha añadido 1 ml de ácido nítrico luego se diluye a 1 litro. Se conserva en frasco de vidrio.

7.12.1.2 Solución Patrón de plomo.- Se diluye 10 ml de la solución madre de nitrato de plomo, exactamente medidos con agua destilada hasta un volumen de 100 ml. Esta solución se debe preparar en el momento de efectuar el ensayo. Cada mililitro contiene el equivalente a 0,01 mg de plomo.

7.12.2 Reactivos

7.12.2.1 Solución blanco.- Es agua destilada.

7.12.2.2 Acido acético diluido.- Se mide 158 ml de ácido acético glacial (98%), se diluye con agua destilada hasta completar 1 litro.
(Esta solución debe contener de 5,7 g a 6,3 g de ácido acético).

7.12.2.3 Solución de ácido sulfhídrico.- Es una solución saturada de ácido sulfhídrico en agua destilada, el ácido sulfhídrico debe estar recién preparado.

7.12.3 Procedimiento

7.12.3.1 Se transfieren 20 ml del blanco y 20 ml del extracto obtenido en 7.9 a sendos tubos Nessler.

7.12.3.2 Igualmente se transfieren a otros 3 tubos Nessler 2 ml (1 ppm) 6 ml (3 ppm) y 10 (5 ppm) de la solución patrón de plomo.

7.12.3.3 Se adiciona a todos los 5 tubos 2 ml de ácido acético diluido y agua estéril para inyección en cantidad suficiente para completar 25 ml.

7.12.3.4 Se adiciona a cada tubo 10 ml de la solución reactiva de ácido sulfhídrico recién preparado, se mezcla y se deja reposar por 5 min.

7.12.3.5 Se observan los tubos de arriba hacia abajo, colocándolos sobre una superficie blanca.

7.12.3.6 Se determina el contenido de metales pesados en el blanco y en la muestra por comparación del grado de oscurecimiento de cada solución en relación a las soluciones patrones.

7.12.4 Expresión de Resultados

La diferencia entre el blanco y la muestra da el contenido de metales pesados.

7.14 TOXICIDAD Y REACTIVIDAD INTRACUTANEA: ENSAYOS BIOLÓGICOS

7.14.1 Aparatos

Autoclave, capaz de mantener una temperatura $121^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, equipado con termómetro, manómetro, espita, rejilla adecuada para que las muestras queden sobre el nivel del agua y un sistema de refrigeración capaz de enfriar los recipientes con las muestras a no menos de 22°C inmediatamente después del ciclo de calentamiento.

Estufa de convección forzada de aire, capaz de mantener la temperatura a

50°C a 70°C, con una exactitud de $\pm 1^\circ \text{C}$.

Recipientes de extracción, que deberán ser ampollas o tubos de cultivo con tapa de rosca de vidrio tipo 1 (Véase Norma ITINTEC N° 332.002). Los tubos serán cerrados con un tapón de rosca que tendrá empaquetadura de jebes; la superficie expuesta de esta deberá ser protegida mediante un disco de alguna sustancia inerte de un espesor de 0,05 mm a 0,075 mm (Teflón resina de Politetrafluoroetileno).

7.14.2 Reactivos (Soluciones Extractivas)

7.14.2.1 **Inyectable de cloruro de Sodio.** - Es una solución estéril, isotónica de cloruro de sodio en agua para inyecciones; contiene no menos de 0,85% y no más de 0,95% de NaCl.

7.14.2.2 **Solución de alcohol y de cloruro de sodio.** - Es una solución que se prepara mezclando un volumen de alcohol con 20 volúmenes de inyectable de cloruro de sodio.

7.14.2.3 **Polietileno glicol 400.** -

7.14.2.4 **Aceite de pepito de algodón refinado para uso farmacéutico** (Véase especificaciones U.S.P. XX.).

7.14.3 Procedimiento

7.14.3.1 Preparación del material.

7.14.3.1.1 Se limpia todo el instrumental de vidrio con solución sulfocrómica y, si fuera necesario, con ácido nítrico caliente, enjuagando luego prolongadamente con agua destilada.

7.14.3.1.2 El instrumental utilizado para subdividir los especímenes de plástico, deberá limpiarse escrupulosamente mediante lavados sucesivos y alternados con disolventes adecuados (acetona, éter, alcohol, cloruro de metileno, etc).

7.14.3.1.3 Se lava cualquier otro aparato escobillándolo con una solución detergente y enjuagando prolongadamente con agua destilada.

7.14.3.1.4 Los vasos y equipos usados en la extracción deberán secarse y esterilizarse mediante un procedimiento adecuado.

7.14.3.2 Preparación de la muestra

7.14.3.2.1 De la muestra homogénea del plástico en ensayo, se toma una porción

equivalente a 120 cm² cuando el espesor es de 0,5 mm o menos y de 60 cm² cuando el espesor es mayor que 0,5 mm.

7.14.3.2.2 Se subdivide la muestra en tiritas de aproximadamente 0,3 mm de ancho por 5 cm de longitud.

7.14.3.2.3 Se limpia cada tirita de partículas y linter tratándolas de la siguiente manera:

Se colocan las tiritas en una probeta graduada (cap + 100 ml), con tapón esmerilado, de vidrio tipo I, limpio y seco y se adicionan aproximadamente 70 ml de agua para inyecciones.

Se agita la probeta durante 30 segundos aproximadamente y se decanta el líquido, se repite este paso una vez más y, las tiritas destinadas a la extracción con aceite de sésamo, se secan en la estufa a una temperatura que no exceda los 50°C.

NOTA: No se debe limpiar la muestra de plástico con trapo seco o húmedo, ni tampoco lavándola o enjuagándola con un disolvente orgánico o con un detergente.

7.14.3.3 Extractos

7.14.3.3.1 Se colocan muestras de plástico debidamente preparadas en sendos recipientes de extracción y se les agrega 20 ml de la solución extractiva adecuada.

7.14.3.3.2 Se repite este paso con cada una de las soluciones extractivas necesarias para cada ensayo.

7.14.3.3.3 Se prepara simultáneamente un ensayo en blanco con 20 ml de cada solución extractiva, para inyectar y comparar paralelamente.

7.14.3.3.4 Se efectúa la extracción mediante calor en un autoclave a 121°C durante 60 minutos y en una estufa a 70°C durante 24 horas ó 50°C durante 72 horas.

7.14.3.3.5 Debe contarse el tiempo a partir del momento en que el líquido dentro del envase alcance la temperatura de extracción.

NOTA : Las condiciones de extracción en ningún momento deberán ser tales que ocasionen cambios físicos en la muestra, tales como fusión o deformación de las tiritas de plástico, ya que ello resultaría en una disminución del área superficial disponible, en cambio sí se podrá permitir una ligera adherencia entre ellas. Las tiritas siempre se deben agregar una a una a la solución extractiva.

7.14.3.5.1 Ensayo de Toxicidad Sistemática

Se usan ratones albinos, sanos, que no hayan sido usados previamente y que pesen entre 17 g y 23 g.

Para este grupo de ensayos se usarán ratones del mismo origen, alimentándolos con cantidad suficiente de agua y aditamentos usados habitualmente para animales de laboratorio y cuya composición sea perfectamente conocida.

Se toman grupos de cinco ratones cada uno y se les inyecta el extracto de la muestra de plástico y el de control, según se indica en la Tabla 7 siguiente:

TABLA 7

Extracto o Control	Dosis por kg	Vía	Velocidad de Inyección ml/seg
Inyectable de cloruro de sodio.	50 ml	I.V.	0,1
Solución de alcohol e inyectable de cloruro de sodio.	50 ml	I.V.	0,1
Polietileno glicol 400	10 g	I.P.	--
Aceite de pepita	50 ml	I.P.	--

1. Se examina a los animales inmediatamente luego de la Inyección y luego a las 24 h, 48 h y 72 h.
2. Interpretación de los resultados.
3. Si durante el período de observación los cinco animales inyectados con el extracto de plástico muestra una reacción no mayor que la de los animales tratados con el control, la muestra satisficará los requisitos de este ensayo.
4. Si alguno de los animales tratados con la muestra presenta solamente ligeros signos de toxicidad y no más que un animal muestra evidentes signos de toxicidad o muere, se repite el ensayo pero utilizando grupos de 10 ratones cada uno. En esta contraprueba, ninguno de los 10 ratones tratados con la muestra deberá presentar una reacción mayor que la observada en los animales tratados con el control.

The United States Pharmacopeia

TWENTIETH REVISION

Official from July 1, 1980

The National Formulary

FIFTEENTH EDITION

Official from July 1, 1980

United States Pharmacopeial C

12601 Twinbrook Parkway, Rockville, Md. 20852



Table 4. Morphologic Characteristics of *Salmonella* Species on Selective Agar Media.

Medium	Description of Colony
Brilliant Green Agar Medium	Small, transparent, colorless or pink to white opaque (frequently surrounded by pink to red zone)
Xylose-Lysine-Desoxycholate Agar Medium	Red, with or without black centers
Bismuth Sulfite Agar Medium	Black or green

Table 5. Morphologic Characteristics of *Escherichia coli* on MacConkey Agar Medium.

Characteristic	Description
Colonial Morphology	Brick-red; may have surrounding zone of precipitated bile
Gram Stain	Negative rods (cocco-bacilli)

Lysine-Desoxycholate Agar Medium, and Bismuth Sulfite Agar Medium contained in Petri dishes. Cover and invert the dishes, and incubate. Upon examination, if none of the colonies conforms to the description given in Table 4, the specimen meets the requirements of the test for absence of the genus *Salmonella*.

If colonies of Gram-negative rods matching the description in Table 4 are found, proceed with further identification by transferring representative suspect colonies individually, by means of an inoculating wire, to a butt-slant tube of Triple Sugar-Iron-Agar Medium by first streaking the surface of the slant and then stabbing the wire well beneath the surface. Incubate. If examination discloses no evidence of tubes having alkaline (red) slants and acid (yellow) butts (with or without concomitant blackening of the butt from hydrogen sulfide production), the specimen meets the requirements of the test for the absence of the genus *Salmonella*.*

TEST FOR *Escherichia coli*—By means of an inoculating loop, streak a portion from the remaining Fluid Lactose Medium on the surface of MacConkey Agar Medium. Cover and invert the dishes, and incubate. Upon examination, if none of the colonies conforms to the description given in Table 5 for this medium, the specimen meets the requirements of the test for absence of *Escherichia coli*.

If colonies matching the description in Table 5 are found, proceed with further identification by transferring the suspect colonies individually, by means of an inoculating loop, to the surface of Levine Eosin-Methylene Blue Agar Medium, plated on Petri dishes. If numerous colonies are to be transferred, divide the surface of each plate into quadrants, each of which may be seeded from a separate colony. Cover and invert the plates, and incubate. Upon examination, if none of the colonies exhibits both a characteristic metallic sheen under reflected light and a blue-black appearance under transmitted light, the specimen meets the requirements of the test for the absence of *Escherichia coli*. The presence of *Escherichia coli* may be confirmed by further suitable cultural and biochemical tests.

Retest—For the purpose of confirming a doubtful result by any of the procedures outlined in the foregoing tests following their application to a 10.0-g specimen, a retest on a 25-g specimen of the product may be conducted. Proceed as directed under *Procedure*, but make allowance for the larger specimen size.

(71) STERILITY TESTS¹

The sterility tests presented herein are suitable for revealing the presence of viable forms of bacteria, fungi, and yeasts in or on

* Additional, confirmatory evidence may be obtained by use of procedures set forth in *Official Methods of Analysis of the AOAC*, 12th ed. (1975), sections 46.013–46.026.

¹ NOTE—All temperatures herein specified are in Celsius (centigrade) degrees and, with respect to autoclaves, generally mean the exhaust-line temperatures.

Pharmacopeial articles. Alternative procedures or procedural details may be employed to demonstrate that an article is sterile, provided the results obtained are at least of equivalent reliability. (See *Procedures* under *Tests and Assays* in the *General Notices*.) Where a difference appears, or in the event of a dispute, when evidence of microbial contamination is obtained by the procedure given in this Pharmacopeia, the result so obtained is conclusive of failure of the article to meet the requirements of the test.

Adventitious microbial growth that is transmitted to an article or to inoculated test culture media from the environment during the course of a sterility test invalidates the results of the test. Hence, it is necessary to demonstrate that the proper precautions have been taken to exclude extraneous microorganisms throughout the test period.

Where a sterility test is applied to discrete units drawn from a group of similar units, the results obtained, if negative, indicate that the probability of the presence of contaminated units in the untested portion is below a level detectable by the sampling plan employed. No sampling plan for applying sterility tests to a specified proportion of discrete units selected from a sterilization load is capable of demonstrating with complete assurance that all of the untested units are in fact sterile. A further review of validation of sterilization is presented in the informational chapter on *Sterilization* (1211).

The sterility testing of human biologics and antibiotics is conducted by specific procedures set forth in the regulations applicable to their manufacture or distribution (see *Antibiotics* (1011) and *Biologics* (1041)). Veterinary biologics are tested for sterility or microbiological attributes as directed in the regulations applicable to those products (9 CFR, 113.26).

Media

Media for the tests may be prepared as described below, or dehydrated mixtures yielding similar formulations may be used provided that, when reconstituted as directed by the manufacturer or distributor, they have growth-promoting properties equal or superior to those obtained from the formulas given herein.

I. Fluid Thioglycollate Medium

L-Cystine	0.5 g
Sodium Chloride	2.5 g
Dextrose (C ₆ H ₁₂ O ₆ · H ₂ O)	5.5 g
Agar, granulated (moisture content not in excess of 15%)	0.75 g
Yeast Extract (water-soluble)	5.0 g
Pancreatic Digest of Casein	15.0 g
Sodium Thioglycollate	0.5 g
or Thioglycollic Acid	0.3 ml
Resazurin Sodium Solution (1 in 1000), freshly prepared	1.0 ml
Water	1000 ml

pH after sterilization: 7.1 ± 0.2.

Mix, in the order named, the L-cystine, sodium chloride, dextrose, agar, water-soluble yeast extract, and pancreatic digest of casein, in a mortar, with thorough grinding. Stir in a small quantity of heated water, transfer to a suitable container, with repeated washing of the mortar add the remainder of the 1000 ml of water, and heat until solution is effected. Dissolve the sodium thioglycollate or thioglycollic acid in the solution and, if necessary, adjust the solution with sodium hydroxide TS so that, after sterilization, it will have a pH of 7.1 ± 0.2. If filtration is necessary, heat the solution to boil without boiling, and filter while hot through moistened filter paper. Add the resazurin sodium solution, mix, and place the medium in suitable vessels, which provide a ratio of surface to depth of medium such that not more than the upper half of the medium has undergone a color change indicative of oxygen uptake at the end of the incubation period. Sterilize in an autoclave (see *Steam Sterilization* under *Sterilization* (1211)). Do not use this medium if it has evaporated to an extent affecting its fluidity. If more than the upper one-third has acquired a pink color, the medium may be retested once by heating on a steam bath or in free-flowing steam until the pink color disappears. When ready for use, approximately the upper one-tenth of the medium should have a pink color.

Use Fluid Thioglycollate Medium by incubating it under aerobic conditions.

II. Alternative Thioglycollate Medium for Devices Having Tubes with Small Lumina

L-Cystine	0.5 g
Sodium Chloride	2.5 g
Dextrose (C ₆ H ₁₂ O ₆ · H ₂ O)	5.5 g
Yeast Extract (water-soluble)	5.0 g
Pancreatic Digest of Casein	15.0 g
Sodium Thioglycollate	0.5 g
or Thioglycollic Acid	0.3 ml
Water	1000 ml

pH after sterilization: 7.1 ± 0.2.

Heat the ingredients in a suitable container until solution is effected. Mix, and, if necessary, adjust the solution with sodium hydroxide TS so that, after sterilization, it will have a pH of 7.1 ± 0.2. Filter, if necessary, place in suitable vessels, and sterilize in an autoclave (see *Steam Sterilization* under *Sterilization* (1211)). The medium is freshly prepared or heated in a steam bath and allowed to cool just prior to use. Do not reheat.

Use Alternative Thioglycollate Medium in a manner that will assure anaerobic conditions for the duration of the incubation period.

III. Soybean-Casein Digest Medium

Pancreatic Digest of Casein	17.0 g
Papaic Digest of Soybean Meal	3.0 g
Sodium Chloride	5.0 g
Dibasic Potassium Phosphate	2.5 g
Dextrose (C ₆ H ₁₂ O ₆ · H ₂ O)	2.5 g
Water	1000 ml

pH after sterilization: 7.3 ± 0.2.

Dissolve the solids in the water, warming slightly to effect solution. Cool the solution to room temperature, and adjust with sodium hydroxide TS, if necessary, to obtain a pH of 7.3 ± 0.2 after sterilization. Filter, if necessary, and dispense into suitable vessels. Sterilize in an autoclave (see *Steam Sterilization* under *Sterilization* (1211)).

Use Soybean-Casein Digest Medium by incubating it under aerobic conditions.

Growth Promotion Test

Test each autoclaved lot of medium for its growth-promoting qualities, in the following manner.

Inoculate duplicate test containers of each medium with less than 100 of the microorganisms listed in the accompanying table, and incubate according to the conditions specified for it.

The test media are satisfactory if evidence of growth appears within 7 days. The tests may be conducted simultaneously with the use of the test media for sterility test purposes, provided, however, that the sterility test is considered invalid if the test medium shows no growth response.

Confirm the sterility of each lot of medium by incubation of representative containers, at the temperature and for the length of time specified in the test.

If freshly prepared media are not used within 2 days, store them in the dark, preferably at 2° to 25°. Finished media may be stored in unsealed containers for more than 10 days, provided that they are tested weekly for growth promotion. If stored in suitable sealed containers, the media may be used for not more than 1 year, provided they are tested for growth promotion every three months.

Bacteriostasis and Fungistasis

Before initiating direct transfer sterility tests on an article, obtain background data on the level of bacteriostatic and fungistatic activity by the following procedures. Prepare dilute cultures of bacteria and fungi from at least the microorganisms cited under *Growth Promotion Test*. Inoculate the sterility test media with less than 100 of the microorganisms, employing volumes of medium listed in the table of "Quantities for Liquid Articles," under *Selection of Test Specimens and Incubation*. Add the specified portion of article to half of a suitable number of the containers already containing the inoculum and culture medium. Incubate the containers at appropriate temperatures and under proper conditions for not less than 7 days.

If growth of the test organisms comparable to that in the control vessels occurs in the article-medium mixtures, use the amounts of article and medium regularly specified in the table of "Quantities for Liquid Articles," under *Selection of Test Specimens and Incubation*.

If the article is bacteriostatic and/or fungistatic when tested as described above, use a suitable sterile inactivating agent, if available. Suitability of such an inactivating agent is determined as in the test described below. If an inactivating agent is not available, establish, as described below, suitable amounts of article and medium to be used.

Repeat the tests set forth above, using the specified amount of article and larger volumes of the medium to determine the ratio of article to medium in which growth of the test organisms is not affected.

If the specified amount of article is bacteriostatic or fungistatic in 250 ml of the medium, decrease the amount of the article to find the maximum amount that does not materially affect the growth of the test organism in 250 ml of the medium. For liquids and suspensions, if this amount is less than 1 ml, increase the quantity of medium so that the 1 ml is sufficiently diluted to prevent inhibition of growth. For solids that are not readily soluble or dispersible, if the amount is less than 50 mg, increase the quantity of medium so that the 50 mg of the article is sufficiently diluted to prevent inhibition of growth. In either case, use the amounts of the article and medium established in this ratio for routine testing. Where applicable, sterility may be tested as described under *Test Procedures using Membrane Filtration*.

General Procedure

Because of diversity in the nature of articles to be tested and other factors affecting the conduct of the sterility test, it is important to observe the following considerations in performing sterility tests.

OPENING CONTAINERS

Cleanse the exterior surfaces of ampuls and closures of vials and bottles with a suitable decontaminating agent, and gain access to the contents in a suitable aseptic manner. If the vial contents are packaged under vacuum, admit sterile air by means of a suitable sterile device, such as a needle attached to a syringe barrel filled with nonabsorbent cotton.

For purified cotton, gauze, surgical dressings, and related Pharmacopeial articles, open the package or container aseptically.

Medium	Test Microorganisms*	Incubation Temperature (°)
Fluid Thioglycollate	(1) <i>Bacillus subtilis</i> (ATCC No. 6633)†	30 to 35
	(2) <i>Candida albicans</i> (ATCC No. 10231)	30 to 35
	(3) <i>Bacteroides vulgatus</i> (ATCC No. 8482)‡	30 to 35
Alternative Thioglycollate	(1) <i>Bacteroides vulgatus</i> (ATCC No. 8482)‡	30 to 35
Soybean-Casein Digest	(1) <i>Bacillus subtilis</i> (ATCC No. 6633)†	20 to 25
	(2) <i>Candida albicans</i> (ATCC No. 10231)	20 to 25

* Available from the American Type Culture Collection, 12301 Parklawn Drive, Rockville, Md. 20852.

† If a spore-forming organism is not desired, use *Micrococcus luteus* (ATCC No. 9341) at the incubation temperatures indicated in the table.

‡ If a spore-forming organism is desired, use *Clostridium sporogenes* (ATCC No. 11437) at the incubation temperature indicated in the table.

ferred to each medium. Immediately pass each specimen through the filter with the aid of vacuum or a pressure pump.

If the substance is a viscous liquid or suspension not adaptable to rapid filtration, aseptically add a sufficient quantity of diluting fluid to the pooled specimen to increase the flow rate.

If the liquid under test has inherent bacteriostatic properties or contains a preservative, wash the filter with from one to three 100-ml portions of *Fluid A*. If the substance under test contains lecithin or oil, substitute *Fluid D* for *Fluid A*.

Upon completion of the filtration, transfer one membrane (if two are used) or approximately one-half of the membrane (if only one is used) aseptically to 100 ml of Soybean-Casein Digest Medium, and incubate at 20° to 25° for not less than 7 days. Similarly, proceed with 100 ml of Fluid Thioglycollate Medium and incubate at 30° to 35° for not less than 7 days.

OINTMENT AND OILS SOLUBLE IN ISOPROPYL MYRISTATE

Dissolve not less than 100 mg from each of not less than 20 containers (40 containers, if each one does not contain sufficient volume for both media) in at least 100 ml of isopropyl myristate at pH 5.5 or greater, which previously has been rendered sterile by filtration through a 0.22- μ m membrane filter. [NOTE—Warm the sterilized solvent, and if necessary the test material, to 47° just prior to use.] Aseptically transfer the mixture into one or two membrane filter funnels. Immediately pass each specimen through the filter with the aid of vacuum or a pressure pump. Swirl the flask to dissolve the ointment or oil. Filter the dissolved ointment promptly following dissolution. Keep filter membrane(s) covered with liquid throughout the filtration for maximum efficiency of the filter.

Following filtration of the specimen, wash the membrane(s) with two 200-ml portions of *Fluid D*, then wash with 100 ml of *Fluid A*. Treat the test membrane(s) as directed under *Liquids Miscible with Aqueous Vehicles (Less than 100 ml per Container)*, beginning with "Aseptically remove the membrane(s)," except to provide that the sterility test medium to be used contains 1 g of polysorbate 80 per liter.

If the substance under test contains petrolatum, use a special rinse fluid of the following composition:

Peptic Digest of Animal Tissue (see <i>Reagent Specifications</i> in the section, <i>Reagents, Indicators, and Solutions</i>)	5.0 g
Beef Extract	3.0 g
Polysorbate 80	10.0 g
Water	1000 ml

pH after sterilization: 6.9 \pm 0.2.

Sterilize in an autoclave (see *Steam Sterilization under Sterilization* (1211)).

Moisten the membrane(s) with approximately 200 μ l of the rinse medium before the filtration operation begins, and keep the membrane(s) covered with liquid throughout the filtration operation for maximum efficiency of the filter.

Following filtration of the specimen, wash the membrane(s) with three 100-ml portions of the rinse medium. Treat the test membrane(s) as directed above.

NOTE—For ointments and oils that are insoluble in isopropyl myristate, proceed as directed for *Ointments and Oils Insoluble in Isopropyl Myristate* under *Test Procedures for Direct Transfer to Test Media*.

NON-FILTERABLE SOLIDS

The sterility testing of these articles by membrane filtration is considered inadvisable unless it can be demonstrated that filter blockage does not occur. Proceed as directed for *Solids* under *Test Procedures for Direct Transfer to Test Media*.

DEVICES

Devices that are required to contain sterile pathways may be tested for sterility by the membrane filtration technique as follows.

Aseptically pass a sufficient volume of *Fluid D* through each of not less than 20 devices so that not less than 100 ml is recovered from each device. Collect the fluids in aseptic containers, and filter the entire volume collected through membrane filter funnel(s) as de-

scribed under *Liquids Miscible with Aqueous Vehicles (Less than 100 ml per Container)*, beginning with "One or two membranes may be used."

Where the devices are large, and lot sizes are small, test an appropriate number of units as described for similar cases under *Test Procedures for Direct Transfer to Test Media*.

Observation and Interpretation of Sterility Test Results

At intervals during the incubation period and at its conclusion, examine the contents of all of the vessels for macroscopic evidence of microbial growth, such as the development of turbidity. If no evidence of growth is found, the material tested meets the requirements of the test for *Sterility*. If evidence of microbial growth is found, the material tested fails to meet the requirements of the test for *Sterility*, unless it can be demonstrated by retests or by other means that the test was invalid for causes unrelated to the article.

In view of the possibility that microbial growth observed in the test was due to inadequate aseptic sampling and testing technique rather than to intrinsic contamination of the article, the following retests are permitted.

FIRST RETEST

The number of specimens selected, the volumes to be tested, and the media are the same as those indicated for the original *Sterility Test*. If no evidence of microbial growth is found, the material tested meets the requirements of the test for *Sterility*. If microbial growth appears in this *First Retest*, isolate and characterize the microbial contaminant(s) of the *First Retest* and compare to the contaminant(s) of the original *Sterility Test*. If the contaminant(s) cannot be differentiated readily, the material tested fails to meet the requirements of the test for *Sterility*. If the contaminant(s) can be differentiated readily, a *Second Retest* may be performed.

SECOND RETEST

The number of specimens selected is double the number tested in the original *Sterility Test* and in the *First Retest*. The volume tested from each specimen and the media are the same as those indicated for the original *Sterility Test* and the *First Retest*.

If no evidence of microbial growth is found, the material tested meets the requirements of the test for *Sterility*. If growth appears in this *Second Retest*, the material tested fails to meet the requirements of the test for *Sterility*.

Biological Tests and Assays

(81) ANTIBIOTICS—MICROBIAL ASSAYS

The activity (potency) of antibiotics may be demonstrated under suitable conditions by their inhibitory effect on microorganisms. A reduction in antimicrobial activity also will reveal subtle changes not demonstrable by chemical methods. Accordingly, microbial or biological assays remain generally the standard for resolution of doubt with respect to possible loss of activity. The regulations of the federal Food and Drug Administration contain detailed procedures for the testing of all forms of antibiotics as a part of the procedure for granting batch certification of all antibiotics. The general statement given here summarizes these procedures for antibiotics recognized in this Pharmacopeia for which microbial assay remains the definitive method.

Two general methods are employed, the cylinder-plate or "plate" assay and the turbidimetric or "tube" assay. The first depends upon diffusion of the antibiotic from a vertical cylinder through a solidified agar layer in a Petri dish or plate to an extent such that growth of the added microorganism is prevented entirely in a circular area or "zone" around the cylinder containing a solution of the antibiotic. The turbidimetric method depends upon the inhibition of growth

Supplement Mixture in a quantity equivalent to 0.12 g per rat per day, diluted with water to 20 ml, and offered each morning either in a dish suitable for pre-weighing or in a reservoir fitted with a drinking tube. Replenish water from the cages of the depleted rats during the test, and return it after the supplement has been consumed. On the third day, weigh each rat. Discard any rats that have not consumed all of the *Control Nitrogen Supplement*.

At the end of 3 days, replace the *Control Nitrogen Supplement* with water ad libitum, and continue the rats on the *Depletion Diet*. Weigh the rats, and discard any that have not lost weight during the previous weighing.

Assemble not less than six rats that have completed the control periods. For 5 days maintain the rats on the *Depletion Diet* with a daily supplement of 20 mg of protein, of a solution containing the Protein Hydrolyzate in an amount equivalent to 0.12 g of nitrogen per rat per day in the same way as the *Control Nitrogen Supplement* was offered previously. Withhold water for 4 hours prior to offering the supplement and for 4 hours after the supplement has been consumed, offer water

afternoon of the fifth day, weigh each rat, and compare the final and starting weights. Not fewer than 80% of the rats used gain weight or maintain their weight during

(151) PYROGEN TEST

The pyrogen test is designed to limit to an acceptable level the febrile reaction in the patient to the administration, by infusing the product concerned. The test involves measuring the temperature of rabbits following the intravenous injection of a solution and is designed for products that can be tolerated in a rabbit in a dose not to exceed 10 ml per kg injected intravenously within a period of not more than 10 minutes. For products that require preliminary preparation or are subject to special conditions of administration, follow the additional directions in the individual monograph or, in the case of antibiotics or biologics, the additional directions given in the federal regulations for *Antibiotics* (1011), and *Biologics* (1041).

Apparatus and Diluents—Render the syringes, needles, and other apparatus free from pyrogens by heating at 250° for not less than 30 minutes or by any other suitable method. Treat all diluents and solutions for washing and rinsing of devices or parenteral injection apparatus in a manner that will assure that they are sterile and pyrogen-free. Periodically perform control pyrogen tests on representative portions of the diluents and solutions for washing or rinsing of the apparatus.

Temperature Recording—Use an accurate temperature-sensing device such as a clinical thermometer, or thermistor probes or other probes that have been calibrated to assure an accuracy of not more than ±0.2° and have been tested to determine that a maximum reading can be obtained in less than 5 minutes. Insert the temperature-sensing device into the rectum of the test rabbit to a depth of not less than 2 cm, and, after a period of time not less than that previously determined as sufficient, record the rabbit's body temperature.

Animals—Use healthy, mature rabbits. House the rabbits individually in an area of uniform temperature between 20° and 23° and free from disturbances likely to excite them. The temperature of the animals should not vary more than ±3° from the selected temperature. Before using a rabbit for the first time in a pyrogen test, condition it not less than seven days before use by a sham test that includes all of the steps as directed under *Procedure* except injection. Do not use a rabbit for pyrogen testing more frequently than once every 48 hours, and not prior to 2 weeks following a maximum rise of its temperature of 0.6° or more while being subjected to the pyrogen test, or following its having been given a test specimen that was adjudged positive.

Procedure—Perform the test in a separate area designated solely for pyrogen testing and under environmental conditions similar to those under which the animals are housed and free from disturbances likely to excite them. Withhold all food from the rabbits during the period of the test. Access to water is allowed at all times, but may be restricted during the test. If rectal temperature-measuring probes remain inserted throughout the testing pe-

riod, restrain the rabbits with light-fitting neck stocks that allow the rabbits to assume a natural resting posture. Not more than 30 minutes prior to the injection of the test dose, determine the "control temperature" of each rabbit: this is the base for the determination of any temperature increase resulting from the injection of a test solution. In any one group of test rabbits, use only those rabbits whose control temperatures do not vary by more than 1° from each other, and do not use any rabbit having a temperature exceeding 39.8°.

Unless otherwise specified in the individual monograph, inject into an ear vein of each of three rabbits 10 ml of the test solution per kg of body weight, completing each injection within 10 minutes after start of administration. The test solution is either the product, constituted if necessary as directed in the labeling, or the material under test treated as directed in the individual monograph and injected in the dose specified therein. For pyrogen testing of devices or injection assemblies, use washings or rinsings of the surfaces that come in contact with the parenterally administered material or with the injection site or internal tissues of the patient. Assure that all test solutions are protected from contamination. Perform the injection after warming the test solution to a temperature of 37 ± 2°. Record the temperature at 1, 2, and 3 hours subsequent to the injection.

Test Interpretation and Continuation—Consider any temperature decrease as zero rise. If no rabbit shows an individual rise in temperature of 0.6° or more above its respective control temperature, and if the sum of the three individual maximum temperature rises does not exceed 1.4°, the product meets the requirements for the absence of pyrogens. If any rabbit shows an individual temperature rise of 0.6° or more, or if the sum of the three individual maximum temperature rises exceeds 1.4°, continue the test using five other rabbits. If not more than three of the eight rabbits show individual rises in temperature of 0.6° or more, and if the sum of the eight individual maximum temperature rises does not exceed 3.7°, the material under examination meets the requirements for the absence of pyrogens.

RADIOACTIVE PHARMACEUTICALS

Test Dose for Preformulated, Ready-to-use Products Labeled with Radioactivity

AGGREGATED ALBUMIN AND OTHER PARTICLE-CONTAINING PRODUCTS

For the rabbit pyrogen test, dilute the product with Sodium Chloride Injection to not less than 100 µCi per ml, and inject a dose of 3 ml per kg of body weight into each rabbit.

OTHER PRODUCTS

Where Physical Half-life of Radionuclide is Greater Than 1 Day—Calculate the maximum volume of the product that might be injected into a human subject. This calculation takes into account the maximum recommended radioactive dose of the product, in µCi, and the radioactive assay, in µCi per ml, of the product at its expiration date or time. Using this information, calculate the maximum volume dose per kg to a 70-kg human subject.

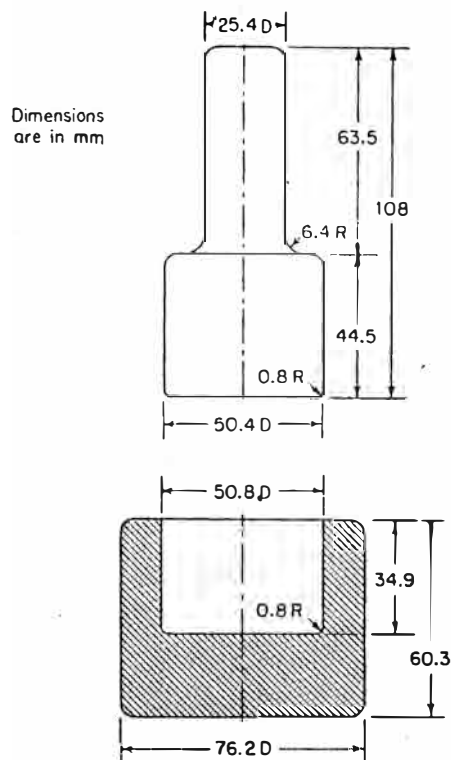
For the rabbit pyrogen test, inject a minimum of 10 times this dose per kg of body weight into each rabbit. If necessary, dilute with Sodium Chloride Injection. The total injected volume per rabbit is not less than 1 ml and not more than 10 ml of solution.

Where Physical Half-life of Radionuclide is Less Than 1 Day—For products labeled with radionuclides having a half-life of less than 1 day, the dosage calculations are identical to those described in the first paragraph under *Other Products*. These products may be released for distribution prior to completion of the rabbit pyrogen test, but such test shall be initiated at not more than 36 hours after release.

Test Dose for Pharmaceutical Constituents or Reagents to Be Labeled

The following test dose requirements pertain to reagents that are to be labeled or constituted prior to use by the direct addition of radioactive solutions such as Sodium Pertechnetate Tc 99m Injection, i.e., "cold kits."

Assume that the entire contents of the vial of nonradioactive reagent will be injected into a 70-kg human subject, or that 1/70 of



Special Mortar and Pestle for Pulverizing Glass*

* A suitable mortar and pestle is available (catalog No. H-17280) from Humboldt Manufacturing Co., 7300 West Agatite, Norridge, Chicago, Ill. 60656.

Spread the specimen on a piece of glazed paper, and pass a magnet through it to remove particles of iron that may be introduced during the crushing. Transfer the specimen to a 250-ml conical flask of resistant glass, and wash it with six 30-ml portions of acetone, swirling each time for about 30 seconds and carefully decanting the acetone. After washing, the specimen should be free from agglomerations of glass powder, and the surface of the grains should be practically free from adhering fine particles. Dry the flask and contents for 20 minutes at 140°, transfer the grains to a weighing bottle, and cool in a desiccator. Use the test specimen within 48 hours after drying.

Procedure—Transfer 10.00 g of the prepared specimen, accurately weighed, to a 250-ml conical flask that has been digested (aged) previously with *High-purity Water* in a bath at 90° for at least 24 hours or at 121° for 1 hour. Add 50.0 ml of *High-purity Water* to this flask and to one similarly prepared to provide a blank. Cap all flasks with borosilicate glass beakers that previously have been treated as described for the flasks and that are of such size that the bottoms of the beakers fit snugly down on the top rims of the containers. Place the containers in the autoclave, and close it securely, leaving the vent cock open. Heat until steam issues vigorously from the vent cock, and continue heating for 10 minutes. Close the vent cock, and adjust the temperature to 121°, taking 19 to 23 minutes to reach the desired temperature. Hold the temperature at 121 ± 2.0° for 30 minutes, counting from the time this temperature is reached. Reduce the heat so that the autoclave cools and comes to atmospheric pressure in 38 to 46 minutes, being vented as necessary to prevent the formation of a vacuum. Cool the flask at once in running water, decant the water from the flask into a suitably cleansed vessel, and wash the residual powdered glass with four 15-ml portions of *High-purity Water*, adding the decanted washings to the main portion. Add 5 drops of *Methyl Red Solution*, and titrate immediately with 0.020 *N* sulfuric acid. If the volume of titrating solution is expected to be less than 10 ml, use a microburet. Record the volume of 0.020 *N* sulfuric acid used to neutralize the extract from 10 g of the prepared specimen of glass, corrected for a blank. The volume does not exceed that indicated in Table 2 for the type of glass concerned.

Water Attack at 121°

Rinse thoroughly 3 or more containers, selected at random, twice with *High-purity Water*.

Procedure—Fill each container to 90% of its overflow capacity with *High-purity Water*, and proceed as directed for *Procedure under Powdered Glass Test*, beginning with "Cap all flasks," except that the time of autoclaving shall be 60 minutes instead of 30 minutes, and ending with "to prevent the formation of a vacuum." Empty the contents from 1 or more containers into a 100-ml graduated cylinder, combining, in the case of smaller containers, the contents of several containers to obtain a volume of 100 ml. Place the pooled specimen in a 250-ml conical flask of resistant glass, add 5 drops of *Methyl Red Solution*, and titrate, while warm, with 0.020 *N* sulfuric acid. Complete the titration within 60 minutes after opening the autoclave. Record the volume of 0.020 *N* sulfuric acid used, corrected for a blank obtained by titrating 100 ml of *High-purity Water* at the same temperature and with the same amount of indicator. The volume does not exceed that indicated in Table 2 for the type of glass concerned.

BIOLOGICAL TESTS—PLASTICS

The following biological test procedures are designed to test the suitability of plastic materials intended for use in fabricating containers or accessories thereto, for parenteral preparations, and to test the suitability of polymers for medical use in implants, devices, and other systems. The procedures provided test the reaction of living animal tissue and of normal animals to the presence of portions of the plastic or extracts of it.

For the purpose of this chapter, these definitions apply: The *Sample* is the plastic specimen under test or an extract prepared from such a specimen. A *Blank* consists of the same quantity of the same extracting medium that is used for the extraction of the specimen under test, treated in the same manner as the extracting medium containing the specimen under test. A *Negative Control*³ is a plastic specimen that gives no reaction under the conditions of the test.

On the basis of response to the biological test procedures (see *Systemic Injection Test, Intracutaneous Test, Implantation Test*), six general classes of plastics are defined in Table 3. This classification does not apply to plastics that are intended for use as containers for oral or topical products, or that may be used as an integral part of a drug formulation.

Factors such as plastic composition, processing and cleaning procedures, contacting media, inks, adhesives, absorption, adsorption and permeability of preservatives, and conditions of storage may also affect the suitability of a plastic for a specific use. Evaluation of such factors should be made by appropriate additional specific tests to determine the suitability of a plastic for its intended use.

With the exception of the *Implantation Test*, the procedures are based on the use of extracts which, depending on the heat resistance of the plastic, are prepared at one of three standard temperatures: 50°, 70°, and 121°. Therefore, the class designation of a plastic must be accompanied by an indication of the temperature of extraction; e.g., IV-121°, which represents a class IV plastic extracted at 121°, or I-50°, which represents a class I plastic extracted at 50°.

The *Systemic Injection Test* and the *Intracutaneous Test* are designed to determine the biological response of animals to plastics by the single-dose injection of specific extracts prepared from a *Sample*. The *Implantation Test* is designed to evaluate the reaction of living tissue to the plastic by the implantation of the *Sample* itself into animal tissue. It is essential not only to use the designated amount of the plastic, but also to make available the specified surface for extraction at the stated temperature. Also, it is essential to exercise care in the preparation of the materials to be injected, to prevent contamination with microorganisms and other foreign matter. The proper preparation and placement of the specimens under aseptic conditions are important in the conduct of the *Implantation Test*.

These tests are designed for application to plastics in the condition in which they are used. If a plastic is to be exposed to any cleansing or sterilization process prior to its end-use, then the tests are to be conducted on a *Sample* prepared from a specimen pre-conditioned by the same processing.

Extracting Media—

SODIUM CHLORIDE INJECTION (see monograph).

1 in 20 SOLUTION OF ALCOHOL IN *Sodium Chloride Injection*.

³ USP Negative Control Plastic RS.

Table 3. Classification of Plastics

Plastic Classes ^a						Tests To Be Conducted			
	II	III	IV	V	VI	Test Material	Animal	Dose	Procedure ^b
x	x	x	x	x	x	Extract of <i>Sample</i> in <i>Sodium Chloride Injection</i>	Mouse	50 ml/kg	A (iv)
x	x	x	x	x	Rabbit		0.2 ml/animal at each of 10 sites	B	
	x	x	x	x	x	Extract of <i>Sample</i> in 1 in 20 <i>Solution of Alcohol in Sodium Chloride Injection</i>	Mouse	50 ml/kg	A (iv)
	x	x	x	x	x		Rabbit	0.2 ml/animal at each of 10 sites	B
		x		x	x	Extract of <i>Sample</i> in <i>Polyethylene Glycol 400</i>	Mouse	10 g/kg	A (ip)
				x	x		Rabbit	0.2 ml/animal at each of 10 sites	B
		x	x	x	x	Extract of <i>Sample</i> in <i>Vegetable Oil</i>	Mouse	50 ml/kg	A (ip)
			x	x	x		Rabbit	0.2 ml/animal at each of 10 sites	B
			x		x	Implant strips of <i>Sample</i>	Rabbit	4 strips/animal	C

^a Tests required for each class are indicated by "x" in appropriate columns.

^b Legend: A (ip)—Systemic Injection Test (intraperitoneal); A (iv)—Systemic Injection Test (intravenous); B—Intracutaneous Test (intracutaneous); C—Implantation Test (intramuscular implantation).

POLYETHYLENE GLYCOL 400 (see monograph).

VEGETABLE OIL—Use freshly refined Sesame Oil (see monograph) or Cottonseed Oil (see monograph).

[NOTE—The Sesame Oil or Cottonseed Oil meets the following additional requirements: Obtain, if possible, freshly refined oil. Use three properly prepared animals and inject the oil intracutaneously in a dose of 200 µl into each of 10 sites per animal, and observe the animals at 24, 48, and 72 hours following injection. No site shows a tissue reaction, such as edema and erythema, that is larger than 5 mm in over-all diameter.]

Apparatus—The apparatus for the tests includes the following.

AUTOClave—Use an autoclave capable of maintaining a temperature of 121 ± 0.5°, equipped with a thermometer, a pressure gauge, a vent cock, a rack adequate to accommodate the test containers above the water level, and a water cooling system that will allow for cooling of the test containers to about, but not below, 22° immediately following the heating cycle.

OVEN—Use an oven, preferably a forced-circulation model, that will maintain operating temperatures of 50° or 70° within ±1°.

EXTRACTION CONTAINERS—Use containers, such as ampuls or screw-cap culture test tubes, of borosilicate glass. If used, culture test tubes are closed with screw caps having suitable rubber liners. The exposed surface of the rubber liner is completely protected with an inert solid disk 0.05 mm to 0.075 mm in thickness. A suitable disk may be fabricated from a polytetrafluoroethylene resin.

Preparation of Apparatus—Clean all glassware thoroughly with chromic acid cleansing mixture, or if necessary with hot nitric acid, followed by prolonged rinsing with water. Clean cutting devices by an appropriate method (e.g., successive cleaning with acetone

and methylene chloride) prior to use in subdividing a specimen. Clean all other equipment by thorough scrubbing with a suitable detergent and prolonged rinsing with water.

Render containers and devices used for extraction, and in transfer and administration of test material, sterile and dry by a suitable process. [NOTE—If ethylene oxide is used as the sterilizing agent, allow adequate time for complete de-gassing.]

Procedure—

Preparation of Sample—Both the *Systemic Injection Test* and the *Intracutaneous Test* may be performed using the same extract, if desired, or separate extracts may be made for each test. Select and subdivide into portions a *Sample* of the size indicated in Table 4. Remove particulate matter, such as lint and free particles, by treating each subdivided *Sample* or *Negative Control* as follows: Place the subdivided *Sample* into a clean, glass-stoppered, 100-ml graduated cylinder of Type I glass, and add about 70 ml of Water for Injection. Agitate for about 30 seconds, and drain off the water, repeat this step, and dry those pieces prepared for the extraction with Sesame Oil in an oven at a temperature not exceeding 50°. [NOTE—Do not clean the plastic with a dry or wet cloth or by rinsing or washing with an organic solvent, surfactant, etc.]

Extracts—Place two properly prepared *Samples* of the plastic to be tested in separate extraction flasks, and add to each flask 20 ml of the appropriate extracting medium. Repeat these directions for each extracting medium required for testing. Also prepare one 20-ml blank of each medium for parallel injections and comparisons. Extract by heating in an autoclave at 121° for 60 minutes, in an oven at 70° for 24 hours, or at 50° for 72 hours. Allow adequate time for the liquid within the container to reach the extraction temperature.

Table 4. Surface Area of Specimen To Be Used

Form of Plastic	Thickness	Amount of <i>Sample</i> for Each 20 ml of Extracting Medium	Subdivided Into
Film or sheet	<0.5 mm	Equivalent of 120 cm ² total surface area (both sides combined)	Strips of about 5 × 0.3 cm
	0.5 to 1 mm	Equivalent of 60 cm ² total surface area (both sides combined)	
	<0.5 mm (wall)	Length (in cm) = 120 cm ² / (sum of ID and OD circumferences)	Sections of about 5 × 0.3 cm
	0.5 to 1 mm (wall)	Length (in cm) = 60 cm ² / (sum of ID and OD circumferences)	
	>1 mm	Equivalent of 60 cm ² total surface area (all exposed surfaces combined)	Pieces up to about 5 × 0.3 cm

[NOTE—The extraction conditions should not in any instance cause physical changes such as fusion or melting of the plastic pieces, which result in a decrease in the available surface area. A slight adherence of the pieces can be tolerated. Always add the cleaned pieces individually to the extracting medium. If culture tubes are used for autoclave extractions with Sesame Oil, seal screw caps adequately with pressure-sensitive tape.]

Cool to about room temperature but not below 22°, shake vigorously, and decant each extract, using aseptic precautions, into a dry, sterile vessel. Store the extracts at a temperature between 22° and 30°, and do not use for tests after 24 hours. Of importance are the contact of the extracting medium with the available surface area of the plastic and the time and temperature during extraction, the proper cooling, agitation, and decanting process, and the aseptic handling and storage of the extracts following extraction.

Prepare for implantation not fewer than 8 strips of the *Sample* and 5 strips of USP Negative Control Plastic RS. Each strip shall measure not less than 10 × 1 mm. The *Sample* shall have been subjected to the proper sterilization procedure. [NOTE—Allow for proper de-gassing if agents such as ethylene oxide are used.] The negative control plastic need not be sterile so long as it is free from adhering substances.

Systemic Injection Test

The systemic injection test is designed for the evaluation of extracts of a plastic material in mice.

Test Animal—Use healthy, not previously used albino mice weighing between 17 and 23 g. For each test group use only mice of the same source. Offer water and food, commonly used for laboratory animals and known with respect to composition, ad libitum.

Procedure—[NOTE—Agitate each extract vigorously prior to withdrawal of each injection dose, to ensure even distribution of the extracted matter.] Inject each extract of the *Sample*, and the corresponding *Blank*, into groups of 5 mice each in the amount and by the route set forth in Table 5, except to dilute the extracts of *Sample* prepared with Polyethylene Glycol 400, and the corresponding blank, with 4.6 volumes of Sodium Chloride Injection to obtain a solution having a concentration of 200 mg of polyethylene glycol per ml. Observe the animals immediately after injection, again 4 hours after injection, and then not earlier than 24, 48, and 72 hours, respectively, after injection. If during the observation period none of the animals treated with the extract of the *Sample* shows a significantly greater reaction than the animals treated with the *Blank*, the *Sample* meets the requirements of this test. [NOTE—If any animals treated with the *Sample* show slight signs of toxicity, and not more than 1 animal shows gross symptoms of toxicity or dies, repeat the test using groups of 10 mice each. On the repeated test, the requirements of the test are met if none of the animals treated with the *Sample* shows a significantly greater reaction than that observed in the animals treated with the *Blank*.]

Intracutaneous Test

The intracutaneous test is designed for the evaluation of extracts of a plastic material in rabbits.

Test Animal—Select healthy, thin-skinned albino rabbits not previously used for any test, whose fur can be clipped closely and whose skin is free from mechanical irritation or trauma. In handling the animals, avoid touching the injection sites during observation periods.

Table 5. Amounts and Routes of Systemic Injection of Extracts and Blanks

Extract or Blank	Dose (per kg)	Injection	
		Route	Rate (ml/ second)
Sodium Chloride Injection	50 ml	iv	0.1
1 in 20 Solution of Alcohol in Sodium Chloride Injection	50 ml	iv	0.1
Polyethylene Glycol 400	10 g	ip	
Vegetable Oil	50 ml	ip	

Table 6. Evaluation of Skin Reactions

Erythema and Eschar Formation
No erythema
Very slight erythema (barely perceptible)
Well-defined erythema
Moderate to severe erythema
Severe erythema (beet-redness) to slight eschar formation (injuries in depth)
Edema Formation
No edema
Very slight edema (barely perceptible)
Slight edema (edges of area well defined by definite raising)
Moderate edema (raised approximately 1 mm)
Severe edema (raised more than 1 mm and extending beyond the area of exposure)

Procedure—[NOTE—Agitate each extract vigorously prior to withdrawal of each injection dose, to ensure even distribution of extracted matter.] On the day of the test, closely clip the fur of the animal's back on both sides of the spinal column over a sufficient large test area. Avoid mechanical irritation and trauma. Remove loose hair by means of vacuum. If necessary, swab the skin with diluted alcohol, and dry the skin prior to injection.

Inject intracutaneously 0.2 ml of each extract of each *Sample* at 10 sites on one side of each of 2 rabbits. [NOTE—Dilute extracts of the *Sample* prepared with Polyethylene Glycol 400 with a corresponding *Blank*, with 8.3 volumes of Sodium Chloride Injection to obtain a concentration of 120 mg of polyethylene glycol per ml.] Similarly, at 5 other sites on the other side of each rabbit, inject 0.2 ml of the corresponding *Blank*. Examine the injection sites 24, 48, and 72 hours after the injection for gross evidence of tissue reaction such as erythema, edema, and eschar. To facilitate the examination, swab the skin lightly with diluted alcohol, and dry the fur, if necessary. Rate the observations on a numerical scale from 0 to 4 for the extract of the *Sample* and for the *Blank*, respectively, as shown in Table 6. The average for the *Sample* is not significantly greater than that for the *Blank*. [NOTE—If the result is doubtful, repeat the test using fresh extracts in 3 more rabbits. The requirements of the test are met if on the repeated test the average for the extract of the *Sample* is not significantly greater than that for the *Blank*.]

Implantation Test

The implantation test is designed for the evaluation of a plastic material in direct contact with living tissue. Of importance are the proper preparation of the implant strips and their proper implantation under aseptic conditions. Prepare for implantation 8 strips of the *Sample* and 4 strips of USP Negative Control Plastic RS. Each strip should measure not less than 10 × 1 mm. The edges of the strips should be as smooth as possible to avoid additional mechanical trauma upon implantation. Strips of the specified minimum size are implanted by means of a hypodermic needle such as a 15-gauge needle with intravenous point and of 19-mm (0.75-inch) cannula length, and a sterile trocar. Use either pre-sterilized needles into which the sterile plastic strips are aseptically inserted, or insert each clean strip into a needle, the cannula and hub of which are protected with an appropriate cover, and then subjected to appropriate sterilization procedure. [NOTE—Allow for proper de-gassing if agents such as ethylene oxide are used.]

Test Animal—Select healthy, adult rabbits weighing not less than 2.5 kg, and whose paravertebral muscles are sufficiently large in size to allow for implantation of the test strips. Do not use muscular tissue other than the paravertebral site. The animals should be anesthetized with a commonly used anesthetic agent to a depth deep enough to prevent muscular movements, such as twitching.

Procedure—Perform the test in a clean area. On the day of the test or up to 20 hours before testing, clip the fur of the animals on both sides of the spinal column. Remove loose hair by means of vacuum.

Implant four strips of the *Sample* into the paravertebral muscles on one side of the spine of each of 2 rabbits, 2.5 to 5 cm from the midline and parallel to the spinal column, and about 2.5 cm apart.

from each other. In a similar fashion implant 2 strips of USP Negative Control Plastic RS in the opposite muscle of each animal. Insert a sterile stylet into the needle to hold the plastic strip in the tissue while withdrawing the needle. If excessive bleeding is observed after implantation of a strip, place a duplicate strip at another site. Close the incision after implantation is complete.

Keep the animals for a period of not less than 72 hours, and sacrifice them at the end of the observation period by administering an overdose of an anesthetic agent. Allow sufficient time to elapse for the tissue to be cut without bleeding. Examine macroscopically the area of the tissue surrounding the center portion of each implant strip. Use a magnifying lens if necessary. The tissue immediately surrounding the USP Negative Control Plastic RS strips appears normal and entirely free from hemorrhage, film, or encapsulation. The requirements of the test are met if, in each rabbit, the reaction to not more than 1 of the 4 *Sample* strips is significantly greater than that to the strips of USP Negative Control Plastic RS.

PHYSICO-CHEMICAL TESTS—PLASTICS

The following tests, designed to determine physical and chemical properties of plastics and their extracts, are based on the extraction of the plastic material, and it is essential that the designated amount of the plastic be used. Also, the specified surface area must be available for extraction at the designated temperature.

Extracting Medium—Use *Purified Water* (see monograph) as the extracting medium, maintained at a temperature of 70° during the extraction of the prepared *Sample*.

Apparatus—Use *Oven* and *Extraction Containers* as described under *Biological Tests—Plastics*.

Preparation of Apparatus—Proceed as directed in the first paragraph under *Preparation of Apparatus* in the section, *Biological Tests—Plastics*, except that the containers and devices need not be sterile.

Procedure—

Preparation of Sample—From a homogeneous plastic specimen, use a portion, for each 20.0 ml of extracting medium, equivalent to 120 cm² when the thickness is 500 μm or less, or 60 cm² when the thickness is greater than 500 μm; subdivide into strips approximately 3 mm in width and as near to 5 cm in length as is practical. Transfer the subdivided *Sample* to a glass-stoppered, 250-ml graduated cylinder of Type I glass, and add about 150 ml of *Purified Water*. Agitate for about 30 seconds, drain off and discard the liquid, and repeat with a second washing.

Transfer the prepared *Sample* to a suitable extraction flask, and add the required amount of *Extracting Medium*. Extract by heating in an oven at the temperature specified for the *Extracting Medium* for 24 hours. Cool, but not below 22°. Decant the extract immediately into a suitably cleansed container, and seal.

Blank—Use *Extracting Medium* where a blank is specified in the following tests.

NONVOLATILE RESIDUE—Transfer, in suitable portions, 50.0 ml of the extract of the *Sample* to a suitable, tared crucible (preferably a fused silica crucible that has been acid-cleaned), and evaporate the volatile matter on a steam bath. Similarly evaporate 50.0 ml of the *Blank* in a second crucible. [NOTE—If an oily residue is expected, inspect the crucible repeatedly during the evaporation and drying period, and reduce the amount of heat if the oil tends to creep along the walls of the crucible.] Dry at 105° for 1 hour: the difference between the amounts obtained from the *Sample* and the *Blank* does not exceed 15 mg.

RESIDUE ON IGNITION (281)—Proceed with the *Nonvolatile Residue* obtained from the *Sample* and from the *Blank*, using, if necessary, additional sulfuric acid but adding the same amount of sulfuric acid to each crucible: the difference between the amounts of residue on ignition obtained from the *Sample* and the *Blank* does not exceed 5 mg.

HEAVY METALS—Pipet 20 ml of the water extract of the specimen, filtered if necessary, into one of two matched 50-ml color-comparison tubes. Adjust with 1 *N* acetic acid or 6 *N* ammonium hydroxide to a pH between 3.0 and 4.0, using short-range pH paper as external indicator, dilute with water to about 35 ml, and mix. Into the second color-comparison tube pipet 2 ml of *Standard Lead Solution* (see (231)), and add 20 ml of the *Blank*. Adjust with 1 *N* acetic acid or 6 *N* ammonium hydroxide to a pH between

3.0 and 4.0, using short-range pH paper as external indicator, dilute with water to about 35 ml, and mix.

Add 10 ml of freshly prepared hydrogen sulfide TS to each tube, dilute with water to 50 ml, and mix: any brown color produced within 10 minutes in the tube containing the water extract of the specimen does not exceed that in the tube containing the *Standard Lead Solution*, both tubes being viewed downward over a white surface (1 ppm in extract).

BUFFERING CAPACITY—Pipet a 20-ml portion of the extract of the prepared *Sample*, prior to decanting the extract from the extraction container, into a suitable container. Titrate potentiometrically to a pH of 7.0, using either 0.010 *N* hydrochloric acid or 0.010 *N* sodium hydroxide, as required. Treat a 20.0-ml portion of the *Blank* similarly: if the same titrant was required for both *Sample* and *Blank*, the difference between the two volumes is not greater than 10.0 ml; and if acid was required for either the *Sample* or the *Blank* and alkali for the other, the total of the two volumes required is not greater than 10.0 ml.

HIGH-DENSITY POLYETHYLENE CONTAINERS FOR CAPSULES AND TABLETS

The standards and tests provided in this section, when combined with appropriate stability studies, characterize high-density polyethylene containers that are interchangeably suitable for packaging capsules and tablets. Where stability studies have been performed to establish the expiration date of a particular dosage form in a high-density polyethylene container meeting the requirements set forth herein, any other high-density polyethylene container meeting these requirements may be similarly used to package such dosage form, provided that the appropriate stability programs are expanded to include the alternative container, in order to assure that the identity, strength, quality, and purity of the dosage form are maintained throughout the expiration period.

High-density polyethylene is a long-chain polymer synthesized under controlled conditions of heat and pressure, with the aid of a catalyst, from not less than 85.0 percent ethylene and not less than 95.0 percent total olefins. The other olefin ingredients most frequently used are butene, hexene, and propylene. The ingredients used to manufacture high-density polyethylene, and those used in the fabrication of the containers, conform to the requirements in the applicable sections of the Code of Federal Regulations, Title 21.

High-density polyethylene possesses characteristic thermal properties, an infrared absorption spectrum that is distinctive for polyethylene, and a density between 0.941 and 0.965 g/cm³. The permeation properties of molded high-density polyethylene containers may be altered when re-ground polymer is incorporated, depending upon the proportion of re-ground material in the final product. Other properties that may affect the suitability of high-density polyethylene used in containers for packaging drugs are: oxygen and moisture permeability, modulus of elasticity, melt index, environmental stress crack resistance, and degree of crystallinity after molding. The requirements in this section are to be met only when capsules or tablets are intended to be packaged in a container defined by this section.

Multiple Internal Reflectance—

APPARATUS—Use a double-beam infrared spectrophotometer equipped with a multiple internal reflectance accessory and a KRS-5 internal reflection plate.⁴ A KRS-5 crystal 2 mm thick having an angle of incidence of 45° provides a sufficient number of reflections.

PREPARATION OF SPECIMEN—Cut 2 flat sections representative of the average wall thickness of the container, and trim them as necessary to obtain segments that are convenient for mounting in the multiple internal reflectance accessory. Taking care to avoid scratching the surfaces, wipe the specimens with dry paper or, if necessary, clean them with a soft cloth dampened with methanol, and permit them to dry. Securely mount the specimens on both sides of the KRS-5 internal reflection plate, ensuring adequate

⁴ The multiple internal reflectance accessory and KRS-5 plate are available from several sources, including Beckman Instruments, Inc., 2500 Harbor Blvd., Fullerton, Calif. 92634, and from Perkin Elmer Corp., Main Ave., Norwalk, Conn. 06856.

potency, such as change in color and odor, or formation of a precipitate, or clouding of solution, may serve to alert the pharmacist to the possibility of a stability problem. It should be assumed that a product that has undergone a physical change not explained in the labeling may also have undergone a chemical change and such a product is never to be dispensed. Excessive microbial growth and/or contamination also may appear as a physical change. A gross change in a physical characteristic such as color or odor is a sign of instability in any product. Other common physical signs of deterioration of dosage forms include the following.

SOLID DOSAGE FORMS—Many solid dosage forms are designed for storage under low-moisture conditions. They require protection from environmental water, and therefore should be stored in tight containers (see *Containers* in the *General Notices*) or in the container supplied by the manufacturer. The appearance of fog or liquid droplets, or clumping of the product, inside the container signifies improper conditions. The presence of a desiccant inside the manufacturer's container indicates that special care should be taken in dispensing. Some degradation products, for example, salicylic acid from aspirin, may sublime and be deposited as crystals on the outside of the dosage form or on the walls of the container.

Hard and Soft Gelatin Capsules—Since the capsule formulation is encased in a gelatin shell, a change in gross physical appearance or consistency, including hardening or softening of the shell, is the primary evidence of instability. Evidence of release of gas, such as a distended paper seal, is another sign of instability.

Uncoated Tablets—Evidence of physical instability in uncoated tablets may be shown by excessive powder and/or pieces (i.e., crumbling as distinct from breakage) of tablet at the bottom of the container (from abraded, crushed, or broken tablets); cracks or chips in tablet surfaces; swelling; mottling; discoloration; fusion between tablets; or the appearance of crystals that obviously are not part of the tablet itself on the container walls or on the tablets.

Coated Tablets—Evidence of physical instability in coated tablets is shown by cracks, mottling, or tackiness in the coating and the clumping of tablets.

Dry Powders and Granules—Dry powders and granules that are not intended for constitution into a liquid form in the original container may cake into hard masses or change color, which may render them unacceptable.

Powders and Granules Intended for Constitution as Solutions or Suspensions—Dry powders and granules intended for constitution into solutions or suspensions require special attention. Usually such forms are those antibiotics or vitamins that are particularly sensitive to moisture. Since they are always dispensed in the original container, they generally are not subject to contamination by moisture. However, an unusual caked appearance necessitates careful evaluation, and the presence of a fog or liquid droplets inside the container generally renders the preparation unfit for use. Presence of an objectionable odor also may be evidence of instability.

Effervescent Tablets, Granules, and Powders—Effervescent products are particularly sensitive to moisture. Swelling of the mass or development of gas pressure is a specific sign of instability, indicating that some of the effervescent action has occurred prematurely.

LIQUID DOSAGE FORMS—Of primary concern with respect to liquid dosage forms are homogeneity and freedom from excessive microbial contamination and growth. Instability may be indicated by cloudiness or precipitation in a solution, breaking of an emulsion, non-resuspendable caking of a suspension, or organoleptic changes. Microbial growth may be accompanied by discoloration, turbidity, or gas formation.

Solutions, Elixirs, and Syrups—Precipitation and evidence of microbial or chemical gas formation are the two major signs of instability.

Emulsions—The breaking of an emulsion, i.e., separation of an oil phase that is not easily dispersed, is a characteristic sign of instability; this is not to be confused with creaming, an easily redispersible separation of the oil phase that is a common occurrence with stable emulsions.

Suspensions—A caked solid phase that cannot be resuspended by a reasonable amount of shaking is a primary indication of instability in a suspension. The presence of relatively large particles may mean that excessive crystal growth has occurred.

Tinctures and Fluidextracts—Tinctures, fluidextracts, and similar preparations usually are dark in color because they are concentrated, and thus they should be scrutinized carefully for evidence of precipitation.

Sterile Liquids—Maintenance of sterility is of course critical for sterile liquids. The presence of microbial contamination in sterile liquids usually cannot be detected visually, but any haze, color change, cloudiness, surface film, particulate or flocculent matter, or gas formation is sufficient reason to suspect possible contamination. Clarity of sterile solutions intended for ophthalmic or parenteral use is of utmost importance. Evidence that the integrity of the seal has been violated on such products should make them suspect.

SEMISOLIDS (CREAMS, OINTMENTS, AND SUPPOSITORIES)—For creams, ointments, and suppositories, the primary indication of instability is often either discoloration or a noticeable change in consistency or odor.

Creams—Unlike ointments, creams usually are emulsions containing water and oil. Indications of instability in creams are emulsion breakage, crystal growth, shrinking due to evaporation of water, and gross microbial contamination.

Ointments—Common signs of instability in ointments are a change in consistency and excessive "bleeding," i.e., separation of excessive amounts of liquid; and formation of granules or grittiness.

Suppositories—Excessive softening is the major indication of instability in suppositories, although some suppositories may dry out and harden or shrivel. Evidence of oil stains on packaging material should warn the pharmacist to examine individual suppositories more closely by removing any foil covering if necessary. As a general rule (although there are exceptions), suppositories should be stored in a refrigerator (see *Storage Temperature* in the *General Notices*).

Proper Treatment of Products Subjected to Additional Manipulations—In repackaging, diluting, or mixing a product with another product, the pharmacist may become responsible for its stability.

REPACKAGING—In general, repackaging is inadvisable. However, if repackaging is necessary, the manufacturer should be consulted concerning potential problems. In the filling of prescriptions, it is essential that suitable containers be used. Appropriate storage conditions and, where appropriate, an expiration date, should be indicated on the label of the prescription container. Single-unit packaging calls for care and judgment, and for strict observance of the following guidelines: (1) use appropriate packaging materials; (2) where stability data on the new package are not available, repackage at any one time only sufficient stock for a limited time; (3) include on the unit-dose label a lot number and an appropriate expiration date; (4) where a sterile product is repackaged from a multiple-dose vial into unit-dose (disposable) syringes, discard the latter if not used within 24 hours, unless data are available to support longer storage; (5) where quantities are repackaged in advance of immediate needs, maintain suitable repackaging records showing name of manufacturer, lot number, date, and designation of persons responsible for repackaging and for checking; (6) where safety closures are required, use container closure systems that ensure compliance with compendial and regulatory standards for storage.

DILUTION OR MIXING—Where a product is diluted, or where two products are mixed, the pharmacist should observe good professional and scientific procedures to guard against incompatibility and instability. For example, tinctures such as those of belladonna and digitalis contain high concentrations of alcohol to dissolve the active ingredient(s), and they may develop a precipitate if they are diluted or mixed with aqueous systems. Pertinent technical literature and labeling should be consulted routinely; it should be current literature, because at times formulas are changed by the manufacturer. If a particular combination is commonly used, consultation with the manufacturer(s) is advisable. Since the chemical stability of extemporaneously prepared mixtures is unknown, the use of such combinations should be discouraged; if such a mixture involved an incompatibility, the pharmacist might be responsible. Oral antibiotic preparations constituted from powder into liquid form should never be mixed with other products.

Combining parenteral products necessitates special care, particularly in the case of intravenous solutions, primarily because of the route of administration. This area of practice demands the utmost in care, aseptic technique, judgment, and diligence. Because

of potential unobservable problems with respect to sterility and chemical stability, all extemporaneous parenteral preparations should be used within 24 hours unless data are available to support longer storage.

Informing and Educating the Patient—As a final step in meeting responsibility for the stability of drugs dispensed, the pharmacist is obligated to inform the patient regarding the proper storage conditions (for example, in a cool, dry place—not in the bathroom), for both prescription and nonprescription products, and to suggest a reasonable estimate of the time after which the medication should be discarded. Where expiration dates are applied, the pharmacist should emphasize to the patient that the dates are applicable only when proper storage conditions are used. Patients should be encouraged to clean out their drug storage cabinets periodically.

(1211) STERILIZATION¹

The method of attaining sterility in an article is determined by the nature of the product and the process of manufacture. Five methods of sterilization are described in this informational chapter. The choice of the appropriate process requires a high level of knowledge and experience concerning the sterilization process and equipment and its effects on product quality.

The sterilization process requires not only vigilant supervision of equipment, instruments, and procedures for operation, maintenance, and calibration by personnel well trained in devising and applying methods for attaining sterility, but also adequate proof of the effectiveness of the procedures used.

The establishment, validation, and monitoring of the sterilization procedure requires the incorporation of appropriate physical, chemical, and microbiological measurements to confirm that the process was carried out within prescribed guidelines. Instrumentation and techniques employed to measure and record these parameters should qualify as equivalent to the most modern available in terms of accuracy and reproducibility. Where appropriate, monitoring should include the employment of properly designed and standardized biological indicators.

In addition to demonstrating the continuing effectiveness of the sterilization procedure, the article also should be periodically monitored microbiologically prior to sterilization to assure that the microbial bioburden established on validation has not significantly changed. Microorganisms recovered during testing of articles and the environment should be characterized, and a record should be maintained.

Methods of Sterilization

STEAM STERILIZATION

This process is ordinarily carried out in an autoclave and employs saturated steam under pressure. Unless otherwise indicated, steam sterilization, where mentioned in this Pharmacopeia, denotes heating in an autoclave employing saturated steam under pressure to deliver to the article a lethality factor (F_0) of 8. The use of steam for sterilization under conditions delivering a lethality factor² less than 8 requires experimental data establishing the adequacy of the alternative conditions. In this Pharmacopeia, where sterilization in an autoclave is specified for media and reagents, it refers to such steam sterilization at a minimum of 121° for not less than 15 minutes.

The temperature at which autoclaves are operated is usually 121° as measured by a temperature-sensing device located in the steam discharge line of the autoclave. Inasmuch as the process depends upon the presence of moisture as well as elevated temperature, adequate measures must be taken to ensure that all air has been removed from the chamber prior to the initiation of the sterilizing

¹ NOTE—All temperatures herein specified are in Celsius (centigrade) degrees.

² The F value is the time (in minutes) at a particular temperature to produce a given sterilization effect. The product microbial attributes determine the minimum F_0 value (the equivalent time at 121°) required to provide less than 1×10^{-6} probability of survival. (See also Phillips and Miller, *Industrial Sterilization*, Duke University Press, 1973, pages 239–282, and *Validation of Steam Sterilization Cycles*, Parenteral Drug Association, Inc., Technical Monograph No. 1, 1978.)

cycle. The time of product exposure to temperature (heat-up, holding, and cooling) varies with the nature of the product and the size of the containers being treated. A solution packaged in thin-walled, 50-ml ampuls may reach a temperature of 121° from 6 to 8 minutes after this temperature is registered at the steam discharge line, whereas 20 minutes or more may be required in the case of a solution packaged in thick-walled, 1000-ml glass bottles. [NOTE—Where solutions are sterilized in rigid containers, high internal pressure build-up during the post-sterilization cooling phase may be hazardous to the safety of the sterilizer operators as a result of bursting containers. The containers may have vented closures or the system may have specially designed cooling processes to allow safe removal of the sterilized, hermetically sealed (non-vented) containers from the chamber.]

It is important to check the heat distribution, particularly in new or remodeled autoclaves or following changes in loading conditions, by placing suitable devices to register the temperatures attained at different horizontal and vertical planes in the sterilizing chamber. For this purpose, recording thermocouples sealed into representative containers of the preparation to be sterilized are suggested. During routine processing, these instruments give a much better indication of actual conditions in the autoclave than can be obtained from a record of the temperature at the steam discharge line alone. Other types of temperature-sensing indicators may be employed. These devices should be capable of indicating not only the attainment of an effective sterilization temperature, but also the duration of that temperature and, if necessary, of the temperatures of the heat-up and cooling phases of the sterilization cycle. The use of a recording thermometer in the steam discharge line is desirable for operational purposes and also to provide a permanent record of each sterilization cycle. Recording thermocouples or thermometers should be periodically calibrated with certified mercury glass thermometers.

Some types of steam sterilizers, especially those of the pre-vacuum type, tend to overheat and reduce the moisture content of the chamber to the extent that incomplete sterilization results. Other hazards may arise with small loads because of residual air in the chamber space or leakage of air into the evacuated chamber. Such pockets of air in small recessed areas are resistant to steam permeation and heating. These and other cycle deficiencies can be assessed by monitoring with suitable instruments. Biological indicators (see *Biological Indicators*) may be useful for demonstrating the adequacy of the sterilization process.

DRY-HEAT STERILIZATION

This process is usually carried out in a sterilizing oven designed specifically for the purpose. This is heated, normally, by gas or electricity and, except in the case of small models, is provided with a fan or blower to circulate the heated air to assure adequate heat distribution throughout the chamber. Temperature-recording devices should be employed.

Where dry heat is used, higher temperatures and longer periods of exposure are required than for steam sterilization. Specific time and temperature schedules must be determined for each type of material treated, and when the nature of the material permits, a generous safety factor should be included in the exposure time in order to compensate for differences in the heat-up period and for other variables that may affect the cycle. The size and nature of the units of material being treated and their distribution within the heating chamber are determining factors in the sterilization cycle. In general, individual units should be as small as possible and the sterilizer should be loaded in such manner as to permit free circulation of heated air throughout the chamber. Dry-heat sterilization is generally carried out at 160° to 170° for a period of not less than 2 hours. Higher temperatures and correspondingly shorter times may be employed for heat-resistant articles, while lower temperatures and longer periods are used for sensitive materials. It is important that the effectiveness of any sterilizing schedule be determined under actual working conditions by means of thermocouples or other suitable indicating devices placed in representative locations within the load, and, after a proper schedule has been determined, that the chamber be loaded in substantially the same manner for all subsequent cycles in which the particular material is to be treated. Appropriate biological indicators may be employed to demonstrate the effectiveness of the sterilization cycle.

GAS STERILIZATION

Some materials can be sterilized by exposure to sterilizing gases

such as ethylene oxide.³ These gases are highly flammable when mixed with air and thus are usually diluted for use with inert gases such as carbon dioxide or suitable fluorinated hydrocarbons.

Gas sterilization requires specialized, but not necessarily elaborate, equipment designed for the particular purpose. The choice of this form of sterilization must take due account of the possible formation of toxic substances resulting from the exposure to the gas. This is particularly true for the use of ethylene oxide in sterilizing articles that contain chloride ions. Ethylene oxide-sterilized products should be monitored to assure acceptable levels of residual gas and its degradation products. Because the level of humidification, heat, gas concentration, and time of exposure relate directly to the product design (including penetrability, desiccation of components, packaging system employed, and bioburden of the product), careful determinations of the appropriate cycle parameters must be made.

Monitoring of the sterilization cycle requires the employment of modern instrumentation to monitor the concentration of ethylene oxide, the temperature, the time, and the moisture content in the sterilizing chamber. Appropriate biological indicators are available initially to demonstrate and routinely to monitor the effectiveness of the sterilizing process. As with other methods of sterilization, a bioburden history of the article should be established, since this factor influences the effectiveness of the sterilization process.

STERILIZATION BY IONIZING RADIATION

Radiation techniques are available for the sterilization of appropriate articles. The choice of sterilization dose should be determined by the microbial bioburden (types and numbers) and the nature of the article to be sterilized. A dose of 2.5 Mrads frequently has been selected as a starting point, but many articles, including radiation-sensitive articles having low or susceptible bioburdens, can be sterilized effectively at lower absorbed-dose levels. As with the other sterilization processes, the effectiveness of the radiation cycle should be confirmed by a series of experimental studies and by determination of pre-sterilization bioburdens, and by the use of suitable dosimeters. Appropriate and suitable standardized biological indicators may be used also. The continued effectiveness of the determined sterilization procedure should be periodically monitored. Absorbed-dose calorimeters, and solutions of ferrous sulfate, ferrous cupric sulfate, or ceric sulfate, are employed as standards for dosimetry. Other systems are available for measurement of dose and dose distribution in products through the color change that radiation causes in these indicators. There are also nonquantitative exposure indicators.

Two practical sources of radiation are electron accelerators and radioisotopes. Electron accelerators produce high-energy electrons with a low penetrating ability, and their use requires careful control of many variables affecting sterilization efficiency. Among these variables are electron energy, electron current, scan width, exposure time, and product density. Radioisotope sources, such as ⁶⁰Co and ¹³⁷Cs, have been employed for sterilization purposes. The ⁶⁰Co isotope is currently the most widely used source of gamma radiation.

STERILIZATION BY FILTRATION

This process, which depends upon the physical removal of organisms by adsorption on the filter medium or by a sieving mechanism, is used for the sterilization of heat-sensitive solutions. Microbial bioburdens of solutions to be filtered should be determined as part of validation and monitoring, since the effectiveness of the filtration procedure can be greatly influenced by the microbial load in the solution to be filtered.

Filter media vary in form and composition. A suitable filter yields a sterile and relatively particle-free filtrate and does not alter substantially the composition of the fluid passing through it. In practice, the filter, receiving vessel, and any required accessories are sterilized by a suitable means determined by the nature of the components in the system. The solution to be treated is then passed

through the filter and collected in the sterile receiver by the application of positive pressure to the non-sterile side of the system application of vacuum to the sterile side. Care must be taken avoid excessive positive or negative pressure, which may lead failure of the sterilization process. Prolonged filtration must avoided also, lest a contaminant grow through the filter medium and enter the sterile solution.

The integrity of any new or modified filtration system should determined before it is placed in service, and all filter elements: porcelain, diatomaceous earth, or sintered material that are repeatedly should be tested for cracks or leaks prior to each use. Fiber-shedding filters are to be avoided unless it has been demonstrated that elimination of the fiber-shedding filter results in additional safety risk or adversely affects the efficacy of the product. Where a fiber-shedding filter is retained, an additional nonfiber-shedding filter must be introduced downstream in the system. Suitable tests should be developed to test the integrity of a filtration unit employing membrane filters after the filtration process has been completed.

Biological Indicators

Biological indicators are standardized preparations of specific microorganisms relatively resistant to the particular sterilization process, used to demonstrate in a positive manner the adequacy of the sterilization process. They are of two forms, each of which incorporates a viable culture of a known species of microorganism. In one form, the culture is added to representative units of the product to be sterilized; if the use of this form is not practicable, an alternative is required, in which the culture is added to disks or strips of filter paper or metal, or glass or plastic beads. It is preferable that the carrier of the biological indicator be as similar as possible in composition to the package or item being sterilized. If the material to be sterilized is a liquid, and if it is not practicable to add a biological indicator to selected units of the lot, the viable culture may be added to a simulated product that offers no less resistance to sterilization than the product to be sterilized.

The effective use of biological indicators for the monitoring of a sterilization process requires a thorough knowledge of the product being sterilized and its component parts (materials and packaging) and of the probable types and numbers of microorganisms contributing the microbial bioburden in the product immediately prior to sterilization. The selection of a satisfactory biological indicator is critical, and requires that due weight be given to a knowledge of the resistance of the microorganism incorporated in it to the specific sterilization process to be monitored. While a microorganism may be highly resistant to one sterilization process, it may not necessarily be suitable for monitoring other sterilization processes. Consideration must be given also to that form (spore or vegetative cell) which is appropriate to the particular sterilization process to be employed. A satisfactory biological indicator demonstrates, when used within its performance characteristics, the challenge to the sterilization process exceeds the challenge of the natural bioburden. Also, biological indicators must be properly standardized so that the biological indicator units in the lot all exhibit the same degree of resistance to the sterilization process when used in the same manner even if varying at different times within the designated period of the biological indicator.

The particular biological indicator used should be selected not only with respect to the manner in which it is used in or upon the product being sterilized, but also with respect to the choice of sterilization method. For steam sterilization at certain temperatures, spores of suitable strains of *Bacillus stearothermophilus* are widely employed because of their resistance to this type of sterilization. For dry-heat or ethylene oxide sterilization, spores of suitable strains of *Bacillus subtilis* are preferable. Spores of suitable strains of *Bacillus pumilus* are utilized as biological indicators to monitor sterilization processes using gamma or other ionizing radiation.

The preparation of stock suspensions of selected microorganisms requires competence in the techniques for maintaining and standardizing the microbial cultures. Where spore suspensions are used to prepare a biological indicator, it is important that the suspension contain predominantly spores that have been held in a non-nutritive liquid. Precautions are necessary to ensure that the biological indicator inoculum contains no substances that substantially alter the resistance of the indicator organisms to the sterilization process.

It is important that the biological indicator preparations commercially available maintain their label concentration of spores or cells throughout the dating period, since the performance of the biological indicator is a function of its label concentration.

³ See *Ethylene Oxide*, Encyclopedia of Industrial Chemical Analysis, 1971, 12, 317-340, John Wiley & Sons, Inc., and *Use of Ethylene Oxide as a Sterilant in Medical Facilities*, NIOSH Special Occupational Hazard Review with Control Recommendations, August 1977, U. S. Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Center for Disease Control, National Institute for Occupational Safety and Health, Division of Criteria Documentation and Standards Development, Priorities and Research Analysis Branch, Rockville, Md.

melting point along with the final melting point, particularly if Section 8(b) was used for specimen preparation.

Precision

11. The following criteria should be used for judging the acceptability of results (95 per cent probability):

(a) *Repeatability*.—Duplicate results by the same operator should not be considered suspect unless they differ by more than 1.0 C.

(b) *Reproducibility*.—The results submitted by each of two laboratories should not be considered suspect unless the two results differ by more than 2.0 C.

REFERENCES

- (1) L. Kofler and A. Kofler, "Thermo-Mikro-Methoden für Kennzeichnung Organischer Stoffe und Stoffgemische," Universitätsverlag Wagner, Innsbruck, Austria (1954).
- (2) W. C. McCrone, Jr., "Fusion Methods in Chemical Microscopy," Interscience Publishers, New York, N. Y. (1957).

Standard Method for

INFRARED SPECTROPHOTOMETRIC ANALYSIS OF COMPONENTS IN POLY(VINYL CHLORIDE) COMPOUNDS¹



ASTM Designation: D 2124 - 67

This Standard of the American Society for Testing and Materials is issued under the fixed designation D 2124; the number immediately following the designation indicates the year of original adoption or, in the case of revision, the year of last revision. A number in parentheses indicates the year of last reappraisal.

Scope

1. (a) This general method provides for the infrared identification of resins, plasticizers, stabilizers, and fillers in poly(vinyl chloride) (PVC) compounds. In many cases, individual components may be measured quantitatively. Complementary procedures, such as chromatographic and other separations, may be used to separate specific components and extend the applications of the method. Other instrumental methods, such as optical emission, or X-ray spectroscopic methods, may yield complementary information which may allow more complete or, in some cases, easier measurement of some components.

(b) PVC formulations are too varied to be covered adequately by a single method. By the following method many

compounds can be separated into resins, plasticizers, stabilizers, and fillers. A number of components can be quantitatively measured. Many more can be identified and concentrations estimated. By the use of prepared standards the user may determine the usefulness and accuracy of the method for specific PVC formulations.

Significance

2. PVC compounds are used in a wide variety of products and hence they are formulated to provide a wide range of physical properties. The physical properties required in a compound depend upon the product in which it is used. These properties are largely determined by the type, the quantity, and the quality of the compounding ingredients. The analytical method described herein makes use of infrared spectrophotometry for the qualitative or quantitative determination, or both, of many of these ingredients in PVC compounds. The method may be used for a variety of applications, including process control, raw material

¹ Under the standardization procedure of the Society, this method is under the jurisdiction of the ASTM Committee D-20 on Plastics and is the direct responsibility of Subcommittee D-20.70 on Analytical Methods. A list of committee members may be found in the ASTM Year Book.

Current edition accepted Sept. 8, 1967. Originally issued 1962. Replaces D 2124 - 62 T.

acceptance, product evaluation, and for determining changes in composition resulting from environmental testing.

Summary of Method

3. PVC compound is solvent extracted to separate the plasticizer from the compound. The resin is dissolved from the remaining compound and the inorganic fillers and stabilizers (Note 1) separated by centrifuging. By this technique, the compound is separated into (1) plasticizers, (2) resin, and (3) inorganic stabilizers and fillers. Each may be individually analyzed by infrared techniques to identify and measure the components.

NOTE 1.—Organometallic or organic stabilizer, if present, may partially or wholly separate with either the plasticizer or resin components and should be considered when examining these components.

Apparatus

4. (a) *Initial Sample Preparation.*—Any of the following apparatus is suitable, depending on shape and size of sample, for reducing solid samples to small particle sizes.

(1) *Pencil Sharpener* or grater and a cold box or container capable of holding at least the temperature of solid carbon dioxide.

(2) *Grinding Wheel*, coarse.

(3) *Microtome*.

(4) *Grinding or Cutting Mills*, commercial, for example, a Wiley mill (for samples larger than 1 g).

(b) *Soxhlet Extraction Apparatus:*

(1) For 0.5 to 1.0-g samples, an extraction apparatus with a 150-ml flask and 27 by 100-mm thimble is suitable.

(2) For 0.2-g samples, an extraction apparatus with a 30-ml flask and 10 by 50-mm thimble is suitable.

(c) *Mold and Press for KBr Pellets.*—A mold assembly capable of pelletizing a ½-in. diameter minimum pellet under vacuum and a press capable of exerting

sufficient pressure to press clear suitable pellets.

(d) *Infrared Spectrophotometer.*—The spectral region from 4000 cm^{-1} to 650 cm^{-1} (2.5 to 15 μ) is used. Instruments capable of Condition C in Part III (Spectral Resolution) of the Proposed Methods for Evaluation of Spectrophotometers² are suggested. An automatic recording double-beam infrared spectrophotometer with sodium chloride prism; an optical null, single source, single detector, single pass optical system; an ultimate resolving power in the order of 1.5 cm^{-1} at 850 cm^{-1} (0.02 μ) is satisfactory. Other commercially available infrared spectrophotometers utilizing either double or single beam optics may be satisfactory. Their suitability should be proven in the user's laboratory. Demountable cells, 1.0-mm liquid cells, and KBr pellet holder are accessories used.

Reagents

5. (a) *Purity of Reagents.*—Reagent grade chemicals shall be used in all tests. Unless otherwise indicated, it is intended that all reagents shall conform to the specifications of the Committee on Analytical Reagents of the American Chemical Society, where such specifications are available.³ Other grades may be used, provided it is first ascertained that the reagent is of sufficiently high purity to permit its use without lessening the accuracy of the determination.

(b) *Alumina*, adsorption.

(c) *Carbon Disulfide* (CS_2).

(d) *Ether*, anhydrous.

² *Proceedings, Am. Soc. Testing Mats.*, Vol. 58, 1958, p. 472.

³ "Reagent Chemicals, American Chemical Society Specifications," Am. Chemical Soc., Washington, D. C. For suggestions on the testing of reagents not listed by the American Chemical Society, see "Reagent Chemicals and Standards," by Joseph Rosin, D. Van Nostrand Co., Inc., New York, N. Y. and the "United States Pharmacopeia."

red quality.

(f) *Tetrachloroethane*, technical.

(g) *Tetrahydrofuran*, stabilized with 0.1 per cent hydroquinone.

Component Separations

6. (a) *Initial Sample Preparation.*—PVC compounds as received are usually in the form of powders, granules, slabs, or odd shaped pieces. Powders can be used directly. Granules may be pressed into slabs. Slabs or appropriately shaped pieces may be treated by one of the following techniques:

(1) *Ruffing* on a coarse grinding wheel,

(2) *Cooling* the sample with solid carbon dioxide and grinding the brittle sample in a clean pencil sharpener or on a grater or clean file, or

(3) *Shaving* thin slices from the sample with a microtome.

Thin sheets, 0.002 to 0.005 cm thick molded from individual granules may also be used for extraction. Any method that will increase the surface area of a sample sufficiently to permit complete plasticizer extraction in a reasonable time is satisfactory.

(b) *Plasticizer Extraction.*—Weigh approximately 1 g \pm 0.2 mg of fine particle size PVC sample into a 27 by 100-mm paper extraction thimble. Place the thimble in a jacketed Soxhlet apparatus fitted with a tared 150-ml flask, and extract with 120 ml of ethyl ether for 6 hr. Remove the tared 150-ml flask, containing the ethyl ether and the extracted plasticizers, from the jacketed Soxhlet apparatus and heat gently to boil off the ethyl ether. Place the flask in an evacuated desiccator for a minimum of 1 hr to remove the last traces of ethyl ether. Weigh the flask containing the extracted plasticizers. Calculate the percentage of total plasticizers in the PVC sample as follows:

$$\frac{\text{weight of extracted plasticizers}}{\text{weight of PVC sample}} \times 100$$

Keep the plasticizers for infrared identification or determination.

(c) *Separation of Stabilizers and Fillers.*—Empty the resin, stabilizers, and fillers remaining in the extraction thimble into a 50-ml beaker. Add 20 ml of tetrachloroethane and heat the sample gently until the resin has dissolved. Wash the contents of the beaker quantitatively into a tared 50-ml centrifuge tube with 20 ml of tetrahydrofuran (which has been previously passed through a 6 by ½-in. diameter alumina adsorption column to remove hydroquinone), swirl to mix, and centrifuge for 30 min. Decant the resin solution and reserve for infrared analysis. Wash the residue remaining in the tared centrifuge tube with 20 ml of tetrahydrofuran and centrifuge again for 30 min. Decant the solution containing the remaining resin. Repeat the operation. Oven dry the tared centrifuge tube, containing the stabilizer and filler, at 110 C for 1 hr, cool, weigh, and calculate the percentage inorganic stabilizer and filler as follows:

Inorganic stabilizer and filler, per cent =

$$\frac{\text{weight of stabilizer and filler}}{\text{weight of PVC sample}} \times 100$$

Keep the stabilizer and filler for infrared analysis. Usually, carbon black and color pigments will be included in this portion. Calculate the percentage resin by differences between the initial PVC compound weight and the total of plasticizers, stabilizers, and fillers.

Infrared Analysis of Extracted Plasticizers

7. (a) The extracted plasticizers may be run on the infrared spectrophotometer as liquid films for identification or in CS_2 solution for quantitative determinations.

(b) *Identification of Plasticizers.*—Most plasticizers for PVC compounds are liquid at room temperatures. A few secondary plasticizers may be solid but would be suspended or dissolved in primary plasticizers. A demountable cell with NaCl windows and 0.025-mm spacer usually suffices to give a strong plasticizer spectrum. Scan the spectrum from 4000 cm^{-1} to 650 cm^{-1} (2.5 to 15 μ). By reference to a collection of plasticizer spectra the plasticizers in the sample may be identified. With experience, rough estimates of concentrations may be made to enable preparation of matching standards for quantitative analysis. Condition C (see Section 4(d)) is satisfactory.

(c) *Quantitative Analysis of Plasticizers.*—The variety of plasticizers and their possible combinations in PVC compounds is extensive. It is impossible to specify a single procedure that quantitatively determines all plasticizers with equal precision and accuracy. The following procedure is useful for a number of plasticizers and their combinations, particularly if dioctyl phthalate or tricresyl phosphate is the primary plasticizer. The user should decide whether the efficiency, precision, and accuracy of the procedure is satisfactory for a specific combination of plasticizers to be analyzed.

(d) Weigh 60 ± 0.2 mg of extracted plasticizer (Section 6(b)) into a 25-ml Erlenmeyer flask equipped with a glass stopper; add 20.0 ± 0.2 ml of CS_2 ; and dissolve the plasticizers. Take care to avoid loss of solvent by keeping the Erlenmeyer flask stoppered when possible. Run the resultant 3.0 mg per ml plasticizer solution on the infrared spectrophotometer in a 1.0-mm liquid cell. Run a compensating 1.0-mm liquid cell or a variable-path cell suitably adjusted, filled with CS_2 , in the reference beam. After proper cleaning and drying of the sample cell, an

in the sample cell should be run versus the reference cell. Open the spectrophotometer slits to give the equivalent of Condition B (see Section 4(d)). A chart presentation on absorbance versus frequency (wavelength) paper of 2 cm per 100 cm^{-1} for frequency and 18 cm for zero to 1.0 absorbance range is satisfactory. Other chart presentations may be used at the discretion of the user. For dioctyl phthalate and tricresyl phosphate the spectral range from 1850 to 1650 cm^{-1} (5.6 to 6.1 μ) and from 1345 to 1090 cm^{-1} (7.4 to 9.2 μ) is useful. Dioctyl phthalate bands at 1725 cm^{-1} (5.80 μ), 1270 cm^{-1} (7.87 μ), and 1121 cm^{-1} (8.92 μ) and tricresyl phosphate band at 1191 cm^{-1} (8.40 μ) are satisfactory. The dioctyl phthalate band chosen will depend, in part, on secondary plasticizer interferences. Choice of bands for other plasticizers is left to the discretion of the user. At the analytical band frequency (wavelength) chosen, measure the absorbances for the sample spectrum ($A_s + A_b$) and the blank spectrum (A_b). Net absorbance due to the sample, A_s , is $(A_s + A_b) - A_b$.

(e) Prepare plasticizer standards by dissolving the pure plasticizers of interest in CS_2 to give a series of standard solutions covering the 3.0 to 0.5-mg per ml range for each plasticizer. These standard plasticizer solutions should be run under identical conditions to the samples to obtain the net absorbances of the components at a series of concentrations. Plot Beer's Law curves of net absorbances versus concentrations in milligrams per milliliter for each component. All quantitative manipulations shall be in accordance with Recommended Practices for General Techniques of Infrared Quantitative Analysis (ASTM Designation: E 168).⁴

(f) Compare the net absorbance of a

specific plasticizer in conjunction with the appropriate Beer's Law curve to determine the concentration in milligrams per milliliter. Calculate the percentage plasticizer in the PVC compound as follows:

$$\text{Specific plasticizer, per cent} = \frac{AB}{3W} \times 100$$

where:

A = concentration of plasticizer, in milligrams per milliliter,

B = total weight of extracted plasticizers, in milligrams, and

W = weight of PVC sample, in milligrams.

In a two-plasticizer system, one plasticizer may be determined and the other calculated by difference.

Direct Infrared Determination of Plasticizers

8. The plasticizers may be determined directly in a PVC compound using the following sample preparations. The use of this method usually presupposes that a complete formulation analysis is not required and that the plasticizers to be determined are known. Weigh approximately $0.25 \text{ g} \pm 0.2 \text{ mg}$ of fine particle size sample into a 10 by 50-mm extraction thimble. Place the thimble in a micro Soxhlet extraction apparatus. Extract for 6 hr with 20 ml of CS_2 . Transfer the CS_2 containing the extracted plasticizers to a 25-ml volumetric flask, dilute to the mark with CS_2 , and mix thoroughly. Run this solution on the infrared spectrophotometer.

Instrumental conditions and techniques, preparation of standards, and Beer's Law curves are the same as those specified in Section 7(b).

Calculate the percentage of a specific plasticizer in the PVC compound as follows:

$$\text{Specific plasticizer, per cent} = \frac{25A}{1W} \times 100$$

where:

A = concentration of plasticizer, in milligrams per milliliter (from curve), and

W = weight of PVC sample, in milligrams.

Infrared Analysis of Stabilizers and Fillers

9. (a) *Identification of Stabilizers and Fillers.*—The stabilizers and fillers, as a dry powder after separation from the resin, may be identified by running on the infrared spectrophotometer as a Nujol mull or a KBr pellet. Prepare the Nujol mull by adding a few milligrams of powder to a drop of Nujol in a small mortar and mixing. Run the resultant mull as a film between two NaCl plates held in a demountable cell mount. Prepare the KBr pellet by adding approximately 1 mg of powder to 600 mg of dry KBr powder and mixing for 1 min in a vibrator mixer. Place the mixture in a $\frac{1}{2}$ -in. diameter mold assembly, hold under vacuum for 3 min, press while still under vacuum for 3 min at a minimum pressure of 20,000 psi. Higher pressures will produce more stable pellets. Place the resultant pellet in a holder and run on the infrared spectrophotometer. Resolution equivalent to Condition C in Part III (Spectral Resolution) of the Proposed Methods for Evaluation of Spectrophotometers² is satisfactory. By comparison to reference spectra, the stabilizer and filler components, in many cases, may be identified.

(b) *Quantitative Analysis of Stabilizers and Fillers.*—These components are analyzed by the KBr pellet technique. Weigh approximately 1 ± 0.2 mg of stabilizer and filler powder and add to approximately 600 ± 0.2 mg of dry KBr powder which has also been weighed. Prepare KBr pellets as described in Paragraph

(a) Place in a holder in the sample beam, and run on an infrared spectrophotometer. Open the spectrophotometer slits to give the equivalent of Condition B (see Section 4(d)). A chart presentation on absorbance versus frequency (wavelength) paper of 2 cm per 100 cm^{-1} and 18 cm for zero to 1.0 absorbance range is satisfactory. Other chart presentations may be used at the discretion of the user. Use base line techniques, in accordance with the Recommended Practices for General Techniques of Infrared Quantitative Analysis (ASTM Designation: E 168)⁴ to determine absorbances of the bands of interest, and, plot Beer's Law curves of net absorbance versus percentage component in total stabilizers and fillers. The net absorbances are those that would result if the stabilizers and fillers were exactly 1 mg in 600 mg of KBr powder. The percentage of component in the PVC sample may be calculated from the weight of stabilizers and fillers in the PVC sample previously determined. Prepare standard samples for preparation of Beer's Law curves by mixing the pure compounds of interest in appropriate amounts to give a set of matched standards. The following bands are usable in many cases: basic lead carbonate, 1410 cm^{-1} (7.09 μ); calcined clay, 1075 cm^{-1} (9.30 μ); calcium carbonate, 877 cm^{-1} (11.40 μ); antimony oxide, 741 cm^{-1} (13.50 μ); basic lead sulfate, 1130 cm^{-1} (8.85 μ); dibasic lead phthalate, 1535 cm^{-1} (6.51 μ).

Infrared Analysis of PVC Resin

10. (a) *Identification of Resin.*—The resin obtained during component separations is in a tetrachloroethane-tetrahydrofuran solution. Evaporate a few milliliters of the solution, a few drops at a time, on a microscope slide. Gentle heating will accelerate drying. When the resultant film is dry, peel it from the

microscope slide. Dry the film in a vacuum desiccator or vacuum oven to reduce solvent spectral interferences. It is advisable to prepare a number of films from each sample in order to obtain one of suitable quality and thickness. Mount the film in the infrared spectrophotometer and record its spectrum from 4000 cm^{-1} (2.5 μ) to 650 cm^{-1} (15 μ), using Condition C (see Section 4(d)).

(b) The PVC may be identified by its over-all infrared spectrum. If the resin is a copolymer of vinyl chloride and vinyl acetate, a carbonyl band will be present at 1742 cm^{-1} (5.74 μ), and if the amount of acetate is greater than approximately 5 per cent, a band attributed to the acetate group is present at 1020 cm^{-1} (9.80 μ). Take care in the interpretation of carbonyl bands in the spectrum of the resin since these may also arise from the following:

- (1) Copolymers other than acetate (for example, acrylate),
- (2) Incomplete extraction of certain polymeric ester plasticizers,
- (3) Oxidation of the resin, and
- (4) Esterification of the resin by certain compounding ingredients.

Usually the carbonyl bands due to residual polymeric plasticizers and to oxidation are at lower frequencies than those due to copolymers or to esterification of the resin.

Precision and Accuracy

11. Precisions and accuracies of the order of 1 per cent of component values can be achieved for quantitative portions of the method. However, the method is intended as a general method to cover a wide range of PVC compounds either qualitatively, semi-quantitatively, or quantitatively, and the precision and accuracy will vary according to the specific formulations analyzed.

Report

12. The report shall include the following:

- (1) Description of the material tested, that is, the name, color, manufacturer, and other pertinent data,
- (2) Description of sample preparation,
- (3) Description of spectrophotometer used,

(4) Statement of sections of method used in analysis,

(5) Statement of sections of method modified,

(6) Statement of additional methods used in analysis,

(7) Indication of possible interferences in analytical determinations,

(8) Indication of precision and accuracy, and

(9) Date of test.

REFERENCES

- (1) ASTM Formula Cards and ASTM-Wyandotte Infrared Cards, American Society for Testing and Materials, 1916 Race St., Philadelphia 3, Pa.
- (2) R. A. Burley and W. J. Bennett, "Spectroscopic Analysis of Polyvinyl Chloride Compounds," *Applied Spectroscopy*, Vol. 14, p. 32 (1960).
- (3) "Infrared Spectroscopy," Chicago Society for Paint Technology, 1350 South Kostner Ave., Chicago 23, Ill. (March 1961).
- (4) Documentation of Molecular Spectroscopy, % Spex Industries, Inc., Scotch Plains, N. J.
- (5) J. Haslam and W. W. Soppett, "The Determination of Chlorine in Resins Obtained from Polyvinyl Chloride Compositions," *Journal of the Society of Chemical Industries*, Vol. 67, p. 33 (1948).
- (6) J. Haslam and G. Newlands, "The Examination of Compositions Prepared from Polyvinyl Chloride and Related Polymers," *Journal of the Society of Chemical Industries*, Vol. 69, p. 103 (1950).
- (7) J. Haslam, W. W. Soppett, and H. A. Willis, "The Analytical Examination of Plasticizers Obtained from Polyvinyl Chloride Compositions," *Journal of Applied Chemistry*, Vol. I, p. 112 (1951).
- (8) J. Haslam and D. C. M. Squirrell, "The Examination of Polyvinyl Chloride Compositions Containing Polypropylene Adipate," *Analyst*, Vol. 80, p. 871 (1955).
- (9) D. Hummel, "Kunststoffe-, Lack-, und Gummi-Analyse. Chemische und IR Methoden," Carl Hanser, Munich (1958).
- (10) J. M. Hunt, M. P. Wisberd, and L. C. Bonham, "Infrared Absorption Spectra of Minerals and Other Inorganic Compounds," *Analytical Chemistry*, Vol. 22, p. 1478 (1950).
- (11) R. E. Kagarise and L. A. Weinberger, "Infrared Spectra of Plastics and Resins," U. S. Department of Commerce, OTS Publication PB 11438, Office of Technical Services, Washington 25, D.C.
- (12) D. N. Kendall, R. R. Hampton, H. Hausdorff, and F. Pristera, "Catalog of Infrared Spectra of Plasticizers," *Applied Spectroscopy*, Vol. 7, p. 179 (1953).
- (13) K. E. Lawson, "Infrared Absorption of Inorganic Substances," Reinhold Publishing Co., New York, N. Y. (1961).
- (14) F. A. Miller, G. L. Carlson, F. F. Bentley, and W. H. Jones, "Infrared Spectra of Inorganic Ions in the Cesium Iodide Region (from 700-300 cm^{-1})," *Spectrochimica Acta* Vol. 16, p. 135 (1960).
- (15) F. A. Miller and C. H. Wilkins, "Infrared Spectra and Characteristic Frequencies of Inorganic Ions," *Analytical Chemistry*, Vol. 24, p. 1253 (1952).
- (16) R. A. Nyquist, "Infrared Spectra of Plastics and Resins," Dow Chemical Co., Midland, Mich. (1960).
- (17) Sadtler Standard Spectra, Sadtler Research Laboratories, Philadelphia 2, Pa.
- (18) M. Tryon and E. Horowitz, "Infrared Spectrophotometry," Chapter VIII, pp. 291-333, in "Analytical Chemistry of Polymers, Part 2," edited by G. M. Kline, Interscience Publishers, New York, N. Y., (1962).



Designation: D 2240 - 81¹

Standard Test Method for RUBBER PROPERTY—DUROMETER HARDNESS¹

This standard is issued under the fixed designation D 2240; the number immediately following the designation indicates the year of original adoption or, in the case of revision, the year of last revision. A number in parentheses indicates the year of last reapproval.

This method has been approved for use by agencies of the Department of Defense to replace methods 5311.1 and 5321 in Federal Test Method Standard 6001 and method 1084 of Federal Test Method Standard 406, and for listing in the DoD Index of Specifications and Standards.

¹ NOTE—Section 5.1.4 was corrected editorially in October 1981.

1. Scope

1.1 This method covers two types of durometers, A and D, and the procedure for determining the indentation hardness of homogeneous materials ranging from soft vulcanized rubber to some rigid plastics.

1.2 This method is not applicable to the testing of coated fabrics.

2. Applicable Documents

2.1 ASTM Standards:

- D 530 Testing Hard Rubber Products²
- D 618 Conditioning of Plastics and Electrical Insulating Materials for Testing³
- D 785 Test for Rockwell Hardness of Plastics & Electrical Insulating Materials⁴
- D 1349 Practice for Rubber—Standard Temperatures and Atmospheres for Testing and Conditioning⁵
- D 1415 Test for Rubber Property—International Hardness²
- D 3040-81 Practice for Preparing Precision Statements for Standards Related to Rubber and Rubber Products⁵

3. Summary of Methods

3.1 The Type A durometer is used for measuring softer materials, and the Type D for harder materials (see Note 7, Section 9). This Standard permits hardness measurements based on either initial indentation or indentation after specified periods of time, or both.

4. Significance

4.1 This method is based on the penetration of a specified indenter forced into the material

under specified conditions. The indentation hardness is inversely related to the penetration and is dependent on the elastic modulus and viscoelastic behavior of the material. The shape of the indenter and the force applied to it influence the results obtained so that there may be no simple relationship between the results obtained with one type of durometer and those obtained with either another type of durometer or another instrument for measuring hardness. This method is an empirical test intended primarily for control purposes. No simple relationship exists between indentation hardness determined by this method and any fundamental property of the material tested. For specification purposes, it is recommended that Method D 1415 be used for soft materials and Method A of Method D 530 or Method D 785 be used for hard materials.

5. Apparatus

5.1 Hardness-measuring apparatus or durometer consisting of the following components:

5.1.1 *Pressor Foot* with a hole having a diameter between 2.5 and 3.2 mm (0.10 and 0.13 in.) centered at least 6 mm (0.25 in.) from any edge of the foot.

¹ This method is under the jurisdiction of ASTM Committee D-11 on Rubber and is the direct responsibility of Subcommittee D11.10 on Physical Tests.

Current edition approved March 27, 1981. Published May 1981. Originally published as D 2240-64 T. Last previous edition D 2240-75.

² *Annual Book of ASTM Standards*, Part 37.

³ *Annual Book of ASTM Standards*, Parts 22, 35 and 39.

⁴ *Annual Book of ASTM Standards*, Parts 35 and 39.

⁵ *Annual Book of ASTM Standards*, Parts 37 and 38.

D 2240

5.1.2 *Indentor* formed from hardened steel rod with a diameter between 1.15 and 1.40 mm (0.045 and 0.055 in.) to the shape and dimensions shown in Fig. 1 for Type A durometers or Fig. 2 for Type D durometers.

5.1.3 *Indicating Device* on which the amount of extension of the point of indentor may be read in terms of graduations ranging from zero for full extension of 2.46 to 2.54 mm (0.097 to 0.100 in.) (Note 1) to 100 for zero extension obtained by placing presser foot and indentor in firm contact with a flat piece of glass.

NOTE 1—Type A Shore Durometers serial numbers 1 through 16 300 and 16 351 through 16 900 and Type A-2 Shore Durometers numbers 1 through 8077 do not meet the requirement of 2.46 to 2.54 mm (0.097 to 0.100 in.) extension of the indentor at zero reading. These durometers will give readings which are low by amounts ranging from 3 units at 30 hardness to 1 unit at 90 hardness.

5.1.4 *Calibrated Spring* for applying force to the indentor in accordance with one of the following equations:

$$\text{Force, } N = 0.550 + 0.075 H_A \quad (1)$$

where H_A is the hardness reading on a Type A durometer, and

$$\text{Force, } N = 0.4445 H_D \quad (2)$$

where H_D is the hardness reading on a Type D durometer.

6. Test Specimen

6.1 The test specimen shall be at least 6 mm (0.25 in.) in thickness unless it is known that identical results are obtained with a thinner specimen (Note 2). A specimen may be composed of plied pieces to obtain the necessary thickness, but determinations made on such specimens may not agree with those made on solid specimens because the surfaces between plies may not be in complete contact. The lateral dimensions of the specimen shall be sufficient to permit measurements at least 12 mm (0.5 in.) from any edge unless it is known that identical results are obtained when measurements are made at a lesser distance from an edge. The surface of the specimen shall be flat over sufficient area to permit the presser foot to contact the specimen over an area having a radius of at least 6 mm (0.25 in.) from the indentor point. A suitable hardness determination cannot be made on a rounded, uneven, or rough surface.

NOTE 2—The minimum requirement for the thickness of the specimen is dependent on the extent of penetration of the indentor into the specimen; that is, thinner specimens may be used for materials having hardness values at the upper end of the scale. The minimum distance from the edge at which measurements may be made likewise decreases as the hardness increases. For materials having hardness values above 50. Type D durometer, the thickness of the specimen should be at least 3 mm (0.12 in.) and measurements should not be made closer than 6 mm (0.25 in.) to any edge.

7. Calibration

7.1 The spring can be calibrated by supporting the durometer in a vertical position and resting the point of the indentor on a small spacer at the center of one pan of a balance as shown in Fig. 3 in order to prevent interference between presser foot and pan (Note 3). The spacer shall have a small cylindrical stem approximately 2.5 mm (0.1 in.) in height and 1.25 mm (0.05 in.) in diameter, and shall be slightly cupped on top to accommodate the indentor point. Balance the mass of the spacer by a tare on the opposite pan of the balance. Add known masses to the opposite pan to balance the force on the indentor at various scale readings. The measured force ($9.8 \times$ mass in kilograms) shall equal the force calculated by either Eq 1 within ± 0.08 N or Eq 2 within ± 0.44 N.

NOTE 3—Instruments specifically designed for calibration of durometers may be used. Zwick & Co. Control Equipment 7501, can be used for calibration as it is capable of measuring or applying a force on the point of the indentor within 0.004 N for a Type A durometer and within 0.02 N for a Type D durometer. Zwick Control Equipment 7501 with serial numbers higher than WA-20301 are satisfactory for this work. Instruments with lower serial numbers must be modified.

7.2 Frequent checks inbetween calibrations in accordance with 7.1, of the indentor by means of a test block supplied by the manufacturer should be made to monitor the condition of the indentor relative to possible wear or damage.

8. Conditioning

8.1 Tests shall be made at $23 \pm 2^\circ\text{C}$ ($73.4 \pm 3.6^\circ\text{F}$) if the temperature of test is not specified. When tests are made at other temperatures, it is recommended that they be made at one or more of the standard temperatures given in Practice D 1349 or Procedure A of Method



D 618. The durometer and specimens shall be conditioned at the temperature of test for at least 1 h before test for materials whose hardness is not dependent on the relative humidity (Note 4). For materials whose hardness is dependent on the relative humidity, the specimens shall be conditioned in accordance with Procedure A of Method D 618 and tested at the same conditions.

NOTE 4—When a durometer is moved from a chamber below room temperature to a higher temperature, the durometer shall be placed in a suitable desiccator or airtight container immediately upon removal and allowed to remain there until the temperature of the durometer is above the dew point of the air in the new environment.

9. Procedure

9.1 Place the specimen on a hard, horizontal surface. Hold the durometer in a vertical position with the point of the indenter at least 12 mm (0.5 in.) from any edge of the specimen, unless it is known that identical results are obtained when measurements are made with the indenter at a lesser distance. Apply the pressor foot to the specimen as rapidly as possible without shock, keeping the foot parallel to the surface of the specimen. Apply just sufficient pressure to obtain firm contact between pressor foot and specimen.

NOTE 5—Better reproducibility may be obtained by using either a durometer stand or a mass centered on the axis of the indenter or both to apply the pressor foot to the specimen. Recommended masses are 1 kg for the Type A durometer and 5 kg for the Type D durometer.

9.2 Unless otherwise specified, read the scale within 1 s after the pressor foot is in firm contact with the specimen, unless the durometer has a maximum indicator, in which case the maximum reading is taken. If a reading after a time interval is specified, hold the pressor foot in contact with the specimen without change in position or pressure and read the scale after the

period specified.

NOTE 6—Durometers having only a maximum indicator cannot be used to obtain hardness values at various time intervals, nor in testing vinyl plastics which require the reading to be taken at 15 s.

9.3 Make five measurements of hardness at different positions on the specimen at least 6 mm (0.25 in.) apart and determine the median value or the arithmetic mean.

NOTE 7—It is recommended that measurements be made with the Type D durometer when values above 90 are obtained with the Type A durometer and that measurements be made with the Type A durometer when values less than 20 are obtained with the Type D durometer. Values below 10 Type A are inexact and should not be reported.

10. Report

- 10.1 The report shall include the following:
 - 10.1.1 The hardness value obtained,
 - 10.1.2 Complete identification of material tested, including date of vulcanization,
 - 10.1.3 Description of specimen, including thickness and number of pieces plied, if less than 6 mm (0.25 in.),
 - 10.1.4 Temperature of test if other than 23°C, and relative humidity when hardness of material is dependent on humidity,
 - 10.1.5 Type and manufacture of durometer,
 - 10.1.6 Indentation hardness time interval which reading was taken (Note 8), and
 - 10.1.7 Date of test.

NOTE 8—Readings may be reported in the form A/45/15 where A is the type of durometer, 45 the reading, and 15 the time in seconds that the pressor foot is in firm contact with the specimen. Similarly, D/60/1 indicates a reading of 60 on the Type D durometer obtained either within 1 s or from a maximum indicator.

11. Precision

11.1 Precision statements are in the process of being prepared in accordance with D 3040 - 81. They will be added to this method when they are completed.

BUREAU OF STANDARDS
NATIONAL BUREAU OF STANDARDS
CENTRAL

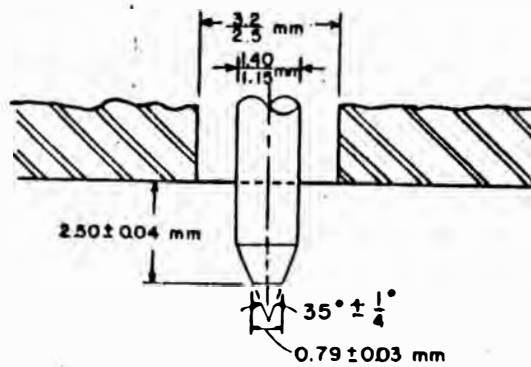


FIG. 1 Indenter for Type A Durometer

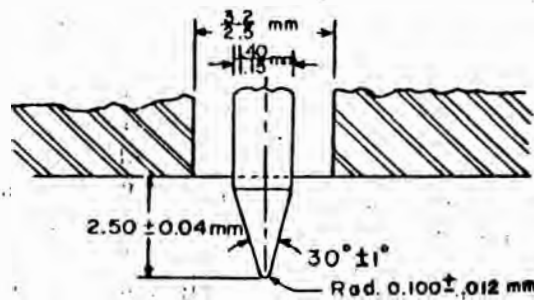


FIG. 2 Indenter for Type D Durometer

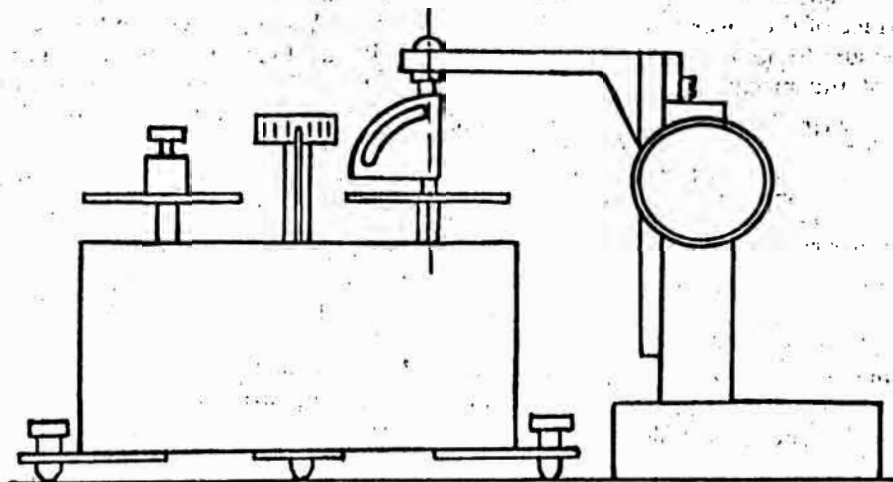


FIG. 3 Apparatus for Calibration of Durometer Spring

The American Society for Testing and Materials takes no position respecting the validity of any patent rights asserted in connection with any item mentioned in this standard. Users of this standard are expressly advised that determination of the validity of any such patent rights, and the risk of infringement of such rights, are entirely their own responsibility.

This standard is subject to revision at any time by the responsible technical committee and must be reviewed every five years and if not revised, either reapproved or withdrawn. Your comments are invited either for revision of this standard or for additional standards and should be addressed to ASTM Headquarters. Your comments will receive careful consideration at a meeting of the responsible technical committee, which you may attend. If you feel that your comments have not received a fair hearing you should make your views known to the ASTM Committee on Standards, 1916 Race St., Philadelphia, Pa. 19103, which will schedule a further hearing regarding your comments. Failing satisfaction there, you may appeal to the ASTM Board of Directors.

ANEXO 5.



1. NORMAS A CONSULTAR

1.1 Para la aplicación de la presente Norma, no es necesario la consulta específica de ninguna otra.

2. OBJETO

2.1 La presente Norma establece el método para determinar las propiedades de tensión de las películas y láminas plásticas con espesores menores de 1,00 mm.

3. DEFINICIONES

3.1 Falla de rasgado. Es la falla por tensión producida por rotura, iniciada en un borde del espécimen y que progresa a través de él en forma lenta pero suficiente para producir una curva irregular de carga-deformación.

3.2 Deformación. Es la relación entre el alargamiento y la longitud del tramo original en el espécimen, o sea, el cambio en longitud por unidad de longitud original. Se expresa como una relación sin dimensiones.

3.3 Punto de fatiga. Es el primer punto sobre la curva carga-deformación, en el cual se produce un incremento en la deformación sin un incremento en la carga.

4. APARATOS

4.1 Mordazas. Sistema de sujeción que evite el resbalamiento y la distribución desigual de tensión.

4.2 Micrómetro con precisión de 0,0025 mm.

4.3 Aparato de medida con precisión de 0,25 mm, adecuado para medir el ancho de los especímenes.

LIMA - PERU
ITINTEC
NORMAS TECNICAS
INDUSTRIAL Y DE
INVESTIGACION TECNOLOGICA

UNIVERSIDAD NACIONAL DE INGENIERIA
UNIDAD DE PROCESOS TECNOLOGICOS
BIBLIOTECA CENTRAL

4.4 Guillotina para cortar los especímenes al ancho apropiado y producir bordes limpios, rectos, paralelos y sin imperfecciones visibles.

4.5 Máquina de ensayo del tipo de velocidad constante de separación de las mordazas y equipada con registro para representar gráficamente la carga de tensión y la separación de las mordazas, ambas con una precisión de $\pm 2\%$.

5. PREPARACION DE LOS ESPECIMENES

5.1 Los especímenes deben consistir en tiras de ancho y espesor uniformes y de longitud 50 mm mayor que la separación entre las mordazas.

5.2 El ancho debe estar comprendido entre 5,0 mm y 25,0 mm.

5.3 La relación entre el ancho y el espesor debe ser como mínimo 8, pues cuando el espécimen es más angosto, se aumentan los efectos tanto de la tensión en los bordes como de las fallas.

5.4 Al cortar los especímenes debe tenerse el mayor cuidado posible para evitar muescas y rajaduras, por cuanto son causa de fallas prematuras.

5.5 Siempre que sea posible, deben seleccionarse especímenes tales que su espesor sea uniforme dentro del 10% de su espesor nominal para películas de 0,25 mm o menos de espesor y dentro del 5% para películas con espesores mayores.

5.6 Si se cree que el material es anisotrópico (orientado), se preparan dos conjuntos de especímenes, uno con sus ejes paralelos a la dirección esperada de anisotropía y el otro con sus ejes normales a dicha dirección.

5.7 Número de especímenes

5.7.1 Si se trata de materiales isotrópicos (no orientados), deben ensayarse por lo menos 5 especímenes de cada muestra.

5.7.2 Si se trata de materiales anisotrópicos (orientados), deben ensayarse mínimo 10 especímenes, 5 en dirección transversal y 5 en dirección longitudinal al eje principal de anisotropía.

5.7.3 Los especímenes que fallan por algún defecto obvio, pero no dentro de la medida de longitud, deben descartarse y repetirse los ensayos, a no ser que dichas fallas constituyan una variable cuyos efectos se desean estudiar.

5.8 Acondicionamiento y ensayo de los especímenes

5.8.1 Los especímenes se acondicionan a $23^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y $70\% \pm 5\%$ de humedad relativa o de acuerdo a la Norma Técnica ITINTEC 311.251 "Plásticos. Atmosferas normales para el acondicionamiento y ensayo de materias plásticas.

6. VELOCIDAD DE ENSAYO

6.1 La velocidad o rapidez de separación de las mordazas de la máquina de ensayo cuando trabaja sin carga, debe mantenerse entre el 5% de su valor cuando trabaja con toda la capacidad de carga.

6.2 La velocidad del ensayo se calcula a partir de la velocidad de deformación inicial (ver numeral 6.3) mediante la siguiente ecuación :

$$A = b.c$$

donde :

- A = es la velocidad de separación de las mordazas, en milímetros por minuto.
- b = es la separación inicial de las mordazas, en milímetros
- c = es la velocidad de deformación inicial en mm/mm.min.

6.3 La velocidad de deformación inicial debe ser la indicada en la Tabla 1 o la indicada en las especificaciones del material bajo ensayo.

TABLA 1. Condiciones de Ensayo

Alargamiento a la rotura, en %	Velocidad de deformación inicial en mm/mm.min	Separación inicial de las mordazas en mm	Velocidad de separación de las mordazas en mm/min
inferior a 20	0,1	125	12,5
20 a 100	0,5	100	50,0
mayor de 100	10,0	50	500,0
Para la determinación del módulo de elasticidad			
	0,1	250	25

6.4 Cuando se dificulte la clasificación del material en base a los valores de los porcentajes de alargamiento a la rotura, debe utilizarse la menor velocidad de deformación (ver Tabla 1)

6.5 Para determinar el valor de los módulos se utilizan especímenes diferentes siempre que sus dimensiones y velocidad de deformación no sean las mismas de las empleadas para calcular otras propiedades de tensión.

7. PROCEDIMIENTO

7.1 Se selecciona una determinada carga a la cual se espera que por lo menos en los dos tercios superiores del espécimen se produzca la rotura, efectuando con anterioridad ensayos para escoger una combinación adecuada de carga y ancho del espécimen.

7.2 Se mide el área de la sección transversal en varios puntos a través de su longitud, midiendo el ancho con una precisión de 0,25 mm, y el espesor con una precisión de 0,0025 mm, para especímenes de espesores menores de 0,25 mm y a una precisión de 1% para especímenes de espesores mayores.

7.3 La separación inicial de las mordazas debe ser de un mínimo de 50mm para materiales cuyo alargamiento total a la rotura es igual o superior al 100% y de un mínimo de 100 mm para materiales cuyo alargamiento total a la rotura es menor al 100%.

7.4 La velocidad de separación de las mordazas se selecciona de acuerdo con la Tabla 1, para obtener la velocidad de deformación deseada.

7.5 Cuando se desea medir una sección de ensayo diferente a la longitud total entre las mordazas, se marcan los extremos de la sección con tinta o con un lapiz suave. Las marcas no deben rayar la superficie ya que pueden causar fallas prematuras en el espécimen.

7.6 Se coloca el espécimen entre las mordazas, teniendo cuidado de alinear su eje longitudinal con la línea imaginaria que une los puntos de fijación de las mordazas a la máquina. Se ajustan luego las mordazas en forma suave y firme hasta el grado necesario para reducir al mínimo el deslizamiento del espécimen durante el ensayo.

7.7 Se ponen en marcha la máquina de ensayo y se hacen las lecturas correspondientes para elaborar un gráfico de la carga aplicada contra el alargamiento del espécimen.

7.7.1 Si se utiliza la longitud total entre las mordazas como área de ensayo, se elabora un gráfico de la carga aplicada contra la separación de las mordazas.

7.7.2 Si se ha marcado una zona específica sobre el espécimen, se sigue, por medio de divisiones u otro aparato apropiado, el desplazamiento de sus líneas límites, una con respecto de la otra y si se desea elaborar un gráfico de la carga aplicada contra el alargamiento, se toman varios valores de alargamiento y las correspondientes cargas sostenidas medidas por el aparato.

7.8 Si se va a determinar el valor del módulo, se selecciona una determinada carga y un valor de velocidad capaces de producir una curva de carga-alargamiento que forme entre 30° y 60° con el eje horizontal. Para mayor exactitud, se utiliza la escala de carga de mayor sensibilidad para la cual se cumplen estas condiciones. El ensayo se suspende cuando la curva se desvía de su linealidad.

8. EXPRESION DE RESULTADOS

8.1 Factor de rotura (nominal). Se calcula dividiendo la carga máxima entre el ancho original mínimo del espécimen. El resultado se expresa en fuerza por unidad de ancho (N/cm), con tres dígitos significativos. Se indica el espesor del espécimen con aproximación de 0,0025 mm.

8.1.1 Ejemplo. Factor de rotura = 17,8 N/cm de ancho para un espesor de 0,13 mm.

8.1.2 Esta forma de expresar los resultados es usual para películas muy delgadas con espesores menores de 0,13 mm, para las cuales la carga de rotura puede no ser proporcional al área de la sección transversal y cuyo espesor puede ser difícil de determinar con precisión. Además, las películas que tienen efecto laminar debido a la orientación, efectos superficiales, cristalinidad no uniforme, etc. tienen propiedades desproporcionadas al área de la sección transversal.

8.2 Resistencia a la tensión (nominal). Se calcula dividiendo la carga máxima entre la mínima sección transversal original del espécimen. El resultado se expresa en fuerza por unidad de área (N/cm²) con tres dígitos significativos.

8.3 Resistencia a la tensión a la rotura (nominal). Se calcula de igual forma que la resistencia a la tensión (ver 8.2), pero utilizando la carga de rotura en lugar de la carga máxima.

8.4 Porcentaje de alargamiento a la rotura. Se calcula dividiendo el alargamiento en el momento de rotura del espécimen entre la longitud inicial del mismo y multiplicando por 100. El resultado se expresa en porcentaje con dos dígitos significativos.

8.5 Resistencia en el punto de fatiga. Se calcula dividiendo la carga en el punto de fatiga entre la mínima sección transversal original del espécimen. Se expresa en fuerza por unidad de área (N/cm²), con tres dígitos significativos.

8.6 Porcentaje de alargamiento en el punto de fatiga. Se calcula dividiendo el alargamiento en el punto de fatiga entre la longitud inicial del mismo y multiplicando por 100. Se expresa en porcentaje con dos dígitos significativos.

8.7 Módulo de elasticidad. Se calcula trazando una tangente a la porción lineal inicial de la curva carga-alargamiento, seleccionando cualquier punto sobre esta tangente y dividiendo la resistencia a la tensión entre la deformación correspondiente. Para este ensayo, la resistencia a la tensión se calcula dividiendo la carga entre el promedio de la sección transversal original del espécimen. El resultado se expresa en fuerza por unidad de área (N/cm²).

8.8 La desviación normal (estimada) para cada ensayo. Se calcula mediante la siguiente ecuación :

$$s = \sqrt{(\sum X^2 - n\bar{x}^2) / (n-1)}$$

donde

- S = es la desviación normal estimada, con dos dígitos significativos.
- X = es el valor de una observación simple.
- n = es el número de observaciones
- x = es la media aritmética del conjunto de observaciones

9. INFORME

9.1 En este debe indicarse :

- 9.1.1 Identificación completa del material ensayado y orientación de los especímenes con respecto a la anisotropía (si la hubiere).
- 9.1.2 Ancho, espesor y longitud de los especímenes.
- 9.1.3 Separación inicial de las mordazas.
- 9.1.4 Número de especímenes ensayados.
- 9.1.5 Tipo de mordazas utilizadas, incluyendo revestimiento.
- 9.1.6 Valores promedio obtenidos.
- 9.1.7 Lugar y fecha del ensayo.
- 9.1.8 Cualquier otra observación.

10. ANTECEDENTES

- 10.1 COPANT 23:5-014 Películas y láminas plásticas. Determinación de las propiedades de tensión.
- 10.2 ASTM D 882-67 Standard methods of test for tensile properties of thin plastic sheeting.

RECOMMENDATIONS FOR THE RADIATION STERILIZATION OF MEDICAL PRODUCTS

INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY
Vienna, Austria

Presented by R.N. Mukherjee

INTRODUCTION

The International Atomic Energy Agency (IAEA), in collaboration with WHO, prepared in 1967 a Recommended Code of Practice for the Radiation Sterilization of Medical Products.¹ The primary objective of those recommendations was to serve as a guide in drawing up national standards and rules regulating radiation sterilization practices in Member States. In the light of new experience obtained from the operation of radiation sterilization facilities and practices in several Member States, the need for bringing up to date and revising the recommendations has been emphasized by many leading experts who have also given their comments and suggestions in this matter.

In response to the above-mentioned need the IAEA established a small working group to continue with the Revision of the Recommendations for Radiation Sterilization of Medical Products. The purpose of the small working group is to serve as the task force to continue and complete the revision of the Recommendations, taking into consideration the relevant scientific and technical developments and experts' comments. The first meeting of this working group was held in Vienna on 5-6 April 1974, in which the following experts participated: Dr. V.G. Khrushchev (USSR), Dr. A. Bishop (UK), Dr. R. Chu (Canada), Dr. J.C. Kelsey (UK), Dr. V.K. Iya (India), Dr. E. Christensen (Denmark), Dr. N. Holm (Denmark), Dr. K.H. Peter (Federal Republic of Germany), Dr. R.N. Mukherjee (IAEA) and Dr. L. Sztanyik (IAEA) (Chairman). On the basis of the discussions and comments and at the request of the working group, Drs Bishop, Kelsey and Chu jointly helped in preparing the draft revised version which was subsequently circulated to all the members of the working group as well as to all the participants of the Agency Symposium on Ionizing Radiation for Sterilization of Medical Products and Biological Tissues, held in Bombay, 9-13 December 1974, the Proceedings of which appear in this volume.

One of the symposium sessions in Bombay was devoted to open discussion of the draft recommendations and to receiving further revisory comments for their inclusion, where essential. This document has resulted from those discussions. Two of the members of the working group, Dr. E. Christensen and Dr. N. Holm (both from Denmark), have expressed their disagreement with the current version of the document and the Recommendations therein. As they consider that many of the practices and standards incorporated in the current document may be inadequate in providing public health safety assurances as required by the Scandinavian countries.

These Recommendations relate to the radiation sterilization of medical products², the precise definition of the term 'medical products' being the responsibility of national health authorities. The Recommendations are not intended to be construed as a working Code of Practice but only attempt to highlight the different areas which need consideration by the national health authorities of the Member States while developing the sterilization practices for the public health care items by ionizing radiation. As new technical information and experiences accumulate in the future, particularly from the implementation of such practices in the developing Member States in the tropics, the document may need further revising and up-dating. The Recommendations are intended for application primarily to single-use medical devices, although they may also be applicable (in part or entirely) to biological materials and drugs.

For ease of presentation the Recommendations for Radiation Sterilization of Medical Products will be discussed under the following separate broad headings:

- (i) Manufacture
- (ii) Microbiological control of the radiation facilities
- (iii) Operation of radiation sterilization facilities

1. MANUFACTURE

The primary manufacturer, in order to exert the necessary microbiological control, must ensure that all steps in the preparation of articles to be sterilized by irradiation are carried out in accordance with an existing code of good manufacturing practice, e.g. WHO Technical Report Series No. 418, Annex 2 (1969), WHO 1211 Geneva 27, Switzerland. For the sake of convenience of the users and for completeness of the document, the major aspects of the Recommendations pertinent to the manufacturing practice and the production site are discussed in the following separate sections.

1.1. Premises

- 1.1.1. The medical products should be manufactured in areas designed to suit the operations involved and should minimize the risk of bacterial contamination of such products. The buildings should be constructed or modified to prevent the entrance and harbouring of vermin. Waste materials should be collected and sealed into suitable containers for removal to collection points outside the buildings. It should be disposed of at regular and frequent intervals. The extent of necessity and the standard should be determined for each manufacturing area, and would depend on the nature of the work and the degree of handling and exposure of the products concerned.

UNIVERSIDAD NACIONAL DE INGENIERIA
UNIDAD DE PROCESOS TECNICOS
BIBLIOTECA CENTRAL

² Medical products may be defined as drugs, materials and devices which are used for prophylactic, diagnostic and therapeutic purposes in surgical and clinical procedures and which are required to be sterile.

Water used in the manufacturing process, or for any other relevant purpose, should be monitored microbiologically from time to time to prevent it becoming a serious source of contamination.

- 1.1.3. Storage conditions should be without physical or chemical effect on materials or components. Closed containers should be used for all storage.

1.2. Equipment

- 1.2.1. Equipment should be used in the production of single-use medical supplies to be designed to facilitate cleaning, and to prevent foreign matter, oil or lubricants coming into contact with the products or the components. Materials which may disseminate particles or fibres should not be used in clean rooms. Use of cardboard boxes for transport of raw materials, components, etc. should be avoided.
- 1.2.2. Written instructions for each piece of equipment should be made readily available to the person(s) responsible for cleaning the equipment. The necessary enforcement of those instructions should be the responsibility of the microbiologist in charge.

1.3. Hygiene

- 1.3.1. No person known to have skin lesions on exposed surfaces of the body, or to be suffering from a disease in communicable form or to be the carrier of such a disease should be employed on production processes. All operatives must be medically examined before employment.
- 1.3.2. All staff engaged in production should be supervised in respect of:
 - (a) systemic diseases
 - (b) their personal hygieneThe supervision should be the responsibility of a qualified person preferably with a medical background.
- 1.3.3. Personnel should be encouraged to report to the supervisor the development of any symptoms. Maintenance staff should be adequately trained in hygiene and clean room routine.

1.4. Microbiological control

- 1.4.1. There should be a competent microbiologist with adequate laboratory facilities who should have responsibility for ensuring the production-site hygiene.
- 1.4.2. The laboratory should preferably be on the manufacturer's premises. The laboratory staff should be capable of carrying out routine tests with a low level of adventitious contamination.
- 1.4.3. The microbiologist should be responsible to the Board of Directors or the Quality Controller and should be independent of production.

1.5. The microbiologist should be responsible for:

- 1.5.1. Continuing monitoring and recording of environmental microbial contamination; isolating and identifying unusual contaminants and attempting to determine their sources.
- 1.5.2. Investigation of the level of microbial contamination of the product and elimination of the sources of contamination where possible.
- 1.5.3. Provision of written hygiene regulations and their implementation.
- 1.5.4. Provision of written cleaning schedules for all areas and equipment and their implementation.
- 1.5.5. Definition of plant (factory) performance, and routine monitoring of the performance (microbiological) of air conditioning and filtration equipment.

1.6. Packaging

The following are general requirements which may be modified or augmented by the requirements of individual specifications.

- 1.6.1. Each item should be sealed in a unit container.
- 1.6.2. The unit container should permit sterilization of the contents in situ.
- 1.6.3. The packaging of the unit container should be adequate to ensure maintenance of sterility after radiation sterilization and should provide adequate physical protection for the contents under normal conditions of handling, transit and storage.
- 1.6.4. It should be designed to ensure that the product can be presented for use in an aseptic manner, and that once opened it cannot be easily re-sealed.
- 1.6.5. A suitable number of unit containers should be packed into shelf containers for ease of storage and to assist maintenance of sterility.

1.7. Marking of containers

The following are general requirements which may be modified or augmented by the requirements of individual specification. Unit containers should include in their markings:

- 1.7.1. Description of contents (this description may include approved abbreviations if the container is too small for the contents).
- 1.7.2. The word **STERILE** in prominent lettering
- 1.7.3. The name of the manufacturer

UNIVERSIDAD NACIONAL DE INGENIERIA
UNIDAD DE PROCESOS TECNICOS
BIBLIOTECA CENTRAL

- An identification reference to the batch and/or the date of manufacture*
- 1.7.5. The words "Destroy after Single Use" or similar approved wording
 - 1.7.6. Cautionary advice against hazard if applicable
 - 1.7.7. Any necessary instructions for aseptically opening the pack

1.8. Shelf containers shall include in their markings:

- 1.8.1. Description of contents
- 1.8.2. The word STERILE
- 1.8.3. Name and address of manufacturer
- 1.8.4. The identification reference as in 1.7.4.
- 1.8.5. Date of sterilization (month and year), e.g. Sterilization Date: January 1975
- 1.8.6. A statement of storage requirements if applicable

2. MICROBIOLOGICAL CONTROL OF THE RADIATION FACILITY

2.1. Commissioning of radiation sterilization plants

The health authorities of some countries (e.g., the Scandinavian countries) require the use of standardized microbiological preparations as part of the commissioning process on the grounds that they measure what the process aim is designed to achieve, i.e. the killing of microorganisms. In addition, they provide an independent check on physical and chemical dosimetric systems, as experienced from the instances where that monitoring has proved useful. They consider that the extra time and trouble taken, which they report as not being very great, is well justified by the provision of an additional and independent cross-check aimed at facilitating the public health safety assurances of the consumers.

In many other countries the health authorities do not require the use of standard microbiological preparations. They consider that once the sterilizing radiation dose has been established the object of the sterilization plant is to deliver the required dose accurately. The available physical measurement and chemical dosimetry is sufficient to ensure that this can be done effectively. They concentrate their efforts primarily on using reliable dosimetric systems by insisting on the employment of skilled staff and by the use of external reference standards for efficiency calibration of the irradiation facility. They consider that, for the use of microbiological preparations, a substantial expenditure of time and trouble is needed and that this should be better devoted to the improvement of the dosimetry system.

situation is expected to be clarified with the passage of time and the accumulation of more operating experience. Meanwhile the health authorities of a Member State must decide this matter on the basis of relevant published work and such expert advice as they may seek.

2.2. Routine process control

As stated above (Section 2.1.) there is still controversy over the role of using the microbiological standard preparations in routine process control, although disagreement is less marked in this context than in that of commissioning. Most of those who advocate their use at commissioning do not generally recommend their routine use but would retain them as an additional technique for checking performance for use on special occasions and circumstances. Those who do not favour their use at the commissioning stage may fail to see any justification in using them thereafter. Only time and experience will resolve this situation.

2.3. Quality controls and assurance of sterility

When a correctly designed, commissioned and operated plant is used, the receipt by the product of the sterilizing dose is assured by dosimetry, and there should be no need for the routine use of microbiological preparations or for routine sterility tests. However, health authorities or purchasers may require either or both forms of test.

SALUD

El Comercio Lima, domingo 25 de febrero de 1990

Gamma y X pueden producir cáncer Rayos muy peligrosos

Las exposiciones a bajos niveles de rayos X y Gamma suponen un riesgo de contraer cáncer tres o cuatro veces mayor de lo que se creía hasta ahora, según un estudio publicado en Washington por el Consejo de Investigación Nacional estadounidense.

Este trabajo asegura que una investigación efectuada por el Consejo de Investigación Nacional en 1980 había subestimado los riesgos de contraer cáncer que suponían las exposiciones a los rayos X y Gamma poco intensos.

El estudio, que emplea un nuevo método para medir los efectos que la radiación puede ocasionar a la salud, asegura que el riesgo de contraer un tumor de cáncer por este motivo es tres veces mayor de lo que creía, mientras que la posibilidad de enfermar de leucemia es cuatro veces mayor.

El grupo de científicos del Consejo de Investigación Nacional que llevó a cabo el trabajo determinó que existe un mayor peligro del que se suponía de que se presenten problemas de retraso mental en los bebés no nacidos cuyas madres estén expuestas a bajos niveles de radiación entre la octava y la décimo quinta semana de embarazo.

Asimismo, según el trabajo, llamado

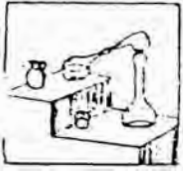
Efectos Biológicos de la Radiación Ionizante (BEIR 5), las mujeres son ligeramente más susceptibles que los hombres a desarrollar un cáncer por este motivo, y los niños son más propensos que los adultos a contraer algunas variedades de esta enfermedad.

El estudio asegura que existe una mayor preocupación respecto a los niveles de radiactividad existentes en torno a las instalaciones nucleares, y que existen nuevos descubrimientos sobre el aumento de las exposiciones a radiaciones proveniente de fuentes naturales y de aparatos de uso médico.

Este trabajo es parte de una serie de estudios efectuados por el Consejo de Investigación Nacional norteamericano en torno a los efectos que pueden tener en la salud las radiaciones producidas en una reacción nuclear, por el uranio, o simplemente por el sol, y que son actualizados periódicamente gracias a los nuevos descubrimientos.

El estudio fue efectuado en parte fundamentado, en parte, en investigación sobre la salud de personas que trabajan en instalaciones nucleares y en otros realizados a pacientes que han sido expuestos a rayos X para su tratamiento médico (UPI).

A N E X O 8.: CERTIFICADO DE RESULTADOS



"INSTITUTO SAN JUDAS TADEO" E. I. R. Ltda.

LABORATORIO DE ANALISIS CLINICOS - FARMACOLOGICOS

R.D. N° 0035-79SA-DGFS. Minis. Salud

Isabel La Católica N° 1525 - La Victoria - Telf. 323959

PRUEBA DE PIROGENOS

Certificado de Análisis N° 00188

**Muestra: Solución Salina Estéril de lavado de
Bolsa de Plástico.**

Remitida por : IPEN - CONCYTEC

Fecha de recepción: 12/5/88.


ENSAYOS EFECTUADOS:

Ensayo para Pirógenos según la F.E.U. XX

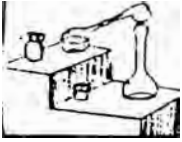
RESULTADO : NEGATIVO

Observaciones : -----

Lima, 17 de mayo de 1988


.....
Q.F. Analista

**Dr. Pedro A. Cutillo Zegarra
C.Q.F. N° 1769.**



"INSTITUTO SAN JUDAS TADEO" E. I. R. Ltda.

LABORATORIO DE ANALISIS CLINICOS - FARMACOLOGICOS

R.D. N° 0035-79SA-DGPS. Minis. Salud

Isabel La Católica N° 1525 - La Victoria - Telf. 323959

PRUEBA DE TOXICIDAD

Certificado de Análisis N° 00288

**Muestra : Solución Salina Estéril de lavado de
Bolsa de plástico.**

Remitida por : IPEN - CONCYTEC

Fecha de recepción: 12/5/88

ENSAYOS EFECTUADOS:

Prueba de Toxicidad aguda según métodos de Normas Técnicas.

RESULTADO : NEGATIVO A LAS 72 Horas.

Observaciones : -----

Lima, 17 de mayo de 1,988

A large, stylized handwritten signature in black ink, written over a horizontal dotted line.

Q.C.F. Analista

**Dr. Pedro A. Cutille Zagarra
C.Q.F. N° 1769**

AREA DE LABORATORIO DE ANALISIS QUIMICO

CERTIFICADO N° Q-P-140/88

ORDEN DE TRABAJO 140
ANALISIS POR Zn, Pb, Ca y Ba.
PROCEDENCIA IPEN

<u>MUESTRA N°</u>	<u>Zn</u> <u>ug/ml.</u>	<u>Pb</u> <u>ug/ml.</u>	<u>Ca</u> <u>ug/ml.</u>	<u>Ba</u> <u>ug/ml.</u>
1	0,86	< 0,1	0,8	No detectable
2	0,92	< 0,1	1,6	" "
3	0,15	< 0,1	4,4	" "
4	0,16	< 0,1	0,9	" "
5	1,16	< 0,1	1,2	" "
6	5,0	0,1	1,5	" "
7	0,82	< 0,1	1,4	" "
8	0,74	0,1	1,4	" "

NOTA.- LIMITE DE DETECCION Pb = 0,1 ug/ml.
Ba = 0,5 ug/ml.

Número total de muestras 08
Número total de análisis 32

Ingeniería, Agosto 24 de 1 988.



QUIM. JULIA PARRA MEDINA

V.B°.



LABORATORIO DE INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD

CERTIFICADO DE ANALISIS F^o 1-32/88

Muestra: Películas de PVC
Procedencia: I.F.E.N.
Análisis: Dureza Tipo Shore A

Muestra n ^o	Dureza Shore A
1	61
2	
4	63
5	62
6	63
7	63
8	62
	63
10	62

Número total de Muestras: 10

Lima, 11 de febrero de



1.

ity **RESULTADOS ESFUERZO-DEFORMACION DE PVC NO IRRADIADO EN PROBETA
DE CORTE LONGITUDINAL.**

IM 24 06 88

Method *****

Number

ingspeed 500.0mm/min

6.19 mm

ickness 0.40 mm

2.4 mm²

25.00 mm

Number	F-max	l-Fracture
1.	20.4 N/mm ²	345.5 %
2.	21.5 N/mm ²	379.8 %
4.	19.4 N/mm ²	323.8 %
5.	20.7 N/mm ²	371.5 %
6.	20.0 N/mm ²	376.9 %
7.	20.0 N/mm ²	318.4 %
8.	19.9 N/mm ²	375.5 %
9.	19.9 N/mm ²	387.0 %
10.	19.7 N/mm ²	321.5 %

***** Statistic *****

Number of specimens	10.	
Value	F-max	l-Fracture
	20.2 N/mm ²	353.4 %
Standard Deviation	0.5 N/mm ²	27.3 %
Variation Coefficient	2.9 %	7.7 %
Upper Value	21.5 N/mm ²	387.0 %
Lower Value	19.4 N/mm ²	318.4 %

ility : **RESULTADOS ESFUERZO-DEFORMACION DE PVC NO IRRADIADO EN PROBETA DE CORTE TRANSVERSAL**

UM 2 07 88

t Method *****

t Number 10:L

tinspeed 500.0mm/min

th 6.19 mm

ckness 2.40 mm

2.4 mm²

h 25.00 mm

Number	F-max	l-Fracture
1.	21.4 N/mm ²	309.2 %
2.	22.4 N/mm ²	331.3 %
3.	22.6 N/mm ²	311.1 %
4.	22.8 N/mm ²	323.5 %
5.	22.1 N/mm ²	318.6 %
6.	21.0 N/mm ²	325.1 %
7.	21.7 N/mm ²	311.4 %
8.	21.9 N/mm ²	337.8 %
9.	23.2 N/mm ²	339.5 %
10.	21.7 N/mm ²	311.9 %

***** Statistic *****

Item	Value	l-Fracture
Number of specimens	10.	
Mean Value	22.1 N/mm ²	322.0 %
Standard Deviation	0.6 N/mm ²	11.3 %
Variation Coefficient	3.0 %	3.5 %
MAX Value	23.2 N/mm ²	339.5 %
MIN Value	21.0 N/mm ²	309.2 %

ty **RESULTADOS ESFUERZO-DEFORMACION DE PVC IRRADIADO EN PROBETA
DE CORTE LONGITUDINAL.**

2 07 88

Method *****

Number

nspeed 500.0 mm/min

E. 19 mm

ness 0.40 mm

mm²

25.00 mm

F-max	I-Fracture
19.2 N/mm ²	342.8 %
21.0 N/mm ²	353.6 %
20.7 N/mm ²	354.0 %
20.3 N/mm ²	373.1 %
20.1 N/mm ²	353.6 %
22.5 N/mm ²	402.0 %
21.6 N/mm ²	335.3 %
20.4 N/mm ²	341.6 %
18.4 N/mm ²	310.1 %
19.1 N/mm ²	338.2 %

***** Statistic *****

of specimens	0.	
	F-max	I-Fracture
ive	20.3 N/mm ²	353.4%
d Deviation	1.2 N/mm ²	25.3%
on Coefficient	6.0%	7.1%
Value	22.5 N/mm ²	402.0%
Value	18,4 N/mm ²	310.1%

Quality : **RESULTADOS ESFUERZO-DEFORMACION DE PVC IRRADIADO EN PROBETA
DE CORTE TRANSVERSAL.**

ATUM 2 07 88

Method *****

Test Number

Test speed 500.0 mm/min

Width 6.19 mm

Thickness 0.42 mm

2.4 mm²

25.00 mm

Number	F-max	l-Fracture
1.	19.7 N/mm ²	298.0 %
2.	22.9 N/mm ²	358.4 %
3.	21.7 N/mm ²	321.1 %
4.	21.7 N/mm ²	357.4 %
5.	22.8 N/mm ²	340.4 %
6.	21.3 N/mm ²	327.4 %
7.	20.9 N/mm ²	338.2 %
8.	23.3 N/mm ²	326.5 %
9.	19.4 N/mm ²	315.7 %
10.	22.2 N/mm ²	318.4 %

***** Statistic *****

Number of specimens 10.

	F-max	l-Fracture
Average Value	21.5 N/mm ²	329.3 %
Standard Deviation	1.3 N/mm ²	19.5 %
Variation Coefficient	6.0 %	5.9 %
Maximum Value	23.3 N/mm ²	358.4 %
Minimum Value	19.4 N/mm ²	298.0 %

A N E X O 9.: EQUIPOS.

Shore® DUROMETERS

THE INTERNATIONAL STANDARD

FOR MEASURING THE
INDENTATION HARDNESS
OF RUBBER AND RUBBER-
LIKE MATERIALS.

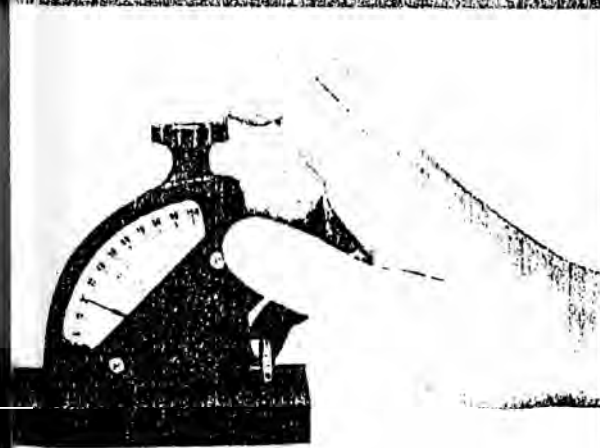


Figure 1

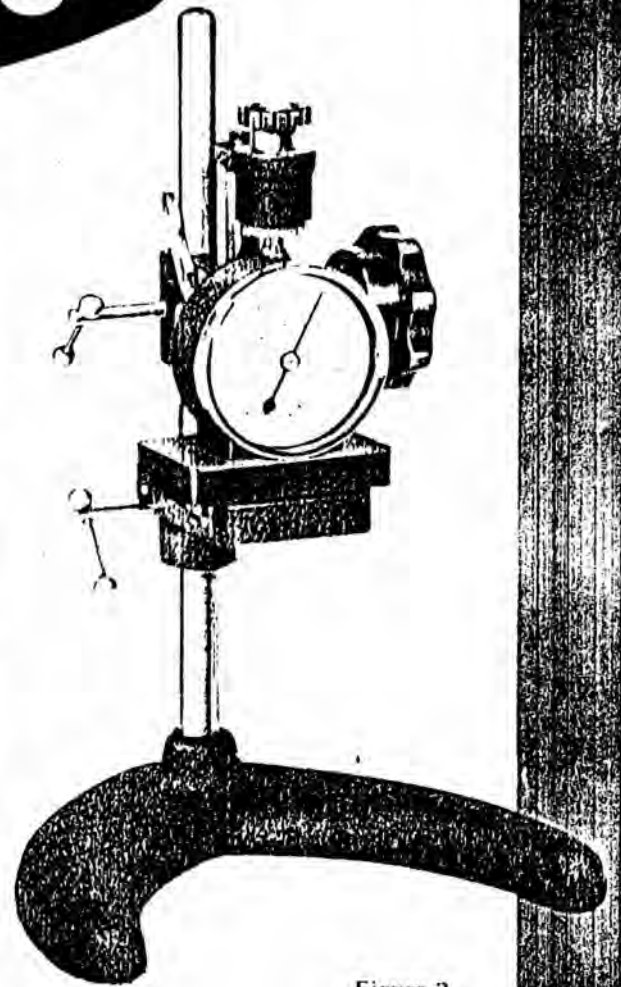


Figure 2

Small enough to be easily held in the hand, the Durometer is manually applied to the test specimen and the reading observed on the dial. In addition, laboratory accuracy may be attained with the Durometer mounted on its Operating Stand (See Figure 2).

ASTM DESIGNATION (D2240)

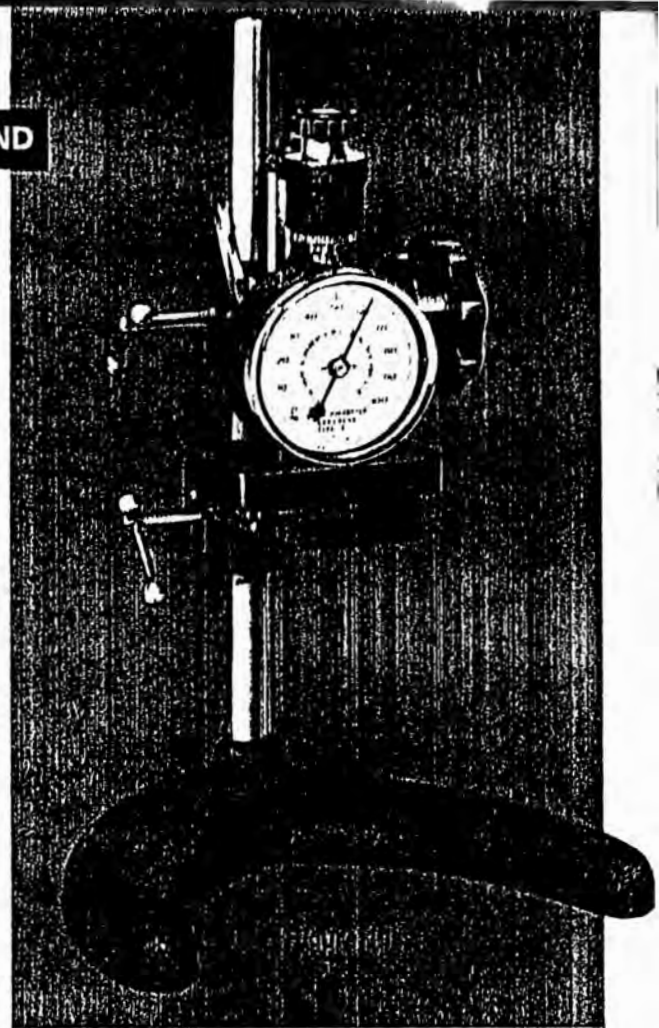
The Shore "A" Durometer conforms to ASTM D2240. It is the oldest and best known instrument for the direct hardness of rubber, the "ball and cone".

ROUND STYLE DUROMETER ON OPERATING STAND

An important advantage of the Durometer is its portability for free hand application and the fact that it may be carried in the pocket for field work. However, the most uniform and reliable results are obtained when the Durometer is mounted on the Operating Stand. This accessory consists of an adjustable table on which the test specimen is mounted and a pinion block embodying a rack to which any Durometer can be firmly attached by means of a screw.

The Durometer is lowered with its bottom plate in absolutely flush contact with the specimen by revolving the large knob at the right in a counter clockwise direction. The vertical jaw capacity of the Operating Stand can be increased to a maximum of approximately 6" by loosening and resetting the two lock screws at the left. The horizontal jaw capacity of the Operating Stand is about 2 1/4".

The Operating Stand is also available with a Constant Load to minimize variations in readings due to variable pressure of manual application. See Code DRCL, Constant Load Operating Stand.



VARIOUS TYPES OF DUROMETERS FOR USE ON MATERIALS COVERING A BROAD RANGE OF HARDNESS

Due to a wide range of hardness found in rubber and similar materials, it is mechanically impractical as well as uneconomical to produce a Durometer that would be discriminate over the entire range from, say, sponge rubber to hard rubber. For this reason we have for many years supplied Durometers with mainsprings of varying deflection and indentors of varying contour to best adapt these instruments to testing the density characteristics of a wide variety of material.

With the exception of the Type 00 Durometer and various special purpose Durometers, all Durometers are available in both round style, such as the Types A-2 & D-2, and quadrant style, such as the Types A & D. See below for a summary of all available Durometers, a description of their structural characteristics, and the materials on which they are commonly used.

QUADRANT STYLE	ROUND STYLE	MAINSRING	INDENTOR	FOR USE ON MATERIALS BELOW
Type A Code QA (ASTM D2240)	Type A-2 Code XA	822 grams	Prattum cone	Soft vulcanized rubber and other synthetic materials; Natural rubber, CR, GR, BR, neoprene, nitrile, rubber, Durolon, Teflon, polyethylene, resins, polyacetylene, etc. Also used for wax, felt, leather and other materials.
Type B Code QB	Type B-2 Code XB	822 grams	Sharp 30° included angle	Moderately hard rubbers such as typewriter rollers, platens, etc. Also used for "green" ceramic tiles.
Type C Code QC	Type C-2 Code XC	10 lb.	Prattum cone	Medium hard rubber and plastics.
Type D Code QD (ASTM D2240)	Type D-2 Code XD	10 lb.	Sharp 30° included angle	Hard rubber and the harder grades of plastics such as rigid thermoplastics, Plexiglas, polystyrene, vinyl sheet, cellulose acetate and thermosetting laminates such as Formica, paper filled, calendar rolls, calendar bowls, fabric rolls, molding preforms and densified woods.
Type DO Code QDO	Type DO-2 Code XDO	10 lb.	3/32" Sphere	Very dense textile windings, glassy beams, etc.
Type O Code QO	Type O-2 Code XO	822 grams	3/32" Sphere	Soft printers rollers, Arigum, etc. Also medium density textile windings of rayon, Orion, Nylon, etc.
Type OO Code QOO		4 gr.	3/32" Sphere	Sponge rubber and plastics. Also low density textile windings. Not for use on foamed latex.
Type T Code QT	Type T-2 Code XT	822 grams	3/32" Sphere	Medium density textile windings on spools and bobbins with a maximum diameter of 4". Note: Types T and T-2 have a concave bottom plate to facilitate centering on cylindrical specimens.

*Not available in Round Style Durometer

TECHNICAL NOTES

ON USE OF THE DUROMETER

1. ASTM Designation: D2240, "Indentation Hardness of Rubber & Plastics By Means of a Durometer" embodies an authoritative summary of recommended test procedure.
2. Test specimens should have a minimum thickness of at least 6mm (0.25 in.) unless it is known that identical results are obtained on thinner specimens. Thinner specimens may be plied up to obtain at least an indicative reading. Materials harder than 50 Shore "D" should have a minimum thickness of 3mm (0.12 in.). The thickness of the specimen is of progressively less significance on harder specimens in the range of Shore "C" and Shore "D".
3. Readings should not be taken on an uneven, irregular or coarsely grained surface.
4. Round or cylindrical surfaces, such as rubber rollers, may be tested by "rocking" the Durometer on the convex surface and observing the maximum reading which, of course, is attained when the indenter is alined with the axis of the roller.
5. The temperature at which the test is made may have a significant effect on the readings, depending on the material involved. Disagreements between suppliers and consumers are often attributable to substantial differences between the temperatures at which tests were made. All readings taken at other than normal temperature, 23 p/m 2C (73.4 p/m 3.6F) should be recorded with a notation clearly stating the actual temperature of test. (ASTM D2240.)
6. "O" Rings with a sectional diameter down to about 0.125 inch may be tested by making a wooden "nest" incorporating an annular groove to accommodate the "O" Ring. The nest should be clamped to the stage of the Operating Stand in such a way that the Durometer indenter alines with the axis of the "O" Ring section. The ideal instrument for testing "O" Rings is the Type A-2 Durometer With Half Inch Foot. This model provides the best visibility in alining the indenter normal to the "O" Ring. See section 28.1 of ASTM D1414, "Testing Rubber O-Rings".
7. An irregularly shaped object, only one side of which is flat, may be tested by making a nest to mate with and support the irregular side opposite to the side presenting a flat surface. An indicative reading may then be obtained on the flat surface by mounting the nest on the stage of the Operating Stand.
8. Pressure of application of the Durometer should be just sufficient to insure firm contact between the flat bottom of the Durometer and the test specimen.

The Constant Load Durometer (Fig. 15) minimizes variations in readings by controlling the pressure of application. This is accomplished by an accurate weight which is attached to the top of the instrument. See also our Code DRCL Constant Load Operating Stand.
9. Some irregularly shaped objects cannot be tested with the Durometer under any circumstances. In such cases it is accepted practice to make up pellets or test slabs of the same material and equivalent cure as that used in the finished article, and record readings on the pellets.
10. All Durometer scales are graduated 0/100. All Durometer Indentors protrude 2.50 p/m 0.04 mm (0.100" p.000"/m.003"). Durometer hardness numbers, although arbitrary, have an inverse relationship to indentation by the indenter in thousandths of an inch. For example, a reading of 30" A" scale Durometer on a soft rubber roller indicates an indenter indentation of 0.070". Similarly, a reading of 90 on a Neoprene faucet washer indicates an indenter indentation of 0.010".
11. The Durometer reading shall be taken within one second after firm contact between its flat bottom and the test specimen has been established. However, after attaining an initially high reading, the dial hand may gradually recede on specimens exhibiting cold flow or creep characteristics (such as nitrile rubber stock).

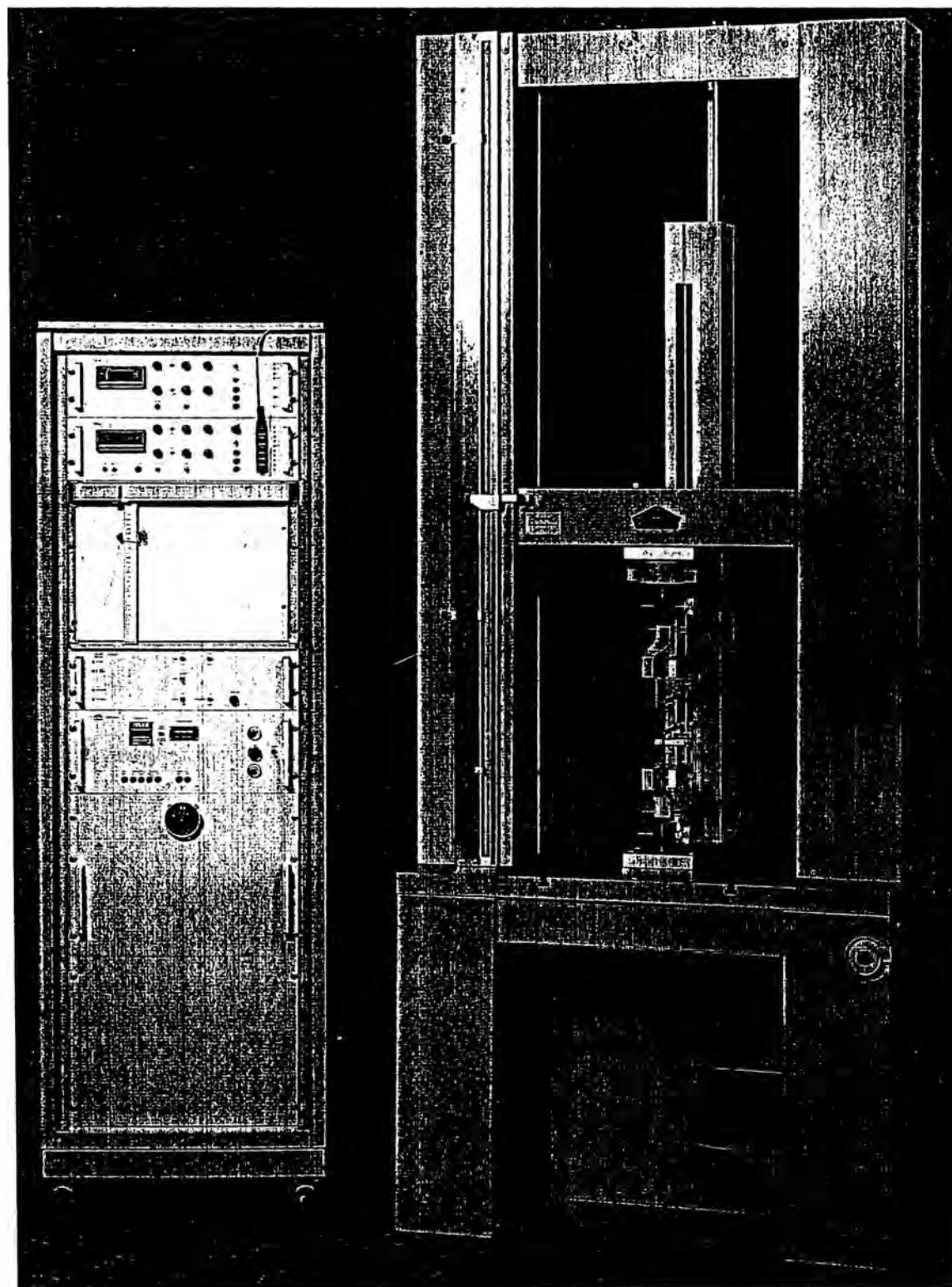
In such instances both the instantaneous, or maximum, reading may be recorded as well as the reading after a specified time interval, say, 10 or 15 seconds. The Maximum Reading Durometer (Fig. 8) has the advantage of reporting both maximum reading and the reading after a specified time interval.

See also Fig. 5 for Maximum Reading Quadrant Style Durometers.
12. Disagreement between supplier and consumer on Durometer hardness numbers may be attributable to the fact that an insufficient number of tests are made. Reporting the average of five readings gives a testing error of less than one point.
13. The use of any Durometer at the extreme ends of the scale (below 20 and above 90) is not recommended. It is recommended that materials reading above 90 Shore A be tested with the Shore D or D-2. Similarly, the Shore A should be used on materials softer than 20 Shore D.

prüfen
+
messen



Universal Testers of the Series 81 100/81 200

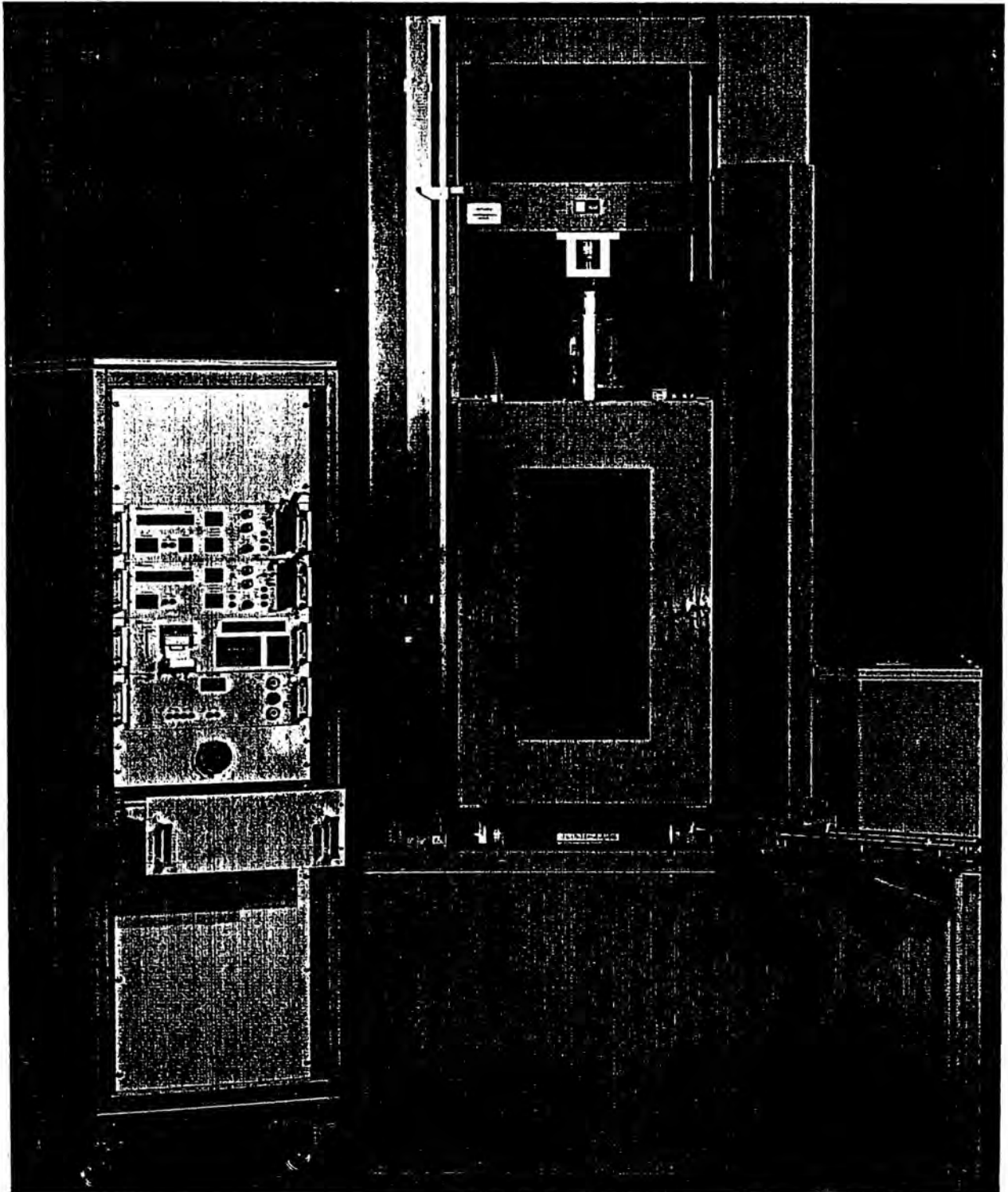


Universal Tester 81105

This universal tester is designed for a maximum test load of 50 000 N and can be used for all types of materials. The loading unit can be supplied with one or two test areas. The crosshead is driven by two drive spindles for applying the load in either direction. The drive is provided by a transistor-controlled disc rotor motor acting directly on the spindles via a safety-link chain. This ensures high efficiency and keeps the reversing play down to a minimum when the direction of load application is changed.

The picture below shows the one-space version of the Universal Tester 81105 with a mobile 19" control cabinet System 3050 compact construction positioned to the left.

A temperature chamber is mounted in the test area to perform tests under different thermic conditions. It is attached via horizontally mounted rails with ball box guides fitting into T-grooves of the working plates. For tests under normal atmospheric conditions, the temperature chamber is simply pushed back out of the test area of the universal tester.



Technical Data

	81101	81102	81105
Rated load	10000 N	20000 N	50000 N
Travel with specimen holder for the rated load	1000 mm	1000 mm	1000 mm
Width	620 or 820 mm	620 or 820 mm	620 or 820 mm
Depth	unlimited	unlimited	unlimited
Speed	0.01 ... 1000 mm/min	0.01 ... 1000 mm/min	0.01 ... 1000 mm/min
Measuring ranges	10 mN 10 kN	10 mN 20 kN	10 mN 50 kN
Control	analog, digital, with after-point alignment, in real units		
Measurement	indirect – via longitudinal movement of the crosshead direct – by extensometers		
Indication	analog, digital, with after-point alignment, in real units diagram recorder or plotter		
Tests	load-deformation, deformation-load, load-time, deformation-time, stress/strain-deformation		
Functions	for individual tests as well as for semi or fully automatic test sequences. Preset functions of motion for load and specimen deformation in closed loop control. Output of standard values via printer, recorder or plotter. Interface for commercially available computer systems.		
Connection values	380 V three-phase current, 50 c/s with N		
Weight	RAL 7030 grey	RAL 7030 grey	RAL 7030 grey
Height	appr. 2445 mm	appr. 2580 mm	appr. 2580 mm
Width	1220 or 1420 mm	1220 or 1420 mm	1220 or 1420 mm
Depth	655 mm	655 mm	655 mm
Net weight	appr. 650 kg net	appr. 750 kg net	appr. 780 kg net

Technical Data

	81211	81221
Rated load	100 kN	200 kN
Travel with specimen holder for the rated load	1000 mm	1000 mm
Width	620 mm	620 mm
Depth	unlimited	unlimited
Speed	0.01 ... 1000 mm/min	0.1 ... 500 mm/min
Measuring ranges	10 mN 100 kN	10 mN 200 kN
Control	analog, digital, with after-point alignment, in real units	
Measurement	indirect – via longitudinal movement of the crosshead direct – by extensometers	
Indication	analog, digital, with after-point alignment, in real units diagram recorder or plotter	
Tests	load-deformation, deformation-load, load-time, deformation-time, stress/strain-deformation	
Functions	for individual tests as well as for semi or fully automatic test sequences. Preset functions of motion for load and specimen deformation in closed loop control. Output of standard values via printer, recorder or plotter. Interface for commercially available computer systems.	
Connection values	380 V three-phase current, 50 c/s with N	
Weight	RAL 7030 grey	RAL 7030 grey
Height	appr. 2350 mm	appr. 2550 mm
Width	1600 mm	1600 mm
Depth	600 mm	600 mm
Net weight	appr. 1650 kg net	appr. 1850 kg net

Subject to technical alteration without notice

Design and manufacture machines
suitable for determining a wide range
of metallic materials.

Furthermore, our versatile range of products
includes machines and instruments for test-
ing elastomeric, polymeric and textile mate-
rials, of paper, board, cellulose and pack-
aging materials.

Please let us know your requirements.
We shall be glad to provide you with all
necessary information and advice.
Page 1: Universal Tester 81101 with
extensometer 016-20 D 1000

Frank GmbH

Address: Visitor's Address: Telephone: 06201/84-1
320 Weinheimer Str. 6 Telex: 465514
Weinheim 6943 Birkenau Cable: messfrank weinheim



**A N E X O 10.: PROVEEDORES DE MATERIAL PLASTICO
ESTABILIZADO PARA RADIACION.**

SOURCE OF AVAILABILITY OF SOME RADIATION
STABLE PLASTICS

<u>MATERIAL</u>	<u>ADDRESSES OF MANUFACTURER</u>
1. Polypropylene (PP)	ARCO/Polymer, Inc.,
1.1 PP-Dypro	Philadelphia, PA 19101, USA.
1.2 PP-Profax	Himont USA (Hercules) Plastic Technical Center, 800 Greenbank Road, Wilmington, DE 19808, USA.
1.3 PP-Moplen	Novamont Corp., 1114 Avenue of the Americas, New York, NY 10036, USA
1.4 PP-Tenite	Eastman Chemical Products, Inc; Plastics Information Kingsport, TN 37662, USA.
1.5 Hipolen P-MA 30	Hemijaska Industrija, 25250 ODZACI, Yugoslavia.
1.6 PP MG 671 SHo-allomer (M/S Showa Denko K.K.)	Michimen Corp., P.O. Box Central 18, Osaka, 530-91 Japan (P.O. Box Central 1136; Tokyo 100-91, Japan)
1.7 Profax PD-921	Himont Belgium N.V., Industrieweg, B-3940 Beringen, Belgium
1.8 Profax PD-626	Himont USA Inc., C/O American Polymers Ind., 150 Marine St., Lake Charles, LA 70601, USA.
1.9 MOPLEN F 11G/EP 2S12B	Himont Italia, SPA Via Rousellini 19-20124 Milano, Italy
1.10 HG 1-050-01	Phillips Petroleum, USA.

1.11 Polypropylene "R" (upto 50 Kgy)	El Paso Products Co., P.O. Box 3986 Odesa, Texas 79760, USA
1.12 PP	As in 22
1.13 PP	Ube Kosam Co. Ltd. 1-12-32 Nishimoto-Merch Ube-shi, Yamaguchi, kam 755 Japan
2. Poly vinyl chloride (PVC)	
2.1 PVC compounds	Alpha Chemical Plastics, 1 Jabez St., New York, NJ 07105, USA Kameguchi chem. industries Ltd. 3-2-4-, Nakamoshima, Kiba-Ku Osaka-shi, Osaka-530, Japan Kuncha chem. Industries Ltd. 1-8 Horidome-cho Nichombashi, chuo, Ku, Tokyo 100, Japan Niham Zeon Co, Ltd. 2-6-1 Marunouchi, chiyodaku, Tokyo 100, Japan
2.2 PVC compounds	Colorite Plastics Co., 101 Railroad Ave. Ridgefield, NJ 07657 USA.
2.3 PVC Stabilizers for radiation	M T chemicals, Inc., Woodbridge Road Rahway, NJ 07065 USA.
2.4 PVC Tubing (Tygon)	Norton Health Care Products, P.O.Box 350 Akron, OH 44309 USA.
2.5 PVC rigid film	Nuodex, Inc., 40 Nixon Lane Edison, NJ 08837. USA
2.6 Flexible PVC tubing PVC Compound	Sunlite Plastics Inc: PO BOX 480 Milwaukee, WI 53201 USA.
2. PVC compounds VN 714/4 (DEHP based) VN 782 (small % of DEHP) VLW 677 33 (NoDEHP)	BIP Vinyls ltd., Aycliffe Industrial Estate, Newton Aycliffe Co. Durham DL5 6EA, UK.

2.8	BF Goodrich Geon R _X Medical group	B F Goodrich Geon Vinyl Division
	Flexible and rigid high-flow Vinyl injection moulding compounds.	6100 Oak Tree Blyd Cleveland ON 44131
2.9	PVC Film Sheeting (Krene)	Dynamit Nobel Plastic Div.,- CFS Dert 10 Kink Drive, Rockleigh NJ 07647
2.10	PVC Tubing	Rehau, P.O.Box 06 Edwards Ferry Road Leesburg, VA 22075
3.-	Polyolefin (Tyvek)	E.I. Du Pont de Nemours Co. Polymer Products Dept., Flexible Packaging Div.,; Wilmington, DE 19898 USA.
4.-	Polycarbonate (PC)	
4.1	PC-Lexan	General Electric Co., Plastic Group 1 Plastic Avenue, Pittsfield, MA 01201 USA.
4.2	PC-MERLON	mobay Chemical Co., Plastics Coating Dvn., Pittsburgh, PA 15205 USA.
4.3	PC-Resin (Calibre Megarad 2080)	Dow chemical USA. Polycarbonate, T.S. D. 433 Building Millard, MI 48677
5.-	Polyester	
5.1	PBT-Polyester	As in 4.1
6.-	Polyurethane Resins Tubing (Tecoflex)	Thermedics Inc., 40 Wildwood st. P.O. Box 2999, Woburn, MA 01888 USA.

- 7.- Fluoropolymer (Halar) Allied Corpn.,
Engineered Plastics,
P.O.Box 2332 R,
Morristown, NJ 0 960 USA
- 8.- Polysulfone (Udel) Union Carbide,
Engineering Polymers,
Dept. 1555,
Old Ridgebury Road,
Danbury, CT 06817 USA;
- 9.- Polyether Sulphone(PES)
(VICTREX) ICI Americas Inc. Corp.,
Comunications Department,
Wilmington,DE 19897,USA.
- 10.- Medical Tubing Natvar CO.,
P.O.Box 658,Highway 70E
Clayton, NC 27520,USA.
- 11.- Acrylic (Plexiglass) Rhom and Haas Co.,
Marketing Services Dept.
Independence Mall West,
Philadelphia, PA 19105,USA.
- Acrylic (RSA) Rochandson Polymer Corp.,
17 Woodland Rd,
Madison,CT 06443-2342
- Plexiglas DR-G Rohm and Haas Co.,
(a High impact acrylic resin) Inquire Response Center,P
85-2, P.O. Box 8116,
Trenton, NJ 08650, USA.
- Plexiglas MI-7G
(a moderate impact acrylic
resin)
- 12.- BDS Polymer (Kresin) Phillips Chemical Co.,
(Butadienyl styrene K-resin) Plastics Technical Center,
High clarity, injection mol- Bartlesville, Ok 74004,USA.
dable,
blow moldable,
Thermoformable.
For diagnostic trays,
medical packaging.
- 13.- Thermoplastic elastomer Concept Polymer
Technologies, Inc.
12707 U.S. 19 South Clearwat
FL 33546 USA.
- 14.- Rubber Plastics and latex Faultless,
268 E.Fourth St.,
Ashland, OH 44805 USA.

- | | |
|--|--|
| 15.- Rubber & Synthetic
Elastomer Products | Plasticoid CO.,
249 West High St.
P.O.Box 156, Elkton, MD 21921 |
| 16.- Cryolite | CYRO Industries,
P.O.Box 8588,
Woodeliff Lake,
NJ 07675 USA |
| 17.- Hydrophobic WYlom
Fitter material | Micron Separations.,
58 North Main St.,
Honeoye Falls,
NY 14470 |
| 18.- Lubricating Jelly | K-line Pharmaceuticals Ltd.,
305 Supertest Road,
Downsview, Ontario M3J 2M4,
Canada |
| 19.- Adhesives | Loctite Corp.,
Newington, CT 06111, USA. |
| 20.- Polyallomer (Tenite) | As in 1.4 |
| 21.- Silicone Medical
Tubing (Silastic) | Dow Corning Corp.,
Medical Products Div.
Midland, MI 48686-0994 |
| 22.- Polymethyl pentene
(TPx) | Mitsui & Co., USA, Hrc.
(Plastic Dept)
200 Park, Ave.,
New York, NY 10166 |
| 23.- Acrylonitrile copolymer
Films, (Barex) | Sohio chemical, co,
Midland Bldg.
Cleveland, OH 44115 |
| 24.- Packaging materials
Plastic packaging | American Can Co.,
Flexible Packaging,
Greenwich, CT 06380, USA |
| 24.- Packaging materials | Ludow Packaging,
West Madison St.,
Mt. Vernon, OH 43050, USA |
| 24.- Peelable packaging 5416 | Kenpack Convertors,
5416 Union Pacific Avenue,
City of Commerce,
CA 90022, USA. |

24.- PETG (Kodar)

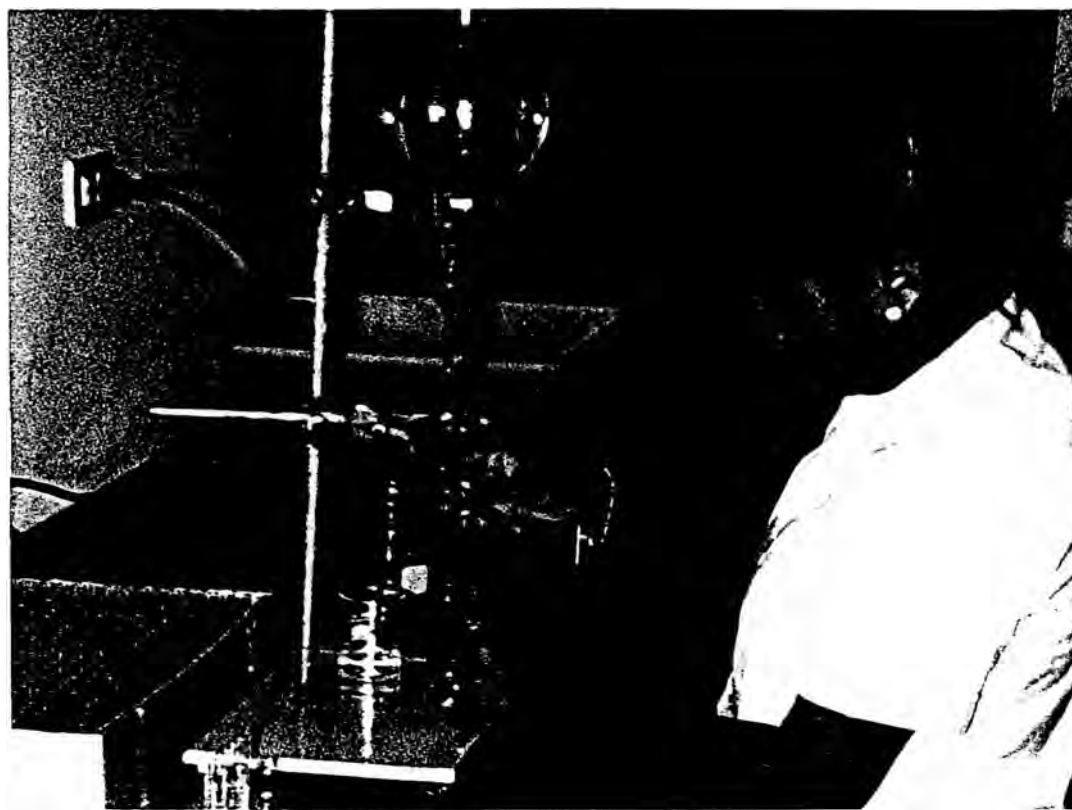
As in 1.4

NOTE The list is neither complete nor a recommendation
 There may be other suppliers. All materials to be
 used in medical devices and to be radiation steri-
 lised should be tested for radiation effects prior
 to use.

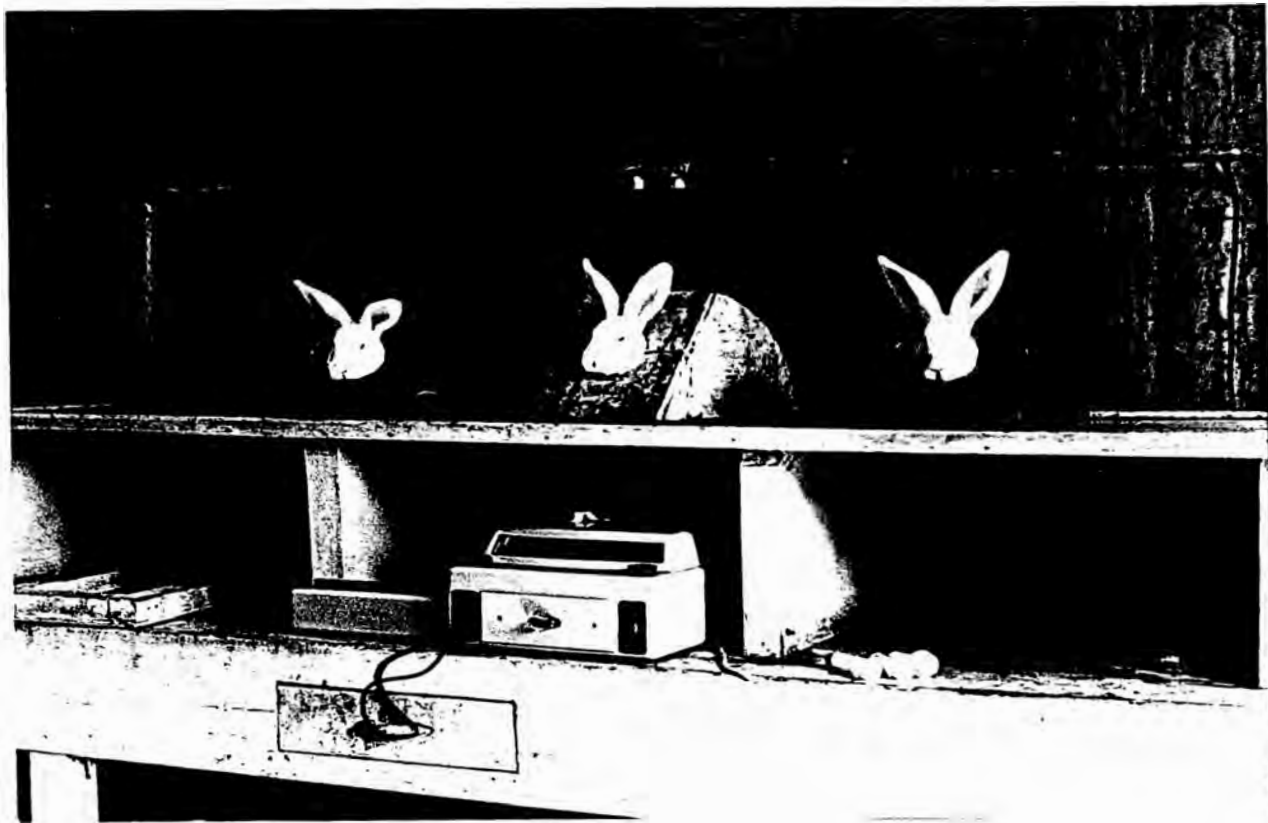
ANEXO 11: PLACAS FOTOGRAFICAS DEL TRABAJO



Muestras: Irradiadas y Control (No irradiado), 1 mes.



Uso de Dispensador para Ensayo Dosimétrico "Fricke"



Ensayo de lirógenos en Conejos



Irradiador Tipo
Laboratorio
"Gammacell 220"

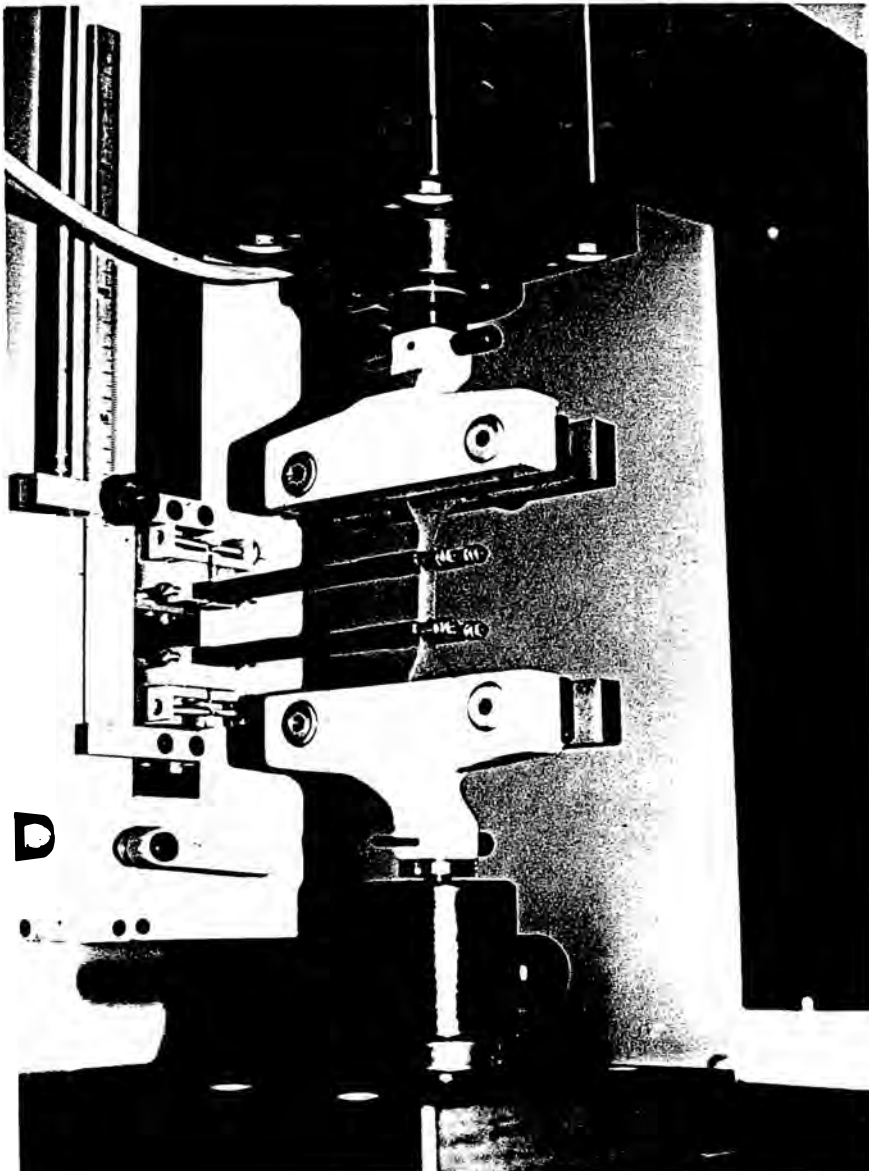
RADIOESTERILIZACIÓN DEL BOLSÓN
DE FIBRA DE VIDRIO



CONTROL 0 Kgy

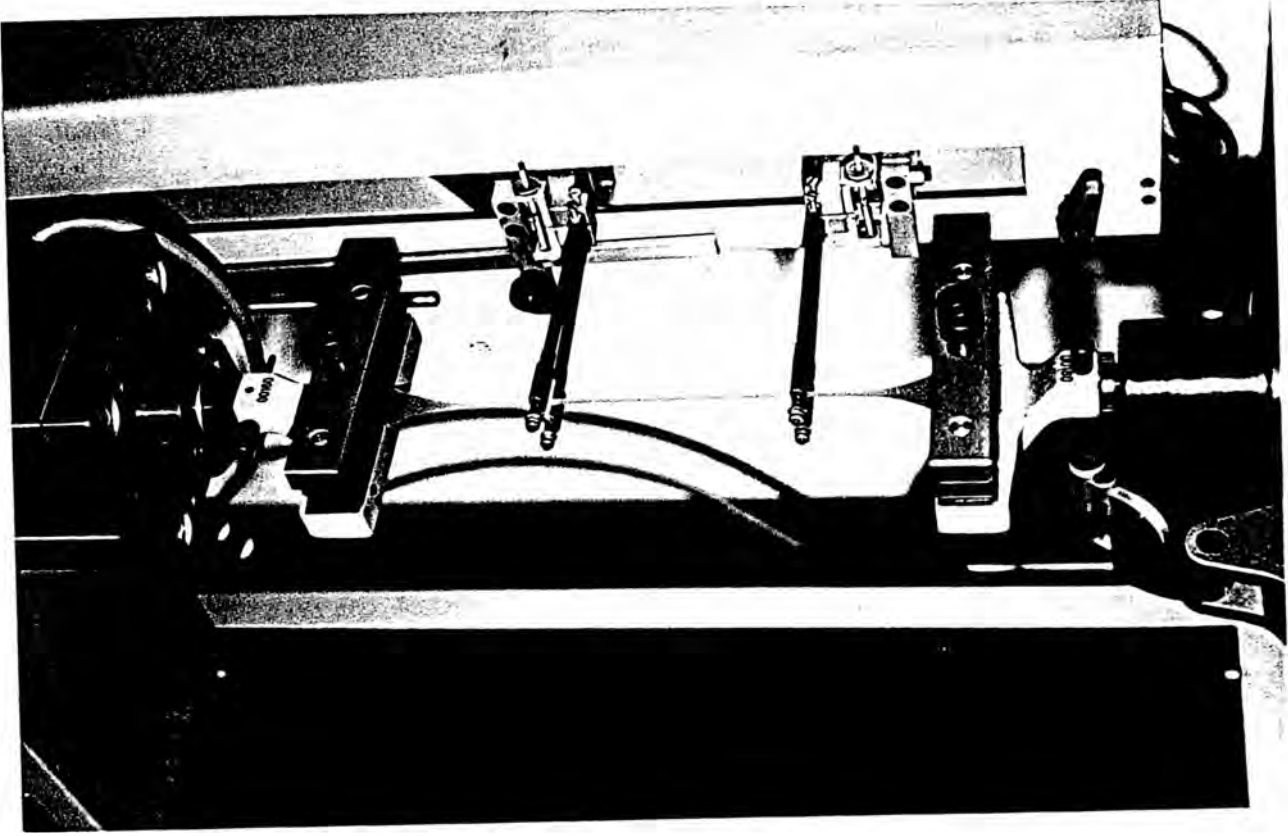


IRRADIADO 25 Kgy

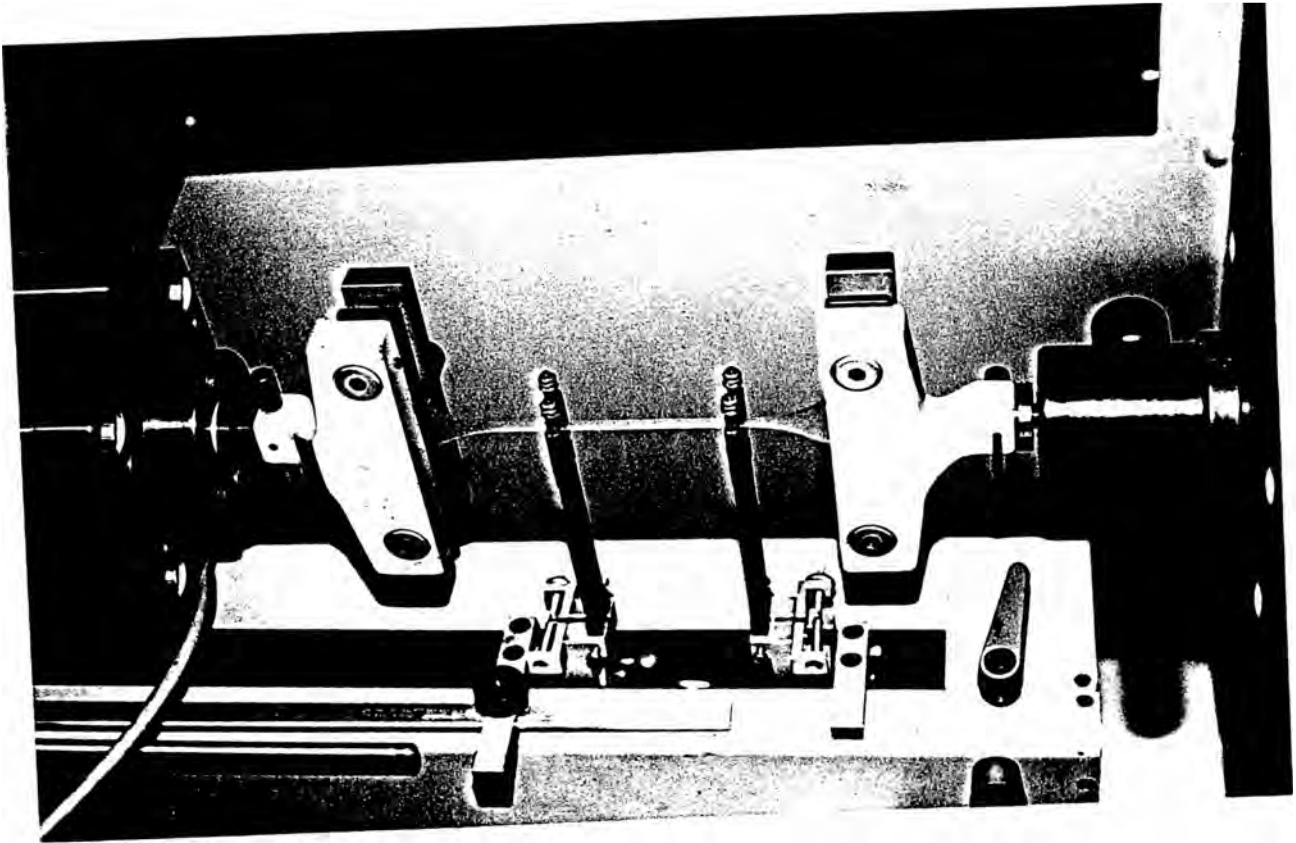


Arriba: Corte de
Ircbeta

Abajo: Prueba de Ten-
sión, Fase inicial.



Ensayo de Tensión Fase Final (antes de rotura)



Intermedia

Ensayo de Tensión

ns