



**Facultad de Medicina Humana y Ciencias de la Salud  
Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica**

**TESIS**

**“CALIDAD DEL AGUA PARA LA ELABORACIÓN DE  
FÁRMACOS”**

**PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO**

**BACHILLER:**

**GONZALES OSCCO, MIGUEL ANGEL**

**ASESOR:**

**Blga. MSc. MALLQUI BRITO, ETHEL VANIA**

**LIMA – PERÚ**

**2016**

## **DEDICATORIA**

Dedico mi trabajo y mi esfuerzo a Dios.

A mis padres Feliciano y María por darme todo su amor y comprensión.

A mis hermanas Yoshida y Katherine por su apoyo constante.

## **AGRADECIMIENTO**

Mi agradecimiento a la Blga. MSc. Vania, Mallqui Brito, quien en calidad de asesor ha guiado con éxito al desarrollo de esta investigación. Agradezco a las autoridades de las distintas instituciones donde fue realizado este trabajo.

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

API	Ingredientes Farmacéuticos Activos.
BPF	Buenas Prácticas de Fabricación.
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
EPA	Environmental Protection Agency (Dirección de Protección Ambiental).
ETOSS	Ente Tripartito de Obras y Servicios Sanitarios.
FDA	Food and Drug Administration (Administración de alimentos y drogas).
GMP	Good Manufacturing Practices (Buenas Prácticas de Manufactura).
HNGAI	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.
mL	Mililitros.
NMP	Número Más Probable.
NPDWR	National Primary Drinking Water Regulations (Reglamento Básico Nacionales Reactivas al agua potable).
OMS	Organización Mundial De Salud.
pH	Potencial Hidrógeno o potencial de hidrogeniones.
PW	Purified wáter (Agua Purificada).
UFC	Unidad Formadora de Colonias.
USP	United States Pharmacopeia (Farmacopea de los Estados Unidos).
WPI	Water for Inyection (Agua para Inyectable).
WUP	Pharmaceutical use water (Agua de Uso Farmacéutico).

## RESUMEN

El agua es la sustancia más usada en los centros hospitalarios e industrias farmacéuticas, como materia prima, ingredientes, disolventes en el procesamiento, formulaciones y fabricación de productos farmacéuticos e ingredientes farmacéuticos.

En este proyecto se realizó el control de calidad del agua para la elaboración de fármacos, colutorios y cremas en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen en el mes de agosto-octubre 2016, en donde se emplearon los ensayos microbiológicos como APHA AWWA WEF para la cuantificación de coliformes totales, el método por filtración de membrana para la detección de *Pseudomonas aeruginosa* y ensayos fisicoquímicos como medición de pH y cloro residual con el uso de tabletas DPD-1.

Los resultados obtenidos de los ensayos para la detección de *Pseudomonas aeruginosa* se observan que por cada UFC/100mL estuvo ausente, para coliformes totales se observó que tenía < 1,1 NMP/100mL, aceptables. Los análisis fisicoquímicos del agua: pH y cloro residual estuvieron en los rangos aceptables por la Farmacopea de Estados Unidos.

Se concluye que el agua utilizada para la preparación de fármacos en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen se encuentra en los límites permitidos por las entidades regulatorias nacional e internacionales como la Farmacopea de Estados Unidos.

**PALABRAS CLAVES:** calidad de agua, *Pseudomonas aeruginosa*, coliformes totales, pH y cloro residual.

## ABSTRACT

Water is the substance most commonly used in hospitals and pharmaceutical industries, as raw materials, ingredients, processing solvents, formulations and manufacture of pharmaceuticals and pharmaceutical ingredients.

In this project the control of water quality for the production of pharmaceuticals, mouthwashes and creams in the Guillermo Almenara Irigoyen National Hospital in the month of August to October 2016, where the microbiological tests as APHA AWWA WEF were used for quantification was performed total coliforms, the membrane filtration method for the detection of *Pseudomonas aeruginosa* and physicochemical tests as measuring pH and residual chlorine with DPD tablets use-1.

The results of tests for the detection of *Pseudomonas aeruginosa* observed that for every UFC / 100 mL was absent, for total coliforms was found to have <1.1 MPN / 100mL, acceptable. Physico-chemical water analysis: pH and residual chlorine were within acceptable by the United States Pharmacopoeia.

It is concluded that the water used for the preparation of drugs in the National Hospital Guillermo Almenara Irigoyen is within the limits allowed by national and international regulatory bodies such as the United States Pharmacopeia.

**KEYWORDS:** water quality, *Pseudomonas aeruginosa*, total coliforms, pH and residual chlorine.

## ÍNDICE

<b>CARÁTULA</b> .....	i
<b>DEDICATORIA</b> .....	ii
<b>AGRADECIMIENTO</b> .....	iii
<b>RESUMEN</b> .....	v
<b>ABSTRACT</b> .....	vi
<b>ÍNDICE DE TABLAS</b> .....	xiii
<b>ÍNDICE DE GRÁFICOS</b> .....	xiv
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	xvi
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>18</b>
1.1. Descripción de la Realidad Problemática .....	18
1.2. Formulación del Problema .....	19
1.3. Objetivos de la Investigación .....	19
1.3.1. Objetivo General .....	19
1.3.2. Objetivos Específicos.....	19
1.4. Hipótesis de la Investigación.....	19
1.4.1. Hipótesis general .....	19
1.4.2. Hipótesis Específicos .....	20
1.5. Justificación e Importancia de la Investigación.....	20
1.5.1. Justificación .....	20
1.5.2. Importancia .....	21

<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>22</b>
2.1. Antecedentes de la Investigación.....	22
2.1.1. A nivel nacional.....	22
2.1.2. A nivel Internacional.....	23
2.2. Bases Teóricas: .....	24
2.2.1. Laboratorio de producción de fármacos .....	24
2.2.2. Buenas prácticas de manufactura .....	25
2.2.3. Buenas prácticas de preparación de medicamentos .....	25
2.2.4. Control de calidad.....	25
2.2.5. Área de instalación .....	26
2.2.6. Destilador o alambique .....	26
2.3. Agua para la elaboración de fármacos .....	29
2.3.1. United States Pharmacopeia (USP).....	29
2.3.2. Tipos de agua para la elaboración de productos farmacéuticos .....	32
A. Agua Granel .....	32
B. Agua estériles .....	32
C. Agua destilada.....	32
D. Agua recién destilada.....	32
E. Agua desionizada.....	32
2.3.3. Consideración de muestreo .....	32
2.3.4. Validación y calificación de los sistemas de purificación, almacenamiento y distribución de agua.....	35
A. Destilación .....	35
B. Tanques de almacenamientos.....	35

C. Sistemas de distribución.....	35
2.4. Microorganismos.....	36
2.4.1. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	36
2.4.2. <i>Coliformes totales</i> .....	38
2.4.3. <i>Escherichia coli</i> .....	39
2.5. Consideraciones microbiológicas en relación al recuento microbiano .....	39
A. Enfoque clásico de cultivo .....	40
B. Enfoque instrumental .....	40
2.6. Consideraciones analíticas físico química del agua para la producción de fármacos.....	42
A. pH metro .....	42
B. Cloro residual.....	43
<b>CAPÍTULO III: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>46</b>
3.1. Tipo de Investigación .....	46
3.1.1. Método.....	46
3.1.2. Técnica .....	47
3.1.3. Diseño .....	47
3.2. Población y Muestreo de la Investigación .....	48
3.2.1. Población.....	48
3.2.2. Muestra.....	48
3.3. Variables e Indicadores.....	48
3.4. Técnicas e Instrumentos de Recolección de Datos .....	49

3.4.1. Técnicas .....	49
3.4.2. Instrumentos .....	50
<b>CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN, ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS</b> .....	<b>51</b>
4.1. Resultados .....	51
4.2. Análisis e interpretación de resultados .....	53
<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>57</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>59</b>
<b>RECOMENDACIÓN</b> .....	<b>60</b>
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b> .....	<b>61</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>64</b>

## ÍNDICE DE ANEXOS

<b>ANEXO N°1:</b> Distribución y ubicación de los puntos críticos .....	65
<b>ANEXO N°2:</b> Diagrama de flujo del procedimiento de análisis para la numeración de coliformes (muestra líquida) .....	67
<b>ANEXO N°3:</b> Número más probable (NMP) de bacterias, tres tubos por cada dilución.....	68
<b>ANEXO N°4:</b> Índice NMP y límites de confianza del 95% para varias combinaciones de resultados positivos cuando son usados 5 tubos por dilución (10mL, 1mL, 0.1mL).....	29
<b>ANEXO N°5:</b> Matriz de consistencia .....	70

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>FIGURA N°1:</b> Tipo de alambiques con soporte lateral y termómetro .....	27
<b>FIGURA N°2:</b> Tipos de alambiques sin soporte lateral y termómetro.....	28
<b>FIGURA N°3:</b> Agua para el uso farmacéutico .....	31

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>TABLA N°1:</b> Consideraciones de control microbiano .....	41
<b>TABLA N°2:</b> Valores máximo permisibles microbiano .....	41
<b>TABLA N°3:</b> Consideraciones de agua potable .....	44
<b>TABLA N°4:</b> Detección de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	51
<b>TABLA N°5:</b> Recuento de Coliforme totales .....	52
<b>TABLA N°6:</b> Medición del pH.....	52
<b>TABLA N°7:</b> Medición de cloro residual.....	53

## ÍNDICE DE GRÁFICO

<b>GRÁFICO N°1:</b> Detección de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	54
<b>GRÁFICO N°2:</b> Recuento de Coliforme totales .....	54
<b>GRÁFICO N°3:</b> Medición del pH .....	55
<b>GRÁFICO N°4:</b> Medición de cloro residual .....	56

## ÍNDICE DE FOTO

<b>FOTO N°1:</b> Matraz Erlenmeyer .....	33
<b>FOTO N°2:</b> Cooler con temperatura controlada 2-10°C .....	34
<b>FOTO N°3:</b> Registro de muestra de puntos críticos .....	34
<b>FOTO N°4:</b> Alambique de acero inoxidable.....	35
<b>FOTO N°5:</b> pH-metro .....	42
<b>FOTO N°6:</b> Determinación de cloro residual libre con DPD por comparación visual .....	43
<b>FOTO N°7:</b> DPD-1 tabletas .....	45

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad las industrias farmacéuticas se encuentran en el sector de la industria química, que se dedica al desarrollo de productos químicos con fines medicinales. Este tipo de industrias dedican gran parte de su presupuesto a la investigación y al desarrollo (I+D) de nuevos productos, como regulación legal se tiene la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA en inglés), que permite al gobierno Federal tener una autoridad reguladora y para toma de acciones contra productos alimenticios, farmacéuticos o cosméticos que pudieran estar contaminados.

Esta ley de la FDA fue aprobada en 1938 por el Congreso de EEUU y la primera publicación de las Buenas Prácticas de Manufactura (en siglas, BPM) fue en 1969. Las BPM son una expresión de las leyes que regulan la fabricación de productos farmacéuticos, uno de los fines de esta ley es garantizar que los productos que se fabrican sean de alta calidad y pureza, que puedan ser consumidos con seguridad y que además sean efectivos para las aplicaciones específicas de cada medicamento. Sin embargo muchas empresas han instituido los procedimientos estándar de operación (SOP) lo cual contribuye para un mejor cumplimiento de las BPM tanto en industrias farmacéuticas como en centros hospitalarios.

El Hospital Nacional Guillermo Almenara (HNGAI), es un centro asistencial en salud de nivel IV, ubicado en la Provincia Lima, en el Distrito de La Victoria Av. Grau 800 y que brinda atención médica a todas las personas aseguradas por ESSALUD, el cual cuenta con los diferentes servicios de atención; Cuidados Críticos, Medicina Interna, Medicina Especializada, Psiquiatría, Pediatría, Anestesiología y Reanimación, Cirugía General, Neurocirugía, Gineceo obstetricia, Trasplante, Oftalmología , Farmacia de producción ,Farmacia de Dosis Unitaria entre otros.

Hoy en día, el agua es la sustancia más ampliamente usada en estos centros como materia prima, ingrediente, disolvente en el procesamiento, formulación y fabricación de productos farmacéuticos e ingredientes farmacéuticos activos.

En el estudio se pretende dar a conocer la importancia de la calidad del agua para la preparación de productos farmacéuticos tales como colutorios y cremas que son administrados a pacientes tanto hospitalizados como no hospitalizados en el HNGAI, quienes llevan un tratamiento farmacoterapéutico.

Es por esa razón, que el control de calidad del agua es de gran prioridad porque al minimizar la contaminación microbiológica no afectaría a nuestros pacientes inmunosuprimidos hospitalizados originando así que el paciente no tenga más estadía en el centro hospitalario y no generaría un gasto adicional al hospital por el tiempo que permanezca internado.

# CAPÍTULO I:

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### 1.1 Descripción de la Realidad Problemática:

En la actualidad los medicamentos son considerados bienes esenciales, en situaciones de necesidad de la población sin cobertura específica de la salud, en espera que el Estado se lo provea. Según la organización Mundial de Salud (OMS), los Estados tienen que garantizar el acceso a los medicamentos y por ello deciden brindar cobertura a fármacos esenciales para tratar patologías prevalentes que afectan a la gran mayoría de la población. <sup>(1)</sup>

El agua es la sustancia más ampliamente usada, como materia prima en la producción, procesamiento y formulación de productos farmacéuticos, la cual tiene propiedades químicas únicas gracias a su polaridad y sus enlaces de hidrogeno, esto significa que es capaz de disolver, absorber, adsorber o suspender a diferentes componentes; incluyendo contaminantes que pueden presentar peligro ya sea en sí mismo o por su reacción con sustancias previstas, resultando peligroso para la salud.

El control de la calidad del agua en la elaboración de fármacos, en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, es de gran prioridad, porque al determinar que el fármaco que se elabora en la farmacia de producción del hospital, no este contaminado microbiológicamente y fisicoquímicamente, el cual no afectaría la salud del paciente, agravando el cuadro clínico, produciendo patologías irreversibles, o llevando al deceso. <sup>(1,2)</sup>

## **1.2 Formulación del Problema:**

¿El agua para la elaboración de fármacos, colutorio y cremas, en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen presentaría calidad microbiológica aceptable según la Farmacopea de Estados Unidos N° 39 de agosto- octubre 2016?

## **1.3 Objetivos de la Investigación:**

### **1.3.1 Objetivo General**

Determinar la calidad del agua para la elaboración de fármacos, colutorios y cremas, en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen según la Farmacopea de Estados Unidos 39 de agosto-octubre 2016.

### **1.3.2 Objetivo Específico**

**OE1.** Determinar el recuento de UFC/mL de Coliformes totales y *Pseudomonas aeruginosa* en el agua para la elaboración de fármacos.

**OE2.** Determinar pruebas fisicoquímicas del agua para la elaboración de fármacos.

## **1.4 Hipótesis de la Investigación:**

### **1.4.1 Hipótesis General**

La calidad del agua cumpliría con la norma de la Farmacopea de Estados Unidos 39 para la elaboración de fármacos, colutorios y cremas, en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen agosto- octubre 2016.

### **1.4.2 Hipótesis Específico**

**HE1.** Se determinará el recuento de UFC/mL de Coliformes totales y la detección de *Pseudomonas aeruginosa* en el agua para la elaboración de fármacos.

**HE2.** Se determinará las pruebas fisicoquímicas del agua: el potencial de hidrogeniones y cloro residual.

## **1.5 Justificación e Importancia de la Investigación**

### **1.5.1 Justificación**

El alambique es un tipo de destilador que es empleado para la esterilización del agua, la cual mantiene la esterilidad de este insumo hasta su utilización en la elaboración de los fármacos, colutorios y cremas que se realizan diariamente, siendo la responsabilidad del Químico Farmacéutico.

Es necesario realizar el control microbiológico de este equipo y a su vez el agua, porque es fuente susceptible a contaminación microbiana, con el fin de asegurarnos que los productos farmacéuticos que se preparan con el agua sean inocuas, evitando grave problemas que podrían contaminar el producto terminado, como una crema o un colutorio, viéndose reflejadas no en la mejoría sino en el deterioro del paciente, implicando a que los productos farmacéuticos sean sometidos a un control de calidad integral.

La evaluación microbiológica y fisicoquímica permite conocer la calidad del agua que se emplea para la elaboración de fármacos y así determinar, si está en los rangos permitidos por las identidades que la regularizan sea por Dirección General de

Medicamentos, Insumos y Drogas (siglas DIGEMID), Farmacopea de Estados Unidos (siglas en ingles USP) y Buenas Prácticas de Manufactura, que dan lineamientos generales ayudando a garantizar la calidad de los productos farmacéuticos y de insumos.

### **1.5.2 Importancia**

En este estudio se pretende dar a conocer la importancia de la calidad del agua para la preparación de productos farmacéuticos tales como colutorios y cremas que son administrados a pacientes tanto hospitalizados como no hospitalizados en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, quienes llevan un tratamiento farmacoterapéutico. Estos productos farmacéuticos han recibido gran interés tanto en industrias farmacéuticas como en las autoridades reguladoras con el fin de minimizar el riesgo de contaminación cruzada en dicho insumo.

Uno de los objetivos de la calidad del agua para la elaboración de fármacos es asegurar que la carga microbiana de Coliformes totales, y *Pseudomonas aeruginosa* sean aceptables, a fin de asegurar la inocuidad según USP en la elaboración de los fármacos o productos formulados.

Los datos que se obtendrán en este estudio, servirán como indicadores en la cuantificación de la carga microbiana presente, si no cumple con los parámetros permitidos de la USP, se tomarían medidas correctivas para asegurar la calidad del agua en la elaboración de fármacos, colutorios y cremas en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

## **CAPÍTULO II:**

### **MARCO TEÓRICO**

#### **2.1 Antecedentes de la Investigación**

##### **2.1.1 Antecedentes nacionales:**

Gallardo Vásquez Guillermo José, desarrolló un proyecto sobre **“FORMULACIONES GALÉNICAS QUE SE PREPARAN EN EL SERVICIO DE FARMACIA DEL HOSPITAL ESSALUD II CHOCOPE” (2008)**. Esta investigación tiene el objetivo de asegurar uniformidad, disminuir errores sistémicos, proveer entrenamiento y guías para una correcta elaboración de fórmulas galénicas en el hospital. <sup>(3)</sup>

Castillo Alegría M, Yanyachi Pajuelo M, realizó el estudio titulado **“EVALUACIÓN DE LA CALIDAD HIGIÉNICO SANITARIA EN FÓRMULAS NUTRICIONALES ENTERALES Y USADOS EN 2 HOSPITALES DE LA CIUDAD DE LIMA” (2002)**. Cuya investigación tiene como objetivo determinar la calidad microbiológica de las fórmulas nutricionales enterales, de las cuales se evaluaron 72 fórmulas enterales, 42 de las cuales, fueron fórmulas comerciales y 30 fórmulas artesanales, presentando estas últimas un alto índice de coliformes fecales cuando estos deberían estar ausente. Demostrando que calidad higiénico sanitario es deficiente, durante la elaboración del producto farmacéutico en el servicio correspondiente. <sup>(4)</sup>

### 2.1.2 Antecedentes internacionales:

Daniel Esteban Escobar Jaramillo, realizó el estudio titulado **“DISEÑO DE UNA PLANTA PARA LA FABRICACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS A PARTIR DE LA PLANTA DE TRATAMIENTO DE AGUAS DE LA UNIDAD DE DIÁLISIS DEL HOSPITAL DE LOS VALLES-QUITO, ECUADOR”(2015)**. Esta investigación tiene el objetivo de analizar y aprovechar el uso de la planta de tratamiento de agua del Hospital de Valles, para producir agua con uso farmacéuticos según la USP, como resultado el agua tratada en el Hospital de los Valles es apta por su alta pureza para la fabricación de productos farmacéuticos como son el suero de irrigación y el suero para inyección, según la USP. <sup>(5)</sup>

El Ing. Químico Byron Marel Gramajo Cifuentes, trabajó la **“DETERMINACIÓN DE LA CALIDAD DEL AGUA PARA CONSUMO HUMANO Y USO INDUSTRIAL, OBTENIDA DE POZOS MECÁNICOS EN LA ZONA 11, MIXCO, GUATEMALA” (2004)**. Esta investigación tiene el objetivo determinar la calidad físicas, químicas y bacteriológicas del agua de cada los pozos, para el uso industria y consumo humano; como resultado de los ensayos realizados al agua de cada pozo, se determinó que presenta un alto grado de contaminación, con coliformes totales, coliformes fecales y Bacterias aerobias mesofilas viables, por consiguiente no se puede aplicar esta agua para el uso industrial. <sup>(6)</sup>

Héctor René Martín Gudiel Paniagua ,realizó el estudio titulado **“DETERMINACIÓN DE LA CALIDAD DEL AGUA PARA CONSUMO HUMANO Y USO INDUSTRIAL DE LAS FUENTES DE AGUA QUE ABASTECEN EL MUNICIPIO DE SANTA CATARINA PINULA”(1996)**. Esta investigación tiene el objetivo determinar la calidad físicas, químicas y bacteriológicas del agua distribuidas por el sistema de abastecimiento municipal a la población de Santa Catarina Pinula y sus alrededores. Como resultado de la investigación el agua no es apta para consumo humano ni para uso industrial, recomendando que deba diseñarse un plan municipal de mantenimiento preventivo y correctivo del sistema de captación y distribución de agua potable que incluya procesos de tratamiento. <sup>(7)</sup>

## **2.2 Bases Teóricas:**

### **2.2.1 Laboratorio de producción de fármacos**

Un laboratorio de producción de fármacos es un lugar que se encuentra equipado con los medios necesarios para llevar a cabo experimentos, investigaciones o trabajos de carácter científico o técnico. En estos espacios, las condiciones ambientales se controlan y se normalizan para evitar que se produzcan influencias extrañas a las previstas, con la consecuente alteración de las mediciones, y para permitir que las pruebas sean repetibles.

Entre las condiciones que un laboratorio de producción de fármacos intenta controlar y normalizar, se encuentran la

presión atmosférica (para evitar el ingreso o egreso de aire contaminado), la humedad (se trata de reducirla al mínimo para evitar la oxidación de los instrumentos) y el nivel de vibraciones (para impedir que se alteren las mediciones).<sup>(8,9)</sup>

### **2.2.2 Buenas prácticas de manufactura ( BPM)**

Constituyen el factor que asegura que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos, y conforme a las condiciones exigidas para su distribución y/o comercialización. Las reglamentaciones que rigen las BPM tienen por objeto principal disminuir los riesgos inherentes a toda producción farmacéutica que no pueden prevenirse completamente mediante el control definitivo de los productos. Esencialmente, tales riesgos son de dos tipos: contaminación cruzada (en particular, por contaminantes imprevistos) y confusión (causada por la colocación de etiquetas equivocadas en los envases).<sup>(10)</sup>

### **2.2.3 Buenas prácticas de preparación de medicamentos**

Es parte de la garantía de calidad que asegura que la preparación de los medicamentos en los hospitales se realice de acuerdo a las normas de calidad de preparación de medicamentos.<sup>(11)</sup>

### **2.2.4 Control de calidad**

Es la parte de las BPM o GMP que se refiere al muestreo, especificaciones, y ensayo, como también a los procedimientos de organización, documentación, y autorización que aseguren que los ensayos necesarios y pertinentes realmente se

efectúen; y que no se permita la circulación de los materiales, ni se autorice la venta o suministro de los productos, hasta que su calidad haya sido aprobada como satisfactoria. <sup>(10,11)</sup>

### **2.2.5 Área de Instalaciones**

Las instalaciones deben ser ubicadas, designadas, construidas, adaptadas, y mantenidas de tal forma, que sean apropiadas para las operaciones que se realizarán en ellas. Es necesario que en su planificación y diseño se trate de reducir al mínimo el riesgo de error, y de permitir una adecuada limpieza y mantenimiento del orden, a fin de evitar la contaminación cruzada, el polvo y la suciedad, y en general toda condición que pueda influir negativamente en la calidad de los productos. <sup>(11)</sup>

### **2.2.6 Destilador o alambique**

El ***alambique*** (del árabe al - ambiq, y este a su vez del griego ambicos = vaso), es el sistema de destilación más utilizado. Da mejores rendimientos técnicos que la alquitara, con calidades no inferiores y a veces superiores. Es una considerable mejora técnica sobre la alquitara, al separar las fases de vaporización y condensación, lo que permite un mayor control del proceso.

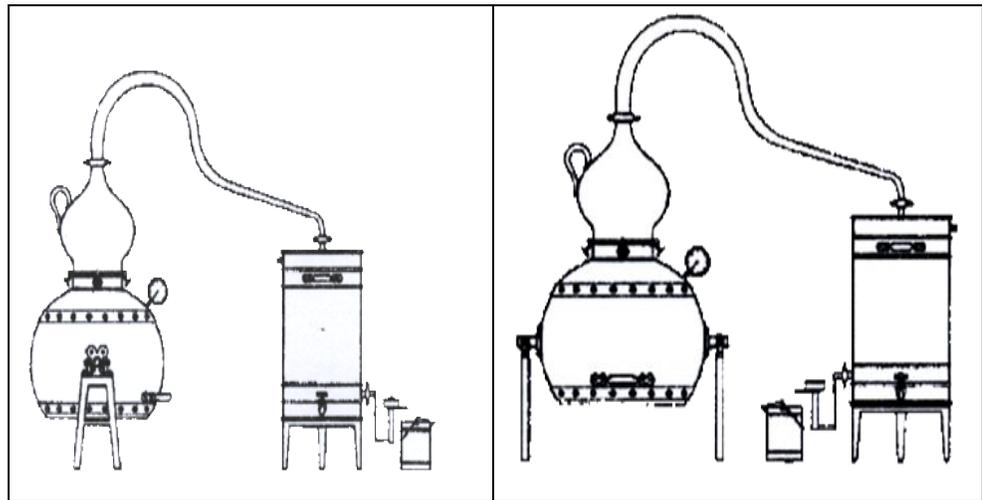
El alambique consta de una caldera o pota de cobre, de capacidad variable, un capacete condensador prolongado en un cuello de cisne (o trompa de elefante), un condensador refrigerante cilíndrico (bidón) provisto en su interior de un serpentín de cobre, conectable al cuello de cisne y con salida para el destilado en su parte inferior y una base para el condensador refrigerante.

Los destiladores o alambiques se deben diseñar, construir, adaptar, ubicar, y mantener de conformidad a las operaciones que se habrán de realizar. El diseño y ubicación de los equipos deben ser tales que se reduzca al mínimo el riesgo de que se cometan errores, y que se pueda efectuar eficientemente la limpieza y mantenimiento de los mismos, con el fin de evitar la contaminación cruzada, el polvo y la suciedad, y en general todo aquello que pueda influir negativamente en la calidad de los productos. <sup>(12)</sup>

Existen en la actualidad diversos tipos de alambiques, siendo lo más usados los que presentan soporte lateral con termómetros tales como se muestran en la **FIGURA N° 1 y 2** respectivamente.

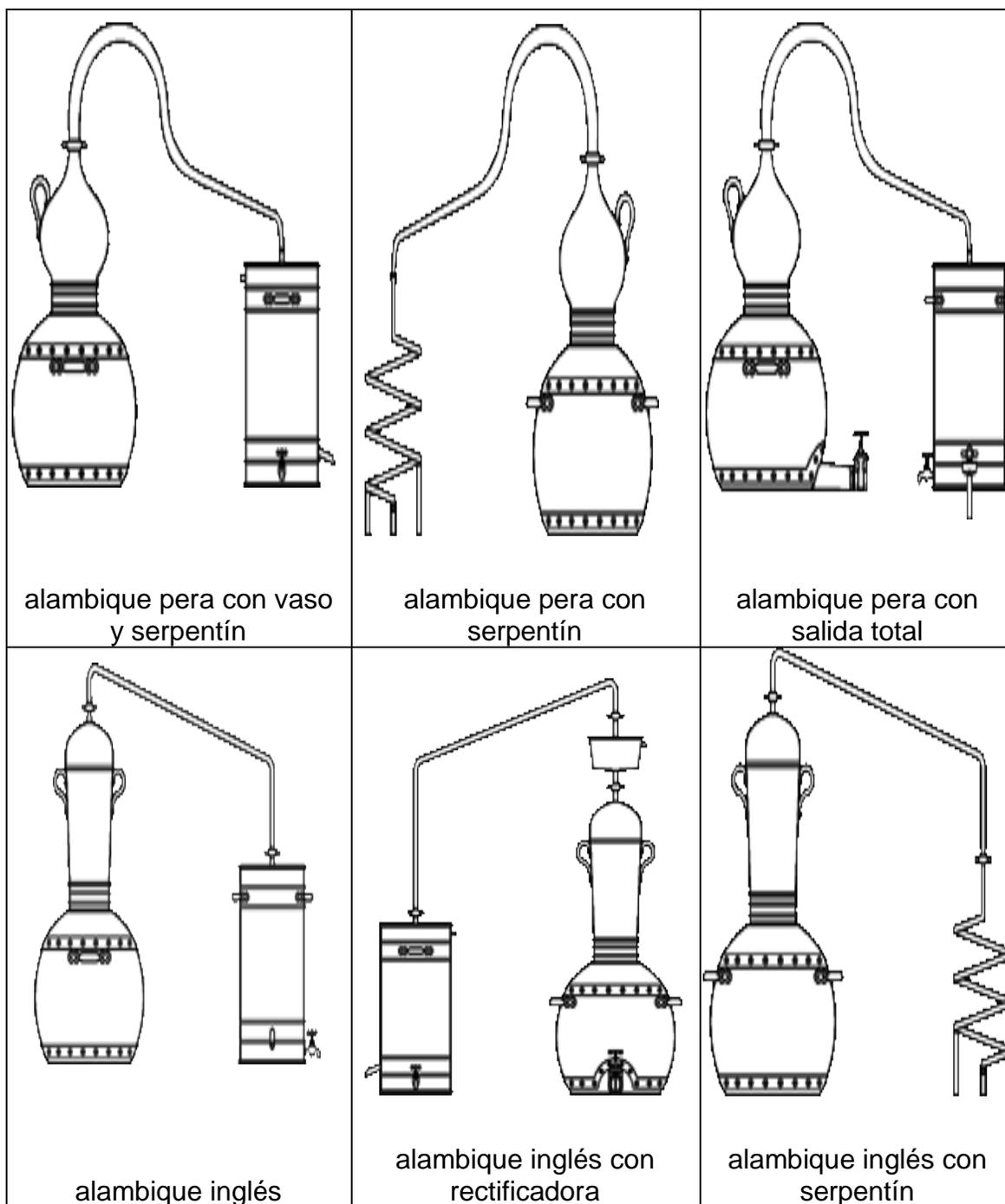
**FIGURA N°1**

**ALAMBIQUE CON SOPORTE LATERAL Y TERMÓMETRO**



**Fuente:** Ramírez, E. (2016). “Alambiques: descripción y tipos”. <sup>(12)</sup>

**FIGURA N°2**  
**ALAMBIQUE SIN SOPORTE LATERAL Y TERMÓMETRO**



**Fuente:** Ramírez, E. (2016). "Alambiques: descripción y tipos".<sup>(12)</sup>

## 2.3 El agua para la elaboración de fármacos

### 2.3.1 United State Pharmacopea, (USP):

La *USP* establece diversos tipos de agua para la elaboración de fármacos, clasificados según los requisitos que deben cumplir y los usos para los cuales pueden ser utilizadas. Entre ellos dos son fundamentales:

a) *Uso general*, la que se denomina Agua Purificada (Purified Water, PW).

b) *Uso para inyectable*, que se denomina Agua Para Inyectables (Water for Injection, WFI).

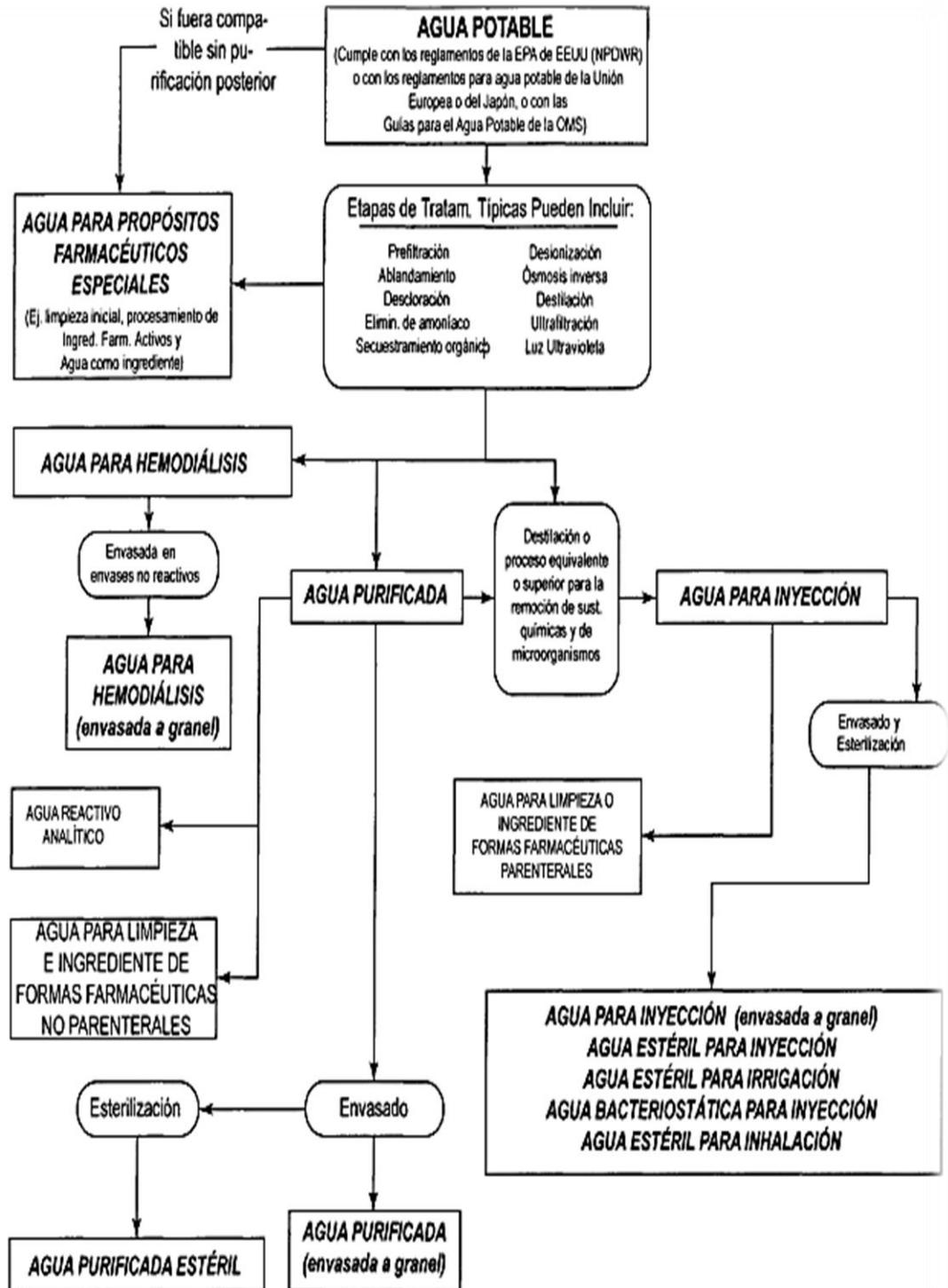
El agua se usa ampliamente como materia prima, ingrediente y disolvente en el procesamiento, formulación y fabricación de productos farmacéuticos, ingredientes farmacéuticos activos (API, por sus siglas en inglés). Como se muestra en la **Figura N°3.** <sup>(13)</sup>

Para asegurar el cumplimiento de determinadas normas de calidad microbiológica y química mínimas, el agua usada en la producción de fármacos o la que se usa como fuente de alimentación para la preparación de distintos tipos de aguas purificadas debe cumplir los requisitos de las Reglamentaciones Básicas Nacionales relativas al Agua Potable (NPDWR, por sus siglas en inglés) de la Dirección de Protección Ambiental de los EE.UU. (EPA, por sus siglas en inglés) o la normativa para el agua potable de la Unión Europea o Japón o las guías para el agua potable de la Organización Mundial de Salud (OMS por sus siglas en inglés). Los límites respecto a los tipos y cantidades de determinados contaminantes orgánicos e inorgánicos garantizan que el agua contendrá tan solo

cantidades pequeñas y seguras de las especies químicas potencialmente objetables. Por lo tanto los sistemas para el tratamiento previo del agua sólo deberán eliminar pequeñas cantidades de estas sustancias químicas difíciles de eliminar. (13,14)

Los requisitos microbiológicos del agua potable aseguran la ausencia de coliformes, que si se determina que son de origen fecal, pueden indicar la presencia potencial de otros microorganismos y virus potencialmente patógenos *E.coli* y *Pseudomonas aeruginosa*. El cumplimiento con estos requisitos microbiológicos no descarta la presencia de otros microorganismos, que podrían considerarse indeseables si se encontraran en el fármaco o producto formulado. (14)

**FIGURA N° 3 AGUA PARA EL USO FARMACÉUTICO**



Fuente: USP 39,2016.

### 2.3.2 Tipos de agua para la elaboración de productos farmacéuticos:

- a) **Agua granel:** se producen típicamente en el lugar en el que se sacan.
- b) **Agua estéril:** se producen, envasan y esterilizan para conservar la calidad microbiana a lo largo de su vida útil envasada.
- c) **Agua destilada:** esta agua se produce vaporizando agua líquida y condensándola en un estado más puro.
- d) **Agua recién destilada:** se obtiene de la misma manera que el agua destilada, pero el uso de esta debería ser inmediatamente después de ser generada por la contaminación proveniente del aire o de envases que podría surgir con un almacenamiento prolongado.
- e) **Agua desionizada:** esta agua se produce mediante un proceso de intercambio de iones en el que los iones contaminantes se reemplazan con iones  $H^+$  u  $OH^-$ , hidrógeno u oxidrilo respectivamente. <sup>(13,14)</sup>

### 2.3.3 Consideraciones de muestreo:

En estos centros donde se realizan la preparación de productos farmacéuticos con la utilización del agua como materia prima, ingrediente y disolvente se debe realizar un seguimiento a los sistemas de agua con la debida frecuencia para asegurar que el sistema está bajo control que continúa produciendo agua de calidad aceptable. Teniendo en cuenta lo siguiente para la recolección de la muestra:

Los recipientes para el muestreo pueden ser envases de vidrio boro silicato o plástico, o bien bolsas estériles. En caso que el agua sea clorada, es necesario agregar un agente reductor. Se utiliza para ello solución de Tiosulfato de Sodio la cual puede agregarse al envase antes de esterilizar teniendo en cuenta que 0.1 ml de una dilución al 3% en una muestra de 120 ml neutralizará más de 5 mg/ ml de cloro residual <sup>(15)</sup>. Existen en el mercado bolsas de plástico esterilizadas que contienen para este fin comprimidos de Tiosulfato de Sodio en su interior.

Las muestras de agua deben ser analizadas lo más pronto posible para evitar cambios en el recuento microbiano. En caso de no ser posible su análisis dentro de la hora posterior a su colección, la muestra debe transportarse y conservarse en lo posible entre 2 y 10°C. No exceder las 8 horas hasta efectuar el recuento, y no exceder las 30 horas hasta el análisis de bacterias coliformes <sup>(15)</sup>. Los registros de muestreo, recepción y análisis deben poder demostrar que los tiempos establecidos en el procedimiento se cumplen. Como se muestra en las **Fotos N° 1,2 Y 3.**

### **FOTOS N°1**

**MATRAZ ERLLENMEYER ESTERIL**



**Fuente:** Autor, 2016.

## FOTOS N°2

COOLERS CON TEMPERATURA CONTROLADA 2-10°C



Fuente: Flores, D. 2016. "Tipos de coolers"

## FOTOS N°3

REGISTROS DE MUESTREO DE PUNTOS CRÍTICOS

REGISTRO DE ACTIVIDAD				
INGRESO PUNTO CRITICO	MUESTRAS	HORA	TIEMPO	RESPONSABLE
A	1	9:30 am	9 min	<i>[Signature]</i> Miguel Angel
B	1	9:50 am	7 min	<i>[Signature]</i> Miguel Angel
C	1	10:20 am	5 min	<i>[Signature]</i> Miguel Angel
TOTAL	3		21 min	

Fuente: Elaboración propia, 2016.

### LEYENDA:

PUNTO A: MATRIZ DEL AGUA

PUNTO B: DESTILADOR

PUNTO C: AGUA ALMACENADA PARA LA PREPARACIÓN

### 2.3.4 Validación y calificación de los sistemas de purificación, almacenamiento y distribución de agua:

En estos procesos tratan de establecer la confiabilidad de los sistemas de purificación almacenamiento y distribución de agua para el uso farmacéutico, que requieren de un periodo apropiado de seguimiento y observación. <sup>(13)</sup>

Esta agua tiene ciertas condiciones:

- a) **Destilación:** las unidades de destilaciones proporcionan una purificación química y microbiana por vaporización térmica. se reconoce que la mayoría de **alambiques** son capaces de lograr como mínimo una reducción de impurezas.
- b) **Tanques de almacenamientos:** se incluyen como parte de los sistemas de distribución de agua para optimizar la capacidad del equipo de procesamiento.
- c) **Sistema de distribución:** debe permitir el flujo continuo de agua en la zona a trabajar ya sea de forma circulante para evitar el desarrollo de biopelículas. <sup>(14)</sup> Como se muestra en la **FOTO N°4**.

**FOTO N°4 ALAMBIQUE ACERO INOXIDABLE**



**Fuente:** Giampaolo De Martini, 2016. Alambiques modernos y profesionales en Acero Inoxidable.

## 2.4 Microorganismos

### 2.4.1 *Pseudomonas aeruginosa*:

La denominación *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), es un patógeno oportunista en humanos y que tienen ciertas características bioquímicas en común e importancia relevante como indicadores de contaminación microbiológica del agua y los productos cosméticos. Características en común:

- Bacilos Gram negativos.
- Bacilos no formadores de la glucosa.
- Presentan un flagelo polar.
- Aerobios estrictos.
- Oxidasa positiva.
- Sus requerimientos nutricionales son los mínimos.
- La temperatura óptima de multiplicación se sitúa en 36°C, el crecimiento es posible incluso a 41°C, pero no por debajo de 4°C.
- Es uno de los más importantes patógenos dentro de los géneros *Pseudomonas* y *Burkholderia* con respecto al número y tipo de infecciones que causa y su relación con la alta morbilidad y mortalidad relacionada. <sup>(16,17,18)</sup>

Este microorganismo combina perfectamente su adaptabilidad a diferentes ambientes con una gran variedad de factores de virulencia. El espectro de enfermedades causadas por este agente varía desde una infección superficial de piel hasta una sepsis. Los individuos inmunocomprometidos son las comunidades más afectadas por infecciones por *P. aeruginosa* y las causas están frecuentemente asociadas con contaminación de agua y de soluciones acuosas. <sup>(19, 20,21)</sup>

De ahí la importancia de investigar la presencia de *Pseudomonas aeruginosa* en productos farmacéuticos que van a ser administrados por vía inhalatoria y ocular como así también en vehículos acuosos.

Los cosméticos también pueden ser vehículo de este microorganismo en especial los líquidos y cremas.

*Pseudomonas aeruginosa* y otras bacterias Gram negativas pueden colonizar los sistemas de purificación de agua por la formación de biofilms. Estas estructuras una vez formadas son muy difíciles de remover con el uso de agentes sanitizantes.

Los Biofilms (o biopelículas) son masas de microorganismos vivos o muertos que se acumulan dentro de los reservorios de agua, cañerías u otras superficies inertes como acero inoxidable de equipos y mesadas. Otros organismos o materiales pueden ser atrapados en las láminas del biofilm, incluyendo algas, bacterias, hongos y depósitos minerales. La densidad bacteriana en el biofilm puede estar en el orden de 10<sup>5</sup> a 10<sup>8</sup> UFC/cm<sup>2</sup>.

*Pseudomonas aeruginosa* ha permanecido en primer lugar como agente etiológico de múltiples infecciones asociadas con el cuidado de la salud y lidera los gérmenes multirresistentes a los que se asocian estas infecciones.

Su notable capacidad para la adquisición de nuevos mecanismos de resistencia bajo presión selectiva de los antibióticos estructuralmente no relacionados, representa un

problema mayor para el manejo de infecciones por este germen <sup>(22)</sup>. La exposición previa y acumulada a antibióticos en pacientes hospitalizados, así como el número de antibióticos recibidos, se ha identificado como un factor de riesgo para la adquisición de multirresistencia de la *Pseudomonas aeruginosa*. El uso previo de betalactámicos, carbapenémicos, quinolonas, aminoglucósidos y otros factores adicionales como los procedimientos invasivos, uso de ventilación mecánica, inmunosupresión, edad y comorbilidades como diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, se han descrito como factores de riesgo de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente (MDR-PA) <sup>(23)</sup>.

#### **2.4.2 Coliformes :**

La denominación genérica coliformes designa a un grupo de especies bacterianas que tienen ciertas características bioquímicas en común e importancia relevante como indicadores de contaminación microbiológica del agua y los alimentos. Características en común:

- Bacilos Gram negativos.
- Bacilos no formadores de esporas.
- Algunos son móviles.
- Anaerobios o aerobios facultativos.
- Fermentadores de lactosa produciendo gas y ácido luego de 48 hrs. a 32 o 35°C.
- Son de 2 tipos: *coliformes totales* (conforma la totalidad del grupo) y los *coliformes fecales* (son aquellos de origen intestinal). <sup>(16,17)</sup>

### **2.4.3 *Escherichia coli***

Está presente en concentraciones en heces humanas, animales y raramente se encuentra en ausencia de contaminación fecal.

Sus características son:

- Bacilo gran negativo.
- No forma esporas.
- Móviles.
- Miden de 0.5 $\mu$  de ancho por 3 $\mu$  de largo.
- Catalasa positivos/oxidasa negativos.
- Reducen nitratos a nitritos.
- Característica nutricional: no exigentes, anaerobios facultativos y fermentan la glucosa y lactosa con producción de gas.
- Características de colonias: Las colonias de *E.Coli* en agar E.M.B. (eosina y azul de metileno) tienen 2 a 4mm de diámetro, un centro gran de color oscuro e incluso negro, y tienen brillo verde metálico cuando se observan con luz refleja. Y con el agar MacConkey las colonias son rojas con halo turbio. <sup>(16,17)</sup>

## **2.5 Consideraciones microbiológicas en relación al recuento microbiano:**

Se realizan periódicamente seguimiento microbiológico del sistema de agua para así controlar y evaluar la calidad producida; la cual se producen las distintas formulaciones farmacéuticas y nos indican las tendencias adversas determinando los microorganismos potencialmente nocivos a la administración en los pacientes hospitalizados y ambulatorios.

El control microbiológico debe tener la capacidad de aislar y determinar el número de microorganismo. Como se muestra en la **TABLA N°1, 2 y 3.**

- a) Enfoque clásico de cultivo:** son para el análisis microbiológico del agua incluyen, la prueba de vertido en placa, la dispersión en placa, la filtración por membranas y la prueba de número más probable (MNP por sus siglas en ingles), por lo general estos métodos son fáciles de realizar, son menos costosos y proporcionan una excelente capacidad global de procesamiento de muestras. <sup>(14)</sup>
  
- b) Enfoque instrumental:** estas son realizadas con el empleo de equipos, en este caso las técnicas de recuento visual microscópico. Y otros similares por barrido de laser automático y las metodologías radiométricas y las basadas en la bioquímica. <sup>(14)</sup>

**TABLA N°1 CONSIDERACIÓN DE CONTROL MICROBIOLÓGICO**

	<b>Agua Potable</b>	<b>Agua Purificada (PW)</b>	<b>Agua Para Inyectable (WFI)</b>
Método	Conteo en placa	Conteo en placa	Filtración por membrana
Volumen mínimo de muestra	1,0 ml	1,0 ml	100 ml
Medio de cultivo			
Tiempo de incubación	48 a 72 horas	48 a 72 horas	48 a 72 horas
Temperatura	30 a 35 °C	30 a 35 °C	30 a 35 °C

**Fuente:** USP 39, 2016.

**TABLA N°2 VALORES MÁXIMO PERMISIBLES (UFC/100mL) DE BACTERIAS INDICADORAS DEL AGUA EN PAÍSES DE SUDAMÉRICA**

Parámetro	Estándares de la calidad de agua potable en los países de Sudamérica										
	OMS	ARG	BOL	CHI	COL	BRA	ECU	PAR	PER	VEN	URU
Coliformes totales	0	≤3 NPM-100 mL <sup>-1</sup>	0	0	0	0	<2(**)	0	0(*)	0	0(*)
Coliformes termotolerantes	0	N.I.	0	0	0	0	<2(**)	0	0(*)	0	0(*)
<i>E.coli</i>	0	0	0	0	0	0	N.I.	0	0(*)	N.I.	0(*)
Bacterias heterotróficas	N.I.	500	500	N.I.	N.I.	500	100	N.I.	500	100	500
<i>P. aeruginosa</i>	N.I.	Aus. en 100 mL	0	N.I.	N.I.	N.I.	N.I.	N.I.	(***)	N.I.	Aus. en 100 mL

UFC = Unidad formadora de colonias. (\*) En caso de analizar por la técnica del NMP por tubos múltiples = < 1,8 /100 ml. (\*\*) <2 significa que en una serie de 9 tubos por NMP ninguno es positivo. (\*\*\*) Aunque el Reglamento de la Calidad del Agua para Consumo Humano no considera a *P. aeruginosa* como parámetro de la calidad de agua, la Norma Sanitaria que Establece los Criterios Microbiológicos de Calidad Sanitaria e Inocuidad para Alimentos y Bebidas de Consumo Humano, indica que para las aguas embotelladas no debe haber presencia de *P. aeruginosa* en 100mL. ARG=Argentina. BOL= Bolivia. CHI=Chile. COL= Colombia. BRA=Brasil. ECU=Ecuador. PAR=Paraguay. PER=Perú. VEN= Venezuela. URU=Uruguay.

**Fuente:** García, L y Iannacone, J, UNFV, 2014.

## 2.6 Consideraciones analíticas físico químico del agua para la producción de fármacos

En este enfoque se determina el control físico y químico del tipo de agua matriz al emplear para la fabricación de fármacos o para otros fines, según la USP 36 nos brinda la información siguiente, como se sabe todo inicia con el agua potable que pasa por distintos métodos para su completa purificación ya antes mencionados. Como se muestra en la **TABLA N°3**.

- a) **pH-metro / Medidor de pH:** Equipo que permite medir y evaluar el pH de cualquier solución acuosa. También es posible registrar datos de conductividad y temperatura de cualquier muestra líquida.  
(<sup>24</sup>) Como se muestra en la **FOTO N°5**:

### FOTO N°5

#### MEDICIÓN DE pH EN EL AGUA



**Fuente:** Autor, 2016.

**b) Cloro Residual Libre:** Cantidad de cloro presente en el agua en forma de ácido hipocloroso e hipoclorito que debe quedar en el agua de consumo humano para proteger de posible contaminación microbiológica, posterior a la cloración como parte del tratamiento. <sup>(25)</sup>

**Determinación de Cloro Residual con DPD:** cuando se requiere determinar si el agua es apta para consumo humano o no antes de abastecerla a una población, es preciso tener herramientas de control muy rápidas y muy seguras. Pues no podemos esperar los resultados de una prueba bacteriológica que toma 24 horas, dado que el abastecimiento de agua potable es constante e ininterrumpido.

Para descartar de cierto modo un caso de contaminación bacteriana, resulta muy práctico realizar una prueba de Cloro Residual Libre, por el método colorimétrico (DPD). Este es el método por excelencia, elegido por miles de Plantas Potabilizadoras dada la sencillez en la determinación y en especial por la facilidad con que se encuentran los equipos, kits y reactivos para los ensayos. Como se muestra en la **Foto N°6.** <sup>(26)</sup>

### FOTO N°6

DETERMINACIÓN DE CLORO RESIDUAL LIBRE CON **DPD** POR COMPARACION VISUAL



**Fuente:** Autor. 2016.

**TABLA N°3 CONSIDERACIONES DE AGUA POTABLE**

Parámetro de control	USP	Buenos Aires – Argentina	
		Actual	2003
<b>1.-CARACTERISTICAS FISICAS</b>			
Color		10	10
Olor y Sabor		No objetable	No objetable
Turbiedad - UNT		<1,0	<1,0
<b>2.- CARACTERISTICAS QUIMICAS</b>			
<b>2.1.- Sustancias inorgánicas</b>			
Alcalinidad total (CO3Ca) mg/litro	----	400	400
Aluminio residual , mg/litro	0,05-0,2	0,2	0,2
Antimonio, mg/litro	0,006	----	----
Arsénico (As), mg/litro	0,010	0,05	0,05
Bario (Ba), mg/litro	2	----	----
Berilio (Be) mg/litro	0,004	----	----
Bromato, (BrO3) mg/litro	0,010	----	----
Cadmio (Cd), mg/litro	0,005	0,005	0,005
Cianuro (CN), mg/litro	0,2	0,10	0,10
Cloro activo (Cl2), mg/litro		0,2-0,5	0,2-0,5
Cloritos(ClO2), mg/litro	1,0	----	----
Cloruros (Cl), mg/litro	250	250	250
Cobre (Cu), mg/litro	1,3	1,0	1,0
Cromo (Cr), mg/litro	0,10	0,05	0,05
Dureza Total (CaCO3), mg/litro	----	400	400
Fluoruro (F), mg/litro	2,0	2,0	2,0
Hierro total (Fe), mg/litro	0,3	0,20	0,10
Manganeso (Mn), mg/litro	0,05	0,05	<0,05
Mercurio (Hg), mg/litro	0,002	0,001	0,001
Nitrato (NO3), mg/litro	45	45	45
pH (pozos)	6,5-8,5	6,5-8,5	6,5-8,5
pH(plantas)	----	pH <sub>s</sub> +/-1	pH <sub>s</sub> +/-1
Plata(Ag) mg/litro	0,10	----	----
Plomo (Pb), mg/litro	0,015	0,01	0,01
Selenio (Se), mg/litro	0,05	0,01	0,01
Sólidos Totales disueltos, (mg/litro)	500	1.500	1.500
Sulfatos (SO4), mg/litro	250	400	200
Cinc (Zn), mg/litro	5	5	5
<b>3. Características Microbiológicas</b>			
Bacterias Anaeróbicas (Agar 37° 24 hs)	<500 UFC/ml	100 UFC/ml	100 UFC/ml
Bacterias Coliformes, NMP a 37°C (Caldo Mc. Conkey o verde brillante)	(1)	<2	<2
Echerichia Coli	(1)	No debe contener	No debe Contener
Pseudomonas aeruginosa		No debe contener	No debe Contener
Cryptosporidium	Remoción del 99%	-----	---
Guardia lambia	Remoción/inactivación 99,9%	-----	----
Virus (entéricos)	Remoción/inactivación 99,99%	-----	-----
(1) No más que el 5% de muestras pueden ser Coliforme-positivas por mes. Cada muestra que tiene coliformes totales no debe haber coliformes cloacales.			

**Fuente:** USP 39 Y ETOSS (siglas Ente Tripartito de Obras y Servicios Sanitarios). <sup>(13,14)</sup>

**DPD:** es una mezcla sólida homogénea que se emplea para determinar la presencia de cloro libre o cloro total en aguas desinfectadas con insumos químicos clorados y se presenta en polvo, envasado en sachet de un material trilaminado que evita el contacto con la luz UV, la contaminación y la humedad.

DPD proviene de las primeras letras de: **N,N Dietil Parafenileno Diamina**, la cual es la sal principal, que reacciona con el cloro del medio acuoso, formando un complejo de color rosado a fucsia y consecuentemente dando una señal colorimétrica positiva. El resto de componentes de la mezcla, tienen la función de crear un medio favorable para la reacción (lo que llamamos acondicionamiento del medio). Como se muestra en la **FOTO N°7**.

(27)

### **FOTO N°7**

#### **DPD TABLETAS**



**Fuente:** Autor, 2016.

## CAPÍTULO III:

### METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

#### 3.1 Tipo de Investigación

**Aplicada**, porque se aplicó el método Standard Total Fermentation Technique, para determinar el recuento de Coliformes totales y el Method by membrane filtration para la detección y numeración de *P. aeruginosa* en este estudio, en base a la calidad de agua para la preparación de fármacos.

**Campo**, Se desarrolló todo el trabajo en un laboratorio para poder cuantificar y detectar los microorganismos, a su vez se realizó el respectivo ensayo fisicoquímico con la muestra del agua para la elaboración de fármacos.

##### 3.1.1 Método

**Científico**, porque se realizó el análisis microbiológico y fisicoquímico del agua y la información se llevó a la interpretación.

**Descriptivo**, porque en el presente trabajo se presenta todos los pasos a seguir para determinar la presencia de *Pseudomonas aeruginosa* y coliformes totales en cuanto al análisis microbiológico.

**Inductivo**, se trabajó con este método porque se analizó una muestra de agua en el área de producción de farmacia de todo el hospital.

**Cuantitativo**, porque se realizó mediciones cuantitativas de los diferentes puntos críticos de muestreo, el recuento de unidades formadoras de colonias que se obtendrán de los datos del análisis microbiológico.

**Trasversal** porque se estudió en un tiempo determinado.

### 3.1.2 Técnica

La técnica utilizada para el recuento de coliformes totales es técnica estándar de fermentación de coliformes total, por la American Public Health Association, the American Water Works Association and the Water Environment Federation (**APHA AWWA WEF**) 21st Edición 9221B (1-2) pág. 9-49,9-50:2005.

*Pseudomonas aeruginosa* se utilizó el ensayo de ISO 16266:2006 Water quality- Method by membrane filtration, para recuento y detección de la carga microbiana presente en el agua para la elaboración de fármacos, cremas y colutorios respectivamente.

En el ensayo fisicoquímico se utilizó la técnica para la medición de potencial de hidrogeno u oxidrilo por el pH metro y método del DPD-1, para la medición de cloro residual, por la guía básica de control de calidad de agua potables por OMS 3ª. Edición, 2004.

### 3.1.3 El diseño

**Descriptivo**, porque en el presente trabajo se presenta todos los pasos a seguir para determinar la presencia de *Pseudomonas aeruginosa* y coliformes totales en cuanto al análisis microbiológico.

**Trasversal**, porque se realizó la toma de muestra de los puntos críticos durante dos días inter diarios dentro de una semana en el mes de septiembre para el análisis microbiológico y fisicoquímico teniendo en cuenta el potencial de “H<sup>+</sup>” pH del agua y cloro residual.

**No experimental**, porque no se manipulan las variables de la investigación.

### 3.2 Población y Muestreo de la Investigación

#### 3.2.1 Población

Agua del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

#### 3.2.2 Muestra

El agua potable y agua destilada para el uso farmacéutico en la fabricación de fármacos del área de farmacia de producción, cremas y colutorios.

### 3.3 Variable e Indicador

VARIABLE	DIMENSIONES	INDICADORES
VARIABLE INDEPENDIENTE (X)	pH	Cumplen con la USP 39. Rango de pH ( 6.5 – 8.5)
		No cumplen con la USP 39. Rango de pH< 6.5 Rango de pH>8.5
Agua	Cloro residual	Cumplen con la USP 39. Rango de Cloro (0.2-0.5 ppm)
		No cumplen con la USP 39. Rango de Cloro<0.2 ppm Rango de Cloro>0.5 ppm

VARIABLE	DIMENSIONES	INDICADORES
<b>VARIABLE DEPENDIENTE (Y)</b>  <b>Presencia microorganismos</b>	Coliformes totales	Recuento de unidades formados de colonia (UFC/mL) aceptable según USP 39. Rango es 0 UFC/mL
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Detección de unidades formados de colonia (UFC/mL) aceptable según USP 39. Rango es 0 UFC/mL

### 3.4 Técnicas e Instrumentos de recolección de datos:

#### 3.4.1 Técnicas

Técnica de recolección de toma de muestra de agua potable de uso farmacéutico. Según la descripción de recoger muestra de agua de los puntos críticos a analizar en un frasco estéril de 250 ml con tapa rosca, en un empaque secundario almacenado.

La toma de muestra se realizó de la siguiente manera:

Durante una semana en dos días inter diarios se muestreo en tres puntos críticos del área, teniendo un total de 6 puntos. De los 3 puntos críticos A, B y C, como se muestra en el **ANEXO N°1**, teniendo lo siguiente:

Recuento 1: Coliformes totales.

Detección 2: *Pseudomonas aeruginosa*.

Medición 3: pH.

Medición 4: Cloro residual.

La técnica utilizada para el recuento de coliformes totales es técnica estándar de fermentación de coliformes total, por APHA AWWA WEF 21st Edición 9221B (1-2) pág. 9-49,9-50:2005.

Se utilizó el ensayo de ISO 16266:2006 Water quality- Method by membrane filtration, para recuento y detección de la carga microbiana presente en el agua para la elaboración de fármacos, cremas y colutorios respectivamente.

Técnica fisicoquímico, de la guía de calidad de agua potable para la identificación del pH y cloro residual. Por el método del pH metro y el DPD-1.

### **3.4.2 INSTRUMENTOS**

- Frascos estériles con tapa rosca de 250 mL.
- Caja térmica/ geles termoaislante hielo seco.
- 20 Tubos de ensayos de 150 x 15 mm.
- Micropipetas Boeco de 500 ul.
- Unidad de filtración.
- Tablas de índice de número más probable.

## CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN, ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

### 4.1 Resultados

Los resultados se registraron en base a la metodología aplicada.

La detección de la carga microbiana para *Pseudomonas aeruginosa* es **ausencia**, para los 3 puntos críticos; por lo tanto el agua que se emplea para la elaboración de fármacos es aceptable.

#### **Leyenda:**

Punto A: área de matriz. **(ANEXO N°1)**

Punto B: área de destilador. **(ANEXO N°1)**

Punto A: área de preparado. **(ANEXO N°1)**

**TABLA N°4**  
DETECCIÓN DE *Pseudomonas aeruginosa* EN EL AGUA

	Punto de muestreo		
	Punto A	Punto B	Punto C
Primer muestreo	ausencia	ausencia	ausencia
Segundo muestreo	ausencia	ausencia	ausencia

**Fuente:** Elaboración propia, 2016.

La recuento de coliformes totales en agua es < de 1.1 NMP/100 mL.

**ANEXO N°3**

**TABLA N°5**

**RECUENTO DE COLIFORMES TOTALES EN EL AGUA**

	Punto de muestreo		
	Punto A	Punto B	Punto C
Primer muestreo	< 1.1 NMP /100mL	< 1.1 NMP /100mL	< 1.1 NMP /100mL
Segundo muestreo	< 1.1 NMP /100mL	< 1.1 NMP /100mL	< 1.1 NMP /100mL

**Fuente:** Elaboración propia, 2016.

Según la **TABLA N°3**, la medición del pH se encuentra dentro de los rangos permitidos por la USP 36 Y ETOSS.

**TABLA N°6**

**LA MEDICIÓN pH EN EL AGUA**

	Punto de muestreo		
	Punto A	Punto B	Punto C
Primer muestreo	6.7	7.0	7.0
Segundo muestreo	6.5	7.0	7.0

**Fuente:** Elaboración propia, 2016.

La medición del cloro residual se encuentra en los rangos permitidos según la USP 36 Y ETOSS. Como se muestra en la **TABLA N°3**.

**TABLA N°7**  
LA MEDICIÓN DE CLORO RESIDUAL EN EL AGUA

	Punto de muestreo		
	Punto A	Punto B	Punto C
Primer muestreo	0	0	0
Segundo muestreo	0.2	0	0

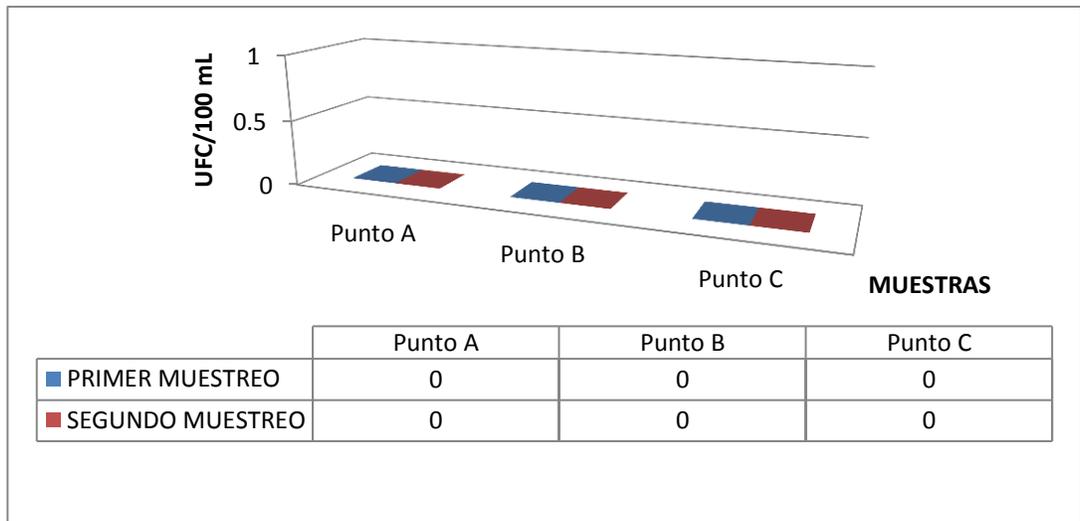
**Fuente:** Elaboración propia, 2016.

#### 4.2 Análisis e interpretación de resultados

En el **GRÁFICO N°1**, puede observar que las UFC/100mL, para presencia de *Pseudomonas aeruginosa* está ausente en el momento del análisis microbiológico con respecto a este periodo.

### GRÁFICO N°1

DETECCIÓN DE *Pseudomonas aeruginosa* REALIZADO EN AGUA, SEPTIEMBRE 2016

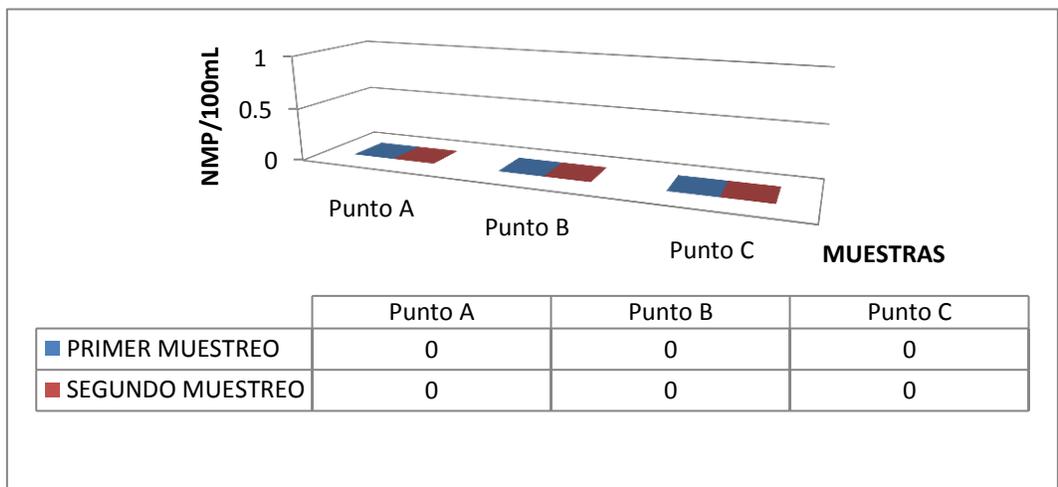


Fuente: Elaboración propia, 2016.

En el **GRÁFICO N°2**, puede observar que las NMP/100mL, para el recuento de coliformes totales está ausente en el momento del análisis microbiológico con respecto a este período.

### GRÁFICO N°2

RECuento DE COLIFORMES TOTALES REALIZADO EN AGUA, SEPTIEMBRE 2016

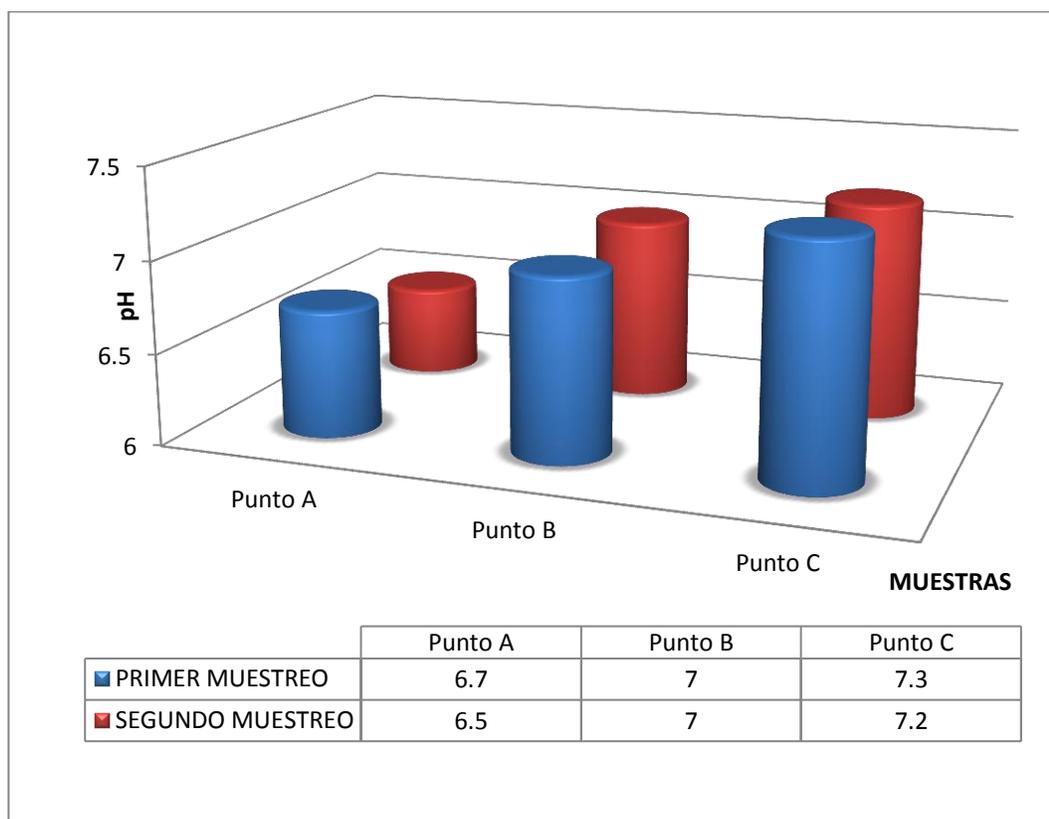


Fuente: Elaboración propia, 2016.

En el **GRÁFICO N°3**, puede observar que las mediciones del pH, en el agua para la elaboración de fármacos están en los rangos permitidos, tal como se muestra en la **Tabla N°3**, con respecto a este período.

**GRÁFICO N°3**

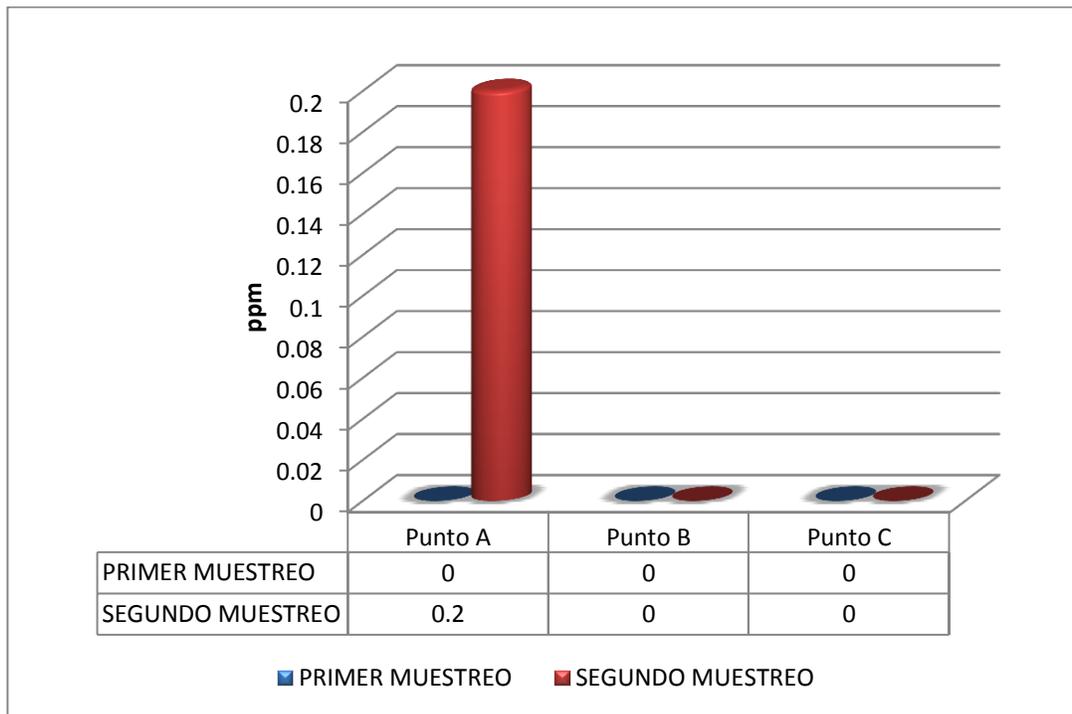
ANÁLISIS DE pH REALIZADO EN AGUA, SEPTIEMBRE 2016



**Fuente:** Elaboración propia, 2016.

En el **GRÁFICO N°4**, puede observar que las mediciones de cloro residual en el agua para la elaboración de fármacos están en los rangos permitidos, tal como se muestra en la **Tabla N°3**, con respecto a este período.

**GRÁFICO N°4**  
**ANÁLISIS DE CLORO LIBRE RESIDUAL REALIZADO EN AGUA,**  
**SEPTIEMBRE 2016**



**Fuente:** Elaboración propia, 2016.

## DISCUSIÓN

Durante el desarrollo del presente trabajo de investigación, se evaluó con respecto a la calidad microbiológica y fisicoquímica del agua para la elaboración de fármacos, cremas y colutorios en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen encontrándose dentro de los parámetros que contempla la Normas Técnicas Nacional e Internacionales, como USP, FDA Y ETTOS.

Según la Farmacopea de Estados Unidos (USP), la carga microbiana que presenta el agua para el uso farmacéutico, no debería de presentar ningún microorganismo como Coliforme totales, *Pseudomonas aeruginosa* <100 UFC/ml, pero si la carga microbiana supera el límite recomendado, se estaría incumpliendo con las reglas regulatorias de control de calidad .

Estas investigaciones guardan relación con lo que sostiene Gudiel Paniagua (1996), Castillo Alegría (2002), Yanyachi Pajuelo (2002), Gramajo Cifuentes (2004), Gallardo Vásquez (2008) y Escobar Jaramillo (2015), quienes señalan que la calidad del agua puede afectar la elaboración de un producto farmacéutico, según este descritas en las farmacopeas, ya sea para el consumo humano o para la aplicación de las industriales farmacéuticas.

Estos autores expresan que para la utilización del agua se debe de realizar pruebas que determinen la calidad física, química y microbiológica para que se pueda utilizar el agua con el fin farmacéutico, en las elaboraciones de un producto. Ello es acorde con lo que en este estudio se halla.

Pero, en lo que no concuerda el estudio de los autores referidos con el presente, fueron en el resultado que presento Yanyachi Pajuelo y Castillo Alegría (2002), donde el ensayo demuestra que la calidad de productos elaborados estuvo contaminada por un alto índice de coliformes fecales, no cumpliendo así las normativas del control de calidad y la Farmacopea de Estados Unidos. Y de la misma manera de Gramajo Cifuentes (2004) y Gudiel Paniagua (1996), que se identificó un alto grado de contaminación de coliformes totales, coliformes fecales y Bacterias aeróbicas mesofilas viables, que no puede aplicar esta agua para el uso industrial y para el uso humano.

Pero, en lo que concuerda con sus resultados para la elaboración de productos farmacéuticos y cumple con la farmacopea de Estados Unidos (USP), fue Escobar Jaramillo (2015), donde presento una alta pureza en la calidad de agua para la fabricación de productos farmacéuticos como son el suero de irrigación y el suero para inyección, según la USP, comparándose con el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen donde cumple todas las normativas técnicas por la USP, en la elaboración de fármacos, colutorios y cremas.

## CONCLUSIONES

Los resultados del estudio permiten concluir:

Que la calidad de agua que se utiliza para la elaboración de fármacos, colutorios y cremas en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, durante los meses de agosto-octubre del presente año, cumplen con las normas técnicas de las entidades regulatorias nacional e internacionales, establecidos por la Farmacopea de Estados Unidos 39 (USP 39).

En el análisis microbiológico realizado en el agua, para determinar el recuento de UFC/mL de coliformes totales y detectar la ausencia de *Pseudomonas aeruginosa* en los 3 puntos críticos y en los 2 muestreos realizados presentaron  $< 1.1\text{NMP}/100\text{mL}$ , y en donde nos indica que el agua no presenta una carga microbiana mayor a los parámetros permitidos por la USP 39.

En el análisis fisicoquímico realizado en el agua, para la medición de potenciales de hidrogeniones en los 3 puntos críticos y en los 2 muestreos presenta un valor de 6.5 hasta 7.3 y cloro residual presenta un rango de 0-0.2 ppm. Como se muestra en la **Tabla N°3**.

Todos los análisis realizados estuvieron dentro del parámetro permitido por guía de referencia de la USP 39 y otras entidades. Como se muestran en la **Tabla N° 1,2 y 3. ANEXO N°3 y 4.**

## RECOMENDACIONES

De los resultados obtenidos de la metodología aplicada, en el presente trabajo y con el propósito se recomienda para el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen:

- Realizar monitoreo del agua que ingresa al centro de salud en especial la área de preparados farmacéuticos ya que este tiene como finalidad de ser administrado al paciente internado y ambulatorio para su mejora continua y así continuar con su terapia farmacológica.
- Realizar monitoreo de funcionamiento y de limpieza, periódicamente a los equipos y destiladores donde se realizan la destilaciones del agua purificada para el uso de las preparaciones farmacéuticas.
- Realizar y cumplir estrictamente las Buenas Prácticas de Manufactura, para evitar cualquier contaminación en el transcurso de la elaboración del producto final.
- Realizar capacitaciones al personal ingresante al área de preparados farmacéuticos y el uso adecuado de los equipos que se van a emplear, para así no contaminar o dañar nuestros productos.

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Homeless N, Ugalde A. Improving access to pharmaceuticals in Brazil and Argentina. Health Policy Plan. 2006; 21(2):123–31.
2. Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS: agua para uso farmacéutico. LAFTAR [sitio de internet] 2005. [1 de julio 2016]. URL disponible en:  
<http://www.latfar.com/objetos/articulo/NQ==/22022014004915.pdf>
3. Gallardo Vásquez Guillermo José, Formulaciones galénicas que se preparan en el Servicio de Farmacia del Hospital ESSALUD II Chocope. [Tesis de Investigación]. Trujillo: Universidad Nacional de Trujillo; 2008.
4. Castillo Alegría M, Yanyachi Pajuelo M. Evaluación de la Calidad Higiénico Sanitaria en Formulas Nutricionales Enterales y usados en 2 hospitales de la ciudad de Lima. [Tesis Investigación]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2002.
5. Escobar Jaramillo D, Diseño de una planta para la fabricación de productos farmacéuticos a partir de la planta de tratamiento de aguas de la unidad de diálisis del Hospital de los Valles-Quito, Ecuador. [Tesis Investigación]. Ecuador: Universidad San Francisco De Quito; 2015.
6. Gramajo Cifuentes B, Determinación de la Calidad del Agua para Consumo Humano y Uso Industrial, obtenida de pozos mecánicos en la zona 11, Mixco, Guatemala. . [Tesis de Investigación]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala; 2004.
7. Gudiel Paniagua H, Determinación de la calidad del agua para consumo humano y uso industrial de las fuentes de agua que abastecen el municipio de Santa Catarina Pínula. [Tesis de Investigación]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala; 1996.
8. Definición de laboratorio. [sitio de internet]. consultado 1 de julio 2016. URL Disponible en:

<http://definicion.de/laboratorio>

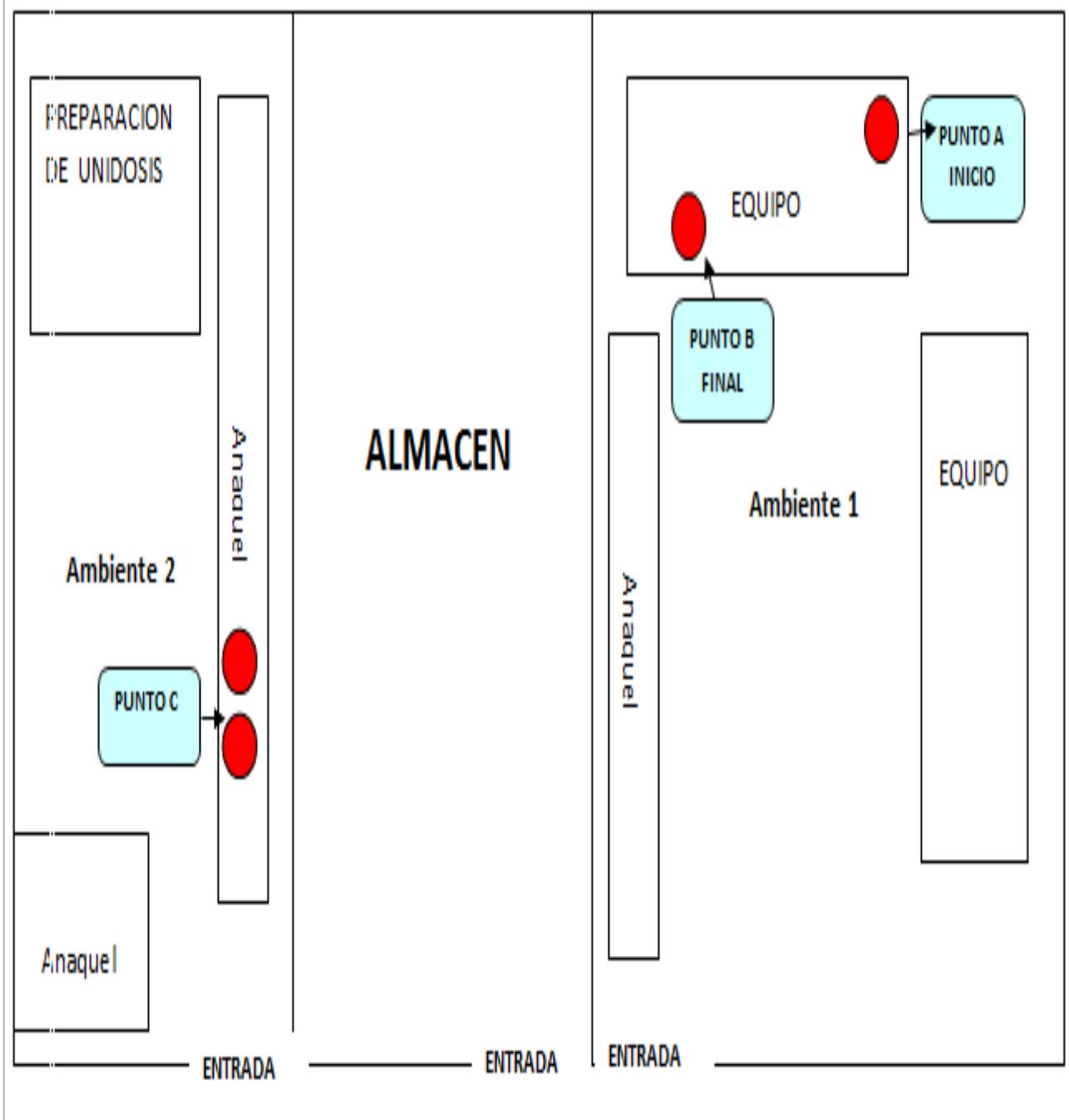
9. Organización Mundial de Salud. Buenas prácticas de la OMS para laboratorios de microbiología farmacéutica. Organización Panamericana de la Salud, Washington; 2013.
10. Normas de Buenas Prácticas de Manufactura. Administración de la calidad en la industria farmacéutica. Bolivia: Ministerio de Salud y Deportes; 2003.
11. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitario. Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria. Informe de un Grupo Científico de la AEMPS. España: AEMPS; 2014.
12. Definición de alambiques y destiladores. [sitio de internet]. consultado 28 de julio 2016. URL Disponible en:  
<http://www.alambiques.com/alambiques.htm>
13. Farmacopea de los Estados Unidos de América 35– NF 30. Formulario Nacional. 30a Ed. The United State Pharmacopeial Convención: Rockville, MD; 2012.
14. Farmacopea de los Estados Unidos de América 39– NF 34. Formulario Nacional. The United States Pharmacopeial Convención Rockville, MD; 2016.
15. Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater. 21st Edition. APHA. AWWA. WEF.
16. Aversa Néstor O, Carbone N, Carnevali S, Héctor Cerra, Carlos Chiesa, Degrossi José J et al. Manual de Microbiología aplicada a las Industrias Farmacéutica, cosmética y de Productos Médicos. Subcomisión de Buenas Prácticas de la División de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (DAMyC). Buenos Aires; 2013.
17. Farmacopea Argentina. Administración de la calidad y control para productos farmacéuticos. 7ma. Ed. Buenos Aires; 2003.

18. Dilip Ashtekar. *Monitoring of Microbiological Quality Attributes of Water for Pharmaceutical Use*. Microbiology and Sterility Assurance in Pharmaceuticals and Medical Devices. Business Horizons Pharmaceutical publishers. 1st edition 2011.
19. Bomblies, L.; WeiB, C. and Beckmann, G. *Examination of Microbiological Quality of Pharmaceutical Raw Materials*. Pharmeuropa Scientific notes 2007-1; 1-7.
20. Pollack, M. 1990. *Pseudomonas aeruginosa*, p 1673-1691. In *Principles and Practice of Infections Diseases*. G.L. Mandell, R.G. Douglas Jr., and J. E. Bennett (ed) 3rd ed. Churchill Livingstone, New York.
21. Holder, I.A. 1993. *Pseudomonas aeruginosa virulence associated factors and their role in burn wound infections*, p. 235-245. In *Pseudomonas aeruginosa: the Opportunist*. R.B. Fick Jr. Ed. CRC. Press, Inc, Boca Raton, Fla.
22. Livermore DM. *Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in Pseudomonas aeruginosa: our worst nightmare?* *Clin Infect Dis*. 2002; 34:634-640.
23. Cuesta D, Vallejo M, Guerra K, Cárdenas J, Hoyos C, Loaiza E, Villegas MV. *Infección intrahospitalaria por Pseudomonas aeruginosa multirresistente: estudio de casos y controles*. *UPB (COL) 2005-2006*; 1(8):135-142.
24. *Definición de pH-metro*. [sitio de internet]. consultado 2 de septiembre 2016. URL Disponible en: <http://www.upc.edu/sct/es/equip/25/ph-metro-medidor-ph.html>
25. Ministerio de Salud. *Reglamento de la Calidad del Agua para Consumo Humano. Informe de un Grupo Científico del MINSA*. Perú: MINSA; 2011. *Serie de Informes Técnicos*: 44.
26. *Definición de Cloro Residual*. [sitio de internet]. consultado 22 de septiembre 2016. URL Disponible en: [http://www.r-chemical.com/control-de-calidad-de-agua\\_determinacion-de-cloro-residual-con-dpd/#prettyPhoto](http://www.r-chemical.com/control-de-calidad-de-agua_determinacion-de-cloro-residual-con-dpd/#prettyPhoto).

# **ANEXOS**

## ANEXO N°1

### DISTRIBUCIÓN Y UBICACIÓN DE LOS PUNTOS CRÍTICOS DE LA RECOLECCIÓN DE MUESTRA



Fuente: Elaboración propia, 2016.

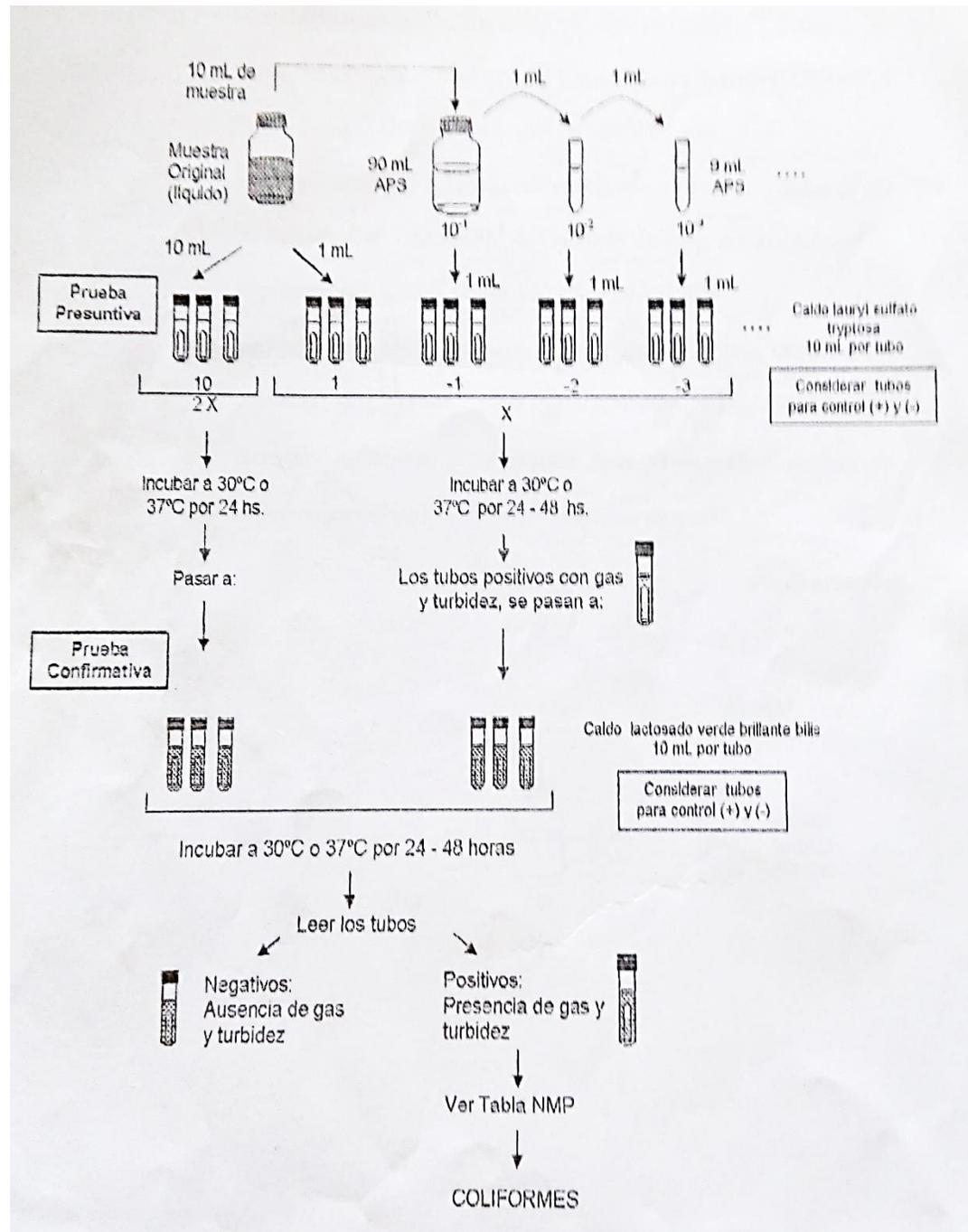
	<b>Muestreo</b>	<b>Análisis microbiológico (recuentos/ detección)</b>
<b>Primer muestreo</b>	Punto A	Coliformes totales <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	Punto B	Coliformes totales <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	Punto C	Coliformes totales <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>Segundo muestreo</b>	Punto A	Coliformes totales <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	Punto B	Coliformes totales <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	Punto C	Coliformes totales <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>Total : 2 muestreo</b>	<b>6 puntos</b>	<b>6 controles coliformes totales 6 controles de <i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>

	<b>Muestreo</b>	<b>Análisis fisicoquímico</b>
<b>Primer muestreo</b>	Punto A	pH cloro residual
	Punto B	pH cloro residual
	Punto C	pH cloro residual
<b>Segundo muestreo</b>	Punto A	pH cloro residual
	Punto B	pH cloro residual
	Punto C	pH cloro residual
<b>Total : 2 muestreo</b>	<b>6 puntos</b>	<b>6 controles de pH 6 controles de cloro residual</b>

Punto A: lugar de muestreo elegido como crítico.  
Punto B: lugar de muestreo elegido como crítico.  
Punto C: lugar de muestreo elegido como crítico.

## ANEXO N°2

### DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCEDIMIENTO DE ANÁLISIS PARA LA NUMERACIÓN DE COLIFORME (MUESTRA LIQUIDA)



FUENTE: ISO 4831, 2006.

### ANEXO N°3

#### NÚMERO MÁS PROBABLE (NMP) DE BACTERIAS, TRES TUBOS POR CADA DILUCIÓN

Números de tubos positivos en cada dilución				Límite de confianza			
Dilución 10 <sup>-1</sup>	Dilución 10 <sup>-2</sup>	Dilución 10 <sup>-3</sup>	NMP por gramo	99%	95%	99%	95%
0	1	0	3	<1	23	<1	17
1	0	0	4	<1	28	1	21
1	0	1	7	1	35	2	27
1	1	0	7	1	36	2	28
1	2	0	11	2	44	4	35
2	0	0	9	1	50	2	38
2	0	1	14	3	62	5	48
2	1	0	15	3	65	5	50
2	1	1	20	5	77	8	61
2	2	0	21	5	80	8	63
3	0	0	23	4	177	7	129
3	0	1	40	10	230	10	180
3	1	0	40	10	290	20	210
3	1	1	70	20	370	20	280
3	2	0	90	20	520	30	390
3	2	1	150	30	660	50	510
3	2	2	210	50	820	80	640
3	3	0	200	<100	1.900	100	1.400
3	3	1	500	100	3.200	200	2.400
3	3	2	1.100	200	6.400	300	4.800

° Calculada a partir de los datos de Man (1975).

° De cada dilución se inocula tres tubos de medio, cada una con 1 mL. Para calcular el NMP de diluciones mayores que las que figuran en la tabla, multiplicar el NMP por el factor adecuado: 10, 100, 1.000, etc. Por ejemplo, si los tubos seleccionados corresponden a las diluciones 10<sup>-2</sup>, 10<sup>-3</sup>, 10<sup>-4</sup>, multiplicar por 10; si las diluciones son 10<sup>-3</sup>, 10<sup>-4</sup>, 10<sup>-5</sup>, multiplicar por 100.

Fuente: ISO 4831, 2006.

## ANEXO N°4

### ÍNDICE NMP Y LÍMITES DE CONFIANZA DEL 95% PARA VARIOS COMBINACIONES DE RESULTADOS POSITIVOS CUANDO SON USADOS 5 TUBOS POR DILUCIÓN (10mL, 1mL, 0.1mL)

Combinación de tubos positivos	Índice NMP por 100 mL	Límite de confianza DEL 95%		Combinación de tubos positivos	Índice NMP por 100 mL	Límite de confianza DEL 95%	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
0-0-0	<2	-	-	4-2-0	22	9	56
0-0-1	2	1	10	4-2-1	26	12	65
0-1-0	2	1	10	4-3-0	27	12	67
0-2-0	4	1	13	4-3-1	33	15	77
1-0-0	2	1	11	4-4-0	34	16	80
1-0-1	4	1	15	5-0-0	23	9	36
1-1-0	4	1	15	5-0-1	30	10	110
1-1-1	6	2	18	5-0-2	40	20	140
1-2-0	6	2	18	5-1-0	30	10	120
2-0-0	4	1	17	5-1-1	50	20	150
2-0-1	7	2	20	5-1-2	60	30	180
2-1-0	7	2	21	5-2-0	50	20	170
2-1-1	9	3	24	5-2-1	70	30	210
2-2-0	9	3	25	5-2-2	94	40	250
2-3-0	12	5	29	5-3-0	79	30	250
3-0-0	8	3	24	5-3-1	110	40	300
3-0-1	11	4	29	5-3-2	140	60	360
3-1-0	11	4	29	5-3-3	180	80	410
3-1-1	14	6	35	5-4-0	130	50	390
3-2-0	14	6	35	5-4-1	170	70	480
3-2-1	17	7	40	5-4-2	220	100	580
4-0-0	13	5	30	5-4-3	280	120	690
4-0-1	17	7	45	5-4-4	350	160	820
4-1-0	17	7	46	5-5-0	240	100	940
4-1-1	21	9	55	5-5-1	350	100	1.300
4-1-2	26	12	63	5-5-2	540	200	2.000
				5-5-3	920	300	2.900
				5-5-4	1.600	600	5.300
				5-5-5	2.400	-	-

Fuente: ISO 4831, 2006.

**ANEXO N°5**  
Matriz de consistencia

**Título de Tesis : CALIDAD DEL AGUA PARA ELABORACIÓN DE FÁRMACOS**  
**Presentado por bachiller: GONZALES OSCCO, MIGUEL ANGEL**

PROBLEMA GENERAL	OBJETIVO GENERAL	HIPÓTESIS GENERAL	TIPO Y NIVEL DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	VARIABLES	POBLACIÓN Y MUESTRA
<p>¿El agua para la elaboración de fármacos, colutorio y cremas, en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen presentaría calidad microbiológica aceptable según la Farmacopea de Estados Unidos 39 de agosto-octubre 2016?</p>	<p>Determinar la calidad del agua para la elaboración de fármacos, colutorios y cremas, en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, según la farmacopea de Estados Unidos 39 de agosto- octubre 2016.</p> <p><b>Objetivos Específicos</b></p> <p><b>O.E.1:</b> Determinar el recuento de UFC /mL de Coliforme totales, <i>Escherichia Coli</i> y <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en el agua para la elaboración de fármacos.</p> <p><b>O.E.2:</b> Determinar pruebas fisicoquímicas del agua para la elaboración de fármacos.</p>	<p>La calidad del agua no cumpliría con la norma de la Farmacopea de Estados Unidos 39 para la elaboración de fármacos, colutorios y cremas, en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de agosto- octubre 2016.</p> <p><b>Hipótesis Específicas</b></p> <p><b>H.E.1:</b> Se determinará el recuento de UFC /mL de Coliforme totales, y la detección de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en el agua para la elaboración de fármacos.</p> <p><b>H.E.2:</b> Se determinaría las pruebas fisicoquímicas del agua: el potencial de hidrogeniones y cloro residual.</p>	<p><b>Tipo de Investigación:</b></p> <p>Aplicada</p> <p><b>Nivel de Investigación:</b></p> <p>Descriptivo</p> <p>Correlacional</p>	<p><b>Método de Investigación:</b></p> <p>Científico</p> <p>Inductivo</p> <p>Descriptivo</p> <p>Cuantitativo</p> <p><b>Diseño de Investigación:</b></p> <p>No experimental</p> <p>Trasversal</p>	<p><b>Variable Independiente (X)</b></p> <p><b>X:</b> Agua</p> <p><b>Indicadores:</b></p> <p><b>X1:</b> Cumple con la USP <b>X2:</b> No cumple con la USP</p> <p><b>Variable Dependiente (X)</b></p> <p><b>Y:</b> Microorganismos</p> <p><b>Indicadores:</b></p> <p><b>Y1:</b> Recuento de UCF/mL Coliforme totales <b>Y2:</b> Detección de UCF/mL <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p>	<p><b>Población:</b></p> <p>Agua del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.</p> <p><b>Muestra:</b></p> <p>El Agua de uso farmacéutico para la fabricación de fármacos del área de producción.</p>

