



**Validación del sistema de obtención de agua purificada para laboratorio de control
de calidad en la industria farmacéutica**

Carlos Arturo Fuentes Tibaduiza

Stefanny Nataly Chaparro León

Universidad Ean

Facultad de ingeniería

Ingeniería de producción

Ingeniería industrial

Bogotá, Colombia

20/03/2026

**Validación del sistema de obtención de agua purificada para laboratorio de control de
calidad en la industria farmacéutica**

Nombres y apellidos completos de los autores

Carlos Arturo Fuentes Tibaduiza

Stefanny Nataly Chaparro León

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de:

Ingeniero de Producción

Ingeniería Industrial

Director (a):

William Lopez Castrillon

Universidad Ean

Facultad de ingeniería

Ingeniería de producción

Ingeniería industrial

Bogotá, Colombia

20/03/2026

Dedicatoria

A nuestras familias, por su apoyo constante
durante el proceso de formación profesional y
por motivarnos a culminar cada meta con
disciplina y responsabilidad.

Agradecimientos

Agradecemos a la Universidad EAN por la formación académica brindada durante el desarrollo del programa de ingeniería. De igual manera, expresamos nuestra gratitud a los docentes y al director del trabajo de grado por su acompañamiento académico, orientación metodológica y valiosos aportes técnicos durante el desarrollo de esta investigación.

Asimismo, agradecemos a la empresa farmacéutica en la cual se desarrolló el proceso de validación del sistema de obtención de agua purificada, por permitir el acceso a la información técnica necesaria para la realización de este estudio y por facilitar el desarrollo de las actividades relacionadas con el proceso investigativo.

Finalmente, agradecemos a nuestras familias por su apoyo constante, motivación y confianza a lo largo de todo el proceso de formación profesional.

Contenido

Índice de tablas	9
Índice de ilustraciones	10
Resumen	12
Abstract	13
Introducción.....	14
Marco teórico	17
<i>Importancia del agua en la industria farmacéutica y su dinámica fisicoquímica y microbiológica</i>	<i>17</i>
<i>Principios de diseño sanitario y control en sistemas de purificación de agua de punto de uso.....</i>	<i>18</i>
<i>Tecnologías de purificación empleadas en los sistemas Aquapuri</i>	<i>19</i>
<i>Parámetros fisicoquímicos y microbiológicos para el control de calidad del agua purificada</i>	<i>21</i>
<i>Validación de sistema de agua purificada</i>	<i>23</i>
<i>Marco regulatorio aplicable a sistemas de agua para uso farmacéutico.....</i>	<i>25</i>
Estado del arte (Metodología PRISMA)	27
<i>Criterios de inclusión.....</i>	<i>27</i>
<i>Criterios de exclusión</i>	<i>27</i>
<i>Análisis de crítico del estado del arte</i>	<i>28</i>
<i>Síntesis del estado del arte</i>	<i>30</i>
Metodología	32
<i>Enfoque y alcance de la investigación</i>	<i>32</i>

<i>Verificación de prerrequisitos: revisión de DQ, IQ y OQ.....</i>	<i>32</i>
<i>Calificación de desempeño (PQ) del sistema</i>	<i>33</i>
<i>a. Fase I Monitoreo intensivo:.....</i>	<i>33</i>
<i>b. Fase II Monitoreo de confirmación:</i>	<i>33</i>
<i>Sistema de estudio y puntos de muestreo</i>	<i>34</i>
<i>Instrumentos, variables de medición y especificaciones técnicas.....</i>	<i>36</i>
<i>Análisis estadístico</i>	<i>37</i>
Resultados	39
<i>Revisión de prerrequisitos.....</i>	<i>39</i>
<i>Resultados de calificación de desempeño (PQ) – FASE I</i>	<i>40</i>
<i>Resultados de calificación de desempeño (PQ) – FASE II</i>	<i>55</i>
Análisis de resultados	69
<i>Análisis de prerrequisitos</i>	<i>69</i>
<i>Análisis de resultados PQ – FASE I y FASE II</i>	<i>70</i>
Propuesta de solución a la problemática.....	73
<i>Situación actual</i>	<i>73</i>
<i>Oportunidades</i>	<i>73</i>
<i>Propuesta de solución al problema planteado</i>	<i>74</i>
Discusión.....	76
Plan de divulgación	80

VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE OBTENCIÓN DE AGUA PURIFICADA PARA LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA	8
--	---

Conclusiones	83
--------------------	----

Referencias bibliográficas	86
----------------------------------	----

Índice de tablas

Tabla 1. Comparación de estudios seleccionados.....	31
Tabla 2. Verificación de prerequisites del sistema.....	33
Tabla 3. Enfoque metodológico de PQ por fases.....	34
Tabla 4. Punto de muestreo.....	34
Tabla 5. Especificaciones analíticas de agua purificada por punto de muestreo	37
Tabla 6. Análisis estadístico.	38
Tabla 7. Revisión de prerequisites.....	40
Tabla 8. Resultados analíticos PML-01 FASE 1	41
Tabla 9. Resumen estadístico de resultados analíticos – PML-01 Fase 1	41
Tabla 10. Resultados analíticos PML-02 FASE I.....	44
Tabla 11. Resumen estadístico de resultados analíticos – PML-02 Fase 1	44
Tabla 12. Resultados analíticos PML-03 FASE I.....	48
Tabla 13. Resumen estadístico de resultados analíticos – PML-03 Fase I	49
Tabla 14. Resultados analíticos PML-04FASE I.....	52
Tabla 15. Resultados analíticos PML-04 FASE I.....	52
Tabla 16. Resultados analíticos PML-01 FASE II.....	56
Tabla 17. Resumen estadístico de resultados analíticos – PML-01 Fase II	56
Tabla 18. Resultados analíticos PML-02 FASE II.....	58
Tabla 19. Resumen estadístico de resultados analíticos – PML-02 Fase II	59
Tabla 20. Resultados analíticos PML-03 FASE II.....	62
Tabla 21. Resumen estadístico de resultados analíticos – PML-03 Fase II	62
Tabla 22. Resultados analíticos PML-04 FASE II.....	66
Tabla 23. Resultados analíticos PML-04 FASE II.....	66
Tabla 24. Análisis de resultados PQ – FASE I y FASE II.....	71

Índice de ilustraciones

Ilustración 1. Elaboración Propia, filtros del Sistema de pretratamiento	35
Ilustración 2. Elaboración Propia, equipo de purificación de agua Aquapuri essence 38X y 39X	35
Ilustración 3. Grafica de control y Distribución normal - conductividad PML-01 FASE 1	42
Ilustración 4. Grafica de control y Distribución normal - Presión PML-01 FASE 1	42
Ilustración 5. Grafica de control y Distribución normal - Cloro Libre PML-01 FASE 1	43
Ilustración 6. Grafica de control y Distribución normal - pH PML-01 FASE 1	43
Ilustración 7. Grafica de control y Distribución normal - conductividad PML-01 FASE 1	45
Ilustración 8. Grafica de control y Distribución normal - Presión PML-01 FASE 1	45
Ilustración 9. Grafica de control y Distribución normal – Cloro Libre PML-01 FASE 1	46
Ilustración 10. Grafica de control y Distribución normal - pH PML-01 FASE 1	46
Ilustración 11. Grafica de control y Distribución normal - RTMA PML-01 FASE 1	47
Ilustración 12. Grafica de control y Distribución normal - RTCHL PML-01 FASE 1	47
Ilustración 13. Grafica de control y Distribución normal - Conductividad PML-03 FASE I	49
Ilustración 14. Grafica de control y Distribución normal - TOC PML-03 FASE I	50
Ilustración 15. Grafica de control y Distribución normal - pH PML-03 FASE I	50
Ilustración 16. Grafica de control y Distribución normal - RTMA PML-03 FASE I	51
Ilustración 17. Grafica de control y Distribución normal - RTCHL PML-03 FASE I	51
Ilustración 18. Grafica de control y Distribución normal – Conductividad PML-04 FASE I ...	53
Ilustración 19. Grafica de control y Distribución normal – TOC PML-04 FASE I	53
Ilustración 20. Grafica de control y Distribución normal – pH PML-04 FASE I	54
Ilustración 21. Grafica de control y Distribución normal – RTMA PML-04 FASE I	54
Ilustración 22. Grafica de control y Distribución normal – RTMA PML-04 FASE I	55

Ilustración 23. Grafica de control y Distribución normal – Conductividad PML-01 FASE II..	56
Ilustración 24. Grafica de control y Distribución normal – Presión PML-01 FASE II	57
Ilustración 25. Grafica de control y Distribución normal – Cloro Libre PML-01 FASE II.....	57
Ilustración 26. Grafica de control y Distribución normal – pH PML-01 FASE II.....	58
Ilustración 27. Grafica de control y Distribución normal – Conductividad PML-02 FASE II..	59
Ilustración 28. Grafica de control y Distribución normal – Presión PML-02 FASE II	59
Ilustración 29. Grafica de control y Distribución normal – Cloro Libre PML-02 FASE II.....	60
Ilustración 30. Grafica de control y Distribución normal – pH PML-02 FASE II.....	60
Ilustración 31. Grafica de control y Distribución normal – RTMA PML-02 FASE II.....	61
Ilustración 32. Grafica de control y Distribución normal – RTCHL PML-02 FASE II	61
Ilustración 33. Grafica de control y Distribución normal – Conductividad PML-03 FASE II...	63
Ilustración 34. Grafica de control y Distribución normal –TOC PML-03 FASE II	63
Ilustración 35. Grafica de control y Distribución normal –pH PML-03 FASE II	64
Ilustración 36. Grafica de control y Distribución normal –RTMA PML-03 FASE II.....	64
Ilustración 37. Grafica de control y Distribución normal –RTCHL PML-03 FASE II	65
Ilustración 38. Grafica de control y Distribución normal – Conductividad PML-04 FASE II..	66
Ilustración 39. Grafica de control y Distribución normal – TOC PML-04 FASE II	67
Ilustración 40. Grafica de control y Distribución normal – pH PML-04 FASE II.....	67
Ilustración 41. Grafica de control y Distribución normal – RTMA PML-04 FASE II.....	68
Ilustración 42. Grafica de control y Distribución normal – RTCHL PML-04 FASE II	68

Resumen

El agua purificada constituye un insumo crítico en los laboratorios de control de calidad farmacéuticos, debido a su uso en la preparación de reactivos, soluciones patrón, medios de cultivo y procesos de limpieza. Su calidad fisicoquímica y microbiológica impacta directamente la confiabilidad de los resultados analíticos. El objetivo de este estudio es evaluar el desempeño de un sistema independiente de obtención de agua purificada mediante la aplicación de las etapas de calificación de instalación (IQ), operación (OQ) y desempeño (PQ), conforme a lineamientos regulatorios internacionales. Se emplea un enfoque cuantitativo, con diseño no experimental y análisis estadístico descriptivo de parámetros críticos como conductividad, pH, carbono orgánico total y carga microbiológica. Los resultados demuestran que el sistema mantiene el cumplimiento de las especificaciones establecidas durante la fase de monitoreo intensivo, evidenciando estabilidad operativa y capacidad de control. Se concluye que el sistema es apto para su uso en análisis de laboratorio, contribuyendo al aseguramiento de la calidad y al cumplimiento normativo.

Palabras clave: agua purificada, validación, control de calidad, industria farmacéutica, PQ., contribuyendo al aseguramiento de la calidad y cumplimiento normativo.

Abstract

Purified water is a critical input in pharmaceutical quality control laboratories due to its use in the preparation of reagents, standard solutions, culture media, and cleaning processes. Its physicochemical and microbiological quality directly impacts the reliability of analytical results. The objective of this study is to **evaluate** the performance of an independent purified water generation system through the verification of installation qualification (IQ), operational qualification (OQ), and performance qualification (PQ), in accordance with international regulatory guidelines. A quantitative approach is employed using a non-experimental design and descriptive statistical analysis of critical parameters such as conductivity, pH, total organic carbon, and microbiological load. The results demonstrate that the system consistently meets the established specifications during the intensive monitoring phase, showing operational stability and control capability. It is concluded that the system is suitable for laboratory analytical use, contributing to quality assurance and regulatory compliance.

Keywords: purified water, validation, quality control, pharmaceutical industry, PQ.

Introducción

El agua es uno de los insumos más utilizados en la industria farmacéutica y en los laboratorios de control de calidad, debido a su aplicación en procesos analíticos, preparación de reactivos y limpieza de equipos. Su calidad influye directamente en la exactitud y confiabilidad de los resultados analíticos, por lo que los sistemas de generación de agua farmacéutica son considerados sistemas críticos dentro del aseguramiento de la calidad (Medina-Rodes, Pedro-Valdés, & Laurel-Gómez, 2010)

La calidad del agua purificada se define mediante parámetros fisicoquímicos y microbiológicos establecidos en farmacopeas y guías regulatorias internacionales. Entre los principales parámetros fisicoquímicos se encuentran la conductividad, el pH, el carbono orgánico total (TOC) y el cloro residual, los cuales permiten evaluar la presencia de contaminantes iónicos y orgánicos, así como la eficiencia de los procesos de purificación (Hernández Jiménez, Rodríguez Castillejos, Acosta González, & Garza Cano, 2018). Desde el punto de vista microbiológico, se consideran variables críticas el recuento total de microorganismos mesófilos aerobios, hongos y levaduras, además de la ausencia de microorganismos indicadores de contaminación sanitaria, tales como coliformes, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* (USP-NF, 2025). El monitoreo de estos parámetros permite verificar la estabilidad del sistema y garantizar la aptitud del agua para uso analítico en laboratorios farmacéuticos.

Diversas organizaciones internacionales han establecido lineamientos para el diseño, control y validación de los sistemas de agua utilizados en entornos farmacéuticos. La World Health Organization (WHO) establece que estos sistemas deben operar bajo condiciones controladas que garanticen el cumplimiento de las especificaciones definidas para su uso previsto. De manera complementaria, la ICH señala que los sistemas de apoyo que impactan la calidad del producto o

de los resultados analíticos deben someterse a procesos formales de calificación y validación dentro del sistema de calidad farmacéutico (WHO, 2021).

La validación de sistemas de agua farmacéutica se desarrolla bajo un enfoque de ciclo de vida que comprende las etapas de diseño (DQ), instalación (IQ), operación (OQ) y desempeño (PQ) (INVIMA, 2023). Estas etapas permiten verificar que el sistema opera dentro de los parámetros establecidos y produce agua conforme a las especificaciones definidas por farmacopeas vigentes, como la United States Pharmacopeia (USP-NF, 2025). Estudios previos han evidenciado que factores como biopelículas, deterioro de membranas y deficiencias de mantenimiento pueden afectar la estabilidad del sistema, resaltando la importancia del monitoreo y la validación continua (Hernández Jiménez, Rodríguez Castillejos, Acosta González, & Garza Cano, 2018)

En el contexto colombiano, el INVIMA establece que los sistemas críticos deben contar con evidencia documentada de validación que respalde su funcionamiento y control dentro del marco de las Buenas Prácticas de Manufactura y de Laboratorio. Sin embargo, en el laboratorio objeto de estudio, perteneciente a un establecimiento farmacéutico en proceso de fortalecimiento de su sistema de calidad, una modificación de infraestructura implicó la suspensión del sistema central de obtención de agua purificada. Como medida correctiva, se implementó un sistema independiente basado en equipos Aquapuri Essence 38X y Aquapuri Essence+ 39X para abastecer el laboratorio de control de calidad. Aunque el sistema ha operado durante aproximadamente un año y se realizan controles rutinarios de parámetros fisicoquímicos, no se ha ejecutado una validación estructurada conforme a los lineamientos regulatorios aplicables.

Esta situación genera una brecha entre la operación del sistema y los requisitos del sistema de calidad, lo que representa un riesgo potencial para la confiabilidad, trazabilidad e integridad de los resultados analíticos. En este contexto, la presente investigación tiene como objetivo evaluar el

desempeño del sistema de obtención de agua purificada durante las Fases I y II de la calificación de desempeño (PQ), con el fin de generar evidencia sobre su capacidad para cumplir consistentemente con las especificaciones fisicoquímicas y microbiológicas requeridas para uso en laboratorio farmacéutico. Para ello, se caracteriza el sistema, se analizan los parámetros fisicoquímicos y microbiológicos en diferentes puntos de muestreo y se aplican herramientas de análisis estadístico descriptivo para identificar tendencias y variabilidad del sistema.

A partir de lo anterior, surge la siguiente pregunta de investigación: ¿de qué manera el sistema de obtención de agua purificada implementado en el laboratorio mantiene el cumplimiento de las especificaciones fisicoquímicas y microbiológicas requeridas para uso analítico durante las Fases I y II de la calificación de desempeño?

En consecuencia, se plantea como hipótesis de investigación que el sistema de obtención de agua purificada mantiene, durante las Fases I y II de la calificación de desempeño, el cumplimiento consistente de los parámetros fisicoquímicos y microbiológicos establecidos para uso analítico, evidenciando estabilidad y control del proceso. Como hipótesis nula, se establece que el sistema no mantiene de forma consistente el cumplimiento de los parámetros fisicoquímicos y microbiológicos establecidos durante el periodo de evaluación.

Marco teórico

Importancia del agua en la industria farmacéutica y su dinámica fisicoquímica y microbiológica

El agua constituye uno de los insumos más críticos en la industria farmacéutica, especialmente en los laboratorios de control de calidad, debido a su amplia utilización en procesos analíticos, preparación de reactivos, limpieza de equipos y soporte a la producción. La calidad fisicoquímica y microbiológica del agua influye directamente en la exactitud, precisión y reproducibilidad de los resultados, por lo que su control representa un componente esencial dentro de los sistemas de aseguramiento de la calidad.

Los sistemas de agua purificada presentan una dinámica compleja en la que interactúan fenómenos fisicoquímicos y microbiológicos. En este sentido, el control del agua no debe limitarse únicamente al cumplimiento de especificaciones, sino que debe orientarse hacia la comprensión del comportamiento del sistema bajo condiciones reales de operación.

Uno de los principales desafíos en el control microbiológico es la formación de biopelículas (biofilms), estructuras complejas que se adhieren a las superficies internas del sistema y están compuestas por microorganismos protegidos por matrices extracelulares. Estas estructuras confieren resistencia a los procesos de sanitización y favorecen la persistencia microbiana. Como resultado, pueden generar liberaciones intermitentes de microorganismos al agua, afectando la estabilidad microbiológica del sistema (Erdei-Tombor, Kiskó, & Taczman-Brückner, 2024).

En paralelo, los sistemas de agua purificada están sujetos a variaciones fisicoquímicas relacionadas con la presencia de contaminantes disueltos, compuestos orgánicos y materiales lixiviables. Estas variaciones impactan parámetros críticos como la conductividad y el carbono orgánico total (TOC), los cuales son indicadores indirectos de la pureza del agua. Cambios en estos parámetros pueden reflejar alteraciones en la eficiencia de los procesos de purificación o en las

condiciones operativas del sistema (Hernández Jiménez, Rodríguez Castillejos, Acosta González, & Garza Cano, 2018).

Desde el punto de vista del diseño y control, la United States Pharmacopeia establece la necesidad de implementar un enfoque integral que contemple aspectos estructurales y operativos, tales como la selección de materiales adecuados, el diseño que minimice zonas de estancamiento, el mantenimiento de flujo continuo y la aplicación de estrategias de sanitización periódica (USP-NF, 2025).

En este contexto, el monitoreo continuo de parámetros fisicoquímicos y microbiológicos, junto con el análisis de tendencias, permite identificar desviaciones, evaluar la estabilidad del sistema y sustentar los procesos de validación. Según la World Health Organization, la interpretación de estos datos a lo largo del tiempo es fundamental para demostrar el estado de control del sistema (WHO, 2021).

Principios de diseño sanitario y control en sistemas de purificación de agua de punto de uso

En los laboratorios farmacéuticos, el agua purificada puede obtenerse mediante sistemas centralizados o sistemas de punto de uso. Estos últimos producen agua directamente en el sitio de consumo, lo que reduce la complejidad de la infraestructura, pero introduce retos adicionales en términos de control y estabilidad.

Los sistemas de punto de uso integran múltiples tecnologías de tratamiento, como filtración, ósmosis inversa, intercambio iónico y desinfección por radiación ultravioleta. Esta combinación permite remover contaminantes químicos y microbiológicos; sin embargo, su eficiencia depende tanto del desempeño individual de cada etapa como de la integridad del sistema en su conjunto (Villa fuerte-López, Proaño-Intriago, & Rodríguez-Navarrete, 2020).

Desde la perspectiva del diseño sanitario, es fundamental minimizar condiciones que favorezcan la proliferación microbiana, como zonas de estancamiento o acumulación de contaminantes. En sistemas compactos, donde no existe recirculación continua, el riesgo microbiológico es mayor, por lo que factores como la frecuencia de uso, el mantenimiento y el diseño interno del equipo adquieren gran relevancia (ALZATE-FERNANDEZ, 2017). El control del sistema se basa en el monitoreo de parámetros fisicoquímicos y microbiológicos. No obstante, en sistemas de punto de uso, estos parámetros pueden presentar variabilidad asociada a cambios en la demanda, periodos de inactividad o condiciones operativas no rutinarias.

Adicionalmente, los componentes internos del sistema pueden actuar como superficies de colonización microbiana cuando no se realizan adecuadamente las actividades de mantenimiento. La formación de biopelículas en filtros y membranas representa un riesgo crítico, ya que puede generar contaminación intermitente del agua producida (Hernández Jiménez, Rodríguez Castillejos, Acosta González, & Garza Cano, 2018)

Por tanto, el control efectivo de estos sistemas requiere un enfoque integrado que combine diseño sanitario, mantenimiento preventivo y monitoreo basado en tendencias.

Tecnologías de purificación empleadas en los sistemas Aquapuri

Los sistemas compactos de purificación de agua utilizados en laboratorios analíticos integran múltiples tecnologías de tratamiento orientadas a la remoción de contaminantes químicos, orgánicos y microbiológicos presentes en el agua de alimentación. Equipos como Aquapuri Essence 38X y Aquapuri Essence+ 39X operan mediante la combinación secuencial de diferentes etapas de purificación, cuya interacción determina la calidad final del agua producida.

Una de las etapas clave es la ósmosis inversa, un proceso de separación por membrana en el cual el agua es forzada a atravesar una membrana semipermeable bajo presión, permitiendo la retención de sales disueltas, compuestos orgánicos, partículas y microorganismos. Esta tecnología constituye una de las principales barreras para la remoción de contaminantes iónicos y

moleculares, contribuyendo de manera significativa a la reducción de la conductividad del agua tratada (Vanegas-Chavarría, 2023). No obstante, su desempeño puede verse afectado por fenómenos como el ensuciamiento de membranas, variaciones en la presión de operación o cambios en la calidad del agua de alimentación, lo que introduce variabilidad en la eficiencia del proceso.

Posteriormente, el agua es sometida a procesos de desionización mediante resinas de intercambio iónico, las cuales permiten eliminar los iones residuales que no son retenidos completamente en la etapa de ósmosis inversa. Las resinas catiónicas y aniónicas intercambian iones presentes en el agua por protones (H^+) y grupos hidroxilo (OH^-), que posteriormente se combinan para formar moléculas de agua, disminuyendo la concentración de especies iónicas disueltas (Lancheros-Benítez & Franco-Castro, 2023). Sin embargo, la eficiencia de esta etapa depende del estado de agotamiento de las resinas, lo que hace necesario un control riguroso de su vida útil para evitar incrementos progresivos en la conductividad.

En términos de control microbiológico, los sistemas incorporan radiación ultravioleta (UV), generalmente en longitudes de onda cercanas a 254 nm, la cual induce daño en el material genético de los microorganismos, inhibiendo su replicación. Adicionalmente, en ciertos diseños, la radiación UV contribuye a la oxidación de compuestos orgánicos disueltos, favoreciendo la reducción del carbono orgánico total (TOC) (Lema Carrera, 2015). No obstante, esta tecnología no elimina completamente los microorganismos presentes, sino que reduce su viabilidad, por lo que su efectividad debe evaluarse en conjunto con otras barreras del sistema.

Finalmente, los sistemas incluyen etapas de filtración final mediante membranas de tamaño micrométrico o submicrométrico, que actúan como barrera física para la retención de partículas y microorganismos remanentes antes de la dispensación del agua. Esta etapa representa el último punto de control antes del uso del agua y, por tanto, su integridad es crítica para garantizar la calidad microbiológica del producto.

En conjunto, la eficiencia de los sistemas Aquapuri no depende exclusivamente del desempeño individual de cada tecnología, sino de la interacción entre ellas y de las condiciones operativas del sistema. Factores como el mantenimiento de los componentes, la frecuencia de uso, la calidad del agua de alimentación y el estado de los elementos críticos pueden influir en el desempeño global del sistema. En este sentido, la evaluación de estas tecnologías debe abordarse desde una perspectiva integrada, en la que se considere su contribución al control de parámetros fisicoquímicos y microbiológicos, así como su impacto en la estabilidad del sistema bajo condiciones reales de operación, en concordancia con los lineamientos establecidos para sistemas de agua farmacéutica.

Parámetros fisicoquímicos y microbiológicos para el control de calidad del agua purificada

Los parámetros fisicoquímicos y microbiológicos constituyen herramientas fundamentales para la evaluación del desempeño de los sistemas de purificación de agua y para la verificación del grado de pureza alcanzado por el agua producida. Más allá de su uso como criterios de aceptación, estos parámetros permiten interpretar el comportamiento del sistema bajo condiciones reales de operación y detectar desviaciones en sus diferentes etapas. Los lineamientos para su control se encuentran establecidos en referencias como el capítulo <1231> de la United States Pharmacopeia y en las guías de la World Health Organization para agua de uso farmacéutico.

Dentro de los parámetros fisicoquímicos, la conductividad se emplea como un indicador indirecto de la concentración de especies iónicas disueltas. Su monitoreo permite evaluar la eficiencia de los procesos de separación por membrana y desionización, siendo particularmente sensible a alteraciones como el deterioro de membranas, el agotamiento de resinas de intercambio iónico o la entrada de contaminantes desde el agua de alimentación (Pérez-López, 2016). En este sentido, variaciones en la conductividad no solo reflejan incumplimientos puntuales, sino también cambios progresivos en el desempeño del sistema.

El pH constituye un parámetro complementario que permite evaluar el equilibrio ácido-base del agua tratada. Aunque el agua purificada presenta una baja capacidad tampón, debido a su reducido contenido iónico, desviaciones significativas en este parámetro pueden indicar procesos de contaminación química, interacción con materiales del sistema o fenómenos de degradación de compuestos orgánicos (Hernández Jiménez, Rodríguez Castillejos, Acosta González, & Garza Cano, 2018). Por lo tanto, su interpretación debe realizarse en conjunto con otros indicadores fisicoquímicos.

El carbono orgánico total (TOC) se utiliza como un parámetro global para la cuantificación de compuestos orgánicos disueltos. Su presencia puede estar asociada tanto a contaminantes del agua de alimentación como a la liberación de compuestos desde materiales del sistema o a la actividad metabólica microbiana. En consecuencia, el TOC no solo refleja la carga orgánica presente, sino también la efectividad de procesos como la oxidación, adsorción y separación por membranas (Chamorro-Bolaños, Rodríguez-Martínez, Lucy, & Rosero-Moreano, 2009).

En las etapas previas al tratamiento, el control de cloro libre adquiere relevancia debido a su carácter oxidante y a su capacidad para afectar la integridad de las membranas poliméricas utilizadas en la ósmosis inversa. La presencia residual de cloro puede inducir degradación estructural en estas membranas, reduciendo su eficiencia y generando incrementos en la conductividad del agua tratada (CHACÓN-MARÍN, 2009). Por tanto, su monitoreo constituye un elemento preventivo dentro del control del sistema.

Desde el punto de vista microbiológico, el recuento total de microorganismos mesófilos aerobios permite evaluar la carga microbiana del agua y detectar procesos de colonización dentro del sistema. Este parámetro es especialmente relevante en sistemas donde pueden generarse condiciones favorables para el crecimiento microbiano, como zonas de bajo flujo o periodos de inactividad.

De manera complementaria, el monitoreo de hongos y levaduras aporta información sobre la presencia de microorganismos ambientales capaces de desarrollarse en condiciones de baja disponibilidad de nutrientes, lo cual puede ocurrir en sistemas de agua purificada que operan a temperatura ambiente (Erdei-Tombor, Kiskó, & Taczman-Brückner, 2024).

Finalmente, la verificación de la ausencia de microorganismos indicadores de contaminación sanitaria, como bacterias coliformes, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*, constituye un criterio crítico en el control microbiológico. Su detección puede evidenciar fallas en el sistema de tratamiento, contaminación del agua de alimentación o deficiencias en las condiciones higiénicas de operación y mantenimiento (ROMERO-VARGAS & NIÑO-MARTINEZ, 2017).

En conjunto, la evaluación integrada de estos parámetros permite no solo verificar el cumplimiento de especificaciones, sino también analizar la estabilidad del sistema y su capacidad para mantenerse en estado de control. El análisis de tendencias y la correlación entre variables fisicoquímicas y microbiológicas resultan esenciales para identificar fuentes de variabilidad y sustentar los procesos de validación y calificación de desempeño en sistemas de agua purificada.

Validación de sistema de agua purificada

En la industria farmacéutica, los sistemas de producción de agua se clasifican como sistemas de apoyo crítico, debido a su impacto directo sobre la calidad del producto, la confiabilidad de los resultados analíticos y el cumplimiento de los requisitos regulatorios. En este contexto, la validación constituye un elemento fundamental para demostrar, mediante evidencia objetiva, que el sistema es capaz de operar de manera consistente dentro de límites predefinidos y bajo condiciones controladas (ICH-Q10, 2009).

Más allá de su definición formal como un conjunto de actividades documentadas, la validación de sistemas de agua purificada debe entenderse como un proceso orientado a la demostración del estado de control del sistema, en concordancia con los enfoques modernos de

validación basados en ciclo de vida (FDA, 2011). Esto implica no solo verificar el cumplimiento de especificaciones, sino también evaluar la capacidad del sistema para mantener su desempeño frente a fuentes de variabilidad inherentes.

En este sentido, los lineamientos técnicos establecidos por organismos internacionales promueven un enfoque basado en riesgo, en el cual la validación se orienta a identificar, evaluar y controlar aquellos factores que pueden impactar la calidad del agua producida (ICH-Q9, 2025) (WHO, 2021). Este enfoque resulta particularmente relevante en sistemas de punto de uso, donde la ausencia de recirculación continua incrementa la susceptibilidad a desviaciones operativas y contaminación microbiológica (USP-NF, 2025).

El proceso de validación se estructura en etapas de calificación que permiten evaluar de manera progresiva los distintos aspectos del sistema, incluyendo DQ, IQ, OQ y PQ, conforme a prácticas establecidas en la industria farmacéutica (Signore & Jacobs, 2005) (WHO, 2021)

Finalmente, la calificación de desempeño (PQ) constituye la etapa crítica del proceso de validación, ya que permite evaluar el comportamiento del sistema bajo condiciones reales de operación (USP-NF, 2025). A través del monitoreo sistemático de parámetros fisicoquímicos y microbiológicos, esta fase permite determinar si el sistema es capaz de producir agua que cumpla de manera consistente con las especificaciones establecidas.

La calificación de desempeño se desarrolla comúnmente en fases secuenciales (Fase 1, Fase 2 y Fase 3), que permiten evaluar progresivamente la estabilidad y control del sistema, desde un monitoreo intensivo inicial hasta la verificación del desempeño a largo plazo bajo condiciones rutinarias (USP-NF, 2025)

Sin embargo, la ausencia de una evaluación completa del desempeño limita la capacidad para demostrar el estado de control sostenido del sistema. En particular, la falta de datos a largo plazo impide confirmar la estabilidad frente a fenómenos como la formación de biopelículas,

ampliamente documentada como una de las principales fuentes de contaminación en sistemas de agua farmacéutica (USP-NF, 2025)

Marco regulatorio aplicable a sistemas de agua para uso farmacéutico

Los sistemas de producción, almacenamiento y distribución de agua en la industria farmacéutica se encuentran regulados por un conjunto de lineamientos técnicos y normativos que establecen los criterios necesarios para garantizar su calidad, seguridad y control a lo largo del ciclo de vida operativo. Estos sistemas son considerados servicios críticos, dado que la calidad del agua impacta de manera directa tanto los procesos productivos como la confiabilidad de los resultados analíticos (FDA, 2011) (ICH-Q10, 2009).

Más allá del cumplimiento de especificaciones puntuales, el marco regulatorio actual promueve un enfoque integral basado en el control del sistema, en el cual la calidad del agua es entendida como el resultado del diseño adecuado, la operación controlada y el monitoreo continuo del sistema de purificación. En este contexto, la validación y el mantenimiento del estado de control constituyen elementos centrales dentro de las estrategias de aseguramiento de calidad (FDA, 2011).

Uno de los principales referentes técnicos es el capítulo <1231> de la United States Pharmacopeia, el cual establece directrices sobre los tipos de agua farmacéutica, tecnologías de tratamiento, control microbiológico y estrategias de monitoreo. Este documento enfatiza la necesidad de implementar prácticas de diseño sanitario, programas de muestreo representativos y controles preventivos que permitan minimizar los riesgos de contaminación química y microbiológica (USP-NF, 2025).

De manera complementaria, las guías de buenas prácticas para agua de uso farmacéutico publicadas por la World Health Organization introducen un enfoque basado en riesgo para la gestión de estos sistemas. Estas directrices destacan la importancia de considerar variables críticas como la formación de biopelículas, la selección de materiales, la frecuencia de monitoreo y la

definición de estrategias de control que permitan mantener la calidad del agua en condiciones operativas reales (WHO, 2021).

En el ámbito europeo, los lineamientos asociados a la European Medicines Agency refuerzan la necesidad de implementar programas de validación robustos, así como esquemas de monitoreo continuo que permitan demostrar la consistencia del sistema a lo largo del tiempo. En este sentido, se promueve una visión de ciclo de vida en la cual el sistema no solo debe ser validado inicialmente, sino también mantenido en estado de control mediante actividades sistemáticas de verificación y seguimiento (European-Comission, 2011)

A nivel nacional, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) adopta estos principios regulatorios, estableciendo la validación de sistemas de apoyo crítico como un requisito fundamental dentro del cumplimiento de buenas prácticas de manufactura. En este marco, se exige la ejecución de actividades de calificación (DQ, IQ, OQ, PQ), así como la implementación de programas de monitoreo fisicoquímico y microbiológico que permitan evidenciar el desempeño del sistema (INVIMA, 2023).

En conjunto, este marco regulatorio converge en un principio fundamental: la calidad del agua no puede ser garantizada únicamente mediante ensayos finales, sino que debe ser asegurada a través del control integral del sistema. En este sentido, la generación de evidencia mediante actividades de validación y monitoreo constituye el mecanismo principal para demostrar el cumplimiento regulatorio y la idoneidad del sistema para su uso previsto (ICH-Q9, 2025) (FDA, 2011)

En el contexto del presente estudio, estos lineamientos sustentan la necesidad de evaluar el sistema de agua purificada mediante un enfoque estructurado de calificación, reconociendo que la ausencia de una evaluación completa del desempeño limita la demostración del estado de control sostenido exigido por la normativa vigente.

Estado del arte (Metodología PRISMA)

El estado del arte se desarrolló mediante una revisión sistemática de la literatura siguiendo los lineamientos de la metodología PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), con el objetivo de identificar, seleccionar y analizar estudios relacionados con la validación de sistemas de agua purificada en la industria farmacéutica y su aplicación en laboratorios de control de calidad.

La búsqueda se realizó en bases de datos científicas y repositorios académicos, incluyendo Google Académico, SciELO, Redalyc y literatura indexada disponible en plataformas como PubMed y ScienceDirect. Se emplearon palabras clave en español e inglés, tales como: *purified water, pharmaceutical water systems, validation, performance qualification, TOC, conductivity, microbiological control*.

Como resultado del proceso de identificación se obtuvieron 42 documentos, de los cuales, tras la eliminación de duplicados y la aplicación de criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 10 estudios para análisis cualitativo.

Criterios de inclusión

Se incluyeron estudios publicados entre 2020 y 2025, disponibles en texto completo, que abordaran la validación de sistemas de agua purificada, el control fisicoquímico y microbiológico del agua en entornos farmacéuticos o el desempeño de tecnologías de purificación. Se consideraron artículos científicos, estudios experimentales, revisiones sistemáticas y trabajos aplicados en entornos industriales o de laboratorio, con metodologías claramente definidas y resultados verificables.

Criterios de exclusión

Se excluyeron documentos duplicados, publicaciones sin acceso a texto completo y estudios que no estuvieran directamente relacionados con el contexto farmacéutico. Asimismo, se

descartaron investigaciones enfocadas exclusivamente en agua para consumo humano o aplicaciones industriales no comparables, así como aquellas que carecían de rigor metodológico o no aportaban información relevante para el objetivo del estudio.

Análisis de crítico del estado del arte

Los estudios analizados coinciden en reconocer que los sistemas de agua purificada constituyen un componente crítico dentro del aseguramiento de la calidad en la industria farmacéutica, particularmente por su impacto directo sobre la confiabilidad de los resultados analíticos y el cumplimiento regulatorio. En este contexto, la validación de estos sistemas, mediante la aplicación de etapas estructuradas como DQ, IQ, OQ y PQ, se consolida como un requisito fundamental para demostrar su estado de control (Navarro Pérez, 2024)

Sin embargo, se evidencian diferencias en el enfoque de los estudios. Mientras investigaciones como la de Benítez-Montalvo et al. (2023) se centran en la optimización del diseño de componentes específicos del sistema (como los filtros) para mejorar la eficiencia operativa, otros trabajos abordan el problema desde la perspectiva del control de calidad del producto final. En este sentido, Sánchez Peralta y Meza Romero (2024) demostraron que la ausencia de un control microbiológico adecuado puede derivar en niveles críticos de contaminación, incluso en agua destinada al consumo, lo que resalta la necesidad de un enfoque preventivo más que correctivo.

Desde el punto de vista tecnológico, los estudios revisados evidencian que la combinación de procesos como filtración, adsorción mediante carbón activado y tratamientos avanzados permite la remoción efectiva de contaminantes; no obstante, su desempeño depende significativamente de variables operativas como el mantenimiento, la calidad del agua de alimentación y las condiciones de uso (Bravo Lifonzo & Rivas., 2021). Esta dependencia introduce un componente de variabilidad que debe ser controlado mediante estrategias de monitoreo continuo.

En relación con el control microbiológico, se identifica una tendencia hacia la incorporación de tecnologías avanzadas para la detección temprana de biopelículas y contaminación microbiana.

Estudios recientes han demostrado que el monitoreo en tiempo real mediante sensores permite identificar dinámicas de crecimiento microbiano que no son detectables mediante controles puntuales, evidenciando la limitación de los enfoques tradicionales de muestreo (Erdei-Tombor, Kiskó, & Taczman-Brückner, 2024). Este hallazgo resulta particularmente relevante en sistemas de punto de uso, donde la ausencia de recirculación favorece la formación de nichos microbiológicos.

Por otra parte, investigaciones enfocadas en el análisis fisicoquímico del agua en entornos farmacéuticos resaltan la importancia de parámetros como la conductividad y el carbono orgánico total (TOC) como indicadores sensibles del desempeño del sistema. Estos parámetros permiten no solo verificar el cumplimiento de especificaciones, sino también identificar tendencias y desviaciones asociadas al deterioro de membranas, agotamiento de resinas o contaminación del sistema (Chamorro-Bolaños, Rodríguez-Martínez, Lucy, & Rosero-Moreano, 2009).

A pesar de estos avances, el análisis comparativo de la literatura evidencia una limitación significativa: la mayoría de los estudios se enfocan en sistemas centralizados de gran escala o en etapas individuales del proceso de purificación, existiendo una escasa evidencia sobre la validación integral de sistemas de punto de uso en laboratorios de control de calidad. Asimismo, se observa una limitada documentación de la ejecución de las fases iniciales de la calificación de desempeño (PQ Fase I y II), especialmente en contextos latinoamericanos.

En este sentido, se identifica una brecha relevante en la literatura relacionada con la evaluación del comportamiento de sistemas independientes de obtención de agua purificada bajo condiciones reales de operación, considerando tanto variables fisicoquímicas como microbiológicas y su evolución temporal. Esta ausencia de evidencia limita la comprensión del estado de control de estos sistemas y justifica la necesidad de estudios aplicados que permitan validar su desempeño en entornos específicos.

Síntesis del estado del arte

En conjunto, la literatura revisada permite establecer que la validación de sistemas de agua purificada ha evolucionado hacia un enfoque integral basado en el control del sistema, el monitoreo continuo y la gestión del riesgo. No obstante, persisten vacíos en la aplicación de estos principios en sistemas de menor escala y en laboratorios de control de calidad, particularmente en lo relacionado con la calificación de desempeño.

En consecuencia, el presente estudio se posiciona como un aporte relevante al abordar la validación de un sistema independiente de obtención de agua purificada mediante la ejecución de las fases I y II de la PQ, contribuyendo a la generación de evidencia en un área con limitada documentación científica.

Tabla 1
Comparación de estudios seleccionados

Autor(es) / Año	Título del estudio	Objetivo principal	Metodología empleada	Variables analizadas	Principales hallazgos	Limitaciones reportadas	Relación con el proyecto actual
(Navarro Pérez, 2024)	Conocimiento del proceso involucrado en la calificación de sistemas críticos en la industria farmacéutica	Analizar el proceso de calificación de sistemas críticos	Estudio descriptivo aplicado	Parámetros operativos, cumplimiento o normativo	La validación (IQ, OQ, PQ) garantiza calidad y cumplimiento	Enfoque en una sola organización	Sustenta la validación como requisito crítico
(Benítez-Montalvo, Díaz-Concepción, Villar-Ledo, Rodríguez-PiñeroII, & Guillen-GarcíaI, 2023)	Rediseño del filtro de 5 µm en planta de agua purificada	Evaluar rediseño para optimizar producción	Estudio aplicado con análisis comparativo	Presión, flujo, capacidad de filtración	Mejora eficiencia sin afectar calidad	Sin evaluación microbiológica profunda	Relaciona diseño del sistema con desempeño
(Valladares Silva, Sánchez Peralta, & Meza Romero, 2024)	Calidad microbiológica de agua purificada envasada	Evaluar calidad microbiológica	Estudio experimental (NMP, cultivo en placa)	Coliformes, BAM, Pseudomonas	Alta contaminación microbiológica detectada	Muestra limitada	Evidencia importancia del control microbiológico
(Bravo Lifonzo &	Carbón activado en tratamiento de agua	Analizar eficiencia	Revisión sistemática	DQO, parámetros	Alta eficiencia depende del material	Variabilidad de condiciones	Base para tecnologías de purificación

VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE OBTENCIÓN DE AGUA
PURIFICADA PARA LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD
EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

31

Rivas., 2021)		del carbón activado		fisicoquímicos			
(WHO, 2021)	Guidelines on Water for Pharmaceutical Use	Establecer lineamientos para sistemas de agua	Guía técnica internacional	Calidad microbiológica y fisicoquímica	Enfoque basado en riesgo y control del sistema	No experimental	Base regulatoria del estudio
(USP-NF, 2025)	USP <1231> Water for Pharmaceutical Purposes	Definir estándares de agua farmacéutica	Documento normativo	Conductividad, TOC, microbiología	Establece límites y estrategias de control	No experimental	Referencia para criterios de aceptación
(Mato, Carvalho, & Santos, 2023)	Electrical conductivity and total organic carbon analysis of water in Brazilian industrial pharmaceutical formulations	Evaluar parámetros fisicoquímicos en agua	Estudio experimental	TOC, conductividad	Indicadores clave de desempeño del sistema	Enfoque limitado a análisis químico	Relacionado con monitoreo fisicoquímico
(Li, Yanping, Fang, & Hou, 2021)	Design and maintenance of purified water systems	Evaluar diseño y mantenimiento	Estudio técnico	Flujo, materiales, sanitización	Diseño sanitario reduce contaminación	No experimental	Apoya control del sistema y operación
(Erdei-Tombor, Kiskó, & Taczman-Brückner, 2024)	Biofilm Formation in Water Distribution Systems	Analizar los mecanismos de formación de biofilm, su composición microbiana, resistencia al cloro y relación con materiales en sistemas de distribución de agua.	Revisión científica con análisis de estudios experimentales y modelos de sistemas de distribución de agua.	Biofilm, EPS, bacterias resistentes al cloro, materiales de tuberías (PVC, HDPE, acero inoxidable), desinfección, condiciones hidráulicas.	Más del 95 % de la biomasa microbiana está en biofilm. El biofilm protege a los microorganismos contra desinfectante. Existen bacterias resistentes al cloro. El material de tubería influye, pero el desinfectante puede ser más determinante.	Enfoque en sistemas de agua potable. Variabilidad en condiciones experimentales entre estudios.	Aporta base microbiológica crítica para comprender la contaminación en sistemas de agua purificada y sustenta la necesidad de monitoreo y control del biofilm en validación.

Tabla 1. Comparación de estudios seleccionados.

Nota. Elaboración propia

Metodología

Enfoque y alcance de la investigación

La metodología se desarrolla bajo un enfoque cuantitativo y no experimental. Se verifican los prerequisites mediante la revisión de DQ, IQ y OQ. Posteriormente, se ejecuta la calificación de desempeño (PQ) en dos fases:

Fase I: Se realiza un monitoreo intensivo de parámetros fisicoquímicos y microbiológicos.

Fase II: Se lleva a cabo un monitoreo de confirmación para validar la estabilidad del sistema. El sistema se caracteriza mediante puntos de muestreo definidos y se emplean instrumentos calibrados para la medición de conductividad, pH, TOC y carga microbiológica. El análisis estadístico se aplica en tiempo presente, utilizando estadísticos descriptivos (media, desviación estándar, rango) para identificar tendencias y variabilidad del sistema.

Verificación de prerequisites: revisión de DQ, IQ y OQ

Previo a la ejecución de la calificación de desempeño (PQ), se realiza una revisión documental y técnica del cumplimiento de las etapas de calificación de diseño (DQ), instalación (IQ) y operación (OQ), en concordancia con los lineamientos de validación de sistemas críticos.

Esta fase tiene como objetivo garantizar que el sistema:

- Es diseñado conforme a su uso previsto
- Se encuentra correctamente instalado
- Opera dentro de los parámetros definidos

Tabla 3

Verificación de prerequisites del sistema

Etapa	Criterio evaluado	Evidencia verificada
DQ	Diseño del sistema acorde al uso farmacéutico	Especificaciones técnicas, planos

IQ	Instalación conforme a diseño	Protocolos IQ aprobados
OQ	Operación dentro de parámetros	Registros operacionales y pruebas
General	Procedimientos vigentes	PO de operación, mantenimiento y sanitización
	Estado de instrumentos	Certificados de calibración

Tabla 2. Verificación de prerequisites del sistema

Nota. Elaboración propia

El cumplimiento de estos prerequisites se establece como condición obligatoria para la ejecución de la PQ, en concordancia con enfoques de validación basados en ciclo de vida.

Calificación de desempeño (PQ) del sistema

La calificación de desempeño se estructura en dos fases, de acuerdo con prácticas regulatorias para la validación de sistemas de agua.

- a. Fase I Monitoreo intensivo:** La Fase I tienen como objetivo evaluar el comportamiento inicial del sistema bajo condiciones normales de operación mediante un monitoreo intensivo.

- Duración: 15 días consecutivos
- Frecuencia: muestreo diario
- Cobertura: todos los puntos del sistema

El objetivo de esta fase es identificar variabilidad inicial, tendencias y posibles desviaciones del sistema.

- b. Fase II Monitoreo de confirmación:** La Fase II corresponde a la evaluación del sistema bajo condiciones operativas normales con una menor intensidad de muestreo, con el fin de confirmar la estabilidad del sistema.

Aunque esta fase forma parte del diseño metodológico, su ejecución se plantea como etapa posterior a la aprobación de la Fase I.

- Duración: 15 días consecutivos
- Frecuencia: muestreo diario
- Cobertura: todos los puntos del sistema

Tabla 5

Enfoque metodológico de PQ por fases

Fase	Objetivo	Intensidad	Estado
Fase I	Evaluación inicial del sistema	Alta (Diaria)	Proyectada intensiva
Fase II	Confirmación del desempeño	Alta (Diaria)	Proyectada confirmatoria

Tabla 3. Enfoque metodológico de PQ por fases.

Nota: Elaboración Propia

Sistema de estudio y puntos de muestreo

El sistema evaluado comprende etapas de:

- Pretratamiento (filtración y carbón activado)
- Purificación (ósmosis inversa y desionización)
- Almacenamiento
- Filtración final

Tabla 7

Puntos de muestreo

PUNTOS DE MUESTREO	UBICACIÓN	TIPO DE AGUA
PML-01	Entrada cartucho de filtración 10 µm	Agua potable
PML-02	Salida cartucho de filtración 1 µm	Agua pretratada
PML-03	Salida equipo Aquapuri Essence 383	Agua purificada tipo 2 y 3
PML-04	Salida equipo Aquapuri Essence+ 390	Agua purificada tipo 1

Tabla 4. Punto de muestreo.

Nota: Elaboración Propia

Figura 1

Descripción de puntos de muestreo PML-01 y PML-02

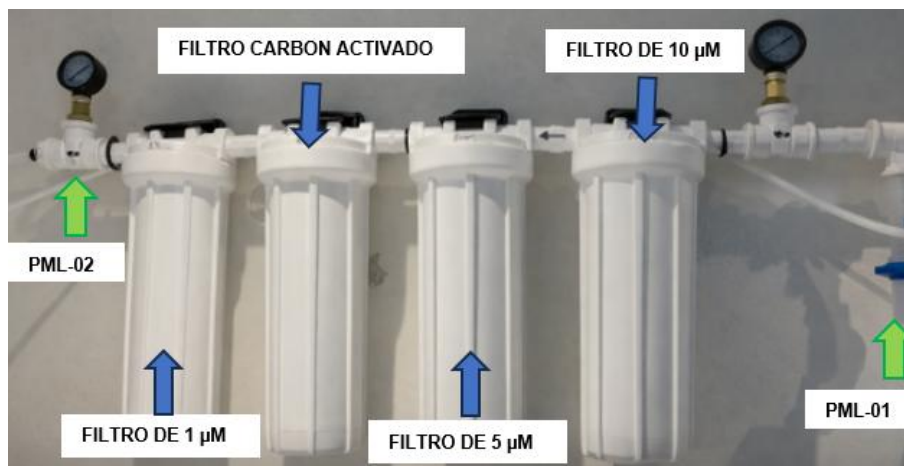


Ilustración 1. Elaboración Propia, filtros del Sistema de pretratamiento

Figura 2

Descripción de puntos de muestreo PML-03 y PML-04

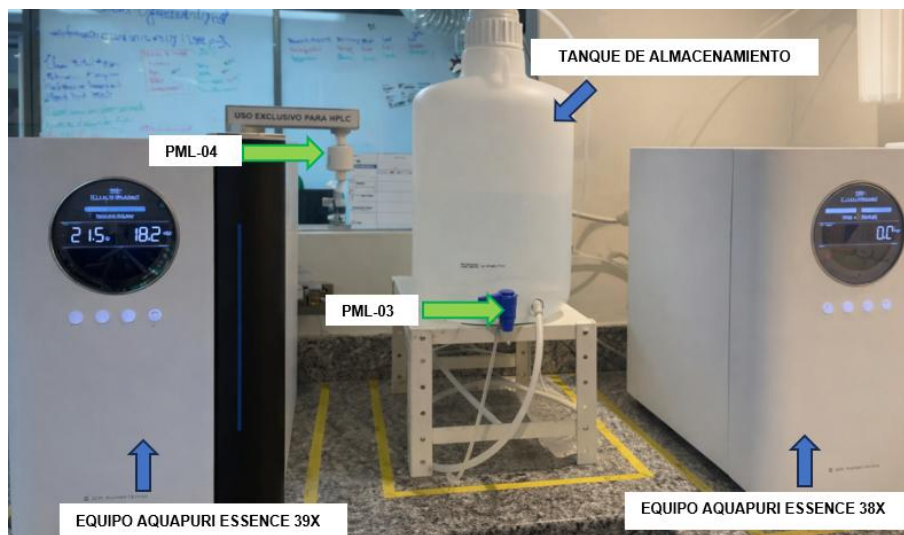


Ilustración 2. Elaboración Propia, equipo de purificación de agua Aquapuri essence 38X y 39X

Instrumentos, variables de medición y especificaciones técnicas

La evaluación del sistema se realiza mediante el análisis de variables fisicoquímicas y microbiológicas consideradas críticas para la calidad del agua purificada utilizada en laboratorio farmacéutico. Los análisis se efectúan utilizando equipos calibrados y métodos analíticos validados, con el fin de garantizar la confiabilidad, trazabilidad y reproducibilidad de los resultados obtenidos.

Las variables fisicoquímicas permiten evaluar características relacionadas con la presencia de contaminantes iónicos y orgánicos, así como las condiciones generales del proceso de purificación. Por su parte, las variables microbiológicas permiten determinar la carga microbiana del sistema y verificar la ausencia de microorganismos indicadores de contaminación sanitaria.

Tabla 9

Especificaciones analíticas de agua purificada por punto de muestreo

Especificación / variables	Agua potable (pml-01)	Agua pretratada (pml-02)	Agua purificada (pml-03 y pml-04)	Instrumentos de medición
Aspecto	Líquido incoloro, inodoro y libre de partículas extrañas			Organolepticos
pH	6.5 – 9.0	4.0 – 10.0	4.0 – 10.0	Multiparametros Hanna EQ0175
Conductividad	< 1000 μ S/cm	< 500 μ S/cm	< 1.3 μ S/cm	Multiparametros Hanna EQ0177
Presión	1 – 6 bar recomendada > 2 bar	1 – 6 bar recomendada > 2 bar	No aplica	Manometro EQ0344 / EQ0425
TOC	No aplica	No aplica	< 500 ppb	TOC Sievers EQ0166
Cloro libre	< 2.0 mg/L	< 0.1 ppm	No aplica	Kit de cloro libre CL45
Recuento total de mesófilos aerobios	N.A	< 100 UFC/mL	< 100 UFC/mL	Analisis Tercero (micropharma)
Recuento total de hongos y levaduras	N.A	< 10 UFC/mL	< 10 UFC/mL	Analisis Tercero (micropharma)

Determinación de Enterobacterias Gram negativas, resistentes a la bilis (Coliformes)	N.A	Ausente/100 mL	Ausente/100mL	Análisis Tercero (micropharma)
Determinación de <i>E. Coli</i>	N.A	Ausente/100 mL	Ausente/100mL	Análisis Tercero (micropharma)
Determinación de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	N.A	Ausente/100mL	Ausente/100mL	Análisis Tercero (micropharma)

Tabla 5. Especificaciones analíticas de agua purificada por punto de muestreo

Análisis estadístico

Los datos obtenidos durante el monitoreo del sistema de obtención de agua purificada se analizan mediante herramientas de estadística descriptiva, con el fin de evaluar el comportamiento, estabilidad y variabilidad de los parámetros físicoquímicos y microbiológicos frente a las especificaciones establecidas para cada punto de muestreo.

El análisis estadístico permite identificar tendencias, dispersiones y posibles desviaciones del sistema durante las Fases I y II de la calificación de desempeño (PQ), así como verificar la consistencia operativa del proceso de purificación bajo condiciones normales de funcionamiento.

Para cada variable evaluada se calculan parámetros estadísticos de tendencia central, dispersión y capacidad del proceso, los cuales permiten interpretar el desempeño del sistema y determinar el grado de cumplimiento de las especificaciones analíticas definidas para uso farmacéutico.

Parámetro estadístico	Fórmula	Descripción	Aplicación en el estudio
Número de datos (n)	n	Cantidad total de mediciones realizadas	Determinar el tamaño de muestra evaluado
Valor mínimo	X_{min}	Menor valor registrado	Identificar disminuciones o desviaciones críticas

Valor máximo	X_{max}	Mayor valor registrado	Identificar incrementos respecto a especificaciones
Rango	$R = X_{max} - X_{min}$	Diferencia entre valor máximo y mínimo	Evaluar amplitud de variación
Media aritmética	$\bar{x} = \frac{\sum x_i}{n}$	Promedio de los datos obtenidos	Determinar tendencia central
Varianza	$s^2 = \frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}$	Medida de dispersión respecto a la media	Evaluar variabilidad del sistema
Desviación estándar	$s = \sqrt{s^2}$	Grado de dispersión de los datos	Evaluar estabilidad del sistema
Coficiente de variación (CV) %	$CV\% = \frac{s}{\bar{x}} * 100$	Relación porcentual entre desviación estándar y media	Evaluar repetibilidad y consistencia
Error estándar de la media	$EEM = \frac{s}{\sqrt{n}}$	Precisión de la media calculada	Evaluar confiabilidad estadística
Capacidad del proceso	$Cp = \frac{LSE - LIE}{6s}$	Relación entre variabilidad y límites de especificación	Verificar capacidad del sistema para cumplir especificaciones
Límite superior de control (LSC)	$Cp = \bar{x} + 3s$	Valor máximo esperado bajo control estadístico	Identificar resultados fuera de control
Límite inferior de control (LIC)	$Cp = \bar{x} - 3s$	Valor mínimo esperado bajo control estadístico	Detectar disminuciones anormales del proceso

Tabla 6. Análisis estadístico.

Resultados

Revisión de prerrequisitos

Previo a la ejecución de la calificación de desempeño (PQ), se realizó la verificación documental y técnica de los prerrequisitos asociados a las etapas de calificación de diseño (DQ), instalación (IQ) y operación (OQ), con el fin de asegurar que el sistema crítico cumpliera las condiciones requeridas para su evaluación bajo condiciones rutinarias de operación.

La verificación se ejecutó mediante una lista de chequeo técnica estructurada, orientada a confirmar la conformidad documental, operacional y metrológica del sistema, garantizando el cumplimiento de los requerimientos regulatorios y de validación basados en ciclo de vida.

Ítem	Etap	Requisito por verificar	Criterio de aceptación	Evidencia objetiva	Estado
1	DQ	El diseño del sistema corresponde al uso previsto farmacéutico	Diseño aprobado y trazable a URS	URS, especificaciones funcionales y planos aprobados	Conforme
2	DQ	Materiales de construcción compatibles con el proceso	Materiales certificados y aprobados	Certificados de materiales y P&ID	Conforme
3	IQ	Instalación ejecutada conforme a planos aprobados	Coincidencia física vs documentación	Protocolos IQ ejecutados y aprobados	Conforme
4	IQ	Identificación de componentes y líneas	Etiquetado completo y legible	Inspección visual y registros IQ	Conforme
5	IQ	Instrumentos críticos instalados correctamente	Instrumentación operativa y calibrada	Lista maestra de instrumentos	Conforme
6	OQ	Alarmas y controles operativos funcionales	Respuesta conforme a especificación	Registros de pruebas OQ	Conforme

7	OQ	Parámetros operacionales dentro de rangos establecidos	Cumplimiento de límites definidos	Reportes de pruebas operacionales	Conforme
8	General	Procedimientos operativos vigentes	PO aprobados y controlados	SOP de operación y mantenimiento	Conforme
9	General	Programa de sanitización vigente	Procedimiento aprobado e implementado	Registros de limpieza y sanitización	Conforme
10	General	Instrumentos críticos calibrados	Certificados vigentes	Certificados de calibración trazables	Conforme
11	General	Personal entrenado en operación del sistema	Capacitación vigente	Registros de entrenamiento	Conforme
12	General	Gestión de desviaciones cerrada	Sin desviaciones críticas abiertas	Sistema de calidad / CAPA	Conforme

Tabla 7. Revisión de prerequisites.

Resultados de calificación de desempeño (PQ) – FASE I

A. Punto de muestreo PML-01

Durante la Fase 1 de la calificación de desempeño del sistema de obtención de agua purificada, se realizó el monitoreo analítico del punto de muestreo PML-01 durante 15 días consecutivos de operación. Se evaluaron parámetros fisicoquímicos críticos asociados a la calidad del agua de alimentación, incluyendo conductividad, presión, cloro libre y pH.

- Resultados analíticos PML-01 FASE 1**

Dia	Lote	Resultados analíticos control fisicoquímico PML-01 FASE I				
		Aspecto	Conductividad (μ S/cm)	Presión (bar)	Cloro libre (mg/L)	pH
1	AB060426,15	CUMPLE	301,20	3,74	0,34	7,67
2	AB070426,15	CUMPLE	265,80	3,67	0,47	7,63
3	AB080426,15	CUMPLE	309,70	3,63	0,39	7,74
4	AB090426,15	CUMPLE	278,50	3,72	0,50	7,31

5	AB100426,15	CUMPLE	254,30	3,76	0,31	7,66
6	AB110426,15	CUMPLE	296,10	3,85	0,45	7,79
7	AB120426,15	CUMPLE	273,90	3,73	0,42	7,34
8	AB130426,16	CUMPLE	310,10	3,90	0,36	7,32
9	AB140426,16	CUMPLE	261,70	3,64	0,48	7,52
10	AB150426,16	CUMPLE	289,60	3,48	0,33	7,72
11	AB160426,16	CUMPLE	250,80	3,87	0,41	7,65
12	AB170426,16	CUMPLE	304,50	3,41	0,37	7,31
13	AB180426,16	CUMPLE	276,20	3,56	0,49	7,68
14	AB190426,16	CUMPLE	293,40	3,89	0,35	7,31
15	AB200426,17	CUMPLE	258,90	3,91	0,44	7,52

Tabla 8. Resultados analíticos PML-01 FASE 1

• Resumen estadístico de resultados analíticos – PML-01 Fase 1

Parámetro	Promedio	Mínimo	Máximo	DE	CV (%)	Cp	Cpk	Cpu
Conductividad (μS/cm)	281,65	250,80	310,10	20,49	7,27	8,13	-4,58	11,69
Presión (bar)	3,72	3,41	3,91	0,15	4,16	4,31	-3,70	4,92
Cloro libre (mg/L)	0,41	0,31	0,50	0,06	15,37	5,32	-2,17	8,48
pH	7,54	7,31	7,79	0,18	2,39	2,31	2,00	2,70

Tabla 9. Resumen estadístico de resultados analíticos – PML-01 Fase 1

- Grafica de control y Distribución normal - conductividad PML-01 FASE 1**

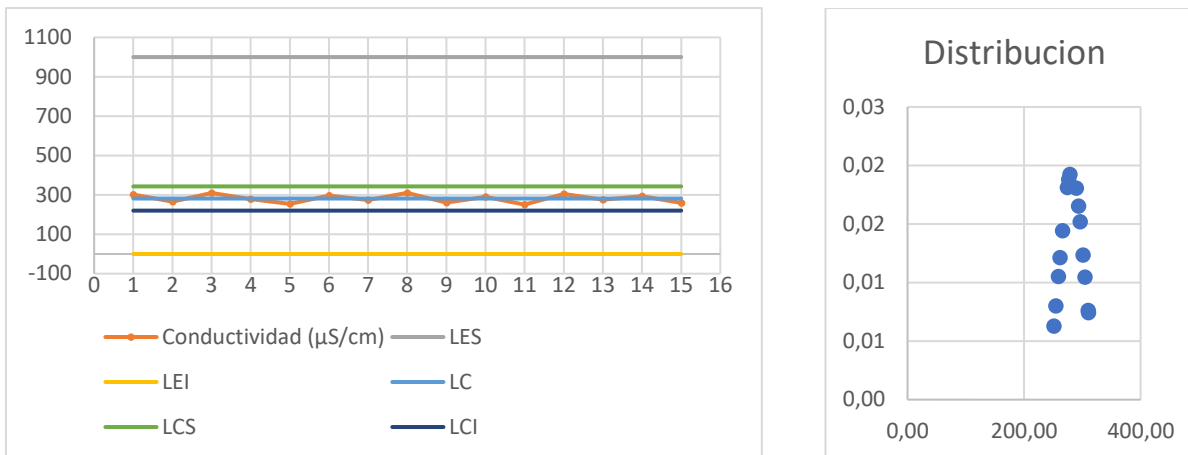


Ilustración 3. Grafica de control y Distribución normal - conductividad PML-01 FASE 1

- Grafica de control y Distribución normal - Presión PML-01 FASE 1**

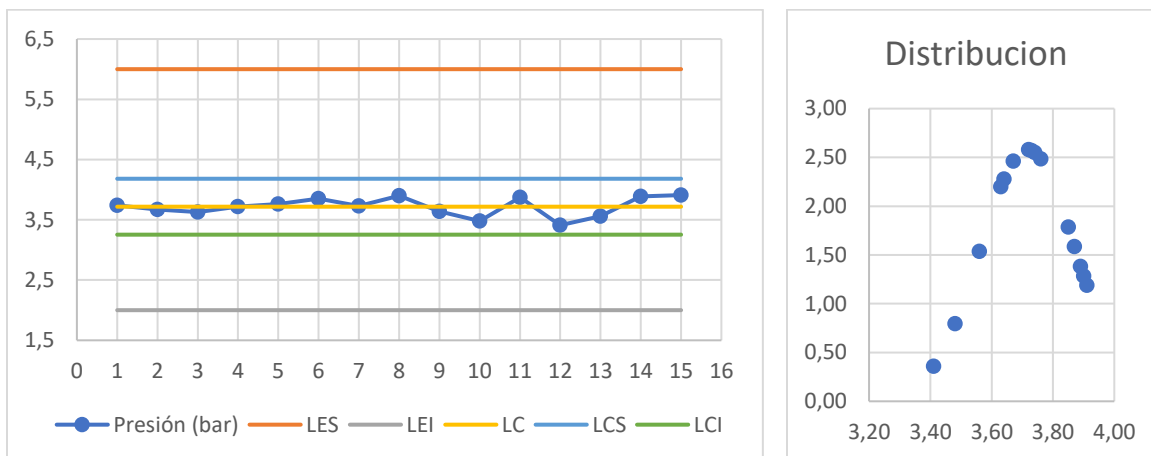


Ilustración 4. Grafica de control y Distribución normal - Presión PML-01 FASE 1

- Grafica de control y Distribución normal - Cloro Libre PML-01 FASE 1**

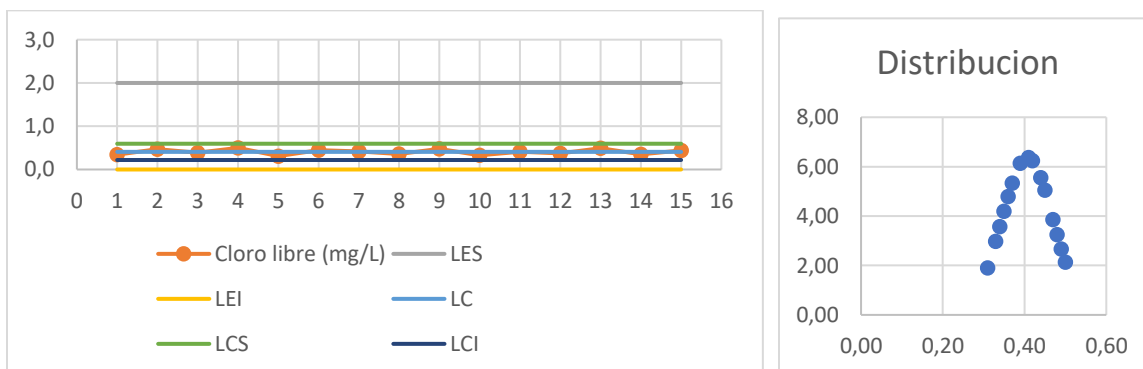


Ilustración 5. Grafica de control y Distribución normal - Cloro Libre PML-01 FASE 1

• **Grafica de control y Distribución normal - pH PML-01 FASE 1**

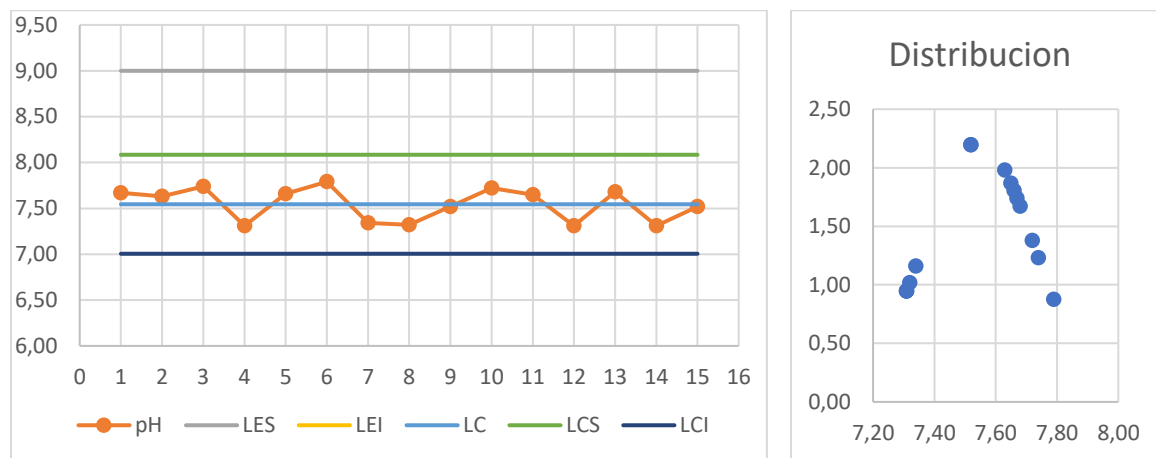


Ilustración 6. Grafica de control y Distribución normal - pH PML-01 FASE 1

B. Punto de muestreo PML-02

En el punto de muestreo PML-02 se realizó el seguimiento analítico fisicoquímico y microbiológico durante 15 días consecutivos correspondientes a la Fase 1 de la calificación de desempeño del sistema de obtención de agua purificada. Los parámetros evaluados incluyeron conductividad, presión, cloro libre, pH y recuentos microbiológicos indicadores de calidad sanitaria.

• **Resultados analíticos PML-02 FASE I**

Dia	Lote	Aspecto	Conductividad (μS/cm)	Presión (bar)	Cloro libre (mg/L)	pH	RTMA (UFC/mL)	RTCHL (UFC/mL)	Coliformes (100 mL)	E. coli (100 mL)	P. aeruginosa (100 mL)
1	AB060426,15	CUMPLE	194,70	3,58	0,01	7,67	0	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
2	AB070426,15	CUMPLE	201,30	3,82	0,02	7,63	0	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
3	AB080426,15	CUMPLE	198,50	3,78	0,00	7,74	5	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
4	AB090426,15	CUMPLE	192,10	3,65	0,01	7,31	1	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
5	AB100426,15	CUMPLE	203,00	3,93	0,02	7,66	1	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
6	AB110426,15	CUMPLE	196,80	3,61	0,01	7,79	1	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
7	AB120426,15	CUMPLE	190,40	3,66	0,00	7,34	3	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
8	AB130426,16	CUMPLE	199,60	3,59	0,02	7,32	1	1	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA

9	AB140426,16	CUMPLE	202,70	3,55	0,01	7,52	2	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
10	AB150426,16	CUMPLE	193,90	3,92	0,00	7,72	1	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
11	AB160426,16	CUMPLE	197,20	3,53	0,02	7,65	2	1	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
12	AB170426,16	CUMPLE	191,50	3,79	0,01	7,31	5	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
13	AB180426,16	CUMPLE	200,80	3,84	0,00	7,68	1	1	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
14	AB190426,16	CUMPLE	195,40	3,58	0,00	7,31	6	1	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
15	AB200426,17	CUMPLE	198,90	3,65	0,01	7,52	1	1	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA

Tabla 10. Resultados analíticos PML-02 FASE I

• **Resumen estadístico de resultados analíticos – PML-02 Fase 1**

Parámetro	Promedio	Mínimo	Máximo	DE	CV (%)	Cp	Cpk	Cpu
Conductividad (µS/cm)	197,12	190,40	203,00	4,05	2,05	20,60	-16,24	24,95
Presión (bar)	3,70	3,53	3,93	0,14	3,66	4,92	-4,18	5,66
Cloro libre (mg/L)	0,01	0,00	0,02	0,01	85,59	2,09	-0,39	3,78
pH	7,54	7,31	7,79	0,18	2,39	5,56	2,00	4,55
RTMA (UFC/mL)	2,0	0	6	1,9	94,5	8,82	-0,35	17,29
RTCHL (UFC/mL)	0,3	0	1	0,5	146,4	3,42	-0,23	6,60

Tabla 11. Resumen estadístico de resultados analíticos – PML-02 Fase 1

- **Grafica de control y Distribución normal - conductividad PML-01 FASE 1**

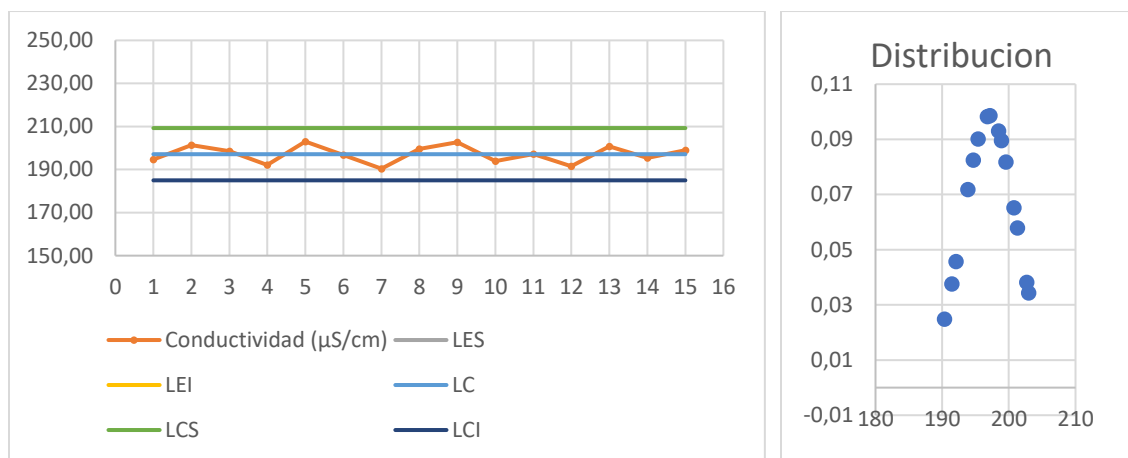


Ilustración 7. Grafica de control y Distribución normal - conductividad PML-01 FASE 1

- **Grafica de control y Distribución normal - Presión PML-01 FASE 1**

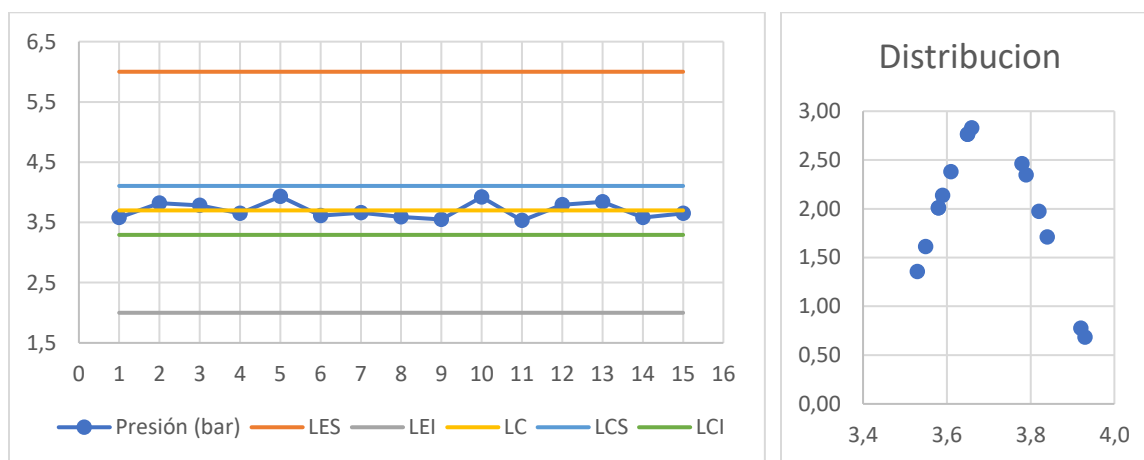


Ilustración 8. Grafica de control y Distribución normal - Presión PML-01 FASE 1

- Grafica de control y Distribución normal – Cloro Libre PML-01 FASE 1**

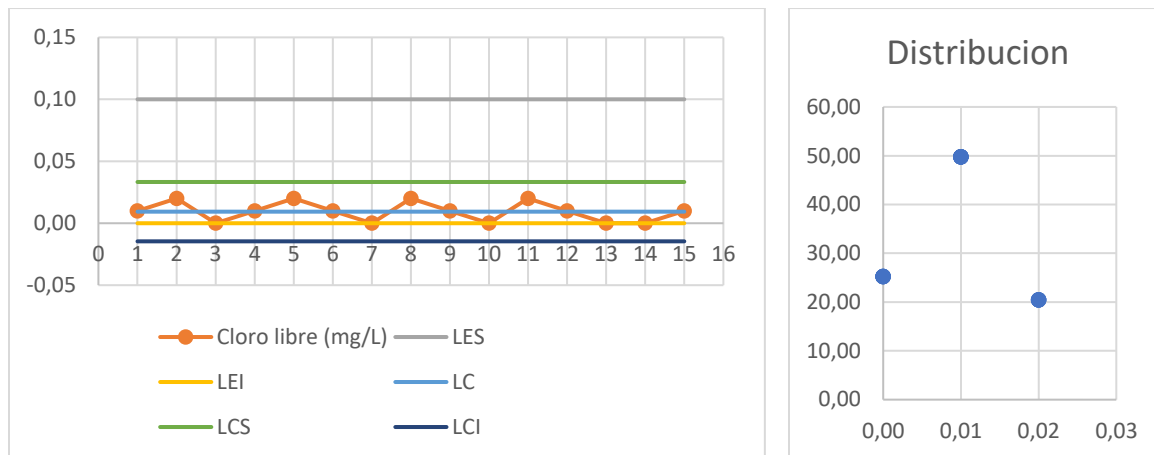


Ilustración 9. Grafica de control y Distribución normal – Cloro Libre PML-01 FASE 1

- Grafica de control y Distribución normal - pH PML-01 FASE 1**

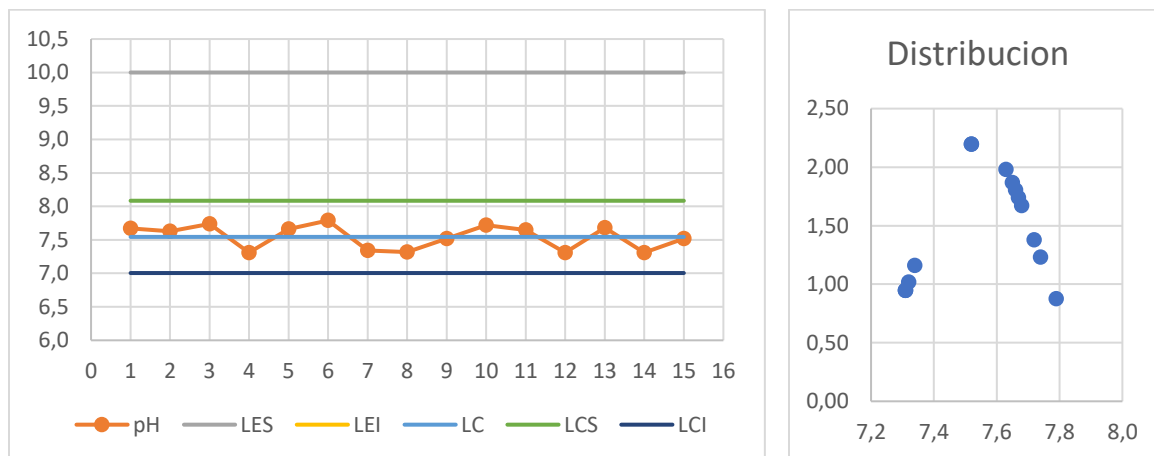


Ilustración 10. Grafica de control y Distribución normal - pH PML-01 FASE 1

- Grafica de control y Distribución normal - RTMA PML-01 FASE 1**

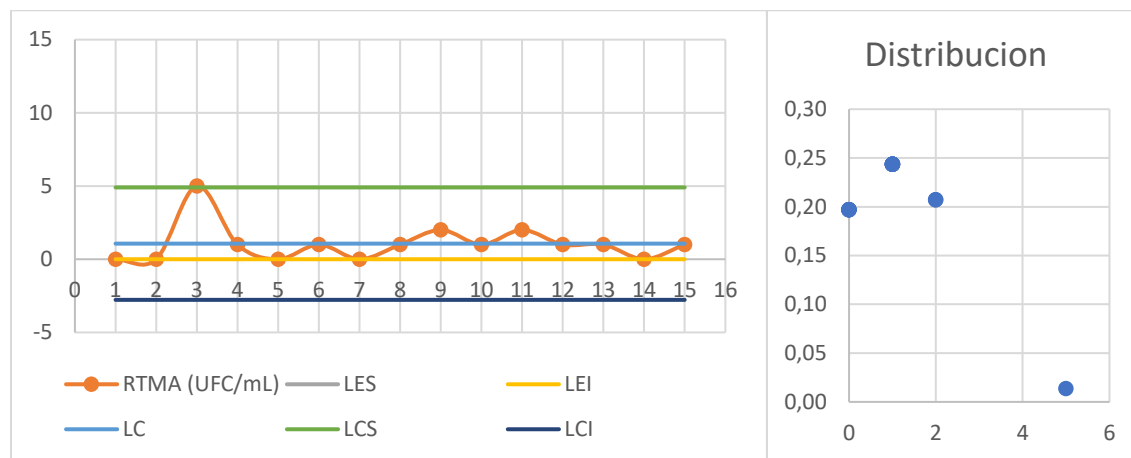


Ilustración 11. Grafica de control y Distribución normal - RTMA PML-01 FASE 1

- Grafica de control y Distribución normal - RTCHL PML-01 FASE 1**

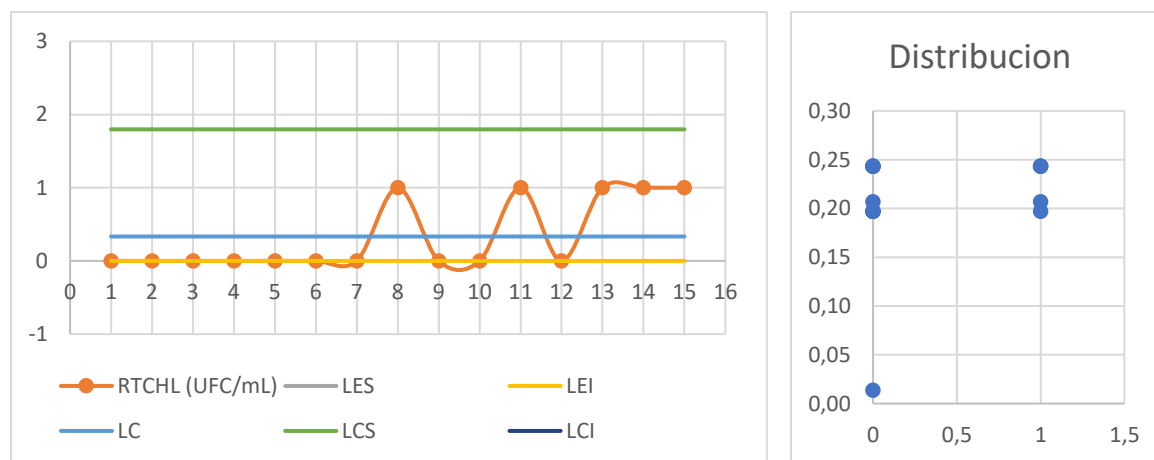


Ilustración 12. Grafica de control y Distribución normal - RTCHL PML-01 FASE 1

C. Punto de muestreo PML-03

En el punto de muestreo PML-03 se evaluó el comportamiento fisicoquímico y microbiológico del agua purificada obtenida durante la Fase 1 de la calificación de desempeño. Se realizó seguimiento continuo durante 15 días consecutivos mediante análisis de conductividad, carbono orgánico total (TOC), pH y controles microbiológicos indicadores de calidad sanitaria del sistema.

• Resultados analíticos PML-03 FASE I

Di a	Lote	Aspecto	Conductivida d (μS/cm)	TOC (ppb)	pH	RTMA (UFC/mL)	RTCHL (UFC/mL)	Coliformes (100 mL)	E. coli (100 mL)	P. aeruginosa (100 mL)
1	AB060426,1 5	CUMPL E	0,56	104,7	6,5 5	0	0	AUSENCI A	AUSENCI A	AUSENCI A
2	AB070426,1 5	CUMPL E	0,60	118,2	6,7 2	0	0	AUSENCI A	AUSENCI A	AUSENCI A
3	AB080426,1 5	CUMPL E	0,58	111,5	6,3 0	0	0	AUSENCI A	AUSENCI A	AUSENCI A
4	AB090426,1 5	CUMPL E	0,61	100,9	6,7 3	1	0	AUSENCI A	AUSENCI A	AUSENCI A
5	AB100426,1 5	CUMPL E	0,55	116,8	6,3 4	0	0	AUSENCI A	AUSENCI A	AUSENCI A
6	AB110426,1 5	CUMPL E	0,59	109,4	6,4 6	0	0	AUSENCI A	AUSENCI A	AUSENCI A
7	AB120426,1 5	CUMPL E	0,57	120,1	6,4 8	0	1	AUSENCI A	AUSENCI A	AUSENCI A
8	AB130426,1 6	CUMPL E	0,60	103,6	6,7 5	1	0	AUSENCI A	AUSENCI A	AUSENCI A
9	AB140426,1 6	CUMPL E	0,56	114,2	6,5 1	0	0	AUSENCI A	AUSENCI A	AUSENCI A
10	AB150426,1 6	CUMPL E	0,61	107,8	6,4 8	0	0	AUSENCI A	AUSENCI A	AUSENCI A
11	AB160426,1 6	CUMPL E	0,58	119,5	6,7 0	0	0	AUSENCI A	AUSENCI A	AUSENCI A
12	AB170426,1 6	CUMPL E	0,55	101,3	6,4 9	0	0	AUSENCI A	AUSENCI A	AUSENCI A
13	AB180426,1 6	CUMPL E	0,59	112,7	6,3 5	0	0	AUSENCI A	AUSENCI A	AUSENCI A
14	AB190426,1 6	CUMPL E	0,57	105,9	6,4 4	0	0	AUSENCI A	AUSENCI A	AUSENCI A
15	AB200426,1 7	CUMPL E	0,60	117,4	6,6 2	0	0	AUSENCI A	AUSENCI A	AUSENCI A

Tabla 12. Resultados analíticos PML-03 FASE I

• **Resumen estadístico de resultados analíticos – PML-03 Fase I**

Parámetro	Promedio	Mínimo	Máximo	DE	CV (%)	Cp	Cpk	Cpu
Conductividad ($\mu\text{S}/\text{cm}$)	0,58	0,55	0,61	0,02	3,55	10,49	-9,38	11,60
TOC (ppb)	110,93	100,90	120,10	6,68	6,02	12,48	-5,54	19,42
pH	6,53	6,30	6,75	0,15	2,25	6,79	-5,73	7,86
RTMA (UFC/mL)	0,1	0	1	0,4	263,9	47,37	-0,13	94,61
RTCHL (UFC/mL)	0,1	0	1	0,3	387,3	6,45	-0,09	12,82

Tabla 13. Resumen estadístico de resultados analíticos – PML-03 Fase I

• **Grafica de control y Distribución normal - Conductividad PML-03 FASE I**

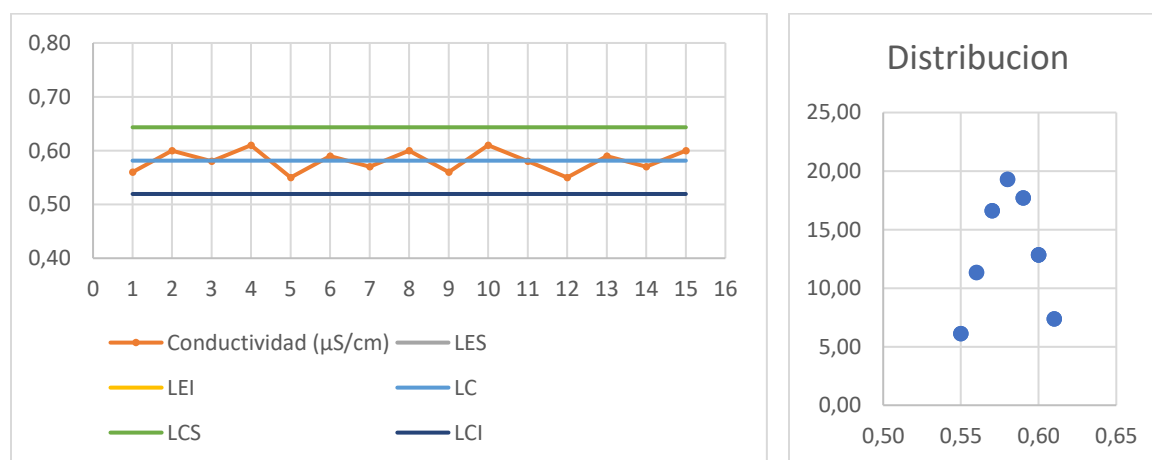


Ilustración 13. Grafica de control y Distribución normal - Conductividad PML-03 FASE I

- **Grafica de control y Distribución normal - TOC PML-03 FASE I**

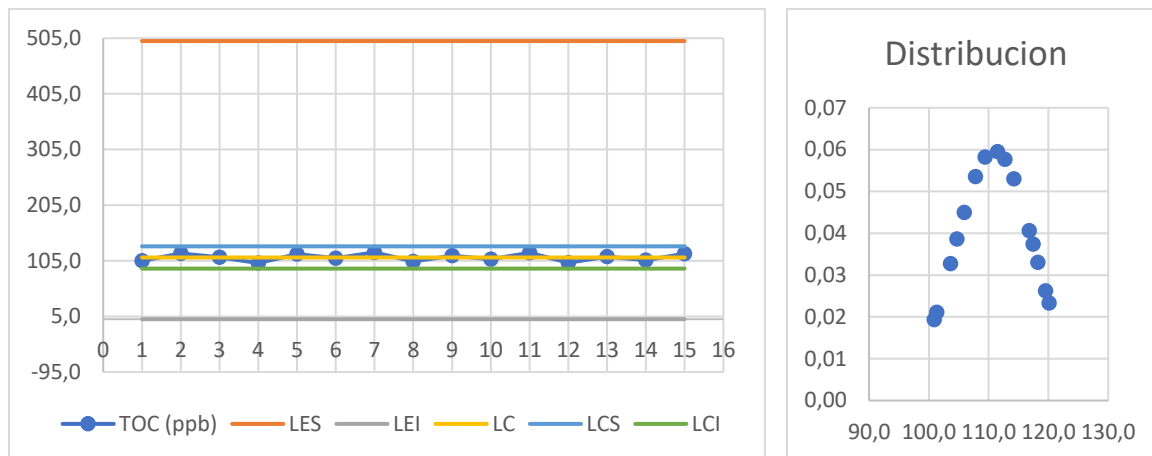


Ilustración 14. Grafica de control y Distribución normal - TOC PML-03 FASE I

- **Grafica de control y Distribución normal - pH PML-03 FASE I**

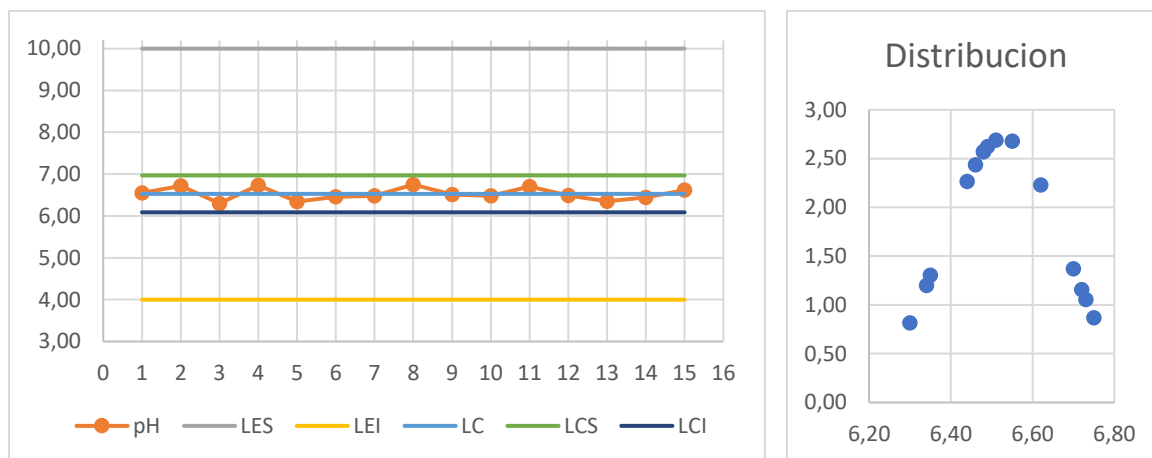


Ilustración 15. Grafica de control y Distribución normal - pH PML-03 FASE I

- **Grafica de control y Distribución normal - RTMA PML-03 FASE I**

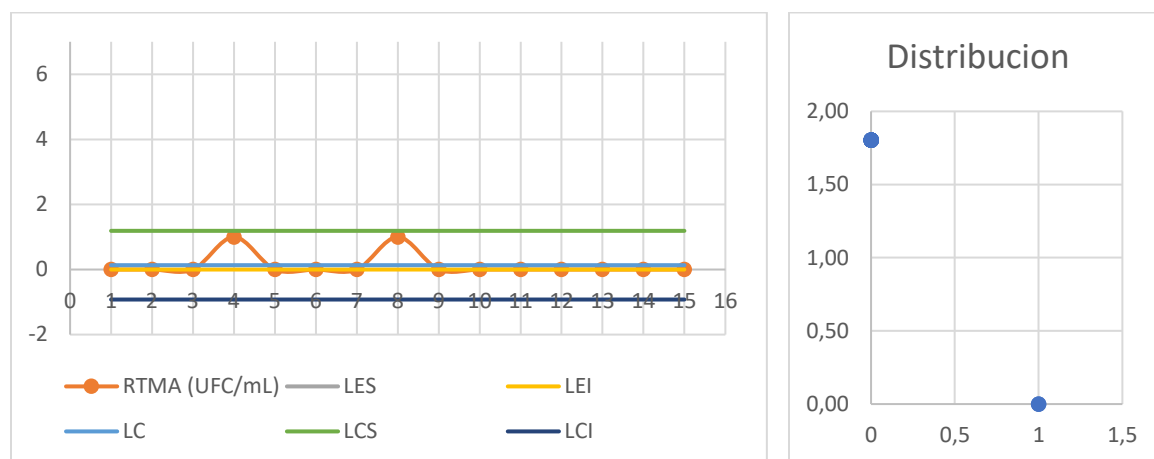


Ilustración 16. Grafica de control y Distribución normal - RTMA PML-03 FASE I

- **Grafica de control y Distribución normal - RTCHL PML-03 FASE I**

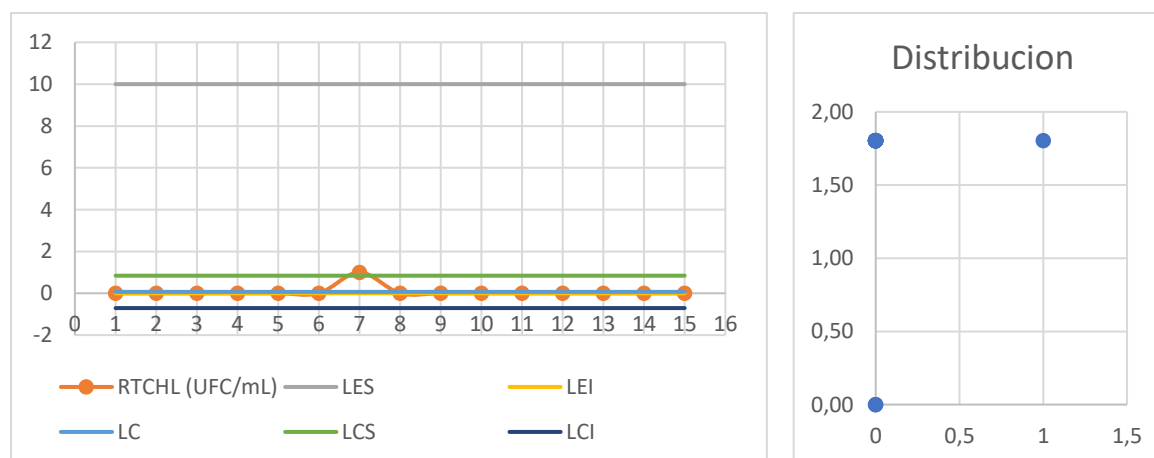


Ilustración 17. Grafica de control y Distribución normal - RTCHL PML-03 FASE I

D. Punto de muestreo PML-04

En el punto de muestreo PML-04 se evaluó el comportamiento fisicoquímico y microbiológico del agua purificada obtenida durante la Fase 1 de la calificación de desempeño. Se realizó seguimiento continuo durante 15 días consecutivos mediante análisis de conductividad, carbono orgánico total (TOC), pH y controles microbiológicos indicadores de calidad sanitaria del sistema.

• **Resultados analíticos PML-04 FASE I**

Día	Lote	Aspecto	Conductividad (μS/cm)	TOC (ppb)	pH	RTMA (UFC/mL)	RTCHL (UFC/mL)	Coliformes (100 mL)	E. coli (100 mL)	P. aeruginosa (100 mL)
1	AB060426,15	CUMPLE	0,11	51,2	6,84	0	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
2	AB070426,15	CUMPLE	0,28	44,3	6,97	0	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
3	AB080426,15	CUMPLE	0,31	50,9	6,89	0	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
4	AB090426,15	CUMPLE	0,28	45,8	7,00	0	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
5	AB100426,15	CUMPLE	0,36	59,3	6,81	1	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
6	AB110426,15	CUMPLE	0,25	49,5	6,95	0	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
7	AB120426,15	CUMPLE	0,24	41,6	6,87	0	1	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
8	AB130426,16	CUMPLE	0,27	52,3	6,99	2	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
9	AB140426,16	CUMPLE	0,35	41,5	6,83	0	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
10	AB150426,16	CUMPLE	0,39	39,9	6,96	0	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
11	AB160426,16	CUMPLE	0,32	50,5	6,88	0	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
12	AB170426,16	CUMPLE	0,26	45,6	6,80	0	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
13	AB180426,16	CUMPLE	0,21	45,8	6,94	1	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
14	AB190426,16	CUMPLE	0,24	44,8	6,86	0	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
15	AB200426,17	CUMPLE	0,22	38,6	6,98	0	1	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA

Tabla 14. Resultados analíticos PML-04FASE I

• **Resultados analíticos PML-04 FASE I**

Parámetro	Promedio	Mínimo	Máximo	DE	CV (%)	Cp	Cpk	Cpu
Conductividad (μS/cm)	0,27	0,11	0,39	0,07	25,39	3,13	-1,31	4,95
TOC (ppb)	46,77	38,60	59,30	5,52	11,81	15,08	-2,82	27,35
pH	6,90	6,80	7,00	0,07	1,00	14,52	-14,06	14,98
RTMA (UFC/mL)	0,2	0	1	0,4	207,0	40,25	-0,16	80,35
RTCHL (UFC/mL)	0,1	0	1	0,4	263,9	4,74	-0,13	9,35

Tabla 15. Resultados analíticos PML-04 FASE I

- **Grafica de control y Distribución normal – Conductividad PML-04 FASE I**

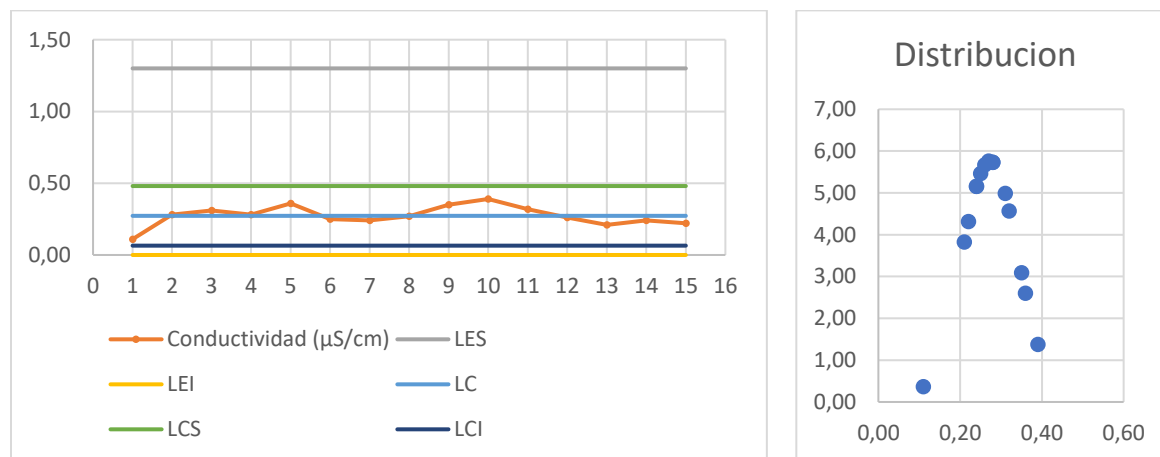


Ilustración 18. Grafica de control y Distribución normal – Conductividad PML-04 FASE I

- **Grafica de control y Distribución normal – TOC PML-04 FASE I**

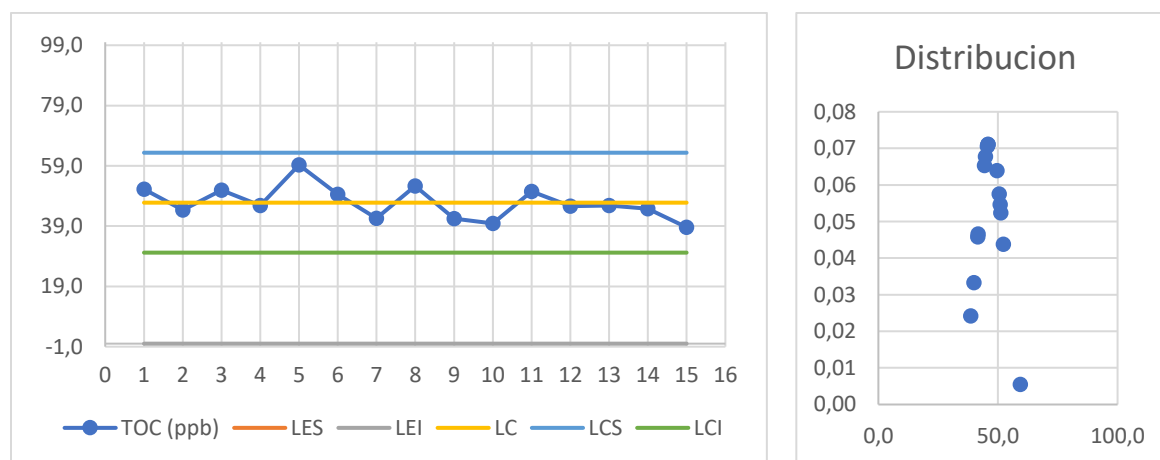


Ilustración 19. Grafica de control y Distribución normal – TOC PML-04 FASE I

- **Grafica de control y Distribución normal – pH PML-04 FASE I**

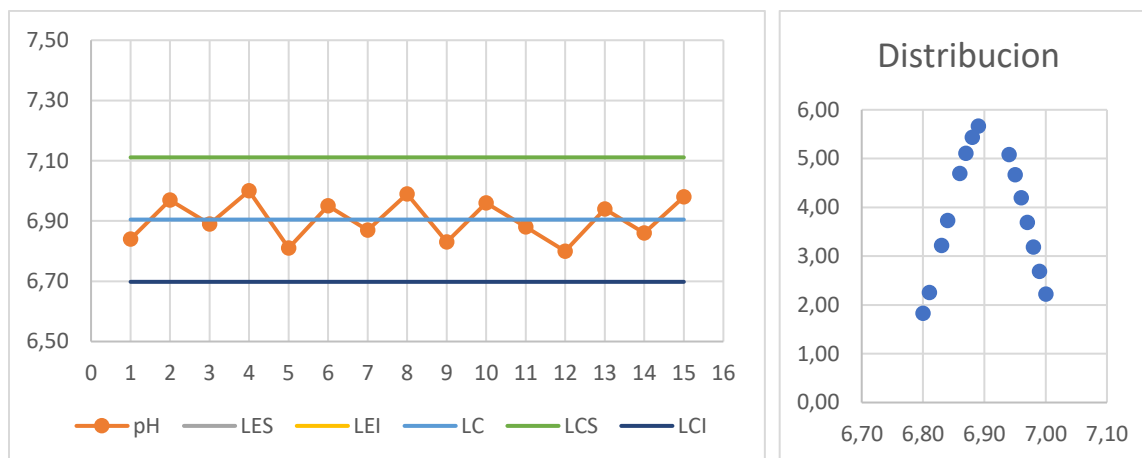


Ilustración 20. Grafica de control y Distribución normal – pH PML-04 FASE I

- **Grafica de control y Distribución normal – RTMA PML-04 FASE I**

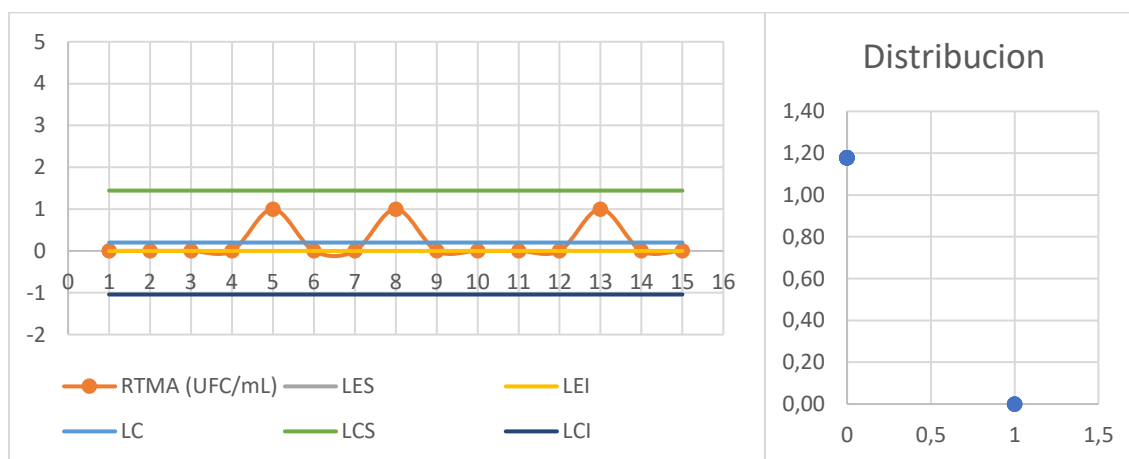


Ilustración 21. Grafica de control y Distribución normal – RTMA PML-04 FASE I

- **Grafica de control y Distribución normal – RTMA PML-04 FASE I**

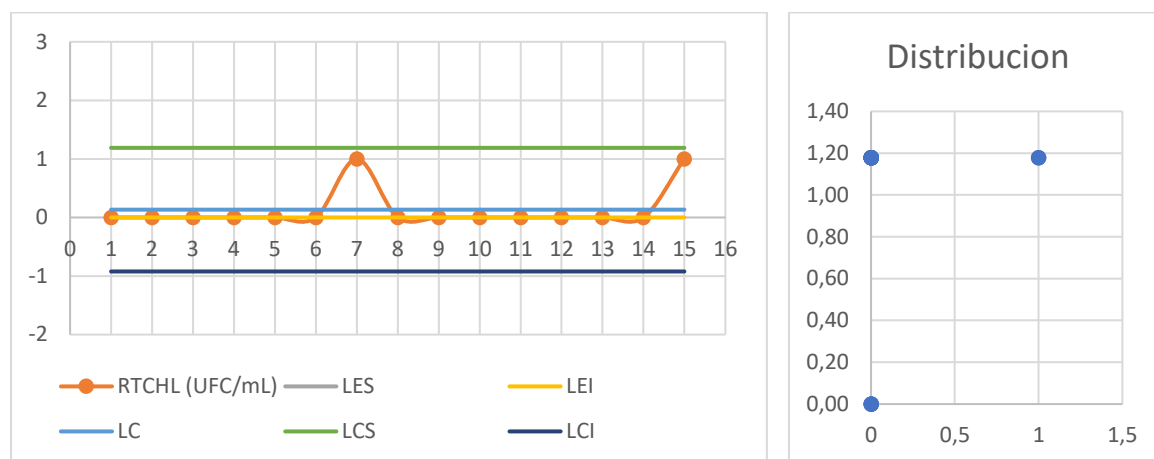


Ilustración 22. Grafica de control y Distribución normal – RTMA PML-04 FASE I

Resultados de calificación de desempeño (PQ) – FASE II

A. Punto de muestreo PML-01 FASE II

Durante la Fase II de la calificación de desempeño se realizó el seguimiento continuo del punto de muestreo PML-01 durante 15 días consecutivos, con el objetivo de verificar la reproducibilidad y estabilidad operacional del sistema bajo condiciones rutinarias de funcionamiento.

• Resultados analíticos PML-01 FASE II

Dia	Lote	Aspecto	Conductividad ($\mu\text{S}/\text{cm}$)	Presión (bar)	Cloro libre (mg/L)	pH
1	AB210426,17	CUMPLE	307,30	3,97	0,32	7,41
2	AB220426,17	CUMPLE	270,60	3,76	0,46	7,79
3	AB230426,17	CUMPLE	285,10	3,45	0,38	7,34
4	AB240426,17	CUMPLE	299,80	3,54	0,43	7,71
5	AB250426,17	CUMPLE	263,50	3,95	0,30	7,45
6	AB260426,17	CUMPLE	281,70	3,85	0,50	7,62
7	AB270426,17	CUMPLE	252,40	3,63	0,34	7,52
8	AB280426,18	CUMPLE	306,90	3,68	0,47	7,70
9	AB290426,18	CUMPLE	274,80	3,44	0,39	7,76
10	AB300426,18	CUMPLE	291,30	3,53	0,31	7,48
11	AB010526,18	CUMPLE	260,20	3,79	0,45	7,66
12	AB020526,18	CUMPLE	308,60	3,83	0,42	7,52

13	AB030526,18	CUMPLE	267,10	3,55	0,36	7,75
14	AB040526,19	CUMPLE	295,70	3,88	0,48	7,56
15	AB050526,19	CUMPLE	285,30	3,65	0,33	7,61

Tabla 16. Resultados analíticos PML-01 FASE II

- Resumen estadístico de resultados analíticos – PML-01 Fase II**

Parámetro	Promedio	Mínimo	Máximo	DE	CV (%)	Cp	Cpk	Cpu
Conductividad ($\mu\text{S}/\text{cm}$)	283,35	252,40	308,60	18,22	6,43	9,15	-5,18	13,11
Presión (bar)	3,70	3,44	3,97	0,18	4,76	3,79	-3,22	4,36
Cloro libre (mg/L)	0,40	0,30	0,50	0,07	17,02	4,95	-1,96	7,94
pH	7,59	7,34	7,79	0,14	1,81	3,03	2,00	3,41

Tabla 17. Resumen estadístico de resultados analíticos – PML-01 Fase II

- Grafica de control y Distribución normal – Conductividad PML-01 FASE II**

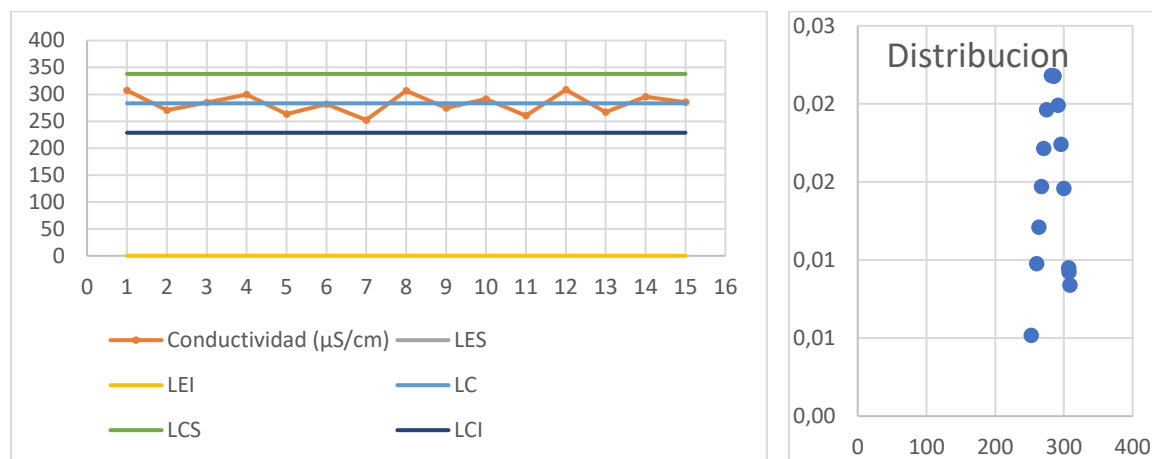


Ilustración 23. Grafica de control y Distribución normal – Conductividad PML-01 FASE II

- Grafica de control y Distribución normal – Presión PML-01 FASE II**

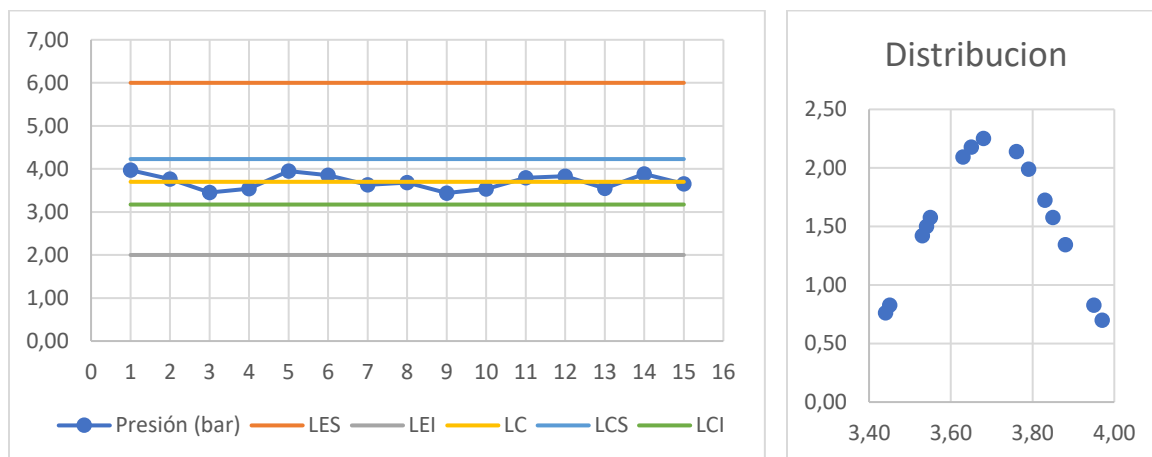


Ilustración 24. Gráfica de control y Distribución normal – Presión PML-01 FASE II

- **Gráfica de control y Distribución normal – Cloro Libre PML-01 FASE II**

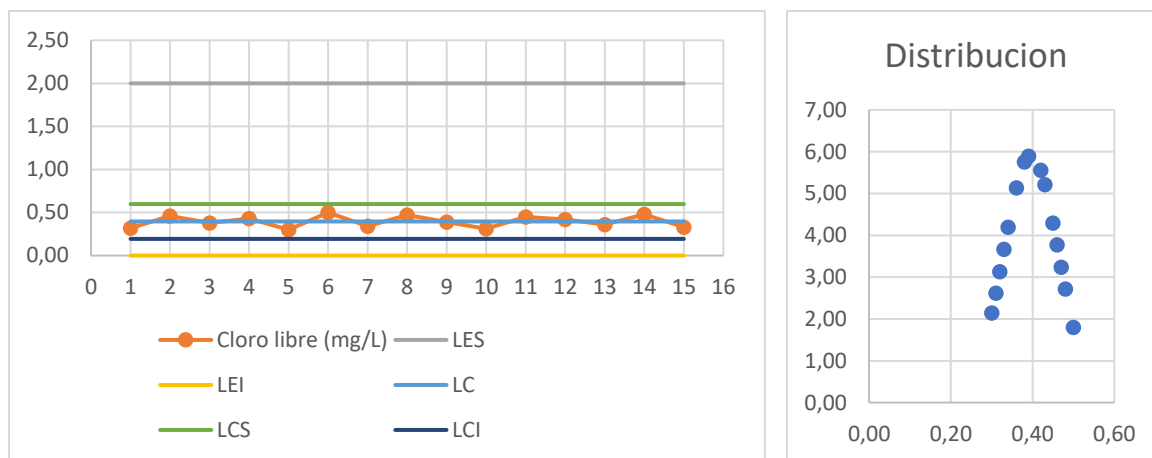


Ilustración 25. Gráfica de control y Distribución normal – Cloro Libre PML-01 FASE II

- **Gráfica de control y Distribución normal – pH PML-01 FASE II**

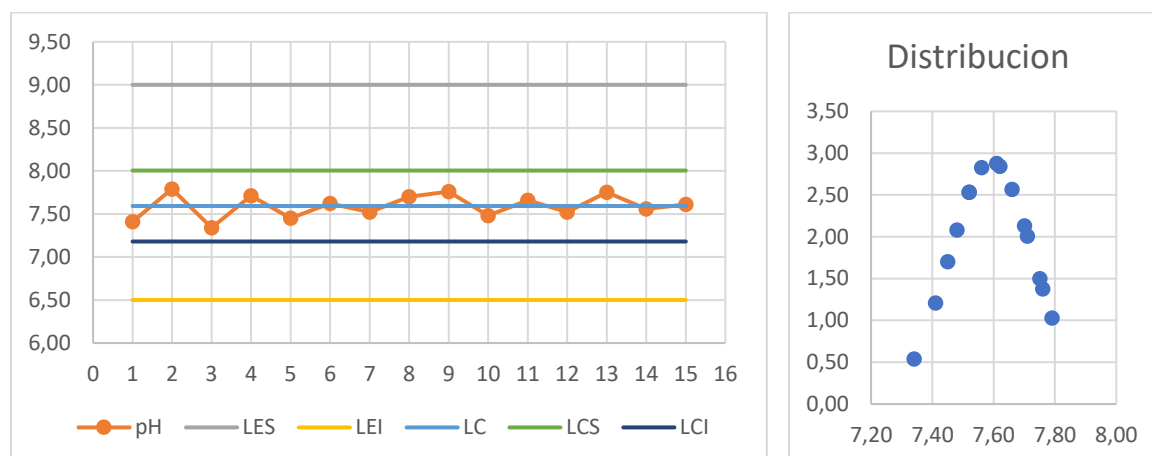


Ilustración 26. Grafica de control y Distribución normal – pH PML-01 FASE II

B. Punto de muestreo PML-02 FASE II

Durante la Fase II de la calificación de desempeño se realizó el monitoreo continuo del punto de muestreo PML-02 con el objetivo de verificar la estabilidad operacional y microbiológica del sistema bajo condiciones normales de funcionamiento.

• Resultados analíticos PML-02 FASE II

Dia	Lote	Aspecto	Conduc (μS/cm)	Presión (bar)	Cloro libre (mg/L)	pH	RTMA (UFC/mL)	RTCHL (UFC/mL)	Coliformes (100 mL)	E. coli (100 mL)	P. aeruginosa (100 mL)
1	AB210426,17	CUMPLE	192,70	3,7	0,01	7,4	0	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
2	AB220426,17	CUMPLE	203,30	3,6	0,02	7,8	1	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
3	AB230426,17	CUMPLE	196,10	3,8	0,01	7,3	2	1	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
4	AB240426,17	CUMPLE	190,90	3,7	0,01	7,7	0	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
5	AB250426,17	CUMPLE	199,20	3,6	0,02	7,5	0	1	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
6	AB260426,17	CUMPLE	201,70	3,7	0,00	7,6	2	1	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
7	AB270426,17	CUMPLE	194,30	3,8	0,00	7,5	1	1	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
8	AB280426,18	CUMPLE	197,80	3,5	0,01	7,7	0	2	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
9	AB290426,18	CUMPLE	191,20	3,9	0,02	7,8	2	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
10	AB300426,18	CUMPLE	200,10	4,0	0,03	7,5	0	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
11	AB010526,18	CUMPLE	195,90	3,7	0,01	7,7	1	1	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
12	AB020526,18	CUMPLE	202,40	3,5	0,01	7,5	2	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
13	AB030526,18	CUMPLE	193,40	4,0	0,03	7,8	1	2	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
14	AB040526,19	CUMPLE	198,10	3,8	0,01	7,6	0	1	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
15	AB050526,19	CUMPLE	190,60	3,5	0,02	7,6	0	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA

Tabla 18. Resultados analíticos PML-02 FASE II

• Resumen estadístico de resultados analíticos – PML-02 Fase II

Parámetro	Promedio	Mínimo	Máximo	DE	CV (%)	Cp	Cpk	Cpu
Conductividad ($\mu\text{S/cm}$)	196,51	190,60	203,30	4,28	2,18	19,48	-15,31	23,65
Presión (bar)	3,72	3,48	3,98	0,16	4,32	4,15	-3,56	4,74
Cloro libre (mg/L)	0,01	0,00	0,03	0,01	65,02	1,83	-0,51	3,15
pH	7,59	7,34	7,79	0,14	1,81	7,28	2,00	5,84
RTMA (UFC/mL)	20,8	0	2	0,9	107,7	19,34	-0,31	38,37
RTCHL (UFC/mL)	0,7	0	2	0,7	108,6	2,30	-0,31	4,30

Tabla 19. Resumen estadístico de resultados analíticos – PML-02 Fase II

• **Grafica de control y Distribución normal – Conductividad PML-02 FASE II**

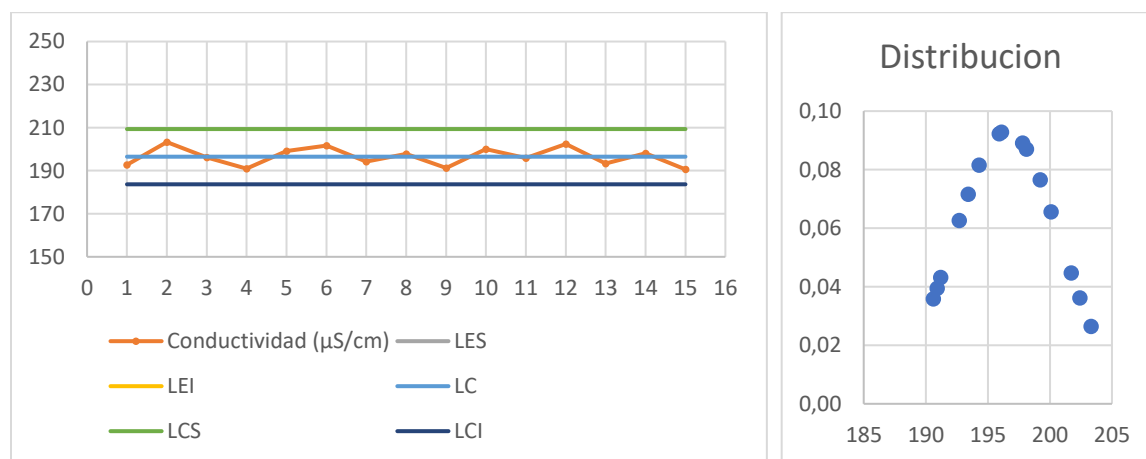


Ilustración 27. Grafica de control y Distribución normal – Conductividad PML-02 FASE II

• **Grafica de control y Distribución normal – Presión PML-02 FASE II**

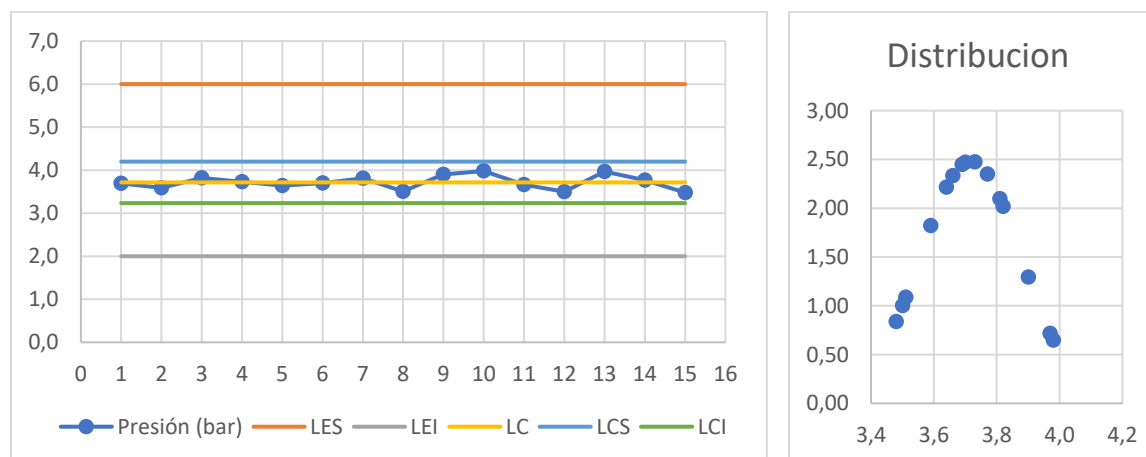


Ilustración 28. Grafica de control y Distribución normal – Presión PML-02 FASE II

- **Grafica de control y Distribución normal – Cloro Libre PML-02 FASE II**

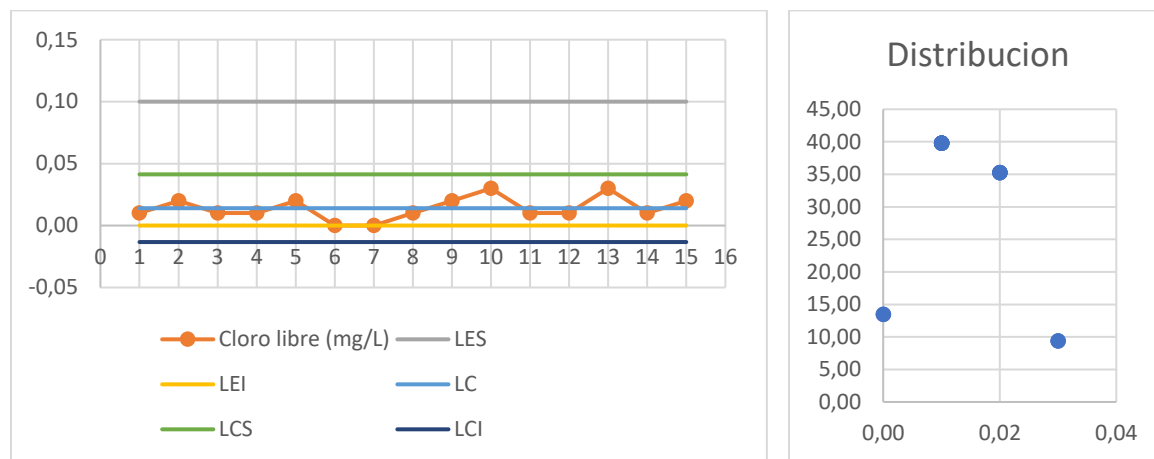


Ilustración 29. Grafica de control y Distribución normal – Cloro Libre PML-02 FASE II

- **Grafica de control y Distribución normal – pH PML-02 FASE II**

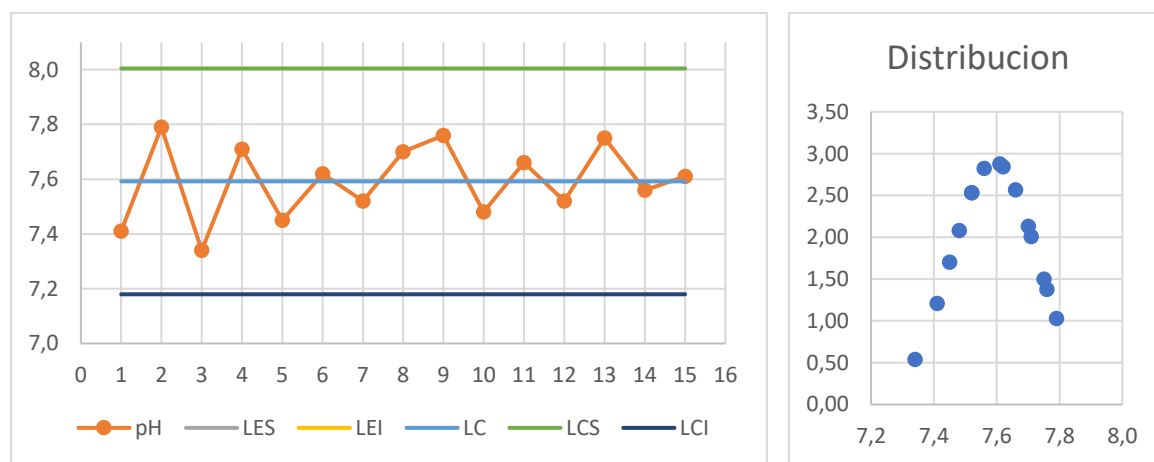


Ilustración 30. Grafica de control y Distribución normal – pH PML-02 FASE II

- **Grafica de control y Distribución normal – RTMA PML-02 FASE II**

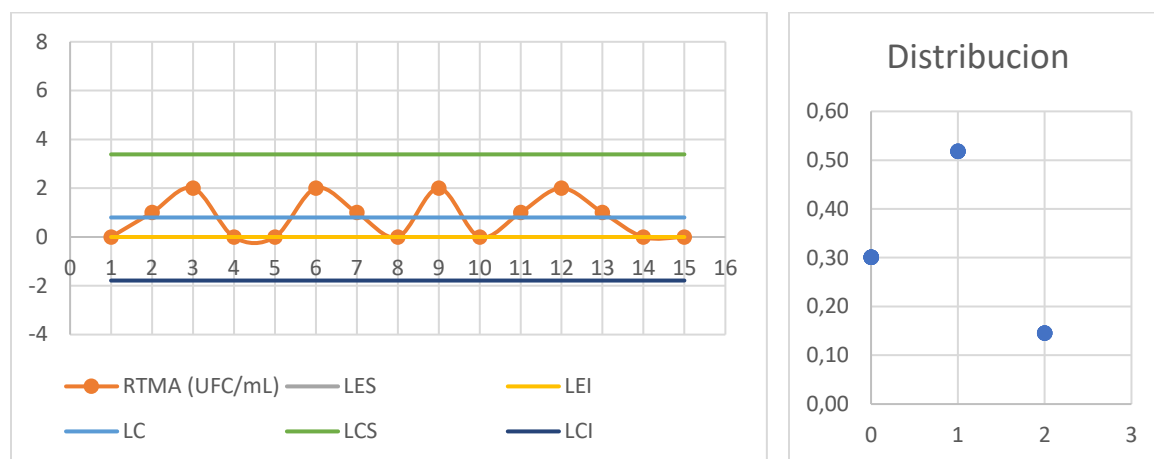


Ilustración 31. Grafica de control y Distribución normal – RTMA PML-02 FASE II

- **Grafica de control y Distribución normal – RTCHL PML-02 FASE II**

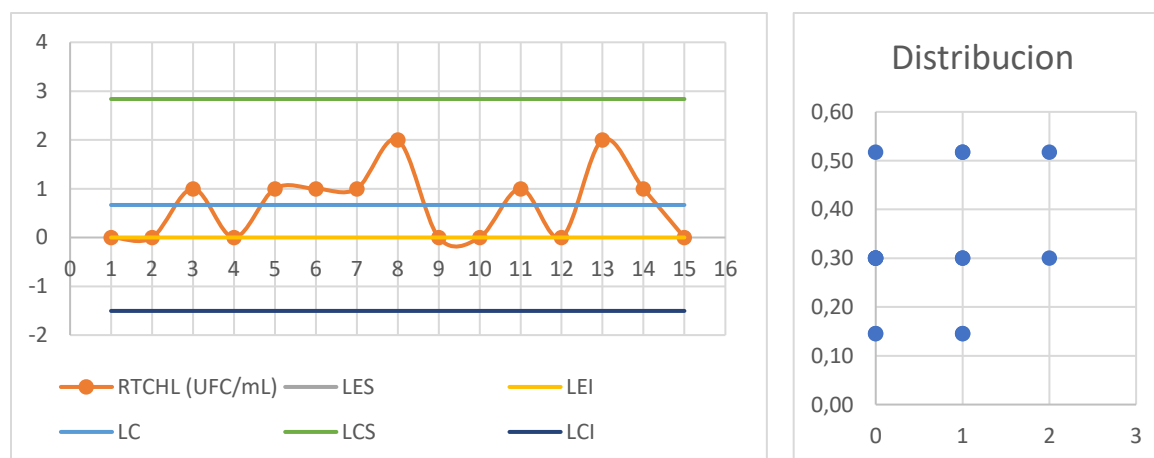


Ilustración 32. Grafica de control y Distribución normal – RTCHL PML-02 FASE II

C. Punto de muestreo PML-03 FASE II

Durante la Fase II de la calificación de desempeño se realizó el monitoreo del punto PML-03 con el propósito de verificar la estabilidad fisicoquímica y microbiológica del agua purificada bajo condiciones rutinarias de operación del sistema.

- **Resultados analíticos PML-03 FASE II**

Dia	Lote	Aspecto	Conductividad (μS/cm)	TOC (ppb)	pH	RTMA (UFC/mL)	RTCHL (UFC/mL)	Coliformes (100 mL)	E. coli (100 mL)	P. aeruginosa (100 mL)
1	AB210426,17	CUMPLE	0,56	108,10	6,36	0	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA

2	AB220426,17	CUMPLE	0,61	113,80	6,40	0	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
3	AB230426,17	CUMPLE	0,58	102,50	6,43	0	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
4	AB240426,17	CUMPLE	0,55	115,60	6,79	0	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
5	AB250426,17	CUMPLE	0,59	110,20	6,70	1	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
6	AB260426,17	CUMPLE	0,57	120,00	6,53	0	1	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
7	AB270426,17	CUMPLE	0,60	104,10	6,35	0	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
8	AB280426,18	CUMPLE	0,56	118,70	6,55	0	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
9	AB290426,18	CUMPLE	0,61	106,40	6,57	0	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
10	AB300426,18	CUMPLE	0,58	111,90	6,58	1	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
11	AB010526,18	CUMPLE	0,55	100,40	6,39	0	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
12	AB020526,18	CUMPLE	0,59	116,10	6,48	0	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
13	AB030526,18	CUMPLE	0,57	109,80	6,48	0	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
14	AB040526,19	CUMPLE	0,60	114,50	6,38	1	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
15	AB050526,19	CUMPLE	0,56	103,20	6,43	0	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA

Tabla 20. Resultados analíticos PML-03 FASE II

• **Resumen estadístico de resultados analíticos – PML-03 Fase II**

Parámetro	Promedio	Mínimo	Máximo	DE	CV (%)	Cp	Cpk	Cpu
Conductividad (μS/cm)	0,58	0,55	0,61	0,02	3,57	10,49	-9,34	11,64
TOC (ppb)	110,35	100,40	120,00	6,13	5,56	13,59	-6,00	21,17
pH	6,49	6,35	6,79	0,13	1,96	7,84	-6,52	9,16
RTMA (UFC/mL)	0,2	0	1	0,4	207,0	40,25	-0,16	80,35
RTCHL (UFC/mL)	0,1	0	1	0,3	387,3	6,45	-0,09	12,82

Tabla 21. Resumen estadístico de resultados analíticos – PML-03 Fase II

• **Grafica de control y Distribución normal – Conductividad PML-03 FASE II**

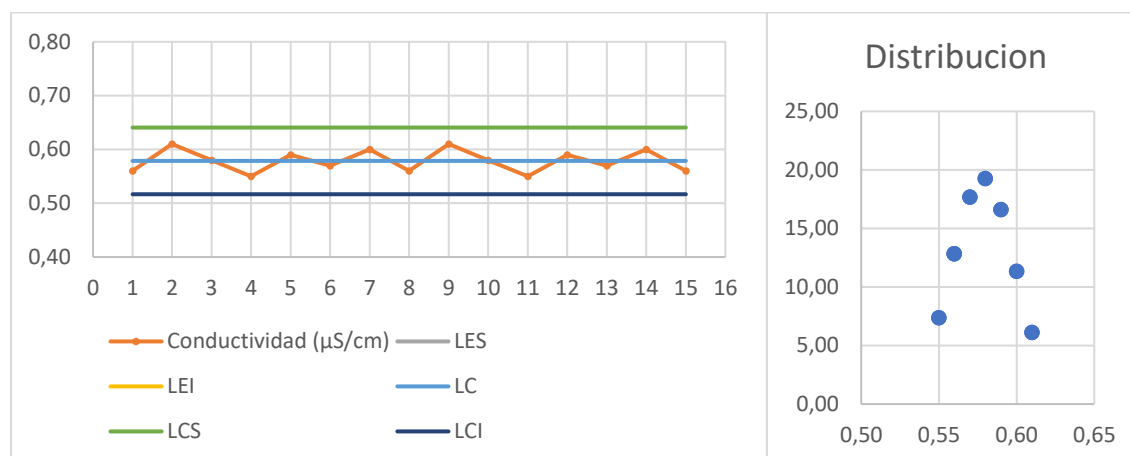


Ilustración 33. Gráfica de control y Distribución normal – Conductividad PML-03 FASE II

- **Gráfica de control y Distribución normal –TOC PML-03 FASE II**

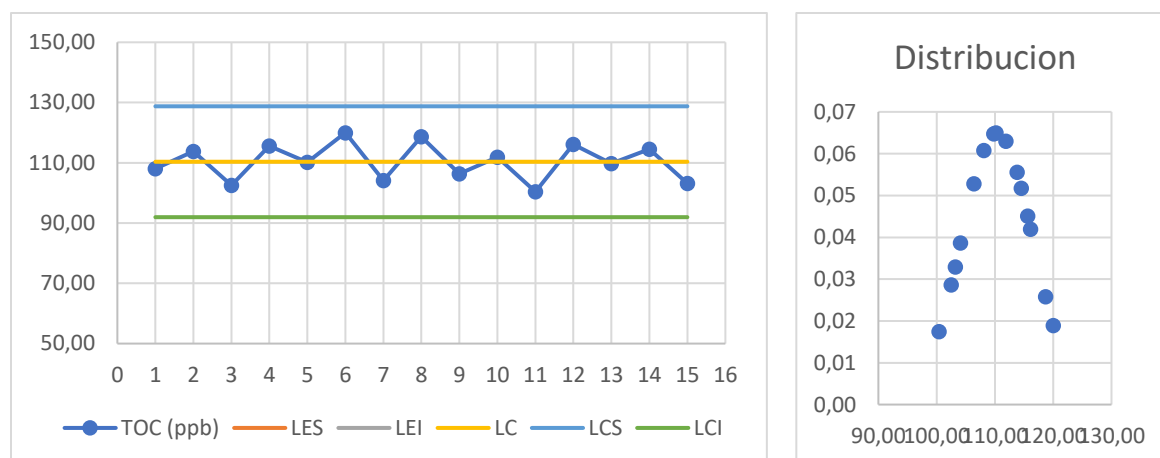


Ilustración 34. Gráfica de control y Distribución normal –TOC PML-03 FASE II

- **Gráfica de control y Distribución normal –pH PML-03 FASE II**

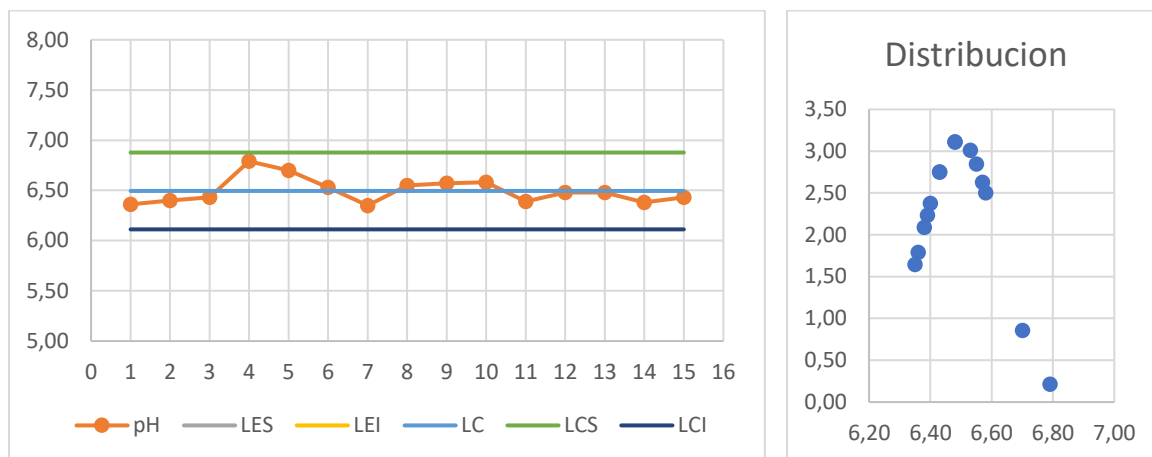


Ilustración 35. Gráfica de control y Distribución normal –pH PML-03 FASE II

- **Grafica de control y Distribución normal –RTMA PML-03 FASE II**

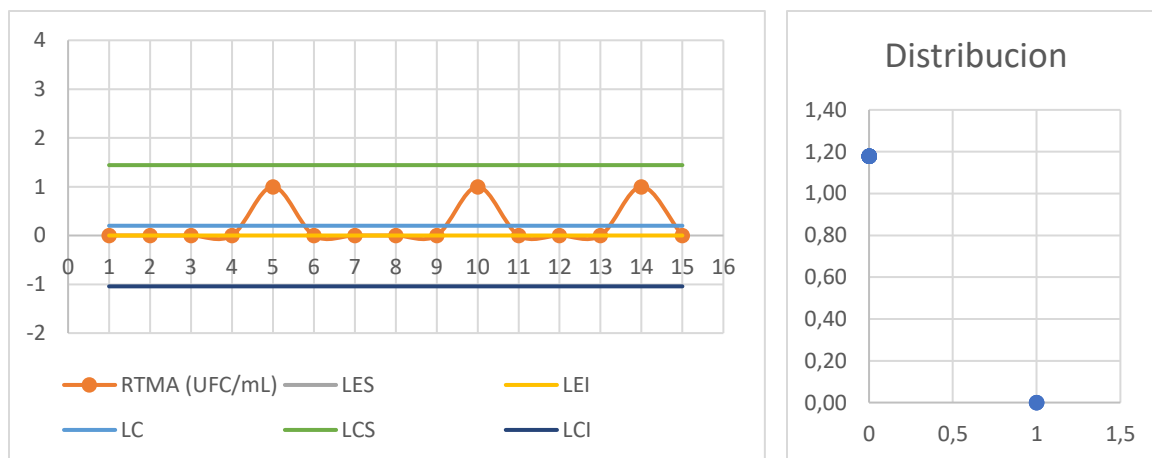


Ilustración 36. Gráfica de control y Distribución normal –RTMA PML-03 FASE II

- **Grafica de control y Distribución normal –RTCHL PML-03 FASE II**

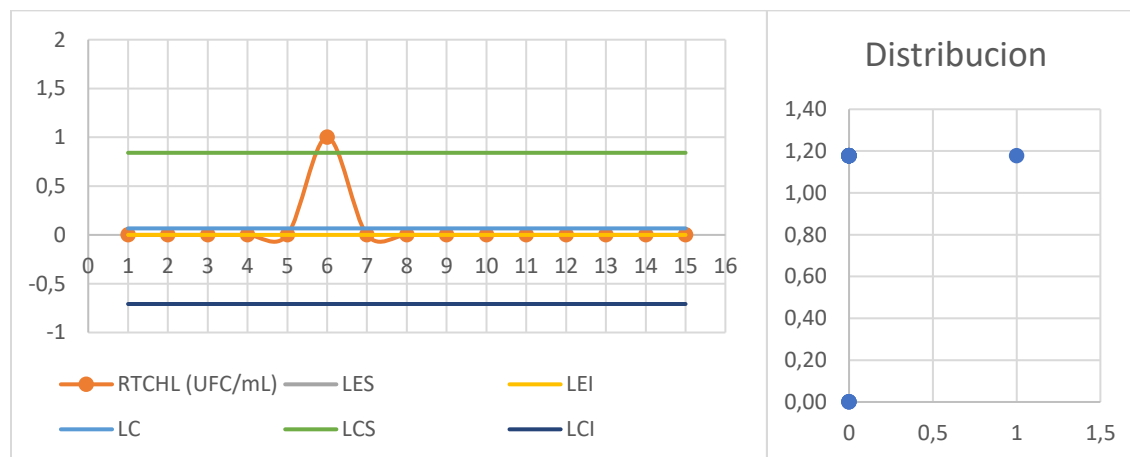


Ilustración 37. Grafica de control y Distribución normal –RTCHL PML-03 FASE II

D. Punto de muestreo PML-04 FASE II

En el punto de muestreo PML-04 se evaluó el comportamiento fisicoquímico y microbiológico del agua purificada obtenida durante la Fase II de la calificación de desempeño. Se realizó seguimiento continuo durante 15 días consecutivos mediante análisis de conductividad, carbono orgánico total (TOC), pH y controles microbiológicos indicadores de calidad sanitaria del sistema.

- **Resultados analíticos PML-04 FASE II**

Día	Lote	Aspecto	Conductividad (μS/cm)	TOC (ppb)	pH	RTMA (UFC/mL)	RTCHL (UFC/mL)	Coliformes (100 mL)	E. coli (100 mL)	P. aeruginosa (100 mL)
1	AB210426,17	CUMPLE	0,27	51,6	6,82	0	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
2	AB220426,17	CUMPLE	0,19	58,3	6,93	0	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
3	AB230426,17	CUMPLE	0,25	44,0	6,99	0	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
4	AB240426,17	CUMPLE	0,17	51,1	7,02	0	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
5	AB250426,17	CUMPLE	0,28	45,4	6,97	1	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
6	AB260426,17	CUMPLE	0,16	43,5	6,81	0	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
7	AB270426,18	CUMPLE	0,23	52,3	6,99	0	1	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA

8	AB280426,18	CUMPLE	0,21	54,1	6,84	2	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
9	AB290426,18	CUMPLE	0,26	48,6	6,96	0	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
10	AB300426,18	CUMPLE	0,22	56,4	6,88	0	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
11	AB010526,18	CUMPLE	0,24	44,8	7,00	0	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
12	AB020526,18	CUMPLE	0,20	45,1	6,83	0	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
13	AB030526,18	CUMPLE	0,27	33,5	6,95	1	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
14	AB040526,19	CUMPLE	0,15	50,8	6,87	0	0	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
15	AB050526,19	CUMPLE	0,22	51,2	6,92	0	1	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA

• **Resultados analíticos PML-04 FASE II**

Parámetro	Promedio	Mínimo	Máximo	DE	CV (%)	Cp	Cpk	Cpu
Conductividad ($\mu\text{S/cm}$)	0,2	0,15	0,28	0,04	18,70	5,24	-1,78	8,69
TOC (ppb)	48,71	33,50	58,30	6,20	12,72	13,45	-2,62	24,7
pH	6,92	6,81	7,02	0,07	1,04	13,95	-13,57	14,33
RTMA (UFC/mL)	0,1	0	1	0,3	387,3	64,55	-0,09	129,1
RTCHL (UFC/mL)	0,1	0	1	0,3	387,3	6,45	-0,09	12,82

Tabla 23. Resultados analíticos PML-04 FASE II

• **Grafica de control y Distribución normal – Conductividad PML-04 FASE II**

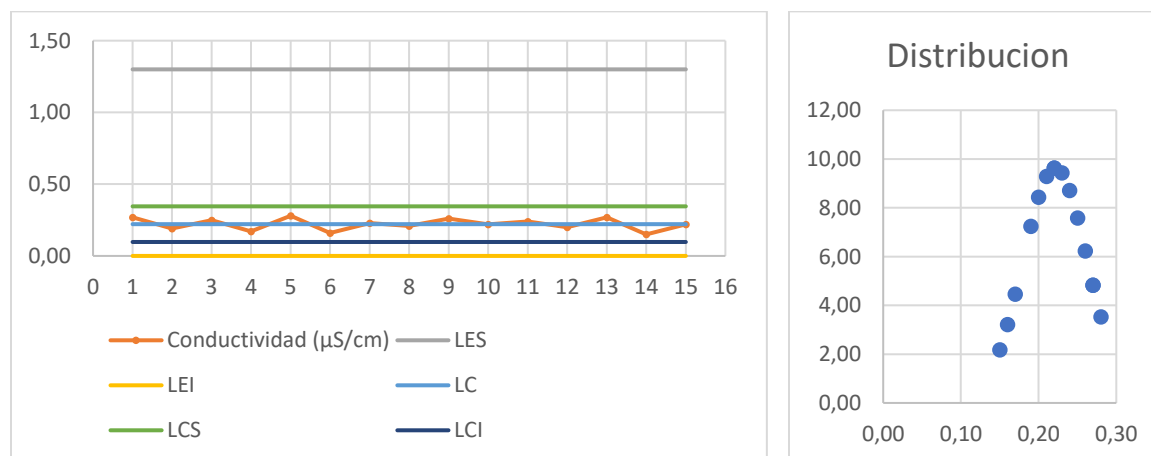


Ilustración 38. Grafica de control y Distribución normal – Conductividad PML-04 FASE II

• **Grafica de control y Distribución normal – TOC PML-04 FASE II**

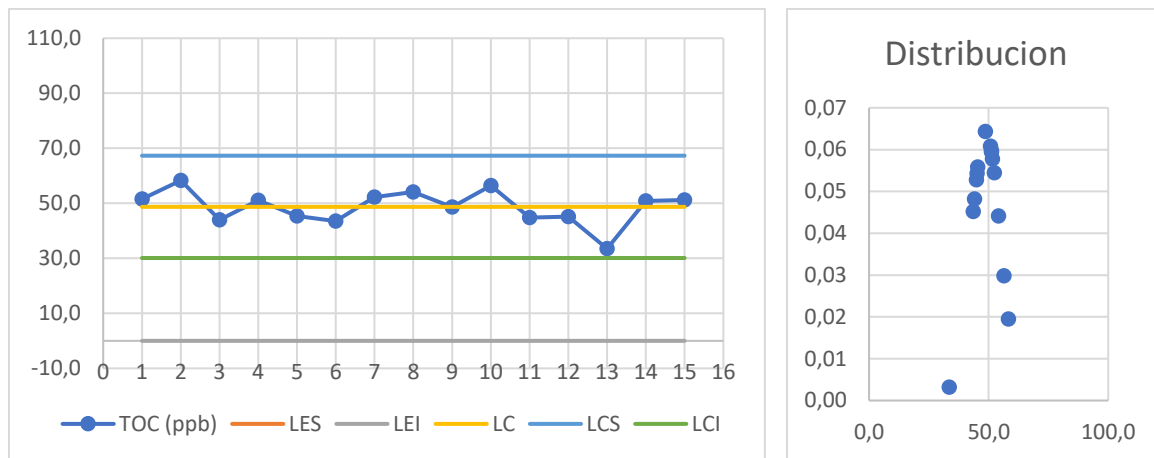


Ilustración 39. Grafica de control y Distribución normal – TOC PML-04 FASE II

- **Grafica de control y Distribución normal – pH PML-04 FASE II**

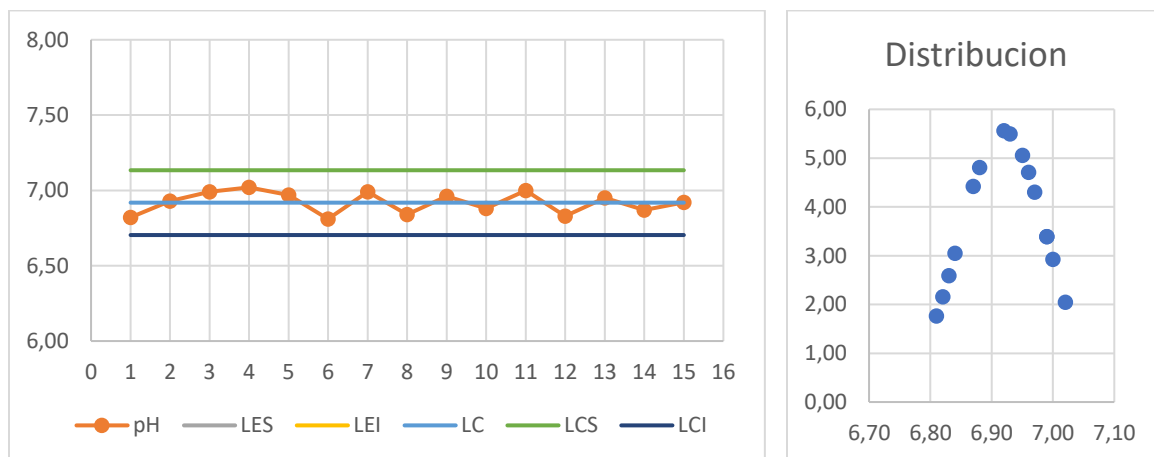


Ilustración 40. Grafica de control y Distribución normal – pH PML-04 FASE II

- **Grafica de control y Distribución normal – RTMA PML-04 FASE II**

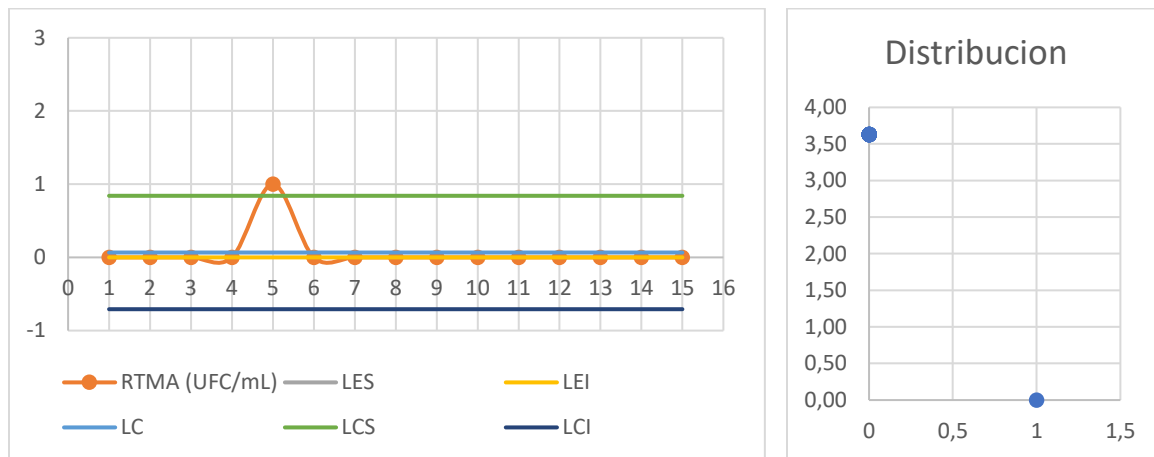


Ilustración 41. Gráfica de control y Distribución normal – RTMA PML-04 FASE II

- **Gráfica de control y Distribución normal – RTCHL PML-04 FASE II**

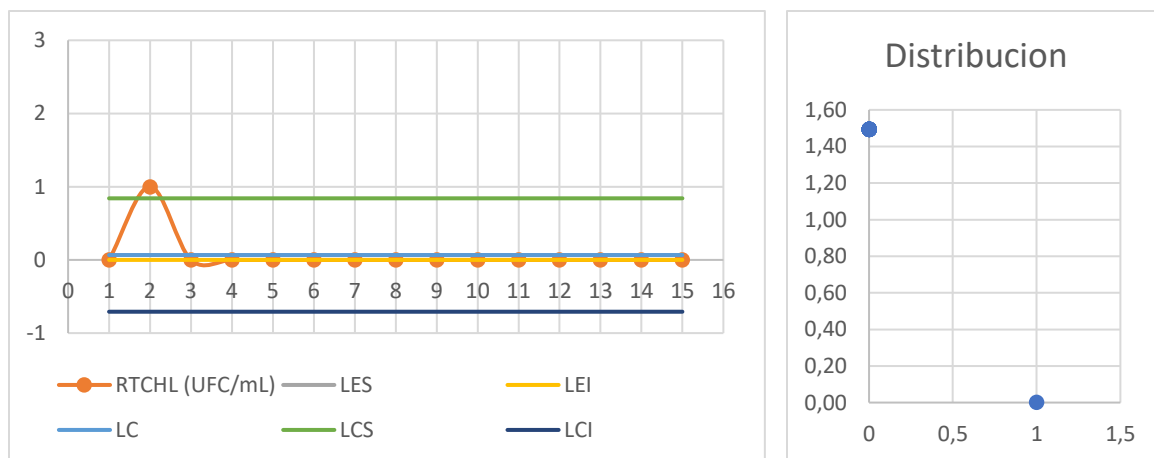


Ilustración 42. Gráfica de control y Distribución normal – RTCHL PML-04 FASE II

Análisis de resultados

Los resultados obtenidos durante la calificación de desempeño (PQ) del sistema de obtención y distribución de agua purificada permitieron evaluar la estabilidad operativa, la reproducibilidad del proceso y el cumplimiento de los atributos críticos de calidad establecidos para uso farmacéutico. El análisis realizado incluyó la revisión de parámetros fisicoquímicos y microbiológicos en cuatro puntos de muestreo (PML-01, PML-02, PML-03 y PML-04) durante dos fases consecutivas de monitoreo, cada una con 15 días de seguimiento continuo.

De manera general, todos los resultados obtenidos durante las fases I y II cumplieron con los criterios de aceptación establecidos para agua purificada de uso farmacéutico. No se evidenciaron desviaciones críticas, presencia de microorganismos patógenos ni comportamientos fuera de tendencia que comprometieran la calidad del sistema.

Análisis de prerequisites

La revisión documental y técnica previa a la ejecución de la PQ evidenció que el sistema contaba con las condiciones necesarias para su evaluación bajo condiciones rutinarias de operación. Los resultados mostraron conformidad en las etapas de diseño (DQ), instalación (IQ) y operación (OQ), garantizando trazabilidad documental, calibración vigente de instrumentos críticos, procedimientos operativos actualizados y personal entrenado.

La ausencia de desviaciones abiertas y la conformidad de los registros de mantenimiento, sanitización y calibración permitieron concluir que el sistema se encontraba en estado controlado antes del inicio de la calificación de desempeño.

Análisis de resultados PQ – FASE I y FASE II

La siguiente tabla presenta la comparación de los resultados obtenidos durante las Fases I y II de la calificación de desempeño (PQ) del sistema de obtención y distribución de agua purificada. El análisis comparativo se realizó con el propósito de evaluar la estabilidad, reproducibilidad y consistencia operacional del sistema en los diferentes puntos de muestreo evaluados (PML-01, PML-02, PML-03 y PML-04).

Para cada punto se analizaron los principales parámetros fisicoquímicos y microbiológicos, considerando los valores promedio obtenidos en ambas fases y su comportamiento estadístico. Esta comparación permitió identificar tendencias, verificar la continuidad del estado de control del sistema y confirmar el cumplimiento sostenido de los criterios de aceptación establecidos para agua purificada de uso farmacéutico.

Punto de muestreo	Parámetro	Fase I	Fase II	Comparación e interpretación
PML-01	Conductividad (μS/cm)	281,65	283,35	Valores muy similares entre fases, indicando estabilidad del agua de alimentación y reproducibilidad operacional.
	Presión (bar)	3,72	3,70	Se mantuvo estable en ambas fases, evidenciando continuidad hidráulica del sistema.
	Cloro libre (mg/L)	0,41	0,40	Comportamiento consistente dentro del rango operacional esperado.
	pH	7,54	7,59	Variación mínima entre fases; estabilidad química adecuada.
	Evaluación global	Cumple	Cumple	El sistema mostró comportamiento estable y repetible durante ambas fases.
PML-02	Conductividad (μS/cm)	197,12	196,51	La conductividad permaneció estable, confirmando eficiencia sostenida del pretratamiento.
	Presión (bar)	3,70	3,72	No se evidenciaron fluctuaciones significativas entre fases.
	Cloro libre (mg/L)	0,01	0,01	Concentraciones cercanas a cero en ambas fases, comportamiento esperado del sistema. (filtro de carbono eficiente)
	pH	7,54	7,59	Valores consistentes y controlados.

	RTMA (UFC/mL)	2,0	0,8 aprox.	Disminución de recuentos microbiológicos en Fase II, evidenciando adecuado control sanitario.
	RTCHL (UFC/mL)	0,3	0,7	Leve incremento sin superar límites aceptables ni evidenciar proliferación microbiológica.
	Microorganismos patógenos	Ausencia	Ausencia	No se detectaron coliformes, <i>E. coli</i> ni <i>P. aeruginosa</i> en ninguna fase.
	Evaluación global	Cumple	Cumple	El sistema mantuvo estabilidad fisicoquímica y microbiológica.
PML-03	Conductividad (μS/cm)	0,58	0,58	Sin cambios entre fases; excelente estabilidad del sistema de purificación.
	TOC (ppb)	110,93	110,35	Valores prácticamente iguales, indicando control sostenido de contaminantes orgánicos.
	pH	6,53	6,49	Variación mínima y dentro de especificaciones.
	RTMA (UFC/mL)	0,1	0,2	Recuentos microbiológicos mínimos y controlados.
	RTCHL (UFC/mL)	0,1	0,1	Sin cambios relevantes entre fases.
	Microorganismos patógenos	Ausencia	Ausencia	No se detectó contaminación microbiológica en ninguna fase.
	Evaluación global	Cumple	Cumple	Se confirmó estabilidad fisicoquímica y microbiológica del agua purificada.
	Conductividad (μS/cm)	0,27	0,22	Disminución en Fase II, indicando mejora en pureza del agua.
PML-04	TOC (ppb)	46,77	48,71	Valores similares y ampliamente dentro de límites farmacéuticos.
	pH	6,90	6,92	Comportamiento altamente estable entre fases.
	RTMA (UFC/mL)	0,2	0,1	Disminución de recuentos microbiológicos en Fase II.
	RTCHL (UFC/mL)	0,1	0,1	Comportamiento estable y controlado.
	Microorganismos patógenos	Ausencia	Ausencia	Ausencia total de microorganismos indicadores y patógenos.
	Evaluación global	Cumple	Cumple	El sistema mantuvo condiciones óptimas de pureza y control sanitario.
	Conductividad (μS/cm)	0,27	0,22	Disminución en Fase II, indicando mejora en pureza del agua.

Tabla 24. Análisis de resultados PQ – FASE I y FASE II

La comparación de los resultados obtenidos durante las Fases I y II de la calificación de desempeño (PQ) evidenció un comportamiento estable, reproducible y controlado del sistema de obtención y distribución de agua purificada en todos los puntos de muestreo evaluados.

Desde el punto de vista estadístico, los parámetros fisicoquímicos presentaron coeficientes de variación (CV) bajos en ambas fases, principalmente en conductividad, presión y pH, lo que indica baja dispersión de los datos y adecuada estabilidad operacional del sistema. Asimismo, los índices de capacidad del proceso (C_p) fueron superiores a 1 en la mayoría de los parámetros evaluados, evidenciando capacidad estadística suficiente para operar dentro de los límites establecidos.

En el punto PML-01, la conductividad, presión, cloro libre y pH mostraron valores promedio muy similares entre ambas fases, con variaciones mínimas y comportamiento consistente, confirmando estabilidad del agua de alimentación y reproducibilidad operacional.

En PML-02 se mantuvo la reducción de conductividad respecto al agua de alimentación, demostrando eficiencia sostenida del pretratamiento. Los parámetros microbiológicos presentaron recuentos bajos y controlados. Aunque algunos coeficientes de variación microbiológicos fueron elevados, este comportamiento es esperado debido a que pequeñas variaciones en recuentos muy bajos generan incrementos estadísticos importantes sin representar riesgo sanitario.

Los puntos PML-03 y PML-04 presentaron los mejores indicadores de desempeño del sistema, con conductividades inferiores a $1 \mu\text{S/cm}$, valores bajos de TOC y alta estabilidad del pH. Los resultados microbiológicos mostraron recuentos mínimos y ausencia total de coliformes, *E. coli* y *P. aeruginosa* durante ambas fases, confirmando la efectividad del sistema de sanitización y control microbiológico.

La comparación estadística entre Fase I y Fase II no evidenció tendencias de deterioro, desviaciones críticas ni pérdida de eficiencia del sistema. Por el contrario, los resultados demostraron reproducibilidad del proceso y mantenimiento del estado de control bajo condiciones rutinarias de operación.

Propuesta de solución a la problemática

Situación actual

Los resultados obtenidos durante la calificación de desempeño (PQ) del sistema de obtención y distribución de agua purificada evidenciaron que el sistema opera bajo condiciones estables, controladas y reproducibles. Durante las fases I y II se observó cumplimiento continuo de los parámetros fisicoquímicos y microbiológicos establecidos para uso farmacéutico, sin presencia de desviaciones críticas ni contaminación microbiológica.

El análisis estadístico mostró baja variabilidad en los parámetros críticos evaluados, con coeficientes de variación reducidos en conductividad, presión, TOC y pH, así como índices de capacidad del proceso (C_p) superiores a 1 en la mayoría de variables, lo que demuestra capacidad operativa adecuada y control estadístico del sistema.

Asimismo, los resultados microbiológicos evidenciaron ausencia de coliformes, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* en todos los puntos evaluados, confirmando la efectividad del programa de sanitización y control microbiológico implementado.

Aunque el sistema presentó resultados satisfactorios, algunos valores de C_{pk} negativos indican que ciertos parámetros no se encuentran completamente centrados respecto a los límites de especificación, lo cual representa una oportunidad de mejora orientada a optimizar el desempeño estadístico y aumentar el margen de seguridad operacional.

Oportunidades

A partir de los hallazgos obtenidos, se identifican oportunidades de mejora enfocadas en fortalecer el control y desempeño del sistema de agua purificada:

- A) Optimizar el centrado estadístico de algunos parámetros críticos para mejorar los índices C_{pk} y aumentar la robustez del proceso.
- B) Fortalecer el monitoreo de tendencias mediante herramientas de control estadístico continuo y análisis predictivo.

C) Mantener y reforzar el programa de sanitización preventiva para conservar los bajos recuentos microbiológicos observados.

D) Implementar revisiones periódicas de desempeño operacional y análisis comparativos históricos para detectar desviaciones tempranas.

E) Consolidar estrategias de mantenimiento preventivo y calibración metrológica que permitan preservar la estabilidad del sistema a largo plazo.

Estas oportunidades permitirán mantener el sistema en estado de control continuo y fortalecer la confiabilidad del proceso frente a futuras operaciones rutinarias.

Propuesta de solución al problema planteado

Con base en los resultados obtenidos, se propone establecer un programa integral de control y seguimiento continuo del sistema de obtención y distribución de agua purificada, enfocado en garantizar la sostenibilidad del estado validado y el cumplimiento permanente de los requisitos farmacéuticos.

La propuesta contempla:

A) Implementación de monitoreo estadístico continuo, utilizando gráficas de control y análisis de tendencia para evaluar el comportamiento de los parámetros críticos de calidad y detectar oportunamente posibles desviaciones.

B) Fortalecimiento del programa de mantenimiento preventivo y calibración, asegurando la confiabilidad operativa de los equipos, instrumentos críticos y sistemas de medición.

C) Optimización del programa de sanitización y control microbiológico, manteniendo frecuencias de limpieza validadas y seguimiento microbiológico rutinario en todos los puntos críticos del sistema.

D) Estandarización de revisiones periódicas del desempeño del sistema, mediante análisis comparativos entre periodos de operación que permitan verificar estabilidad, reproducibilidad y capacidad estadística del proceso.

E) Capacitación continua del personal operativo y técnico, garantizando cumplimiento de procedimientos, respuesta oportuna ante desviaciones y fortalecimiento de la cultura de calidad.

F) La implementación de esta propuesta permitirá conservar el sistema en condiciones controladas, minimizar riesgos de contaminación o desviaciones operacionales y asegurar la producción continua de agua purificada con calidad adecuada para uso farmacéutico.

Discusión

Los resultados obtenidos durante la calificación de desempeño (PQ) del sistema de obtención y distribución de agua purificada permitieron demostrar que el sistema opera de manera estable, reproducible y controlada bajo condiciones rutinarias de funcionamiento. A partir del análisis fisicoquímico y microbiológico realizado en los puntos de muestreo PML-01, PML-02, PML-03 y PML-04 durante las fases I y II, se evidenció el cumplimiento sostenido de los criterios de aceptación establecidos para agua purificada de uso farmacéutico.

La revisión de los prerequisites asociados a las etapas de diseño (DQ), instalación (IQ) y operación (OQ) confirmó que el sistema contaba con condiciones adecuadas antes de iniciar la calificación de desempeño. La conformidad documental, la trazabilidad de instrumentos críticos, la vigencia de calibraciones, la existencia de procedimientos operativos estandarizados y el adecuado entrenamiento del personal permitieron establecer que el sistema se encontraba bajo estado controlado. Esto representa un aspecto fundamental, ya que la confiabilidad de los resultados obtenidos en PQ depende directamente de la correcta ejecución de las etapas previas de calificación.

Desde el punto de vista operacional, los resultados obtenidos en el punto PML-01 evidenciaron estabilidad del agua de alimentación durante ambas fases de estudio. Los parámetros de conductividad, presión, cloro libre y pH presentaron baja variabilidad estadística, reflejada en coeficientes de variación relativamente bajos y comportamiento consistente entre fases. Estos hallazgos evidencian que las condiciones de entrada del sistema permanecieron controladas y sin fluctuaciones significativas capaces de afectar el desempeño global del proceso de purificación.

La estabilidad observada en la presión del sistema demuestra continuidad hidráulica y ausencia de alteraciones operacionales importantes durante el periodo evaluado. Asimismo, la permanencia del cloro libre dentro de los rangos establecidos confirma que el sistema de pretratamiento mantuvo capacidad adecuada de control microbiológico inicial y protección de las etapas posteriores de purificación.

En el punto PML-02 se observó una disminución importante de la conductividad respecto al agua de alimentación, lo cual evidencia la efectividad de las etapas iniciales de tratamiento y acondicionamiento del agua. Los valores obtenidos durante las fases I y II fueron altamente similares, indicando reproducibilidad operacional y estabilidad del proceso.

Desde el componente microbiológico, los recuentos de RTMA y RTCHL se mantuvieron bajos durante ambas fases de monitoreo. Aunque algunos coeficientes de variación microbiológicos fueron elevados, este comportamiento es estadísticamente esperable cuando se trabaja con recuentos extremadamente bajos, debido a que pequeñas diferencias absolutas generan variaciones porcentuales amplificadas. Sin embargo, los resultados permanecieron ampliamente dentro de los límites aceptables y no evidenciaron tendencias crecientes ni proliferación microbiológica.

La ausencia total de coliformes, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* durante todo el estudio constituye uno de los hallazgos más relevantes desde el punto de vista sanitario. Esto demuestra que el sistema mantiene condiciones adecuadas de sanitización, integridad del circuito de distribución y control efectivo de contaminación microbiológica.

Los resultados obtenidos en PML-03 mostraron un comportamiento altamente estable del sistema de purificación. La conductividad promedio cercana a 0,58 $\mu\text{S}/\text{cm}$ en ambas fases evidencia elevada eficiencia de remoción iónica y adecuado desempeño de las etapas críticas de purificación. De igual manera, los valores de TOC permanecieron considerablemente por debajo de los límites farmacéuticos establecidos, demostrando control sostenido de contaminantes orgánicos y ausencia de acumulación de materia orgánica en el sistema.

El pH presentó baja variabilidad y comportamiento consistente durante todo el periodo evaluado, indicando estabilidad química del agua purificada producida. Los resultados microbiológicos continuaron mostrando recuentos mínimos y eventos aislados de muy baja magnitud, sin presencia de microorganismos patógenos o indicadores de contaminación fecal.

Estos hallazgos evidencian que el sistema mantiene un adecuado equilibrio entre control fisicoquímico y control microbiológico, condición indispensable para garantizar la calidad del agua utilizada en procesos farmacéuticos. Además, la reproducibilidad observada entre fases permite concluir que el desempeño del sistema no corresponde a resultados aislados o eventuales, sino a un comportamiento sostenido y controlado en el tiempo. El punto PML-04 presentó los resultados más favorables de todo el sistema, particularmente en términos de conductividad y TOC. Los valores obtenidos reflejan agua de alta pureza y excelente desempeño de la distribución final del sistema. La disminución de la conductividad durante la Fase II respecto a la Fase I puede interpretarse como una mejora operacional asociada a estabilización del sistema o mayor eficiencia de las etapas de purificación.

El TOC se mantuvo ampliamente dentro de límites farmacéuticos y con baja dispersión estadística, lo que demuestra control adecuado de contaminantes orgánicos y efectividad del mantenimiento sanitario del sistema. Los resultados microbiológicos mostraron nuevamente recuentos mínimos y ausencia total de microorganismos patógenos, confirmando condiciones adecuadas de sanitización y ausencia de contaminación cruzada.

Desde el análisis estadístico, los coeficientes de variación obtenidos para la mayoría de parámetros fisicoquímicos fueron bajos, indicando estabilidad operacional y reducida dispersión de resultados. Adicionalmente, los índices de capacidad del proceso (C_p) superiores a 1 evidencian que el sistema posee capacidad estadística suficiente para mantenerse dentro de especificaciones.

Aunque algunos valores de C_{pk} se observaron negativos, este comportamiento puede relacionarse con el centrado estadístico respecto a los límites de especificación y no necesariamente con incumplimiento de criterios de calidad. En efecto, todos los parámetros evaluados permanecieron dentro de los rangos establecidos durante ambas fases de monitoreo, lo cual confirma que el sistema continúa siendo capaz y controlado desde el punto de vista operativo.

La comparación entre las fases I y II representa un aspecto clave dentro de la interpretación global del estudio. Los resultados obtenidos muestran alta similitud entre ambas etapas, sin evidencia de deterioro progresivo, desviaciones críticas o pérdida de eficiencia del sistema. Esto permite concluir que el desempeño observado es reproducible y sostenible bajo condiciones rutinarias de operación.

A partir de ello, se constata que el sistema crítico evaluado cumple con los requerimientos establecidos para la producción y distribución de agua purificada de uso farmacéutico. Los resultados evidencian que el sistema posee capacidad para operar de manera confiable, consistente y bajo control estadístico, garantizando el mantenimiento de los atributos críticos de calidad requeridos por la normativa farmacéutica y las buenas prácticas de manufactura.

En términos generales, la investigación permitió validar la hipótesis planteada, demostrando que el sistema de obtención y distribución de agua purificada es capaz de mantener estabilidad fisicoquímica y microbiológica durante periodos prolongados de operación continua. Asimismo, los hallazgos obtenidos aportan evidencia objetiva para sustentar el estado validado del sistema y respaldar su utilización en procesos farmacéuticos que requieren agua purificada como insumo crítico.

Finalmente, los resultados obtenidos también resaltan la importancia de mantener programas continuos de monitoreo, sanitización, mantenimiento preventivo y control estadístico del sistema. Aunque el desempeño observado fue satisfactorio, la naturaleza crítica del agua purificada dentro de la industria farmacéutica exige vigilancia permanente para garantizar que el sistema conserve en el tiempo las condiciones de control demostradas durante esta investigación.

Plan de divulgación

El presente trabajo de investigación, enfocado en la calificación de desempeño (PQ) de un sistema de obtención y distribución de agua purificada para uso farmacéutico, generó resultados relevantes desde el punto de vista técnico, estadístico y de aseguramiento de la calidad. Debido a la importancia que tienen los sistemas críticos de agua en la industria farmacéutica y al impacto directo sobre la calidad de los productos, se considera fundamental establecer un plan estructurado de divulgación que permita transferir el conocimiento obtenido más allá del contexto académico.

La estrategia de divulgación seleccionada para este proyecto corresponde principalmente a la elaboración de un artículo técnico-científico y a la socialización de los resultados en escenarios académicos e industriales relacionados con validación, aseguramiento de calidad y sistemas críticos farmacéuticos. Esta modalidad de divulgación se considera la más adecuada debido a que el proyecto aporta evidencia experimental y análisis estadístico-aplicados al control y validación de sistemas de agua purificada bajo lineamientos de buenas prácticas de manufactura (BPM).

El producto principal esperado será un artículo técnico con enfoque aplicado, orientado a documentar la metodología utilizada durante las etapas de revisión de prerrequisitos, monitoreo fisicoquímico y microbiológico, análisis estadístico de desempeño y evaluación de reproducibilidad del sistema durante las fases I y II de PQ. El manuscrito incluirá interpretación técnica de parámetros críticos como conductividad, TOC, presión, pH, RTMA y RTCHL, así como el uso de herramientas estadísticas de capacidad de proceso (C_p , C_{pk} y C_{pu}) aplicadas a sistemas críticos farmacéuticos.

La preparación del artículo contemplará inicialmente la organización y depuración de la información experimental obtenida durante la investigación. Posteriormente, se realizará la estructuración del documento bajo formato científico, incluyendo introducción, metodología, resultados, discusión y conclusiones técnicas. El contenido será adaptado para su posible publicación en revistas académicas o boletines técnicos relacionados con ingeniería farmacéutica, aseguramiento de calidad, validación de sistemas o control microbiológico.

Adicionalmente, se proyecta la divulgación de los resultados mediante presentaciones académicas y espacios de socialización institucional. Esto permitirá compartir la experiencia desarrollada con estudiantes, docentes y profesionales interesados en validación de sistemas críticos y control de calidad farmacéutico. La participación en seminarios, encuentros de investigación o jornadas académicas facilitará la transferencia de conocimiento aplicado y promoverá el fortalecimiento de competencias técnicas en áreas relacionadas con la industria farmacéutica.

Como complemento, se propone la elaboración de un documento técnico interno tipo guía o caso de estudio, el cual podrá ser utilizado como material de consulta para futuras actividades de validación y calificación de sistemas de agua purificada. Este documento permitirá consolidar criterios técnicos, metodologías de análisis estadístico y estrategias de monitoreo aplicables a sistemas críticos similares.

Para la ejecución del plan de divulgación se requerirá apoyo institucional en aspectos relacionados con revisión metodológica, acompañamiento académico y orientación en procesos de publicación técnica. Asimismo, será importante el acceso a herramientas informáticas para el procesamiento estadístico y diseño de gráficas de control utilizadas en la investigación.

Dentro de los posibles aliados estratégicos se consideran grupos de investigación universitarios, áreas de aseguramiento de calidad de la industria farmacéutica y profesionales especializados en validación y sistemas críticos. La participación de estos actores permitirá fortalecer la calidad técnica de los productos de divulgación y ampliar el alcance de los resultados obtenidos.

El cronograma propuesto para la divulgación contempla inicialmente una fase de organización y consolidación de información durante el primer mes posterior a la finalización del trabajo. En el segundo mes se realizará la elaboración del artículo técnico y la preparación de materiales de presentación. Posteriormente, durante el tercer mes, se desarrollarán actividades de socialización académica y se gestionará la posible postulación del documento a espacios de publicación o eventos técnicos.

Los resultados esperados del plan de divulgación incluyen la generación de visibilidad académica e institucional del proyecto, el fortalecimiento de la cultura de validación y control de sistemas críticos farmacéuticos y la transferencia de conocimiento aplicado hacia contextos industriales y educativos. Asimismo, se espera que el trabajo sirva como referencia para futuras investigaciones relacionadas con sistemas de agua purificada, monitoreo microbiológico y aseguramiento de calidad en la industria farmacéutica.

En términos generales, el plan de divulgación busca garantizar que los hallazgos obtenidos no permanezcan únicamente como ejercicio académico, sino que puedan convertirse en una herramienta útil para el fortalecimiento técnico y científico de los procesos de validación farmacéutica. De esta manera, la investigación adquiere proyección más allá del contexto universitario y contribuye al desarrollo de buenas prácticas asociadas al control y aseguramiento de calidad de sistemas críticos en la industria.

Conclusiones

La presente investigación permitió evaluar el desempeño del sistema de obtención y distribución de agua purificada para uso farmacéutico mediante la ejecución de la calificación de desempeño (PQ) en cuatro puntos de muestreo distribuidos a lo largo del sistema. A partir de los resultados fisicoquímicos, microbiológicos y estadísticos obtenidos durante las fases I y II de monitoreo, fue posible demostrar que el sistema opera de manera estable, reproducible y bajo condiciones controladas, cumpliendo con los criterios de aceptación establecidos para agua purificada de uso farmacéutico.

En relación con el primer objetivo específico, orientado a verificar las condiciones previas del sistema antes de la ejecución de la PQ, se concluye que las etapas de calificación de diseño (DQ), instalación (IQ) y operación (OQ) se encontraban adecuadamente soportadas y conformes. La revisión documental permitió evidenciar trazabilidad de instrumentos, calibraciones vigentes, procedimientos operativos actualizados, mantenimiento controlado y personal entrenado, garantizando que el sistema estuviera en estado validado antes de iniciar la evaluación de desempeño. Esto permitió asegurar confiabilidad en los resultados obtenidos durante el monitoreo.

Respecto al segundo objetivo específico, enfocado en evaluar el comportamiento fisicoquímico del sistema, los resultados evidenciaron estabilidad operacional y adecuada capacidad de purificación en todos los puntos de muestreo. Los parámetros de conductividad, TOC, presión, cloro libre y pH permanecieron dentro de los límites establecidos durante ambas fases de estudio, presentando además baja variabilidad estadística reflejada en coeficientes de variación reducidos. Particularmente, los puntos PML-03 y PML-04 mostraron los mejores niveles de pureza, con valores muy bajos de conductividad y TOC, indicando alta eficiencia de remoción iónica y orgánica del sistema de purificación.

En cuanto al tercer objetivo específico, relacionado con la evaluación microbiológica del sistema, se concluye que el sistema mantuvo un adecuado control sanitario durante todo el periodo de monitoreo. Los resultados de RTMA y RTCHL mostraron recuentos bajos y controlados, mientras que no se evidenció presencia de coliformes, *Escherichia coli* ni *Pseudomonas aeruginosa* en ninguno de los puntos evaluados. Estos hallazgos demuestran que el sistema de sanitización y las condiciones de operación fueron efectivas para prevenir proliferación microbiológica y contaminación del agua purificada.

Desde el punto de vista estadístico, los índices de capacidad del proceso (C_p) obtenidos fueron superiores a 1 en la mayoría de los parámetros evaluados, indicando que el sistema posee capacidad suficiente para mantenerse dentro de especificaciones. Aunque algunos valores de C_{pk} fueron negativos, los resultados reales permanecieron dentro de los límites de aceptación, lo cual sugiere que el sistema continúa siendo funcional y controlado, aunque con oportunidades de optimización relacionadas con el centrado estadístico del proceso.

La comparación entre las fases I y II permitió demostrar reproducibilidad operacional y estabilidad sostenida del sistema bajo condiciones rutinarias de funcionamiento. No se identificaron tendencias de deterioro, desviaciones críticas ni evidencia de pérdida de eficiencia en los procesos de purificación y distribución. Esto confirma que el desempeño observado corresponde a un comportamiento consistente y no a resultados aislados.

Los resultados obtenidos son coherentes con lo reportado en la literatura relacionada con validación de sistemas críticos farmacéuticos y control de agua purificada, donde se establece que la estabilidad fisicoquímica, la ausencia de microorganismos patógenos y la reproducibilidad estadística constituyen indicadores fundamentales del estado validado de un sistema de agua farmacéutica.

Como limitación del estudio, se reconoce que el periodo de evaluación correspondió a dos fases de monitoreo de 15 días cada una, por lo que futuras investigaciones podrían ampliar el tiempo de seguimiento para evaluar comportamiento estacional, impacto de mantenimientos prolongados o condiciones operacionales extremas. Asimismo, podrían incorporarse herramientas adicionales de análisis predictivo y monitoreo en línea para fortalecer el control estadístico del sistema.

Finalmente, la investigación permitió validar la hipótesis planteada y concluir que el sistema crítico evaluado cumple con los requisitos necesarios para la producción y distribución de agua purificada de uso farmacéutico. Los hallazgos obtenidos aportan evidencia técnica y estadística que respalda la confiabilidad del sistema y contribuyen al fortalecimiento de las estrategias de aseguramiento de calidad, validación y control sanitario dentro de la industria farmacéutica.

Referencias bibliográficas

Alzate-Fernández, A. F. (2017). Validación del sistema de agua purificada de Laboratorios L'Mar [Trabajo de grado, Universidad Icesi].

Benítez-Montalvo, R. I., Díaz-Concepción, A., Villar-Ledo, L., Rodríguez-Piñeiro, A. J., & Guillén-García, J. (2023). Rediseño del filtro de 5 μm de una planta de producción de agua purificada. Revista de investigación científica y tecnológica. <https://www.redalyc.org/journal/2251/225180427007/225180427007.pdf>

Bravo Lifonzo, A. E., & Rivas, G. L. (2021). Tipos de filtro con carbón activado en el tratamiento de la calidad de aguas residuales para riego: Revisión sistemática [Tesis de grado, Universidad César Vallejo]. <https://repositorio.ucv.edu.pe/handle/20.500.12692/71503>

Chacón-Marín, A. (2009). Validación de un sistema de purificación de agua para los procesos de producción de suplementos nutricionales en forma sólida [Trabajo de grado, Pontificia Universidad Javeriana].

Chamorro-Bolaños, X., Rodríguez-Martínez, G., Lucy, E.-B. A., & Rosero-Moreano, M. (2009). Montaje y validación del método de análisis por combustión y detección por infrarrojo no dispersivo para determinación de carbono orgánico total (COT) en agua. Revista Luna Azul, 10–23. <https://revistasoj.s.ucaldas.edu.co/index.php/lunazul/article/view/1142>

Erdei-Tombor, P., Kiskó, G., & Taczman-Brückner, A. (2024). Biofilm formation in water distribution systems. Processes, 12(2), 280. <https://www.mdpi.com/2227-9717/12/2/280>

European Commission. (2011). EudraLex - Volume 4 - Good manufacturing practice (GMP) guidelines. https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en

Food and Drug Administration. (2011). Process validation: General principles and practices. <https://www.fda.gov/media/71553/download>

Gholve, S. (2022). Validation of pharmaceutical water system. Journal of Pharmacy Research, 2(5).

European Medicines Agency. (2020). Guideline on the quality of water for pharmaceutical use (EMA/CHMP/CVMP/QWP/496873).

Hernández Jiménez, C., Rodríguez Castillejos, G., Acosta González, R. I., & Garza Cano, E. (2018). Análisis fisicoquímico y microbiológico de agua purificada en Reynosa, Tamaulipas. Biotecnia, 20(1), 41–61.

International Council for Harmonisation. (2009). ICH Q10: Pharmaceutical quality system. <https://www.fda.gov/media/71553/download>

International Council for Harmonisation. (2025). ICH Q9 (R1): Quality risk management. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use-ich-guideline-q9-r1-quality-risk-management-step-5-revision-2_en.pdf

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. (2023). Guía para la validación de los sistemas de apoyo crítico. <https://www.invima.gov.co>

Lancheros-Benítez, S. M., & Franco-Castro, C. F. (2023). Implementación de un sistema para la obtención de agua desmineralizada para el laboratorio 210 PTG UIS [Trabajo de grado, Universidad Industrial de Santander].

Lema Carrera, M. Á. (2015). Diseño e implementación de un sistema de purificación de agua con energía, radiación solar y luz ultravioleta [Tesis de grado, Escuela Politécnica Nacional]. <https://bibdigital.epn.edu.ec/handle/15000/10492>

Li, Y., Fang, J., & Hou, L. (2021). Design and application of purified water preparation device for chemical analysis. <https://www.researchgate.net/publication/351794221>

Martín-Álvarez, N. C., & Mayo-Abad, O. (2013). Calificación del desempeño de un sistema para la producción de agua purificada. *Tecnología Química*, 33, 166–176.

Mato, D. T., Carvalho, F. S., & Santos, F. M. (2023). Electrical conductivity and total organic carbon analysis of water in Brazilian industrial pharmaceutical formulations. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 1–6. https://japsonline.com/admin/php/uploads/3801_pdf.pdf

Medina-Rodes, Y. V., Pedro-Valdés, S., & Laurel-Gómez, M. (2010). Agua para uso en laboratorios. *Boletín Científico Técnico INIMET*, 3–10.

Navarro Pérez, A. E. (2024). Conocimiento del proceso involucrado en la calificación de sistemas críticos y equipos en la industria farmacéutica [Trabajo de grado, Universidad Autónoma Metropolitana]. <https://repositorio.xoc.uam.mx/jspui/handle/123456789/49427>

Organización Mundial de la Salud. (2010). Buenas prácticas para laboratorios nacionales de control farmacéutico (Serie de Informes Técnicos No. 902).

Pérez-López, E. (2016). Control de calidad en aguas para consumo humano en Costa Rica. *Tecnología en Marcha*, 29(3), 3–14.

Romero-Vargas, M. A., & Niño-Martínez, S. (2017). Validación del sistema de purificación de agua de la empresa Tecmolfarmaceutica S.A.S. [Proyecto de grado, Fundación Universitaria de América].

Signore, A. A., & Jacobs, T. (2005). Good design practices for GMP pharmaceutical facilities. Taylor & Francis.

United States Pharmacopeia. (2025). Water for pharmaceutical purposes <1231>.

Valladares Silva, F. V., Sánchez Peralta, W., & Meza Romero, W. G. (2024). Calidad microbiológica del agua purificada envasada [Monografía, Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua]. <http://riul.unanleon.edu.ni:8080/jspui/handle/123456789/10187>

Vanegas-Chavarría, E. A. (2023). Diseño de una planta de tratamiento de agua potable con ósmosis inversa [Trabajo de grado, Universidad de Antioquia].

Villafuerte-López, I., Proaño-Intriago, J. M., & Rodríguez-Navarrete, A. R. (2020). Implementación de un sistema de purificación de agua apta para el consumo. *Journal of Business and Entrepreneurial Studies*, 61–75.

World Health Organization. (2021). Good manufacturing practices: Water for pharmaceutical use.