



UNIVERSIDAD
PRIVADA
DEL NORTE

FACULTAD DE INGENIERÍA

Carrera de Ingeniería Industrial

“ANÁLISIS DE LAS EXPERIENCIAS DE VALIDACIÓN DE PROCESOS PARA EL TRATAMIENTO DE AGUA PURIFICADA EN LAS EMPRESAS FARMACÉUTICAS DURANTE LOS ÚLTIMOS DIEZ AÑOS. UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA.”

Trabajo de investigación para optar al grado de:

Bachiller en Ingeniería Industrial

Autora:

Lourdes Rosario Rojas Quispe

Asesor:

Ing. Sandro Rivera Valle
Lima- Perú

2021

DEDICATORIA

A mi familia, por todo el apoyo que me han brindado con amor a mi madre y mi padre, a mis hermanos.

A mi pareja que me acompaña en todo me apoyo y a mi hija que es mi motivo para seguir superándome, que por la gracia de Dios estamos unidos.

AGRADECIMIENTO

A Dios por ser el camino, la luz y mi paz, durante toda mi vida he sentido su presencia.

A mi madre y mi padre que me han apoyado siempre, gracias a mis hermanos que me han comprendido y ayudado.

A mi pareja que alentó y motivo a seguir adelante, a mi hija para ser su ejemplo como profesional.

A mis profesores, quienes han sido y son luz de conocimiento y sabiduría con cada enseñanza, por la dedicación que me brindaron durante mi preparación, son ejemplo de vocación.

TABLA DE CONTENIDO

DEDICATORIA	2
AGRADECIMIENTO	3
ÍNDICE DE TABLAS.....	5
ÍNDICE DE FIGURAS	6
RESUMEN.....	7
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN.....	8
CAPÍTULO II. METODOLOGÍA.....	12
CAPÍTULO III. RESULTADOS	14
CAPÍTULO IV. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	24
REFERENCIAS.....	26
ANEXOS.....	30

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Lista de las investigaciones evaluadas en la revisión científica.....	<u>14</u>
--	-----------

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Plan General de Muestreo.....	9
Figura 2: Criterios de Aceptación.....	10
Figura 3: Proceso de selección de los documentos analizados	13
Figura 4: Total de resultado de base de datos Google Académico, Refseek y Redalyc	13
Figura 5: Número de documentos seleccionados y excluidos.....	19
Figura 6: Gráfico del Número de artículos por año de publicación.....	19
Figura 7: Gráfico del Número de artículos por país.....	20
Figura 8: Gráfico del Número de artículos por idioma	20
Figura 9: Gráfico del Número de artículos por base de datos	21
Figura 10: Gráfico del Número de artículos por método de estudio.....	21
Figura 11: Resultados de búsqueda de los temas en la Base de Datos Google Académico	30
Figura 12: Resultados de búsqueda de los temas en la Base de Datos Redalyc	30
Figura 13: Resultados de búsqueda de los temas en la Base de Datos Refseek.....	31

RESUMEN

El incremento cada vez mayor de literatura científica hace que se tengan que utilizar metodologías para organizar y sintetizar la información. El presente estudio de investigación se desarrolla, teniendo en cuenta que el agua es la materia prima más usado en la producción, proceso y formulación de productos, y se encuentra presente en casi todos los productos industriales. El agua purificada es el componente más utilizado en la industria farmacéutica y a veces el más caro. El objetivo de esta investigación sistemática se enfoca en identificar las principales experiencias de validación de procesos para el tratamiento de agua purificadas en las empresas farmacéuticas durante los últimos diez años. Las bases de datos usadas fueron: Google Académico, Refseek y Redalyc. Los criterios utilizados fueron: Validación de procesos, Protocolo, Agua Purificada, Procedimientos de Operación Estándar. Los documentos se clasificaron por periodo de publicación, idioma, país de publicación y método de estudio; la metodología utilizada fue PRISMA y de los 101 documentos recopilados fueron seleccionaron 31. Se concluye que la validación de procesos para el tratamiento de agua purificada para uso farmacéutico se encuentra en control y que su producción para la fabricación de productos cumple con las especificaciones establecidas según las normas internacionales y entidades regulatorias.

PALABRAS CLAVES: Validación de procesos, Protocolo, Agua purificada, Procedimientos de Operación Estándar.

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, el agua es la sustancia, material más usado en la producción, formulación y procesos de fabricación, según la exigencia de las entidades reguladoras como; Organización Mundial de la Salud (OMS), Organización Internacional de la Normalización (ISO), Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), Sociedad Internacional de Ingeniería Farmacéutica (ISPE), Dirección General de Insumos y Medicamentos (DIGEMID). (Padilla Velásquez, O. E. 2018). El agua purificada se utiliza activamente en las industrias farmacéuticas, es el componente más utilizado y a veces el más caro, generalmente es supervisado a profundidad por los auditores (regulación), considerado siempre como sistema importante, que ha tomado mayor importancia, desde los años 60 donde inicialmente se enfocaba al producto terminado, resultado de ello no se cumplían las especificaciones de calidad; por tanto, años después bajo las exigencias de la Food and Drug Administration (FDA), tuvieron que ir aplicando los estudios de investigación para validar al proceso, más que al producto final. Asimismo rápidamente en sus procesos de fabricación y estandarizando actividades destinadas a la implementación de la calidad para asegurar la salud dentro de la industria farmacéutica. Por lo que nació el concepto de Validación de Procesos.

La validación demuestra, en forma documentada que un proceso, equipo, material o sistema como apoyo crítico, tales para la generación de agua purificada son importante; ya que garantiza para los distintos procesos de fabricación de productos farmacéuticos, análisis de control en el laboratorio, limpieza de equipos utilizados en la fabricación, son confiable y consistente en el tiempo. De acuerdo a la industria, la calidad de agua exigida será vital, ya que de esto dependerá que las muestras elaboradas cumplan con los parámetros estandarizados y no arrastren contaminantes que podrían llegar a ser nocivos para la salud humana. (Romero

Vargas, M. A., & Niño Martínez, S. 2017).

El objetivo del proceso es demostrar que el sistema de obtención, almacenamiento y distribución de agua purificada provee en forma continua un agua para uso farmacéutico que cumple con los atributos de calidad previamente especificados. Requiere un sistema de tratamiento de agua para obtener agua purificada para uso farmacéutico. Esta verificación se realizará a través de resultados experimentales que se obtendrán durante el transcurso de la Validación a efectuar.

Asimismo, este protocolo es aplicable para las etapas de producción, almacenamiento y distribución del sistema de tratamiento de agua para uso farmacéutico.

FASE	DURACIÓN	ANÁLISIS FÍSICOQUÍMICO	ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO
FASE 1	2 Semanas	Todos los puntos. Los 7 días de la semana.	Todos los puntos. Los 7 días de la semana.
FASE 2	2 Semanas	Todos los puntos. Los 7 días de la semana.	Todos los puntos. Los 7 días de la semana.
FASE 3	12 Meses	Todos los puntos / Una vez por semana.	Todos los puntos / Una vez por semana.

Figura 1: Plan General de Muestreo

Por otro lado, el plan de Muestreo ha sido diseñado en función a las fases de la Validación, la frecuencia de muestreo, los análisis y los puntos de muestreo del sistema.

En este contexto se utiliza la base de datos que determinara el estado del sistema, por lo que se procedió a levantar información. La obtención de resultados experimentales comparables del agua de cisterna y purificada dio paso al proceso de validación. (Flores Hernández, C. A. 2012). Se efectuó basándose en las técnicas analíticas recomendadas por la United States Pharmacopea (USP). Previo a la validación se realizó una promoción de crecimiento para así comprobar la idoneidad de los medios de cultivos utilizados. Para el

desarrollo de la validación secundaria se trabajó con agua purificada desde el punto de muestreo del área de lavado de control de calidad. Se utilizaron microorganismos de cepas estándares sugeridos en la USP 37. (Montero Novoa, E. A. 2015).

Por lo tanto, las especificaciones técnicas para el monitoreo de estos parámetros deben realizarse de forma sistemática para garantizar resultados confiables, que permitan determinar el grado y la causa de las alternaciones en su calidad, y así tomar acciones y decisiones más oportunas e informadas para garantizar la seguridad de su uso. (Herrera, C., Pacheco, P., Orihuela, M., & Cobo, E. 2018).

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES			
	Fisicoquímico	Microbiológico		
		RTMA	RTCHL	Patógenos
AGUA POTABLE				
Cloro Residual	No menor a 0.5 mg/L	≤ 500 UFC/mL	≤ 500 UFC/mL	<i>Pseudomonas aeruginosa:</i> Ausente/mL
pH	6.5 – 8.5			
Conductividad	No Aplica			
Sustancia Oxidables	No Aplica			
AGUA DESCLORADA				
Cloro Residual	0.0 mg/L	≤ 500 UFC/mL	≤ 500 UFC/mL	<i>Pseudomonas aeruginosa:</i> Ausente/mL
pH	6.5 – 8.5			
Conductividad	No Aplica			
Sustancia Oxidables	No Aplica			
AGUA BLANDA				
Dureza Total	Máx. 60 ppm	≤ 500 UFC/mL	≤ 500 UFC/mL	<i>Pseudomonas aeruginosa:</i> Ausente/mL
pH	6.5 – 8.5			
Conductividad	< 1 500 μS/cm			
Sustancia Oxidables	Permanece el color			
AGUA PURIFICADA				
pH (25°C +/- 2°C)	5.0 - 7.0	≤ 100 UFC/mL	≤ 100 UFC/mL	<i>Pseudomonas aeruginosa:</i> Ausente/mL
Conductividad (25°C +/- 2°C)	≤ 1.3 μS/cm*			
Sustancias oxidables	Permanece el color			
				<i>Coliformes:</i> Ausente/mL

* Conductividad medida en la primera etapa, de acuerdo a lo señalado en la USP vigente <645> Conductividad del agua. De ser necesario serán consideradas los valores correspondientes a la Etapa 2 y Etapa 3.

Figura 2: Criterios de Aceptación

Teniendo en cuenta lo mencionado anteriormente, se llevó a cabo la revisión sistemática de la literatura científica con la finalidad de dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación planteada: **¿Cuál es el impacto de las experiencias de validación de procesos para el tratamiento de agua purificada en las empresas farmacéuticas?**

Para ello, el presente trabajo se utilizó las siguientes bases de datos: **Google académico, Refseek y Redalyc**, estos documentos están alineados a los descriptores que son: inteligencia de negocio y toma de decisiones, en el contexto nacional e internacional a lo largo de los últimos diez años.

Así, el objetivo de esta investigación fue **identificar las principales experiencias de validación de procesos para el tratamiento de agua purificada en las empresas farmacéuticas durante los últimos diez años**. Asimismo, brindar una fuente de información que promueva la investigación acerca de la validación de procesos para el tratamiento de agua purificada en las empresas farmacéuticas, esto servirá para las personas o empresas interesadas en mejorar el proceso de Toma de Decisiones que les permita obtener mayor beneficio económico.

CAPÍTULO II. METODOLOGÍA

Se realizó la **revisión sistemática de validación de procesos** con base en la metodología PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) que permitió organizar y analizar todas las investigaciones para luego recopilar las evidencias hallados en el presente documento. La pregunta en cuestión que se tomó en cuenta para esta investigación fue la siguiente: **¿Cuál es el impacto de las experiencias de validación de procesos para el tratamiento de agua purificada en las empresas farmacéuticas?**

En esta investigación se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de selección: artículos científicos de países iberoamericanos en español e inglés, entre los años 2011 y 2019, cuyas técnicas analíticas recomendadas por la United States Pharmacopea (USP).

Los criterios de exclusión que se consideraron fueron: Los documentos en otro idioma extranjero aparte del inglés o portugués, investigaciones que estuvieron fuera del periodo requerido, o, aunque de estar dentro del periodo, no se tenían acceso para su revisión.

Para el **proceso de selección**, las bases de datos utilizada para realizar la revisión sistemática fueron: **Google académico, Refseek y Redalyc**; de las cuales se obtuvieron todos los artículos científicos que cumplen los criterios aplicados

La **estrategia de búsqueda** para recolectar información referente fue: (("Protocolo") OR ("Calificación")) AND ((Validación de procesos) OR ("Procedimientos de Operación Estándar")) AND year cluster:("2013" OR "2015" OR "2016" OR "2014" OR "2017" OR"2018").

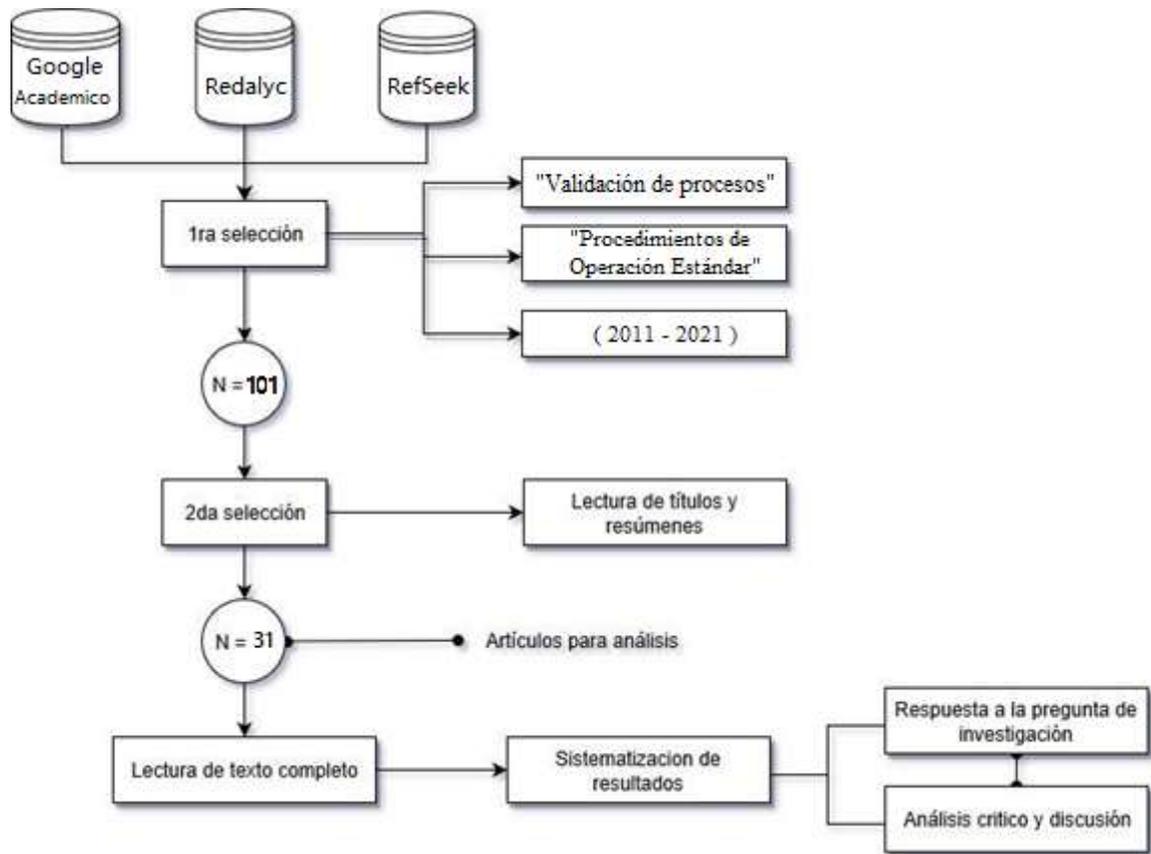


Figura 3: Proceso de selección de los documentos analizados

Para el **proceso de clasificación** de las investigaciones, no hubo mayor dificultad para poder realizar el filtro, ya que no existe un universo tan grande. Asimismo, se clasificó los por: país, año de publicación, idioma, base de datos y por método de estudio.

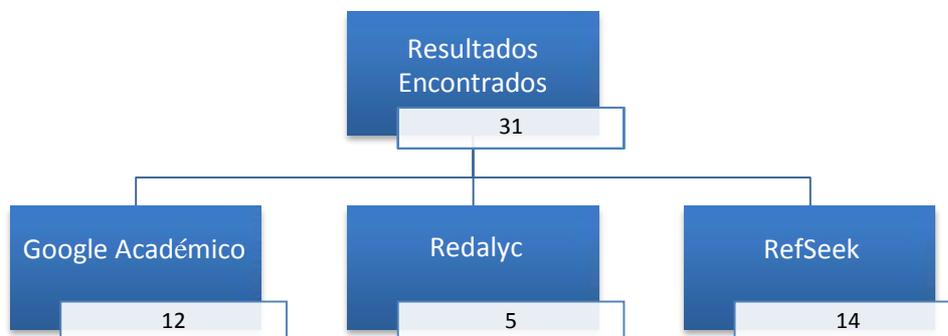


Figura 4: Total de resultado de base de datos Google Académico, Refseek y Redalyc.

CAPÍTULO III. RESULTADOS

Luego de realizar la recolección de la información científica que se requieren para el tema de investigación, a través de una primera lectura interpretativa de títulos, resúmenes y revisión general, se puede tener como resultado: De la base de datos Google Académico, de los 389 documentos, se seleccionaron 14; de la base de datos de Redalyc, de los 145 documentos de se seleccionó 05 y RefSeek, de los 186 documentos de se emplearon 14, haciendo un total de 31 artículos clasificados que contenían información trascendental para la investigación siguiente:

Tabla 1: Lista de las investigaciones evaluadas en la revisión científica

N°	TITULO	AUTOR	MÉTODO DE ESTUDIO	AÑO	IDIOMA	PAIS	RESUMEN
1	Validación de un prototipo de sistema captación de agua de lluvia para uso doméstico y consumo humano.	Juan Uriel Avelar Roblero, Juan Rafael Sánchez Bravo, Abraham Domínguez Acevedo, Claudio Lobato de La Cruz,	Experimental	2019	Español	Colombia	El objetivo de esta investigación fue validar un prototipo de sistema de captación de agua de lluvia desarrollado en el Laboratorio de Tecnologías Hídricas Innovadoras de la Universidad Autónoma Chapingo. La validación estuvo enfocada en tres aspectos: el diseño del sistema, la utilización del ferrocemento como material de construcción de la cisterna y el esquema de trabajo coparticipativo entre la universidad y los usuarios.
2	Calificación y validación del sistema de tratamiento de agua purificada 2000/cedi 400l/h	Espirito Silva, Frank Alexander	Cuasi Experimental	2014	Español	Perú	Se realizó un estudio de calificación y validación de un sistema de tratamiento de agua purificada no estéril grado USP, procesada en un laboratorio farmacéutico que se dedica a la elaboración de medicamentos no estériles, para lo cual se realizó protocolos de calificación de instalación y operación así como el protocolo de validación que nos sirven para demostrar que el agua cumple los atributos de especificación y que funciona de manera normal bajo condiciones de stress y que es confiable de buena calidad y se mantiene en el tiempo.
3	Validación secundaria de una metodología para el análisis microbiológico del agua purificada en una industria farmacéutica	Montero Novoa, Estefanía Aurora;	Exploratorio	2015	Español	Chile	El trabajo se efectuó basándose en las técnicas analíticas recomendadas por la United States Pharmacopea (USP). Previo a la validación se realizó una promoción de crecimiento para así comprobar la idoneidad de los medios de cultivos utilizados. Para el desarrollo de la validación secundaria se trabajó con agua purificada desde el punto de muestreo del área de lavado de control de calidad. Se utilizaron microorganismos de cepas estándares sugeridos en la USP 37.
4	Validación de un sistema de purificación de agua	Díaz Hidalgo, Macarena del Pilar	Exploratorio	2011	Español	Chile	El agua como materia prima es indispensable en varios procesos farmacéuticos, por lo que se deben establecer las bases, que permitan asegurar que la calidad del agua es la adecuada para su utilización, esta debe ser obtenida a partir de agua potable y de acuerdo a su finalidad debe cumplir requisitos

							específicos en cuanto a pureza, características físicas, químicas y microbiológicas.
5	Validación del sistema de purificación de agua: ósmosis inversa "milli - rx45" de la Empresa FARBIOVET S.A.	Flores Hernández, Cristina Alexandra	Exploratorio	2012	España	Ecuador	En el presente estudio se validó el sistema de purificación de agua por ósmosis inversa, el estudio de análisis físicos, químicos, microbiológicos en el líquido que circulaba por este. Inicialmente no se contaban con una base de datos que determinara el estado del sistema, por lo que se procedió a levantar información. La obtención de resultados experimentales comparables del agua de cisterna y purificada dio paso al proceso de validación.
6	Validación del sistema de tratamiento, almacenamiento y distribución de agua purificada en el laboratorio farmacéutico Vitaline S.A.C.	Padilla Velásquez, Orlando Edward	Exploratorio	2018	España	Perú	El objetivo del presente informe fue validar el sistema de tratamiento, almacenamiento y distribución de agua purificada utilizada en la fabricación y envasado. Para lo cual se realizó en tres fases. Fase I: muestreo diario durante un periodo de 2 semanas. Fase II: Muestreo diario durante 2 semanas y Fase III: Muestreo semanal durante 12 meses, según la exigencia de las entidades reguladoras como; Organización Mundial de la Salud (OMS), Organización Internacional de la Normalización (ISO), Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), Sociedad Internacional de Ingeniería Farmacéutica (ISPE), Dirección General de Insumos y Medicamentos (DIGEMID). En la Fase I, se confirmó que el sistema produce y suministra agua de calidad y cantidad requerida, la Fase II nos permitió demostrar una operación consistente dentro de rangos según especificaciones y la Fase III diseñada para demostrar que cuando el sistema opera de acuerdo con los procedimientos durante un largo periodo de tiempo produce agua de calidad deseada.
7	Validación del sistema de purificación de agua, para una planta nacional de fabricación de productos oftálmicos	Saavedra Gamboa, Miriam Evelyn Rubio Cubas, Ladi Yanelit	Exploratorio	2013	España	Perú	Para lograr este propósito, se elaboró y ejecutó un protocolo de validación, además se elaboró un plan de muestreo involucrando todo el sistema de agua para la realización de la primera fase de validación, en la cual se llevó a cabo un monitoreo exhaustivo por el periodo de un mes. Se realizaron análisis fisicoquímicos y microbiológicos a las muestras obtenidas de cada punto de muestreo.
8	Validación secundaria del método de filtración por membrana para la detección de microorganismos indicadores de contaminación en muestras de agua de uso farmacéutico	Guarnizo Mejía, Mariana	Exploratorio	2019	España	Colombia	El agua purificada se suministra en la fabricación de productos no parenterales en la industria farmacéutica. Este insumo requiere un análisis microbiológico debido a la susceptibilidad de contaminación microbiana en el proceso de distribución, gracias a la presencia de biopelículas, entre otros factores. La filtración por membrana permite detectar las causas de dicha contaminación y por ello es importante verificar esta metodología en la industria para que pueda ser utilizada como método de control de calidad en la planta ubicada en el casco urbano de Cali. Durante el proceso de validación se incluyó la comparación de los resultados obtenidos por dos analistas. Se demostró la efectividad de la validación.
9	Validación del sistema de purificación de agua de la empresa Tecmol farmacéutica	Romero Vargas, Maria Alejandra Niño Martínez, Sthefany	Exploratorio	2017	España	Colombia	El agua es la materia prima más importante para los procesos y se encuentra presente en casi todos los productos industriales. La validación del sistema de purificación de agua es muy importante; ya que garantizará que el agua utilizada para los distintos análisis es adecuada, confiable y consistente en el tiempo. Además, la validación y el correcto

	S.A.S						mantenimiento de los sistemas son factores clave para asegurar la calidad del agua en todo momento.
10	Control de calidad del agua purificada para uso farmacéutico en el laboratorio farmacéutico markos s.a.”	Terán Barrantes, Wilver	Descriptivo	2014	Español	Perú	El presente Informe de Practicas Pre - Profesionales, fue realizado en Laboratorios Farmacéuticos MARKOS S.A., en la ciudad de Lima. El propósito de este trabajo fue realizar el control de calidad del agua purificada, y de esta manera asegurar que se produce agua de calidad para uso farmacéutico. Para lograr este propósito se realizó el control de calidad de todos los puntos del sistema de purificación de agua. Siendo las especificaciones las que nos van a permitir determinar la calidad del agua; para lo cual se presentaron resultados en tres fases: fase I (diariamente durante un mes), fase II (diariamente durante el segundo mes) y fase III (una vez a la semana).
11	Reglamento de la Calidad del Agua para Consumo Humano	E. Cruz	Exploratorio	2011	Español	Perú	El agua es uno de los bienes más importantes y escasos que tienen las personas alrededor del mundo, nuestro país no es una excepción; muchas de nuestras poblaciones se ven obligados a beber de fuentes cuya calidad deja mucho que desear y produce un sin fin de enfermedades a niños y adultos. El Reglamento de los requisitos Oficiales Físicos, Químicos y Bacteriológicos.
12	Guías para la calidad del agua de consumo humano: 4ta Edición que incorpora la 1era adenda [Guidelines for drinking-water quality: fourth edition incorporating first addendum]	World Health Organization.	Descriptivo	2011	Español	Ginebra	El agua es esencial para la vida y todas las personas deben disponer de un abastecimiento satisfactorio (suficiente, seguro y accesible). La mejora del acceso al agua de consumo humano puede proporcionar beneficios tangibles para la salud. Se debe hacer el máximo esfuerzo para lograr que el agua de consumo humano sea tan segura como sea posible. El agua de consumo humano segura, como se define en las Guías, no ocasiona ningún riesgo significativo para la salud cuando se consume a lo largo de toda una vida, teniendo en cuenta las vulnerabilidades diferentes que se pueden presentar en distintas etapas de la vida
13	Guía para la gestión del riesgo en sistemas de agua y saneamiento ante amenazas naturales	Daniel Arteaga Galarza Javier Ordóñez Arízaga	Descriptivo	2019	Español	Ecuador	Esta guía presenta los conceptos básicos que permitan a las entidades públicas relacionadas con la gestión del agua potable y saneamiento implementar un plan de gestión de riesgos en sus proyectos durante las etapas de diseño, ejecución, operación y recuperación post desastres, mientras se incrementan las probabilidades del cumplimiento de sus objetivos estratégicos y de provisión de servicios de calidad.
14	Manual Práctico de Análisis de Agua: Cuarta edición	Fundación Nacional de Salud	Cuasi Experimental	2013	Español	Brasil	El agua potable no debe contener microorganismos patógenos y debe estar libre de bacterias indicadoras de contaminación fecal. Como indicadores de contaminación fecal, las bacterias de referencia elegidas son las del grupo coliforme. El principal representante de ese grupo de bacterias es llamado Escherichia coli.
15	Validação do sistema de água purificada na indústria farmacêutica	Brandão, Ivaneide Alexandre Pereira	Experimental	2015	Portugues	Brasil	A Indústria farmacêutica teve origem em meados do século XIX, com o aperfeiçoamento das técnicas experimentais nas áreas químicas e farmacológicas. As primeiras companhias surgiram nos Estados Unidos e Europa, sendo a maior parte delas, através de pequenos empreendimentos nacionais, como por exemplo, farmácias de manipulação. Os farmacêuticos e donos destas

							farmácias costumavam manufaturar alguns produtos que, às vezes, se constituíam em medicamentos bem sucedidos, sob o aspecto comercial. As BPF são definidas como a parte da Garantia da Qualidade que assegura que os produtos são consistentemente produzidos e controlados, com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido pelo registro (ANVISA, 2010).
16	Introducción a la Ley de Agua Limpia	Watershed Academy Web	Exploratorio	2015	Español	EE.UU.	Se ha prestado mayor atención a la integridad física y biológica. Además, durante las primeras décadas de implementación de la ley.
17	Protocolo de Muestreo, Transporte y Conservación de Muestras de Agua con Fines Múltiples	Basán Nickisch, M. H., Gallo Mendoza, L., Zamar, S., & Rosas, D.	Descriptivo	2011	Inglés	Colombia	Es fundamental cuando se planifica un muestreo precisar claramente cuál es el objetivo del mismo (análisis físico-químico y/o microbiológico).
18	Pure Water San Diego Proyectos Fase 1	The City of San Diego	Descriptivo	2018	Español	EE.UU.	Una vez en el embalse, el agua purificada se mezclará con las fuentes de agua importadas y locales de la Ciudad antes de ser tratada nuevamente en la Planta de Tratamiento de Agua Potable de Miramar y distribuida al público.
19	guía de buenas prácticas de fabricación de medicamentos de uso humano. anexo 7: agua para uso farmacéutico	Administración nacional de medicamentos, alimentos y tecnología médica	Descriptivo	2018	Español	Argentina	La Gestión de Calidad es un concepto muy amplio que engloba todo aquello que, de forma individual o colectiva, puede afectar a la calidad de un producto. Representa el conjunto de medidas adoptadas con el objeto de garantizar que los medicamentos son de la calidad requerida para el uso al que están destinados. La Gestión de Calidad incorpora, por lo tanto, las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF).
20	La Calidad del Agua, E. coli y su Salud	Channah Rock and Berenise Rivera	Descriptivo	2014	Español	EE.UU.	La calidad del agua se refiere a las características químicas, físicas o biológicas del agua. La calidad del agua es una medida de la condición del agua en relación con su impacto en una o más especies acuáticas como peces y ranas o en usos humanos, ya sea para consumo o recreativo.
21	Evaluación del impacto de purificadores de agua usando el sistema de Luz Ultravioleta	Clean Water for the World	Descriptivo	2015	Español	Guatemala	Un equipo de evaluación visitó dos departamentos de Guatemala, Quiché y Sololá, en mayo de 2015 para determinar el impacto y la condición de purificadores de agua para Clean Water for the World. Se visitaron un total de seis purificadores de agua en cuatro comunidades diferentes: Chinantón Chicua II, La Puerta y San Lucas.
22	Guía de monitoreo participativo de la calidad del agua	Carla Rodrigo Herrera, Paula Pacheco Mollinedo, María Elena Orihuela, María Laura Piñeiros, Emilio Cobo	Descriptivo	2018	Español	Ecuador	La calidad del agua se determina en función del uso que se le vaya a dar. En todos los casos, se consideran distintos parámetros -físicos, químicos o biológicos- del agua, comparados con una norma definida. El monitoreo de estos parámetros debe realizarse de forma sistemática para garantizar resultados confiables.
23	Curso de Inspeção de BPF de Medicamentos Sistema de Purificação de Água	Anderson Vezali Montai	Descriptivo	2012	Español	Brasil	Água para uso farmacêutico deve seguir as especificações das farmacopeias aprovadas pela ANVISA.RDC 37 de 2009. Formulação Estéril – No mínimo último enxague das superfícies que entram em contato com o produto devem ser realizadas com água de qualidade injetável. Microorganismos: Bactérias, Fungos e Leveduras; Químicos.
24	Agua Purificada en Laboratorios de Investigación	Instituto de investigación Sanitaria	Exploratorio	2016	Español	Colombia	En los laboratorios se requiere usar agua con mínimo de impurezas. Los requisitos de calidad o pureza se encuentran establecidos en base a diferentes normas o criterios, dependiendo de las instituciones u organismos internacionales.

25	Análisis de aguas: condiciones generales para la toma de muestras	Instituto de toxicología de la defensa	Exploratorio	2016	España	España	Es conveniente realizar el análisis antes de transcurridas seis horas desde la toma de muestra; siendo este tiempo el exigible ante cualquier reclamación legal. Sin embargo, podrá demorarse un máximo de 24 horas.
26	Plan de ecoeficiencia en el uso del agua potable y análisis de su calidad en las áreas académicas y administrativas de la universidad nacional agraria la molina	Orlando Advíncula Zeballos; Samantha García Junco; Juvenal García Armas; Karin Toribio Tamayo; Víctor Meza Contreras	Exploratorio	2014	España	Perú	Se realizó un estudio de línea base para establecer un plan de Ecoeficiencia para el uso del Agua potable en las instalaciones de las áreas académicas y administrativas de la Universidad Nacional Agraria la Molina (UNALM), entre Setiembre del 2011 y Agosto del año 2012, de acuerdo a la metodología propuesta por el Ministerio del Ambiente (MINAM) en el 2009, como consecuencia de la promulgación de la Ley N° 29289 que determina que todas las instituciones del Estado deben adoptar medidas de ecoeficiencia.
27	Sistema de tratamiento de aguas superficiales para consumo humano en la microcuenca del río carrizal, ecuador	Ángela Carreño Mendoza, Leonel Lucas Vidal, Ernesto Hurtado, Renny Barrios Maestre, Ramón Silva Acuña	Exploratorio	2018	España	Ecuador	Con el objetivo de implementar un sistema de tratamiento del agua del tipo filtración de múltiples etapas para el consumo humano en las comunidades Balsa en Medio, Julián y Severino, Ecuador, a nivel de laboratorio se desarrolló un sistema a escala, estructurado por filtrado en arenas + gravas, seguido de filtración con las zeolitas clinoptilolita y mordenita y finalmente se realizó el proceso de cloración.
28	Calificación del desempeño de un sistema para la producción de agua purificada de la planta de producción de parenterales 3	Naiví C. Martín-Álvarezl, Dr. Orestes Mayo-Abadll	Cuasi experimental	2013	España	Cuba	Se presenta la calificación del desempeño del sistema de tratamiento de agua purificada con la finalidad de establecer la evidencia documentada de que este sistema cumple en forma consistente con las especificaciones de calidad establecidas. Para esto, se elaboró y ejecutó un protocolo de validación, del cual se presenta en este trabajo la calificación funcional. Ésta contiene un programa de muestreo dividido en tres fases.
29	Valoración económica del agua en el sector industrial	Ramón Valdivia Alcalá, Juan Hernández Ortiz, Rubén Monroy Hernández, Juan E. Rubiños Panta, Marisol Reyes	Experimental	2011	España	México	En los últimos años el incremento de la población ha provocado la sobreexplotación y la contaminación de los aprovechamientos de agua generando diversos problemas a nivel mundial, ocasionando con ello una mayor competencia de la demanda de los recursos hídricos entre los diferentes usuarios del mismo, produciendo una disminución de su disponibilidad.
30	Evaluación económica de la planta purificadora de agua en infiernillo, municipio de Arteaga, Michoacán	Arreguín Sámano, Moisés; Gonzalez Elias, J. Martin; Delgado Hernandez, Jose Luis; Carrillo Espinosa, Guillermo	Descriptivo	2013	España	México	El objetivo principal de esta investigación es evaluar financieramente una planta purificadora de agua que satisfaga en calidad y cantidad la demanda del producto en el área de estudio. Para este fin, se evaluó la factibilidad económica, se estimaron los costos económicos de su producción y los beneficios monetarios de su comercialización.
31	Informe Anual de la Calidad del Agua	City of San Diego Public Utilities & Wastewater	Descriptivo	2014	España	EE.UU.	El agua sigue siendo un valor excepcional si se tienen en consideración las instalaciones y la tecnología necesarias para sacar agua de la fuente y darle tratamiento, además de millas y millas de tuberías escondidas bajo tierra para llevar agua a su grifo. Además, nuestros operadores de plantas, expertos en calidad del agua, ingenieros y empleados de mantenimiento, trabajan 24 horas al día para asegurar que haya agua de calidad siempre que usted la necesite.



Figura 5: Número de documentos seleccionados y excluidos



Figura 6: Gráfico del Número de artículos por año de publicación

En la Figura Nro. 06 se muestra, la **cantidad total de artículos científicos** que se han publicado por año, siendo en el año 2011 y el 2018 que obtienen mayor número de publicaciones, seguido de los años 2013 al 2015 y el año 2019 que mantienen el nivel de publicaciones. Por otro lado, se muestra que en los últimos tres años (2017 a 2019) se publicaron 10 investigaciones, cerca del 32.26% de todos los recogidos, haciendo evidente un notable creciente de investigaciones vinculadas al análisis de las experiencias de validación de procesos para el tratamiento de agua purificada en las empresas farmacéuticas.

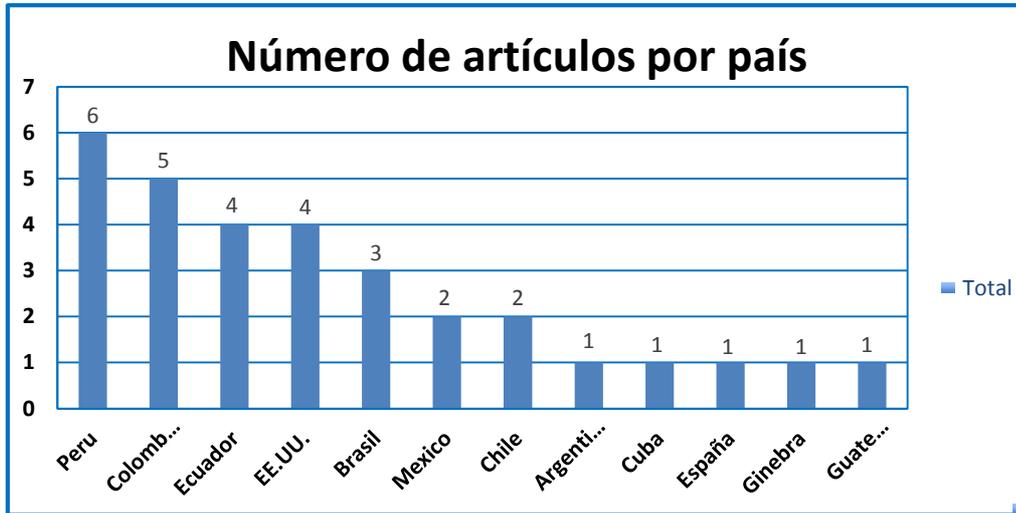


Figura 7: Gráfico del Número de artículos por país

En la Figura Nro. 07 se muestra la cantidad de artículos publicados por país, muestra que Perú es el país con más artículos científicos respecto a la validación de procesos de agua purificada para uso farmacéutico, Colombia (05) y Ecuador al igual que EE.UU. (04), Brasil (03), México y Chile con (02) publicaciones cada uno y los países como Argentina, Cuba, España, Ginebra y Guatemala, tienen cada uno (01) artículo publicado.

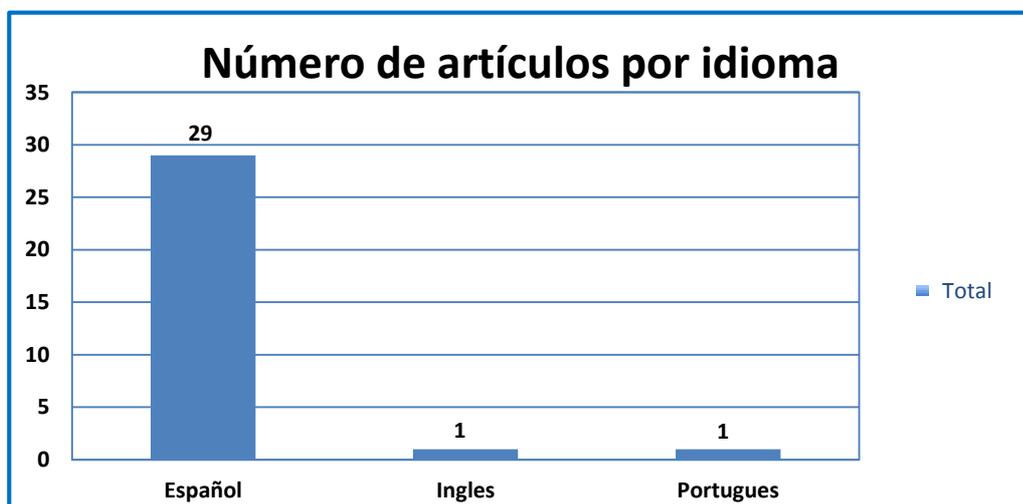


Figura 8: Gráfico del Número de artículos por idioma

En la Figura Nro. 08 nos indica la cantidad de investigaciones científicas según el idioma empleado, siendo el español con más publicaciones (29), mientras igualdad con 01

publicación cada uno que utilizó el inglés y otro el portugués.

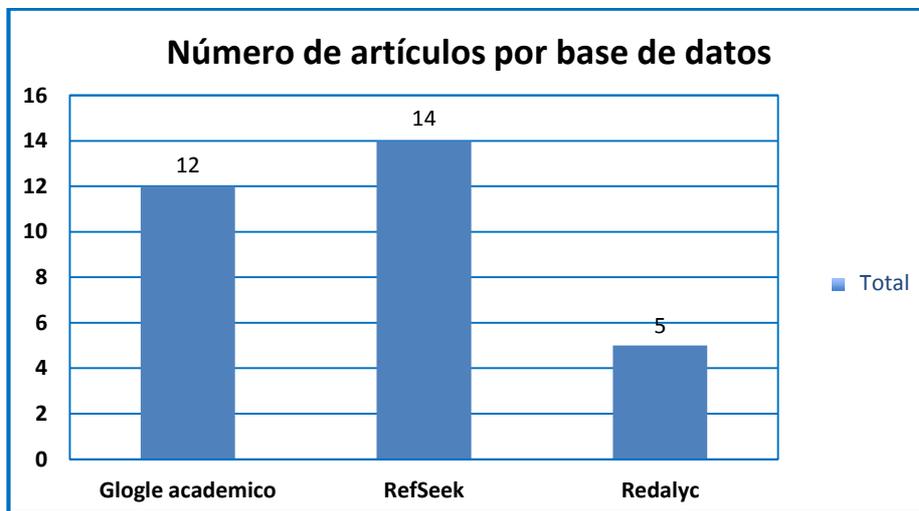


Figura 9: Gráfico del Número de artículos por base de datos

En la Figura Nro. 09 se detalla la **cantidad de artículos científicos por base de datos** de origen; siendo Refseek con 14 artículos donde representa en 45.16% del total de artículos publicados, seguido de Google Académico con 12 artículos y Redalyc con 5 artículos.

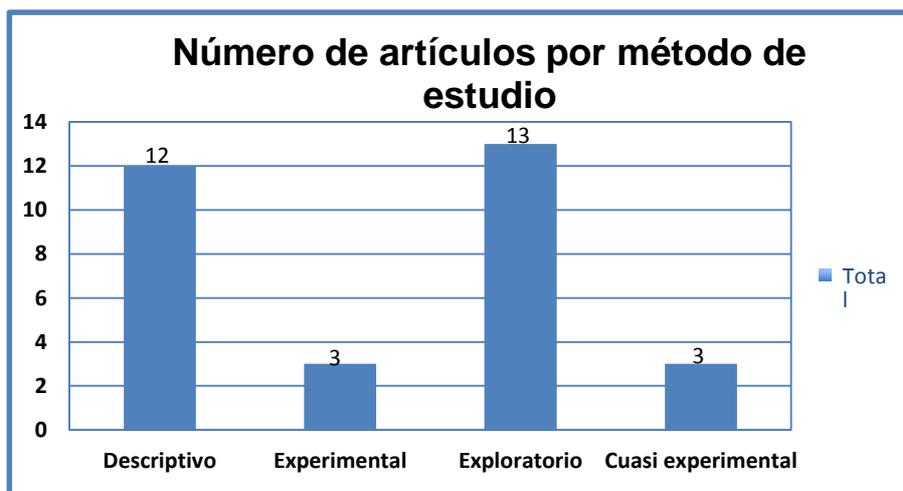


Figura 10: Gráfico del Número de artículos por método de estudio.

En la Figura Nro. 10, muestra la **cantidad de artículos científicos por método de estudio utilizada en la investigación**, donde hay mayores publicaciones que utilizo el método exploratorio (13), 12 publicaciones con el método descriptivo siendo en total estos

2 tipos el 81% de las publicaciones, también con menor cantidad el método de estudio Experimental y Cuasi experimental, siendo 03 y 03 respectivamente.

En la literatura analizada se hallan diferentes tipos de problemáticas para determinar la toma de decisiones en las diferentes organizaciones, las cuales fueron seleccionadas para facilitar y tener una eficiente información; en este caso se usó solamente la hoja de Excel, aunque es limitado, los datos presentes para su aprovechamiento están indiferentes procesos por lo tanto la información que pueden recopilar y deben de esperar para realizar un análisis.

Sin embargo, a pesar de la complejidad para validar los procesos y los exquisitos parámetros de control en el sistema de tratamiento de agua purificada, requieren conocimientos técnicos y especializados. El agua es la única materia prima que debe ser procesada por la industria farmacéutica antes de usarla, y que necesita cumplir con una serie de exigencias de calidad. (Espíritu Silva, F. A. 2014). El objetivo es validar el sistema de tratamiento, almacenamiento y distribución de agua purificada utilizada en la fabricación y envasado de líquidos estériles. Según la exigencia de las entidades reguladoras (Padilla Velásquez, O. E. 2018).

Como resultados de las investigaciones se logró el propósito, los cuales fueron:

Se realizó protocolos de calificación de instalación y operación, así como el protocolo de validación que nos sirven para demostrar que el agua cumple los atributos de especificación y que funciona de manera normal bajo condiciones de stress y que es confiable de buena calidad y se mantiene en el tiempo. (Espíritu Silva, F. A. 2014). Además, se elaboró un plan de muestreo involucrando todo el sistema de agua para la realización de la primera fase de validación, en la cual se llevó a cabo un monitoreo exhaustivo por el periodo de un mes. Para lo cual se tomó en cuenta las especificaciones establecidas por la Farmacopea Americana y el Ministerio de salud, para el agua purificada y agua potable, respectivamente. (Saavedra Gamboa, M. E., & Rubio Cubas, L. Y. 2013). Siendo las especificaciones las que

nos van a permitir determinar la calidad del agua; para lo cual se presentaron resultados en tres fases: fase I (diariamente durante un mes), fase II (diariamente durante el segundo mes) y fase III (una vez a la semana). (Terán Barrantes, W. 2014). En la Fase I, se confirmó que el sistema produce y suministra agua de calidad y cantidad requerida, la Fase II nos permitió demostrar una operación consistente dentro de rangos según especificaciones y la Fase III diseñada para demostrar que cuando el sistema opera de acuerdo con los procedimientos durante un largo periodo de tiempo produce agua de calidad deseada. (Padilla Velásquez, O. E. 2018).

Se logro como resultados hallados en las investigaciones, los beneficios que se produjeron fueron: El agua purificada se suministra en la fabricación, en la industria farmacéutica. Durante el proceso de validación se incluyó la comparación de los resultados obtenidos por dos analistas. Se demostró la efectividad de la validación. (Guarnizo Mejía, M. 2019).

Además, la validación y el correcto mantenimiento de los sistemas son factores clave para asegurar la calidad del agua en todo momento. (Romero Vargas, M. A., & Niño Martínez, S. 2017). La obtención de resultados experimentales comparables del agua de cisterna y purificada dio paso al proceso de validación. (Flores Hernández, C. A. 2012).

CAPÍTULO IV. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Según el objetivo general, **Análisis de las experiencias de validación de procesos para el tratamiento de agua purificada en las empresas farmacéuticas durante los últimos diez años. una revisión de la literatura.**, en los resultados obtenidos de la Tabla 1, se evidencia información seleccionados donde se aprecia un crecimiento de las publicaciones a partir del año 2011 respecto al importante aporte, para la toma de decisiones, en materia de planificación, organización y control de procesos. Estos documentos de investigación al ser comparados con lo encontrado por Espíritu Silva, F. A. (2014), indica que el agua es la única materia prima que debe ser procesada por la industria farmacéutica antes de usarla; además que Romero Vargas, M. A., & Niño Martínez, S. (2017), en sus estudios hace énfasis, que la validación y el correcto mantenimiento de los sistemas son factores clave para asegurar la calidad del agua en todo momento; y por otra parte Padilla Velásquez, O. E. (2018), cuyos estudios nos confirman el propósito de la validación de procesos y la ejecución de un plan de muestreo que permita validar el sistema de tratamiento, almacenamiento y distribución de agua purificada utilizada en la fabricación y envasado de líquidos en los laboratorios farmacéuticos. Para lo cual se realizó en tres fases. Fase I: muestreo diario durante un periodo de 2 semanas. Fase II: Muestreo diario durante 2 semanas y Fase III: Muestreo semanal durante 12 meses, según la exigencia de las entidades reguladoras como; Organización Mundial de la Salud (OMS), Organización Internacional de la Normalización (ISO), Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), Sociedad Internacional de Ingeniería Farmacéutica (ISPE), Dirección General de Insumos y Medicamentos (DIGEMID) (Padilla Velásquez, O. E. 2018).

Se confirma que el sistema produce y suministra agua de calidad y cantidad requerida, la Fase I y Fase II nos permitió demostrar una operación consistente dentro de rangos según

especificaciones y la Fase III diseñada para demostrar que cuando el sistema opera de acuerdo con los procedimientos durante un largo periodo de tiempo produce agua de calidad deseada (Padilla Velásquez, O. E. 2018). “Esto nos evidencian que si existe un análisis de las experiencias de validación de procesos para el tratamiento de agua purificada en las empresas farmacéuticas” y contribuye favorable de manera confiable y segura. Además, Espíritu Silva, F. A., considera que la “calificación de instalación y operación, así como el protocolo de validación nos sirven para demostrar que el agua cumple los atributos de especificación y que funciona de manera normal bajo condiciones de stress y que es confiable de buena calidad y se mantiene en el tiempo”.

REFERENCIAS

- Avelar Roblero, J. U., Sánchez Bravo, J. R., Domínguez Acevedo, A., Lobato de La Cruz, C., & Mancilla Villa, O. R. (2019). Validación de un prototipo de sistema captación de agua de lluvia para uso doméstico y consumo humano. *Idesia (Arica)*, 37(1), 53-59.
- Espíritu Silva, F. A. (2014). Calificación y validación del sistema de tratamiento de agua purificada ro2/cedi 400l/h.
- Montero Novoa, E. A. (2015). Validación secundaria de una metodología para el análisis microbiológico del agua purificada en una industria farmacéutica.
- Díaz Hidalgo, M. D. P. (2011). Validación de un sistema de purificación de agua (Doctoral dissertation, Universidad Andrés Bello).
- Flores Hernández, C. A. (2012). Validación del sistema de purificación de agua: ósmosis inversa “milli-rx45” de la Empresa FARBIOVET SA (Bachelor's thesis, Universidad Técnica de Ambato. Facultad de Ciencia e Ingeniería en Alimentos. Carrera de Ingeniería Bioquímica).
- Padilla Velásquez, O. E. (2018). Validación del sistema de tratamiento, almacenamiento y distribución de agua purificada en el laboratorio farmacéutico Vitaline SAC.
- Revista Mexicana de Agronegocios, (2013). Evaluación Económica de la Planta Purificadora de Agua en Infiernillo, Municipio de Arteaga, Michoacán. Vol. 32, 246-256.
- Saavedra Gamboa, M. E., & Rubio Cubas, L. Y. (2013). Validación del sistema de purificación de agua, para una planta nacional de fabricación de productos oftálmicos.
- Guarnizo Mejía, M. (2019). Validación secundaria del método de filtración por membrana para

la detección de microorganismos indicadores de contaminación en muestras de agua de uso farmacéutico (Doctoral dissertation, Universidad Santiago de Cali).

Romero Vargas, M. A., & Niño Martínez, S. (2017). Validación del sistema de purificación de agua de la empresa Tecmol farmacéutica SAS (Bachelor's thesis, Fundación Universidad de América).

Terán Barrantes, W. (2014). Control de calidad del agua purificada para uso farmaceutico en el laboratorio farmaceutico markos sa”.

Cruz, E. (2011). Reglamento de la Calidad del Agua para Consumo Humano. Dirección General De Salud Ambiental Del Ministerio De Salud. Febrero, 1(11), 46.

World Health Organization. (2011). Guías para la calidad del agua de consumo humano. Guía. Guinebra.

Ordóñez Arízaga, J., & Arteaga Galarza, D. (2019). Guía para la gestión del riesgo en sistemas de agua y saneamiento ante amenazas naturales.

Fundación Nacional de Salud, (2013). Manual Práctico de Análisis de Agua. 150 p. ISBN.

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_practico_analisis_agua_4_ed.pdf

Brandão, I. A. P. (2015). Validação do sistema de água purificada na indústria farmacêutica.

Watershed Academy Web, (2015). Introducción a la Ley de Agua Limpia.

Basán Nickisch, M. H., Gallo Mendoza, L., Zamar, S., & Rosas, D. (2011). Protocolo de muestreo, transporte y conservación de muestras de agua con fines múltiples. INTA EEA Reconquista.

The City of San Diego, (2018). Pure Water San Diego Proyectos Fase 1.

Administración nacional de medicamentos, alimentos y tecnología médica, (2018). Guía para las Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos. Anexo 7: Agua para Uso

Farmacéutico.

Rock, C., & Rivera, B. (2014). La calidad del agua, E. Coli y su salud. College of Agriculture and life Sciences, 1.

Clean Water for the World, (2015). Evaluación del impacto de purificadores de agua usando el sistema de Luz Ultravioleta.

Herrera, C., Pacheco, P., Orihuela, M., & Cobo, E. (2018). Guía de monitoreo participativo de la calidad del agua.

Montai, Anderson Vezali (2012). Curso de Inspeção de BPF de Medicamentos Sistema de Purificação de Água

Instituto de investigación Sanitaria, (2016). Agua Purificada en Laboratorios de Investigación.

Instituto de toxicología de la defensa, (2016). Análisis de aguas: condiciones generales para la toma de muestras.

Advíncula Zeballos, O., García Junco, S., García Armas, J., Toribio Tamayo, K., & Meza Contreras, V. (2014). Plan de ecoeficiencia en el uso del agua potable y análisis de su calidad en las áreas académicas y administrativas de la Universidad Nacional Agraria La Molina. *Ecología Aplicada*, 13(1), 43-55.

Mendoza, Á. C., Vidal, L. L., Hurtado, E., Maestre, R. B., & Acuña, R. S. (2018). Sistema de tratamiento de aguas superficiales para consumo humano en la Microcuenca del río Carrizal, Ecuador. *Revista Ciencia UNEMI*, 11(28), 76-87.

Martín-Álvarez, N. C., & Mayo-Abad, O. (2013). Calificación del desempeño de un sistema para la producción de agua purificada de la planta de producción de parenterales 3. *Tecnología Química*, 33(2), 207-220.

Arreguín Sámano, M., Gonzalez Elias, J. M., Delgado Hernandez, J. L., & Carrillo Espinosa,

G. (2013). Evaluación económica de la planta purificadora de agua en infiernillo, municipio de Arteaga, Michoacán. *Revista Mexicana de Agronegocios*, 32(1345-2016-104354), 246-256.

City of San Diego Public Utilities Water & Wastewater, (2019). Informe Anual de la Calidad del Agua.

ANEXOS



Figura 11: Resultados de búsqueda de los temas en la Base de Datos Google Académico.



Figura 12: Resultados de búsqueda de los temas en la Base de Datos Redalyc

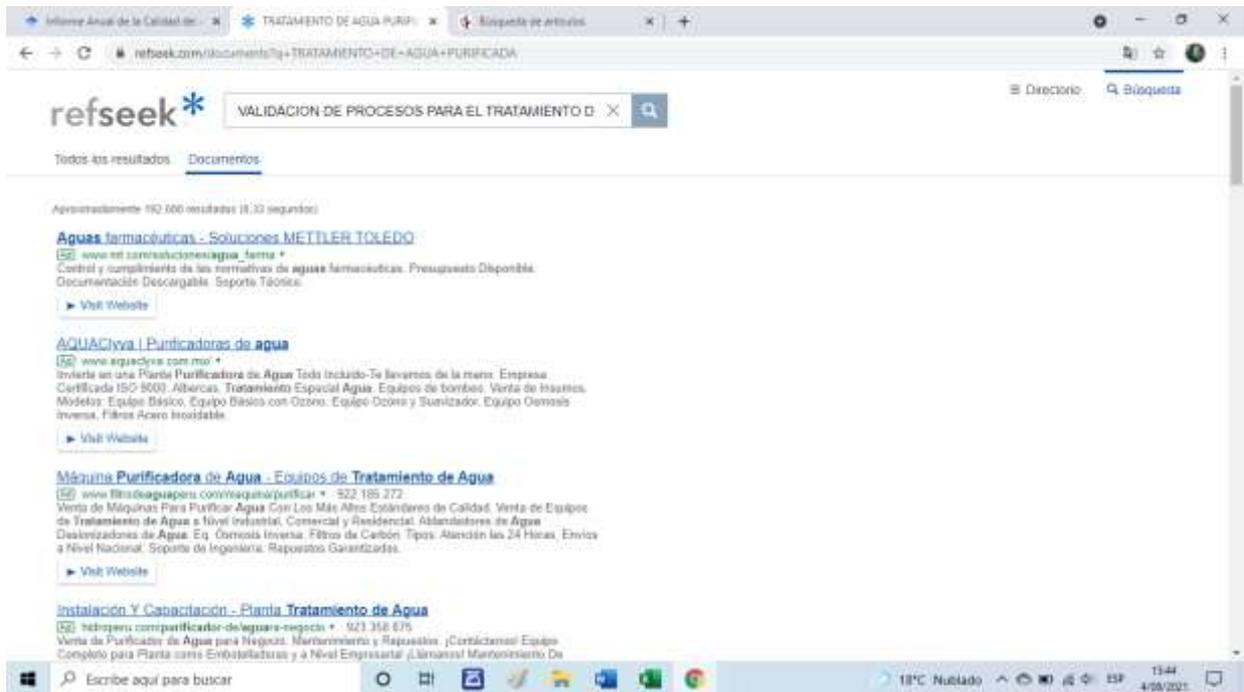


Figura 13: Resultados de búsqueda de los temas en la Base de Datos Refseek.