



**Universidad
Norbert Wiener**

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

**Escuela académico profesional de FARMACIA Y
BIOQUÍMICA**

Tesis

**EFICACIA DEL ÁCIDO PERACÉTICO PARA LA
DESINFECCIÓN *in situ* EN EL ÁREA DE ENVASADO
DE FORMAS FARMACÉUTICAS ESTÉRILES EN UN
LABORATORIO DE INDUSTRIA FARMACÉUTICA,
LIMA, SEPTIEMBRE-2019 A SEPTIEMBRE 2020**

Para optar el TÍTULO PROFESIONAL DE QUÍMICO FARMACÉUTICO

Autor (es): Cardoza Sánchez, Verónica
2014700002

Torres Maccanascca, Karina
2014700013

Lima - Perú

2021

Tesis

**EFICACIA DEL ÁCIDO PERACÉTICO PARA LA
DESINFECCIÓN *in situ* EN EL ÁREA DE ENVASADO
DE FORMAS FARMACÉUTICAS ESTÉRILES EN UN
LABORATORIO DE INDUSTRIA FARMACÉUTICA,
LIMA, SEPTIEMBRE-2019 A SEPTIEMBRE 2020**

Línea de investigación:

Salud, Enfermedad y Ambiente

Asesor:

Mg. Pinedo Panduro, Lauro Sócrates (código ORCID: 0000-0002-1017-5395).

Este trabajo está dedicado:

A mi querida madre, que, con mucho amor, dedicación nos motivó a seguir adelante y a creer en mí, a pensar que en la vida no existen límites para alcanzar el éxito.

A mis hermanos un profundo agradecimiento por ser parte de este gran logro.

Al Dr. Enrique Mella, por todo el apoyo incondicional, por creer en mí trabajo y ser mi guía profesional.

A mis queridas amigas Maura, Liliana, porque siempre puedo contar con ellas y a todos los amigos que me apoyan incondicionalmente.

Autor Br. Cardoza Sánchez,
Verónica

Este trabajo está dedicado a mi familia que con su aliento contribuyeron a lograr el objetivo y mi meta trazada.

Autor Br. Torres Maccanasca, Karina

Nuestro agradecimiento a Dios todopoderoso por habernos dado la fuerza para llegar a este punto en nuestra carrera, al Dr. Roberto Chang por las facilidades brindadas para realizar este proyecto, así como a las Dras. Flor Salazar Chirito, Mercedes Zanabria Valderrama y Liliana Pozo Lévano.

Al Mg. Lauro Sócrates Pinedo Panduro por la paciencia y el apoyo brindado en todo momento a poder concluir con una de nuestras metas más importantes.

Autor (es): Br. Cardoza Sánchez, Verónica
 Br. Torres Maccanascca, Karina

INDICE

Portada.....	i
Título.....	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimiento.....	iv
Índice general	v
Índice de tablas	ix
Índice de figuras	x
Resumen	xi
Abstract	xii
Introducción.....	xiii
CAPÍTULO I: EL PROBLEMA	1
1.1 Planteamiento del problema	1
1.2 Formulación del problema.....	3
1.2.1 Problema general	3
1.2.2 Problemas específicos	3
1.3 Objetivos de la investigación	3
1.3.1 Objetivo General.....	3
1.3.2 Objetivos Específicos.....	4
1.4 Justificación de la investigación.....	4
1.4.1 Teórica.....	4
1.4.2 Metodológica	4
1.4.3 Práctica.....	4
1.5 Limitaciones de la investigación	5
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....	6
2.1 Antecedentes de la investigación	6
2.1.1 Nacionales	6

2.1.2	Internacionales	8
2.2	Bases teóricas	12
2.2.1	Control de calidad y buenas prácticas de manufactura en la industria	12
2.2.2	Diseño de la instalación y controles ambientales	14
2.2.3	Organismos de desafío AOAC contaminantes comúnmente investigados en medicamentos	16
2.2.3.1	Agente bactericida	16
2.2.3.1.1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16
2.2.3.1.2	<i>Staphylococcus aureus</i>	16
2.2.3.1.3	<i>Escherichia coli</i>	17
2.2.3.2	Agente fungicida	17
2.2.3.2.1	<i>Candida albicans</i>	17
2.2.3.3	Agente esporicida	17
2.2.3.3.1	<i>Bacillus subtilis</i>	17
2.2.4	Limpieza y desinfección en el laboratorio de la industria farmacéutica	17
2.2.5	Características de un desinfectante ideal en un laboratorio de la industria farmacéutica	18
2.2.6	Factores que afectan la potencia de los desinfectantes	19
2.2.6.1	pH	19
2.2.6.2	Temperatura	19
2.2.6.3	Naturaleza del microorganismo y otros factores asociados a la población microbiana	19
2.2.6.4	Presencia de materiales extraños	19
2.2.6.5	Mecanismos de acción de los desinfectantes	19

2.3	Formulación de hipótesis.....	20
2.3.1	Hipótesis general.....	20
2.3.2	Hipótesis nulas.....	20
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA		21
3.1	Metodología de investigación	21
3.2	Enfoque investigativo	21
3.3	Tipo de investigación	21
3.4	Diseño de la investigación	21
3.5	Población, muestra muestreo	21
3.6	Variables y Operacionalización	22
3.7	Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	22
3.7.1	Técnica	22
	in vitro:.....	22
3.7.1.1	Vertido en placas	22
	in situ.....	22
3.7.1.2	Placas de contacto	22
3.7.1.3	Hisopado	22
3.7.2	Descripción.....	22
3.7.3	Confiabilidad	22
3.8	Procesamiento y análisis de datos	23
3.8.1	Preparación del Ácido Peracético.....	23
3.8.2	Evaluación de la eficacia del desinfectante.....	23
3.8.2.1	Método de dilución - neutralización (in vitro) para <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 15442, <i>Escherichia coli</i> ATCC 10536, <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538 en el área de microbiología	23
3.8.2.2	Método de dilución - neutralización (in vitro) para <i>Candida albicans</i> ATCC 10231 en el área de microbiología.....	26

3.8.2.3	Método de dilución - neutralización (in vitro) para <i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633 en el área de microbiología.....	28
3.8.2.4	Análisis de la información:	30
3.8.3	Muestreo microbiológico del área de envasado in situ de formas farmacéuticas estériles	30
3.8.3.1	Ensayos en superficies	30
3.8.3.2	Método de Placas de contacto:	30
3.8.3.3	Periodo de Incubación.....	31
3.8.3.4	Método de hisopado	31
3.8.3.5	Periodo de Incubación.....	32
3.8.4	Limpieza y Desinfección del “área estéril de envasado2”	35
3.8.4.1	Limpieza del “área estéril de envasado 2”	35
3.8.4.2	Desinfección vía aérea del “área estéril de envasado 2”	37
3.9	Análisis estadístico	40
3.10	Aspectos éticos	40
CAPITULO IV: PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS		40
4.1	Resultados	40
4.1.1	Análisis descriptivo de resultados.....	40
4.1.2	Prueba de hipótesis	56
4.1.3	Discusión de resultados.....	56
CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES		58
5.1	Conclusiones.....	58
5.2	Recomendaciones.....	58
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS		61
ANEXOS		66

Anexo 1: Matriz de consistencia	67
Anexo 2: Autorización del laboratorio	70
Anexo 3: Carta de presentación	71
Anexo 4: Definición conceptual de las variables y dimensiones	72
Anexo 5: Certificados de validez de contenido de los instrumentos.....	73
Anexo 6: Matriz de Operacionalización de variables.....	79
Anexo 7: Control Microbiológico de equipos.....	80
Anexo 8: Control Microbiológico de Superficies	81

INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Imagen de límites recomendados para la contaminación microbiológica en operación	15
Tabla 2: Resumen Final de los Reportes de Control Microbiológico de Superficies.....	33
Tabla 3: Resumen Final de los Reportes de Control Microbiológico de equipo	34
Tabla 4: Informe final de la prueba de eficacia del Ácido Peracético.....	45
Tabla 5: Tabla de contingencia según el tipo de microorganismo – tiempo de contacto y concentración del producto.....	46
Tabla 6: Estadísticos descriptivos según el tipo de microorganismo – tiempo de contacto y concentración del producto.....	47
Tabla 7: Pruebas de normalidad para cada tipo de microorganismo	50
Tabla 8: Prueba de homogeneidad de varianzas para <i>Candida albicans</i>	51
Tabla 9: Prueba de homogeneidad de varianzas para <i>bacillus subtilis</i>	51
Tabla 10: Prueba de homogeneidad de varianzas para <i>Escherichia coli</i>	52
Tabla 11: Prueba de homogeneidad de varianzas para <i>Staphylococcus aureus</i>	52
Tabla 12: Prueba de homogeneidad de varianzas para <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	53
Tabla 13: Prueba de kruskal-wallis según su tipo de microorganismo	53
Tabla 14: Prueba de kruskal-wallis para <i>Candida albicans</i> , según la concentración del producto y tiempo de contacto	54
Tabla 15: Prueba de kruskal-wallis para <i>Bacillus subtilis</i> , según la concentración del producto y tiempo de contacto	54
Tabla 16: Prueba de kruskal-wallis para <i>Escherichia coli</i> , según la concentración del producto y tiempo de contacto	55

Tabla 17: Prueba de kruskal-wallis para <i>Staphylococcus aureus</i> , según la concentración del producto y tiempo de contacto	55
Tabla 18: Prueba de kruskal-wallis para <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , según la concentración del producto y tiempo de contacto	56
Tabla 19: Frecuencia de limpieza de superficies	59
Tabla 20: Programa de rotación de desinfectantes	60

INDICE DE FIGURAS

Figura 1: Fuentes de contaminación más frecuentes de productos de uso y consumo humano.....	15
Figura 2: Flujograma del método de dilución – Neutralización para <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> con Ácido Peracético 0,6%, 1,2% y 1,8%	28
Figura 3: Flujograma del método de dilución – Neutralización para <i>Candida albicans</i> con Ácido Peracético 0,6%, 1,2% y 1,8%	30
Figura 4: Flujograma del método de dilución – Neutralización para <i>Bacillus subtilis</i> con Ácido Peracético 0,6%, 1,2% y 1,8%	32
Figura 5: Limpieza del “área estéril de envasado 2”	36
Figura 6: Sistema de aeronebulización neumática Nouvair ®.....	38
Figura 7: Plano de “área estéril de envasado 2”.....	39
Figura 8: Partes fijas llenadora de jeringas Cozzoli-ubicada en el “área estéril de envasado 2”	41
Figura 9: Condiciones experimentales.....	43
Figura 10: Gráfica de barras del resultado obtenido según el tiempo de contacto por tipo de microorganismo.....	48
Figura 11: Gráfica de barras del resultado obtenido según la concentración del producto por tipo de microorganismo	49

RESUMEN

El presente estudio tiene como **objetivo:** demostrar la eficacia del Ácido Peracético para la desinfección *in situ* de equipos en el “área estéril de envasado 2” de formas farmacéuticas en un laboratorio de industria farmacéutica. **Metodología:** Se realizó el estudio experimental, cuantitativo y transversal, en el que se empleó el método de dilución – neutralización para determinar la eficacia del Ácido Peracético a concentraciones de 0,6%, 1,2% y 1,8% y tiempos de contacto de 5 minutos, 10 minutos y 15 minutos, para realizar la actividad antimicrobiana *in situ* en superficies donde se empleó el método de placas de contacto y en equipos el método de hisopado. Para el análisis estadístico se realizó el método de Kolmogorov-Smirnov y Kruskal-Wallis **Resultados:** se identificó que el Ácido Peracético a concentración de 0,6% presentó crecimiento mayor a 330 ufc/mL para bacterias y para hongos crecimiento mayor a 165 ufc/mL a tiempos de contactos de 5 minutos, 10 minutos y 15 minutos; a una concentración de 1,2% con un tiempo de contacto de 5 minutos, presentó crecimiento de bacterias y hongos a diferencia de los tiempos de contacto de 10 minutos y 15 minutos que cumplió satisfactoriamente con la eliminación de bacterias y hongos; a la concentración de 1,8% debido a su concentración no presentó crecimientos de bacterias y hongos para ningún tiempo expuesto. En la determinación de la actividad antimicrobiana en superficies y equipos los resultados mostraron una reducción de 99,999%. **Conclusiones:** El Ácido Peracético a concentración de 1,2% es eficaz a tiempos de contactos de 10 minutos, 15 minutos y a concentración de 1,8% es eficaz a tiempos de contactos de 5 minutos, 10 minutos y 15 minutos. En la actividad antimicrobiana en superficie el Ácido Peracético a concentración de 1,2% cumple una reducción satisfactoria al eliminar el 99,999% de microorganismos. Asimismo, en cuanto a la actividad antimicrobiana de equipos del “área estéril de envasado 2” de formas farmacéuticas estériles en un laboratorio de industria farmacéutica. También cumplió con la reducción del 99,999% de microorganismos.

Palabras clave: Desinfectante, tiempo de contacto, método dilución -neutralización, actividad antimicrobiana.

ABSTRACT

The objective of this study is: to demonstrate the efficacy of Peracetic Acid for the *in-situ* disinfection of equipment in the "sterile packaging area 2" of pharmaceutical forms in a pharmaceutical industry laboratory. **Methodology:** The experimental, quantitative and cross-sectional study was carried out, in which the dilution-neutralization method was used to determine the efficacy of Peracetic Acid at concentrations of 0.6%, 1.2% and 1.8% and times of contact of 5 min, 10 min and 15 min, and to carry out the antimicrobial activity *in situ* on surfaces, the contact plate method was used and the swab method in equipment. For the statistical analysis, the Kolmogorov-Smirnov and Kruskal-Wallis method was used. **Results:** it was identified that Peracetic Acid at a concentration of 0.6% presented growth greater than 330 cfu / mL for bacteria and for fungi growth greater than 165 cfu / mL at contact times of 5 min, 10 min and 15 min; At a concentration of 1.2% with a contact time of 5 min, it presented growth of bacteria and fungi, as opposed to the contact times of 10 min and 15 min, which satisfactorily eliminated bacteria and fungi. and at a concentration of 1.8% due to its high concentration it did not show growth of bacteria and fungi for any time exposed. In determining the antimicrobial activity on surfaces and equipment, the results showed a reduction of 99.999%. **Conclusions:** Peracetic Acid at a concentration of 1.2% is effective at contact times of 10 min and 15 min and at a concentration of 1.8% it is effective at contact times of 5 min, 10 min and 15 min. In the antimicrobial activity on the surface, Peracetic Acid at a concentration of 1.2% achieves a satisfactory reduction by eliminating 99.999% of microorganisms. Also, regarding the antimicrobial activity of equipment in the "sterile packaging area 2" of sterile pharmaceutical forms in a pharmaceutical industry laboratory. It also met the 99.999% reduction of microorganisms.

Keywords: Disinfectant, contact time, dilution-neutralization method, antimicrobial activity.

INTRODUCCIÓN

Los desinfectantes son sustancias químicas que tienen como fin destruir los microorganismos causantes de la contaminación en ambientes de fabricación y envasado de productos en una planta farmacéutica. Existen diferentes tipos de productos químicos empleados para eliminar los microorganismos y diferentes mecanismos de acción para lograrlo¹.

En la industria farmacéutica estas fuentes de contaminación se controlan por medio de sustancias químicas que destruyen esta biocarga de manera segura y eficaz, incluyendo un programa de rotación de desinfectantes, programas de limpieza y sanitización de ambientes controlados adecuados que ayuden a prevenir y reducir la contaminación microbiológica en las áreas de trabajo².

Asimismo, es importante llevar a cabo la desinfección en los laboratorios a fin de garantizar que la contaminación que se encuentra en las superficies no interfiera con los ensayos realizados, teniendo en cuenta un adecuado manejo en las áreas de trabajo. Es por ello que al evaluar la eficacia del Ácido Peracético usado para la desinfección *in situ* en el “área estéril de envasado 2” de formas farmacéuticas en un laboratorio de industria farmacéutica, se busca demostrar experimentalmente que cumple con su función a concentraciones de 0.6%, 1.2% y 1,8% y en tiempos de contactos de 5 minutos, 10 minutos y 15 minutos para la desinfección de superficies de ambientes en la industria farmacéutica. Cumpliendo así con los estándares de calidad, seguridad, protegiendo así la vida humana y que a su vez no genere un mayor costo para la empresa³.

CAPITULO I: EL PROBLEMA

1.1 Planteamiento del problema

Actualmente existe una gama de desinfectantes utilizados en la industria farmacéutica algunos de ellos considerados tóxicos porque produce efectos crónicos sobre la salud a largo plazo, que pueden presentarse después de la exposición a dicho compuestos⁴.

Debido a la peligrosidad que presentan, nos vemos en la necesidad de probar la eficacia del Ácido Peracético resultante de la mezcla de peróxido de hidrogeno y ácido acético en agua. Que debido a su capacidad biocida y su alto poder oxidante actúa destruyendo la membrana celular exterior de los microorganismos, provocando su muerte. El cual tiene un amplio espectro de acción frente a patógenos bacterianos y fúngicos, así como frente a virus y esporas, su descomposición produce agua, oxígeno y ácido acético por lo que resulta no ser tóxico, respetuoso con el medio ambiente y fácil solubilidad en el agua, usándose ampliamente para la desinfección de objetos y superficies de trabajo de laboratorios farmacéuticos y de cabinas de seguridad biológica (CSB)⁴.

Dentro del concepto de garantía de la calidad en las Buenas Prácticas de Manufactura, uno de los requisitos es contar con personal altamente capacitado que cuente con las condiciones, herramientas, procedimientos e instrucciones aprobados, a fin de llevar a cabo todas las labores encomendadas evitando así posibles confusiones y contaminaciones⁴.

La identificación de los diferentes tipos de microorganismos puede proporcionar una idea de sus fuente y control como es el caso de *Pseudomonas aeruginosa* que es uno de los más importantes patógenos con respecto al número y tipo de infecciones que causa

y su relación con la alta morbilidad y mortalidad relacionada es importante detectar su presencia en productos farmacéuticos administrados por vía inhalatoria y ocular⁵.

Staphylococcus aureus es un Gram positivo que está distribuido en la naturaleza, se encuentra en la piel y mucosas de humanos y de otros primates. Su presencia en una materia prima, producto farmacéutico o cosmético, indica que la fuente de contaminación puede ser humana, es decir de los operadores⁵.

Escherichia coli forma parte de la flora normal fecal de humanos y animales. Su presencia en un producto de uso o consumo humano puede ocurrir debido a la presencia de contaminación fecal en especial en productos de consumo oral y en materias primas de origen natural⁵.

Candida albicans es un hongo diploide asexual (forma de levadura), habita en la flora intestinal del hombre, produce candidiasis superficial o sistémica en personas debilitadas, en recién nacidos y en ancianos con sistema inmunológico deficiente⁵.

Bacillus subtilis es una bacteria Gram positiva que habita generalmente en los suelos. Tiene la capacidad de formar endosporas altamente resistentes a factores ambientales como calor, ácido y sal mediante el proceso de esporulación, por lo tanto, implica la protección del genoma bacteriano en un lugar seguro hasta que los factores ambientales mejoren y pueda volver a su estado vegetativo⁶.

Como se sabe la industria farmacéutica es altamente regulada, debido a esto la fabricación y envasado de productos estériles debe realizarse en una sala limpia que cumpla con una serie de requerimientos de calidad establecidos por la OMS (Organización Mundial de la Salud) que garanticen la manufactura de los productos farmacéuticos seguros y eficaces⁷.

Por lo tanto, el objetivo de los procedimientos de limpieza y desinfección en el laboratorio de la industria farmacéutica es eliminar o disminuir la carga microbiana presente en los equipos, superficies y ambientes en donde son llevados a cabo los diferentes procesos de elaboración ya que un desvío en la limpieza tiene como consecuencia la proliferación de microorganismo y/o presencia de partículas. Teniendo como principal factor de contaminación al personal, el aire y los elementos e instalaciones utilizados durante el proceso de elaboración⁸.

Hoy en día existen una gran variedad de productos tóxicos para matar a los microorganismos y controlar su desarrollo. Debido a esto se busca que los desinfectantes sean lo más tóxicos para los microorganismos, pero con efecto nocivo mínimo para el

hombre, los animales y las plantas⁹. Entonces la eficacia de un desinfectante va a depender de factores como el pH, temperatura, naturaleza del microorganismo y otros factores asociados a la población microbiana, presencia de materiales extraños y el mecanismo de acción del desinfectante¹⁰.

Asimismo, el equipo utilizado para la desinfección de áreas estériles del laboratorio de una industria farmacéutica que hemos empleado es el Nouvair® desarrollado y destinado para la desinfección por vía aérea de zonas críticas. Es el equilibrio óptimo entre las últimas innovaciones tecnológicas (aeronebulización neumática), la facilidad de uso, una gran versatilidad gracias a su reducido tamaño y ligereza. Cabe destacar el amplio espectro de acción de los desinfectantes e insecticidas formulados especialmente para este sistema, buscando la máxima sinergia entre aparato y fungible¹¹.

1.2 Formulación del problema

1.2.1 Problema general:

¿Es eficaz el Ácido Peracético frente a microorganismos en el área de envasado de formas farmacéuticas estériles de un laboratorio de Industria Farmacéutica?

1.2.2 Problemas específicos:

¿Cuáles son las concentraciones del Ácido Peracético aplicado en el área de envasado de formas farmacéuticas estériles para ser eficaz frente a *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* y *Bacillus subtilis*?

¿Qué tiempo de contacto del Ácido Peracético aplicado en el área de envasado de formas farmacéuticas estériles será eficaz frente a *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* y *Bacillus subtilis*?

1.3 Objetivos de la investigación

1.3.1 Objetivo General

Determinar la eficacia del Ácido Peracético frente a microorganismos en el área de envasado de formas farmacéuticas estériles en un Laboratorio de Industria Farmacéutica.

1.3.2 Objetivos Específicos

Determinar los niveles de concentraciones del Ácido Peracético aplicado en el área de envasado de formas farmacéuticas estériles son eficaz frente a *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* y *Bacillus subtilis*.

Determinar los tiempos de contacto del Ácido Peracético en el área de envasado de formas farmacéuticas estériles es eficaz frente a *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* y *Bacillus subtilis*.

1.4 Justificación de la investigación

1.4.1 Teórica

En la presente tesis, se investiga la norma de trabajo experimental de acuerdo a lo especificado en la farmacopea USP 42, ya que aporta conocimientos y referencias para la realización de la investigación sobre la eficacia del Ácido Peracético para la desinfección *in situ* en el “área estéril de envasado 2”¹.

1.4.2 Metodológica

En la presente tesis para evaluar la eficacia del Ácido Peracético a diferentes concentraciones y tiempos de contactos empleamos el método de dilución-neutralización, asimismo para el muestreo microbiológico en el “área estéril de envasado 2” empleamos el método de hisopado y el método por contacto o impresión de placas¹.

1.4.3 Práctica

En el aspecto práctico, proporciona información sobre la eficacia del Ácido Peracético para la desinfección *in situ* en el “área estéril de envasado 2” sirviendo como guía al personal de laboratorio de industria farmacéutica, ya que estos resultados pueden servir de base para otras investigaciones que deseen desarrollar a mayor profundidad.

1.5 Limitaciones de la investigación

A pesar de que se realizó una búsqueda minuciosa, no se encontró antecedentes relacionados al uso del ácido peracético en la industria farmacéutica.

Para llevar a cabo el desarrollo del proyecto, se tuvo que realizar una serie de requerimientos como normas, microorganismos, materiales, medios de cultivo y reactivos, los cuales tienen un plazo de 15 días cuando se trata de compras locales y 30 días cuando son compras de importación que debido a la situación sanitaria mundial estos plazos tuvieron un retraso de entre 3 a 6 meses en llegar al laboratorio lo cual origino una reprogramación para realizar los ensayos programados en las fechas establecidas.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes de la investigación

2.1.1 Nacionales:

Alvares H. (2018), en Perú, en su investigación denominada “Efectividad de los desinfectantes alternativos: Ácido Peracético y Ortoftalaldehído en comparación con el Glutaraldehído para lograr una desinfección óptima y sin daños, en los endoscopios flexibles”, planteo como **objetivo** analizar sistemáticamente las evidencias sobre la efectividad de los desinfectantes Ácido Peracético y Ortoftalaldehído en comparación con el Glutaraldehído para lograr una desinfección óptima y sin daños, en los endoscopios flexibles. Realizó el **método** de recolección de datos mediante la revisión de artículos de investigaciones y estudios internacionales, de los 06 artículos que revisó el 50% son revisión sistemática, 33% son ensayos clínicos controlado y el 16 % son estudios experimentales empleando el sistema Grade para evaluar la calidad de la evidencia. Obtuvo como **resultado** del 60% de artículos revisados, 20 % mostró que los desinfectantes estudiados son efectivos en la inactivación de microorganismos vegetativos, 20% mostró que las condiciones previas son importantes para garantizar una adecuada desinfección y en el 30% evidenció que el uso de Ortoftalaldehído al igual que el Glutaraldehído y Ácido Peracético fueron citados en relación a su toxicidad por lo que su uso no es recomendado. **Concluyó** que el Ácido Peracético y Ortoftalaldehído son efectivos en la inactivación de microorganismos, fueron citados por su toxicidad, pero no se han identificado estudios que informan daños en los endoscopios¹².

Robles C, y colaboradores. (2014), en Perú, publicaron en la revista de Gastroenterología el artículo titulado “Evaluación microbiológica de la desinfección de alto nivel de los endoscopios flexibles en un hospital general”, plantearon como **objetivos** comprobar la eficacia del proceso de descontaminación de los endoscopios a nivel microbiológico y evaluar el cumplimiento de las directrices de desinfección de alto nivel. El **estudio** fue de tipo descriptivo desarrollado en el servicio de gastroenterología de un hospital de tercer nivel. Se seleccionaron 30 procedimientos endoscópicos aleatoriamente. Y se observó el cumplimiento de las directrices, mediante cultivos para gérmenes comunes luego del proceso de desinfección. En los **resultados** reportaron que aislaron microorganismos en dos de los endoscopios y una pinza analizados y en cuanto al cumplimiento de las directrices se cumplió de manera óptima solo tres de las siete etapas del proceso de desinfección. En las **conclusiones** afirmaron que los procedimientos de desinfección de alto nivel no se realizaron de manera óptima, hallando en un 6,7% cultivos positivos a *Pseudomonas* de diferentes especies¹³.

Latour L. (2013), en Perú, en su investigación denominada “Eficacia de un Desinfectante Biodegradable a Base de Cítricos en el Control del Crecimiento de *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*” planteo como **objetivo** evaluar la eficacia de un desinfectante biodegradable a base de cítricos sobre el crecimiento de *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*. Además, determinó las concentraciones de uso más efectivas y tiempos de contacto óptimos en la desinfección. El **estudio** fue de tipo experimental donde evaluó tres concentraciones del desinfectante (100, 400 y 700 ppm) sobre tres cargas microbianas de ambos microorganismos por separado, frente a tres tiempos de contacto (1, 5 y 10min). Los **resultados** mostraron mayor sensibilidad de *Staphylococcus aureus* respecto a *Escherichia coli* frente al tratamiento de desinfección. Para *Escherichia coli*, el mejor efecto antimicrobiano del desinfectante frente a la carga microbiana alta (8.84×10^7 ufc/mL) se obtuvo con una concentración de 700 ppm y tiempo de contacto de 10 minutos, en la carga microbiana media (8.84×10^5 ufc/mL) a 400 ppm y 5 minutos y para carga microbiana baja (8.84×10^3 ufc/mL) a 100 ppm y 10 minutos. Para *Staphylococcus aureus* el mejor efecto antimicrobiano frente a la carga microbiana alta (8.75×10^7

ufc/mL) se obtuvo con una concentración de 400 ppm y tiempo de contacto de 10 minutos, la carga microbiana media (8.75×10^5 ufc/mL) fue 400 ppm y 1 minuto y para carga microbiana baja (8.75×10^3 ufc/mL) a 100 ppm y 5 minutos. **Concluyó** que la carga microbiana, la concentración del desinfectante y el tiempo de contacto microorganismo- desinfectante, son factores significativos en el proceso de desinfección con el desinfectante biodegradable a base de cítricos KILOL L-20¹⁴.

2.1.2 Internacionales:

Vargas CT. (2018), Chile, en su investigación denominada “Efectividad *in vitro* del Ácido Peracético frente a cepas de *Escherichia coli* y *Listeria innocua*”, planteo como **objetivo**: Determinar la acción biocida *in vitro*, calcular el coeficiente de dilución y otros parámetros del desinfectante ácido peracético frente a *Escherichia coli* (Gram-) y *Listeria innocua* (Gram+). Realizó la cuantificación por el **método** de recuento en placa Petri. Sembró 1 ml de cultivo de cada cepa, *Escherichia coli* y *Listeria innocua*, en agar tríptica de soya (TSA) y lo incubó por 24 h a 37°C. La Determinación de la actividad antimicrobiana del desinfectante se determinó por medio de la cinética de muerte de *Listeria innocua* y *Escherichia coli*, a 300, 500 y 1000 ppm de concentración del desinfectante y a 0,5, 1 y 2 min, tomó como referencia lo indicado por el fabricante (1000 ppm y sin tiempo de acción); con estos parámetros se determinó la eficiencia germicida (%E), el tiempo de reducción decimal (TRD) y la velocidad específica de muerte (k). El **resultado** mostró que el Ácido Peracético es eficiente a una concentración de 300 ppm y un tiempo de acción de 2 min, logrando eliminar más del 99,999% de la población bacteriana de ambas cepas, el efecto biocida de este desinfectante mostró ser igual para ambos tipos de cepas, en donde se comparó los distintos parámetros, %E, TRD y k, por medio de un análisis ANOVA simple dando para todos los casos que no había diferencias significativas entre *Listeria innocua* y *Escherichia coli*. **Concluyó** en que el Ácido Peracético fue efectivo a la concentración dada por el fabricante de 1000 ppm, eliminando el 99.999% de la población bacteriana para *Escherichia coli* como de *Listeria innocua*, en 30 segundos. También logro ser efectivo a una concentración de 300ppm logrando una eliminación del 99.999% de la población bacteriana en 2 minutos. Por último, el coeficiente de dilución resultó mayor que 1 para *Listeria innocua* e igual a 1 para *Escherichia coli*, lo que indica la eliminación con Ácido

Peracético dependió tanto del tiempo de acción como de la concentración del desinfectante¹⁵.

García JM, Medina LJ, Mercado JN y Báez R. (2017), en México, en su investigación denominada “Evaluación de desinfectantes para el control de microorganismo en frutas y verduras”, plantearon como **objetivo**: Evaluar la concentración y eficiencia durante el tiempo de exposición con nuevos desinfectantes para el control de microorganismo en frutas y verduras. Se realizó la prueba de reducción bacteriana para *Escherichia coli* a las concentraciones de 10 y 20 ppm para Yodo, Peróxido de Hidrógeno, Ácido Peracético, Cloro Granulado HTH 65%, Hipoclorito de Sodio y Agua Electrolizada. El **método** de estudio fue de tipo experimental y los **resultados** mostraron mayor efectividad para los desinfectantes Cloro Granulado HTH 65% y agua electrolizada logrando un 100% de eficiencia en ambas concentraciones. Para el Ácido Peracético a la concentración de 20 ppm se mantuvo al 100% de eficiencia en la reducción bacteriana para *Escherichia coli* hasta el minuto 120. Por lo que **concluyeron** recomendar el uso de Cloro Granulado HTH 65% y agua electrolizada a concentraciones de 10 y 20 ppm y para Ácido Peracético a 20 ppm contra *Escherichia coli* por 120 minutos. En el caso de Yodo a 20 ppm se mantuvo una eficiencia del 100% solo en los primeros 30 minutos¹⁶.

Rodríguez MH. (2016), Colombia, en su investigación denominada “Desinfección del agua residual con Ácido Peracético” planteó como **objetivo** comparar la eficiencia del Ácido Peracético con la del cloro en remoción de coliformes totales y coliformes fecales en agua residual, para ello realizó el **método** colorimétrico para controlar la eficiencia del Ácido Peracético y del cloro con un tiempo de contacto de 30 minutos. Obtuvo como **resultado** una desinfección al 100% con una dosis de 350 mg/L con el uso del Ácido Peracético y un 100% con una dosis de 200mg/L con el Cloro, también se encontró que el Ácido Peracético redujo de manera significativa la Demanda Bioquímica de Oxígeno (DBO) en un 86.9% con una dosis de 400mg/L y un 54.3% con el uso de Cloro. **Concluyó** que el Ácido Peracético es mejor oxidante que el Cloro ya que a dosis iguales de 400mg/L se logró una remoción de DBO de 53,9 a 86,9% mientras que con el Cloro se obtuvo de 19,3 a 54,3%¹⁷.

Barrientos F. (2013), México, en su investigación denominada “Evaluación de la actividad antimicrobiana de tres sanitizantes usados en los laboratorios de Microbiología General II y Laboratorio I planta alta de la UMIEZ de la FES Zaragoza”, planteó como **objetivo** evaluar la actividad antimicrobiana de tres sanitizantes utilizados en los laboratorios de Microbiología General II y Laboratorio I de la UMIEZ de acuerdo a la norma NMX-BB-040-SCFI-1999. El estudio fue de tipo experimental, prospectivo y transversal y empleó el **método** de ensayo en superficie. El resultado mostró que dos de los sanitizantes, el Hipoclorito de sodio a 1000 ppm y Cloruro de Benzalconio al 1% cumplen satisfactoriamente con eliminar las cepas de *Escherichia coli* ATCC 11229 y *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 en un 99.999%, a diferencia del etanol al 70% donde se encontró una eliminación del 98.95%. Es así que **concluyó** que la eficacia de dichos sanitizantes por medio del recuento de colonias después de la sanitización encontrándose que el mejor es el hipoclorito de sodio por su alta eficacia al tener al menor recuento de colonias, además se obtuvo que tiene mejor efecto alrededor de los diez minutos de haber sido aplicado³.

Moncada J. (2012), en Colombia, en su investigación denominada “Evaluación de Ácido Peracético e Hipoclorito de Sodio sobre cepas de *Salmonella spp.*, inoculadas en agua de chiller”, planteó como **objetivo** evaluar la efectividad como desinfectante del hipoclorito de sodio y ácido peracético sobre cepas de *Salmonella enteritidis* y *Salmonella typhimurium* inoculadas en aguas de enfriamiento de industrias avícolas. Se evaluó a 20, 100 y 200 mgL⁻¹ y 80, 160 y 200 mgL⁻¹, respectivamente. Adicionalmente, se realizó un ensayo evaluando su efecto sinérgico según lo estipulado por la Norma Técnica Colombiana 5150, así mismo, se cuantificó el cloro libre residual empleando el **método** yodométrico y para el análisis de los datos se utilizó como herramienta estadística ANOVA. Los **resultados** muestran una inactivación máxima de $0,92 \pm 0,07$ unidades logarítmicas (14,7%) al adicionar ácido peracético al agua y $0,25 \pm 0,1$ unidades logarítmicas (3,7%) al adicionar hipoclorito de sodio a 20 mgL⁻¹. Asimismo, el tratamiento con 100 y 200 mgL⁻¹ de hipoclorito logra la inactivación del 99,9 % de la población de *Salmonella typhimurium* y *Salmonella enteritidis* sin embargo estas concentraciones no son permitidas por los entes reguladores. El efecto desinfectante

del hipoclorito a 20 mgL-1 se ve favorecido al acidificar el medio, empleando como aditivo ácido peracético a concentración de 150 mgL-1, es así que **concluyó** que en las tres concentraciones de Ácido Peracético evaluadas (80, 160 y 200 mgL-1) no resultan efectivas para inactivar más de 5 unidades logarítmicas de las cepas evaluadas, pero se logra una inactivación del 99,9 % al emplear como aditivo al Ácido Peracético ¹⁸.

Vargas P y González E. (2011), en su investigación denominada “Efecto de la aplicación de cuatro ácidos orgánicos y de un detergente neutro sobre la carga microbiana total y *Escherichia coli* en broza del café costarricense”, plantearon como **objetivo** evaluar la calidad microbiológica de la broza del café y el efecto de los ácidos orgánicos como el ácido peracético, el ácido láctico, el ácido cítrico y el ácido ascórbico sobre la carga microbiana total y la de *Escherichia coli*. Adicionalmente para comparar el poder desinfectante sobre su carga microbiana se utilizó un detergente neutro para evaluar la posibilidad de que este subproducto tenga un uso alternativo como materia prima para futuros productos alimenticios con valores nutraceuticos. Según su **metodología** dichos muestreos se realizaron por análisis microbiológico y se comparó las medias por medio de una prueba de Tukey, se encontró que el resultado obtenido con los desinfectantes ácido peracético y ácido ascórbico es estadísticamente equivalente. El **resultado** mostró que solo dos de los ácidos utilizados disminuyeron la carga microbiana inicial de la broza, pero no cumplieron con los niveles establecidos para un producto alimenticio según el reglamento técnico llegando a la **conclusión** que los métodos utilizados para la desinfección, los ácidos y el detergente que se probaron para reducir la carga microbiana a niveles aceptables no dieron resultados positivos con la broza de café utilizada. Pero los ácidos peracético y ascórbico tuvieron efecto en la disminución de la carga microbiana total; sin embargo, ninguno de los productos disminuyó a un nivel aceptable la carga de *Escherichia coli* al límite máximo 103 ufc, por lo que no es aceptable para ser usado como materia prima para producir alimentos¹⁹.

Denny V. (1997), en la “Guía Prácticas actuales en el uso de desinfectantes en la industria farmacéutica.”, plantea como **objetivo** conocer los aspectos para seleccionar un desinfectante para el entorno de fabricación de productos

farmacéuticos, se deben considerar: el número y tipos de microorganismos a controlar; el espectro de actividad de los desinfectantes disponibles en el mercado; la declaración de la etiqueta como esterilizante; la concentración, tiempo de contacto del desinfectante, las condiciones de seguridad para los operadores que aplican el desinfectante y los pasos necesarios para evitar la contaminación de productos farmacéuticos por el desinfectante²⁰.

Schmidt R, (1997), en Florida, en la revista UF/IFAS Extensión titulado “Elementos básicos de limpieza y desinfección de equipos en las operaciones de procesamiento y manipulación de alimentos”, plantea como **objetivo** la importancia de diferenciar y definir ciertos términos como esterilizar que se refiere a la destrucción y eliminación de todos los organismos vivos, el término desinfectar se refiere a objetos inanimados y la destrucción de todas las células vegetativas (no esporas) a diferencia de sanitizar que es la reducción de microorganismos a niveles considerados seguros desde un punto de vista de salud pública. Los procedimientos de higienización apropiados y aprobados son procesos por lo tanto la duración o el tiempo, así como, las condiciones químicas deben ser descritas. La definición oficial (Asociación de Químicos Analíticos Oficiales) de desinfectar las superficies de contacto con productos alimenticios es un proceso que reduce el nivel de contaminación en un 99.999% (5 registros) en 30 segundos. La definición oficial para las superficies de contacto sin producto requiere una reducción de contaminación del 99.9% (3 registros). Los organismos de prueba estándar utilizados son *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*.

Los tipos generales de desinfección incluyen a la desinfección térmica que implica el uso de agua caliente o vapor para una temperatura especificada y tiempo de contacto y la desinfección química implica el uso de un desinfectante químico aprobado en una concentración específica y tiempo de contacto determinado²¹.

2.2 Bases teóricas

2.2.1 Control de calidad y buenas prácticas de manufactura en la industria farmacéutica

Las Buenas Prácticas de Manufactura (B.P.M.) en inglés Good Manufacturing

Practice (GMP) es un conjunto de medidas preventivas y prácticas generales de higiene en la manipulación, preparación, elaboración, envasado y almacenamiento de alimentos para consumo humano, con el objeto de garantizar que los alimentos se fabriquen en condiciones sanitarias adecuadas y se disminuyan así los riesgos potenciales o peligros para su inocuidad²².

Dentro de los principios generales de garantía de la calidad en las Buenas Prácticas de Manufactura uno de los requisitos es contar con personal altamente capacitado que cuente con las condiciones, herramientas, procedimientos e instrucciones aprobados, a fin de llevar a cabo todas las labores encomendadas evitando así posibles confusiones y contaminaciones²².

Las preparaciones farmacéuticas y los cosméticos pueden contaminarse con hongos filamentosos, levaduras y bacterias. Las materias primas naturales, el equipamiento, el agua, los operadores, el aire, y el material de empaque pueden ser fuentes de contaminación de los productos farmacéuticos y cosméticos²⁴.

La Administración de Alimentos y Drogas en inglés Food and Drug Administration (FDA) reconoce tres categorías de microorganismos: patógenos, oportunistas y objetables:

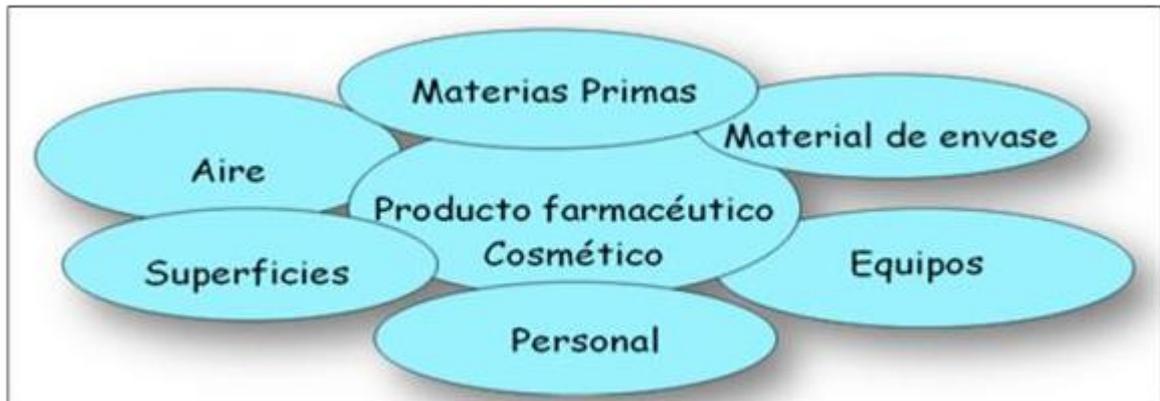
1. Patógenos son aquellos microorganismos o toxinas responsables de enfermar o infectar al hombre (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Bacillus subtilis* etc).
2. Se consideran oportunistas a aquellos microorganismos que producen enfermedad en pacientes inmunocomprometidos.
3. Y son objetables aquellos microorganismos que pueden inactivar drogas activas y/o deteriorar el producto provocando una posible falta de eficacia de los productos farmacéuticos y seguridad en cosméticos.

La dosis infectiva de los microorganismos varía entre las especies y los individuos. Los síntomas y consecuencias de infecciones causados por medicamentos o cosméticos contaminados son diversos.

Sólo unas pocas materias primas empleadas para la fabricación de productos farmacéuticos son estériles. También están presentes las fuentes de contaminación

de medicamentos y cosméticos (Figura 1). Los controles ambientales del agua, materias primas, limpieza de equipos, áreas y las buenas prácticas de higiene del personal son vitales para minimizar el tipo y número de microorganismos presentes²⁴.

Figura 1: Fuentes de contaminación más frecuentes de productos de uso y consumo humano⁵.



En la figura 1 podemos observar las diversas fuentes de contaminación presentes en los medicamentos y cosméticos como las materias primas, material de envase, producto farmacéutico cosmético, equipos, personal, superficies y el aire.

Fuente: <http://www.aam.org.ar/descarga-archivos/manual-microbiologia-aplicada.pdf>

2.2.2 Diseño de la instalación y controles ambientales

La industria farmacéutica es altamente regulada, debido a esto la fabricación y envasado de productos estériles debe realizarse en una sala limpia que cumpla con una serie de requerimientos de calidad establecidos por la OMS (Organización Mundial de la Salud) que garanticen la manufactura de los productos farmacéuticos seguros y eficaces⁷.

El acceso a estas zonas debe ser restringido y su ingreso debe realizarse a través de esclusas solo para el personal capacitado y/o equipos y materiales esterilizados. Las zonas limpias deben mantener un nivel de limpieza estéril adecuadas de aire filtrado a través de filtros de una eficacia apropiada.

La fabricación y envasado de productos estériles deben realizarse en zonas separadas dentro de la zona estéril. La operación de fabricación se clasifica en dos

categorías:

- a) En la que el producto se esteriliza al final y,
- b) Las que realizan asépticamente en todas o algunas de sus fases.

La zona limpia para la fabricación de productos estériles se clasifica según las características requeridas del entorno. Cada operación de fabricación exige un grado adecuado de limpieza para minimizar los riesgos de contaminación microbiana o contaminación cruzada.

1. Para la fabricación de medicamentos estériles se distinguen cuatro grados y límites recomendados para la contaminación microbiológica en operación como se muestra en la **Tabla 1**.

Tabla 1: Límites recomendados para la contaminación microbiológica en operación²².

Límites recomendados para la contaminación microbiológica en operación				
(1)				
Grado	Muestra de aire ufc/m³	Placas expuestas (diámetro 90 mm) ufc/4 horas (2)	Placas de contacto (diámetro 55 mm) ufc/placa	Impresión de guantes, 5 dedos ufc/guante (3)
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Nota 1: estos valores son promedios puntuales, según las estaciones fijas de muestreo establecidas por el fabricante.

Nota 2: las placas individuales pueden ser expuestas no menos de 4 horas.

Nota 3: El monitoreo se debe realizar después de la ejecución de operaciones críticas²².

Fuente:

<http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/2018/DS-021-2018.pdf>

- **Grado A:** zona donde se realizan operaciones de alto riesgo tales como la zona de llenado de bandejas de tapones, de ampollas y viales abiertos y de realización de conexiones asépticas. Normalmente estas condiciones son provistas por estaciones de trabajo de flujo laminar.
- **Grado B:** entorno para la zona de grado A en el caso de preparación y llenado asépticos.
- **Grados C y D:** zonas limpias para realizar fases menos críticas de la fabricación de productos estériles⁷.

2.2.3 Organismos de desafío AOAC contaminantes comúnmente investigados en medicamentos:

2.2.3.1 Agente bactericida:

2.2.3.1.1 *Pseudomonas aeruginosa*

Es un bacilo Gram negativo no fermentador de la glucosa y es uno de los más importantes patógenos dentro de los géneros *Pseudomonas* y *Burkholderia* con respecto al número y tipo de infecciones que causa y su relación con la alta morbilidad y mortalidad relacionada.

Es importante investigar la presencia de *P. aeruginosa* en productos farmacéuticos administrados por vía inhalatoria y ocular. En el caso de los cosméticos estos pueden actuar como vehículo de este microorganismo en especial las presentaciones en cremas y líquidos⁵.

2.2.3.1.2 *Staphylococcus aureus*

Es un coco Gram positivo perteneciente a la familia Micrococcaceae. Está distribuido en la naturaleza, se encuentra en la piel y mucosas de humanos y de otros primates. Se encuentra en la boca, sangre, glándulas mamarias, intestino, tracto genitourinario y vías aéreas respiratorias de sus huéspedes. La presencia de *S. aureus* en una materia prima o producto farmacéutico o cosmético, indica que la fuente de contaminación puede ser humana, es decir de los operadores⁵.

2.2.3.1.3 *Escherichia coli*

Forma parte de la flora normal fecal de humanos y animales inferiores, asimismo algunas cepas pueden producir infecciones del tracto urinario, de heridas y entéricas, pudiendo ocasionar septicemia y meningitis.

Su presencia en un producto de uso o consumo humano puede ocurrir debido a la presencia de contaminación fecal en especial en productos de consumo oral y en materias primas de origen natural⁵.

2.2.3.2 Agente fungicida:

2.2.3.2.1 *Candida albicans*

Es un hongo diploide asexual (forma de levadura), saprófito de la familia de los Sacaromicetos. Habita en la flora intestinal del hombre, produce candidiasis superficial o sistémica en personas debilitadas, en recién nacidos y en ancianos con sistema inmunológico deficiente.

Los hongos saprófitos oportunistas, tanto mohos como levaduras, pueden producir alergias y micosis secundarias comportándose como verdaderos patógenos⁵.

2.2.3.3 Agente esporicida:

2.2.3.3.1 *Bacillus subtilis*

Es una bacteria Gram-positiva aerobia que tiene una forma bacilar no patógena. Habita generalmente en los suelos. Tiene la capacidad de formar endosporas altamente resistentes a factores ambientales como calor, ácido y sal mediante el proceso de esporulación, por lo tanto implica la protección del genoma bacteriano en un lugar seguro hasta que los factores ambientales mejoren y pueda volver a su estado vegetativo⁶.

2.2.4 Limpieza y desinfección en el laboratorio de la Industria Farmacéutica

El objetivo de los procedimientos de limpieza y desinfección en el laboratorio de la industria farmacéutica es eliminar o disminuir la carga microbiana presente en los equipos, superficies y ambientes en donde son llevados a cabo los diferentes

procesos de elaboración.

Un descuido en la limpieza tiene como consecuencia la proliferación de microorganismo y/o presencia de partículas. Siendo el principal factor de contaminación el personal, el aire y los elementos e instalaciones utilizados durante el proceso de elaboración⁸.

La desinfección es un proceso selectivo que se ha empleado para destruir o inactivar a los organismos patógenos, especialmente a las bacterias de origen entérico. La desinfección efectiva requiere control y monitoreo en todas las etapas del proceso. Hoy en día existen una gran variedad de productos tóxicos para matar a los microorganismos y controlar su desarrollo. Se busca que éstos sean lo más tóxicos para los microorganismos, pero con efecto nocivo mínimo para el hombre, los animales y las plantas⁹.

2.2.5 Características de un desinfectante ideal en un laboratorio de la industria farmacéutica²⁵:

- Debe ser soluble en agua.
- Amplio espectro de actividad.
- Estable: tiempo prolongado de vida útil.
- No debe reaccionar con materia orgánica ni inactivarse en presencia de ella.
- Escasa o nula toxicidad para el ser humano.
- Acción rápida.
- Capacidad de penetración.
- Acción residual.
- Compatible con todos los materiales.
- Disponibilidad y buena relación costo-riesgo-beneficio.
- No debe afectar al medio ambiente.

2.2.6 Factores que afectan la potencia de los desinfectantes

2.2.6.1 pH

Afecta tanto la carga superficial neta de la bacteria como el grado de ionización del agente. En general, las formas ionizadas de los agentes disociables pasan mejor a través de las membranas biológicas y por lo tanto son más efectivos.

Los agentes aniónicos suelen ser más efectivos a pH ácidos; los agentes catiónicos muestran más eficacia a pH alcalinos¹⁰.

2.2.6.2 Temperatura

Normalmente, al aumentar la temperatura se logrará aumentar la potencia de los desinfectantes. Para muchos agentes el aumento en 10°C supone duplicar la tasa de muerte¹⁰.

2.2.6.3 Naturaleza del microorganismo y otros factores asociados a la población microbiana

Según la especie, fase de cultivo, presencia de cápsula o de esporas y número de microorganismos se logrará afectar la potencia.

El *Mycobacterium tuberculosis* suele resistir a los hipocloritos mejor que otras bacterias. La presencia de cápsula o esporas suelen conferir más resistencia¹⁰.

2.2.6.4 Presencia de materiales extraños

La presencia de materia orgánica como sangre, suero o pus afecta negativamente la potencia de los antisépticos y desinfectantes de tipo oxidantes, como los hipocloritos y de tipo desnaturizante de proteínas, hasta el punto de hacerlos inactivos en cuanto a su poder desinfectante y/o esterilizante¹⁰.

2.2.6.5 Mecanismos de acción de los desinfectantes

Los mecanismos de acción antibacterianos de los desinfectantes y su eficacia dependen de tres mecanismos básicos:

- a) Capacidad de coagular y precipitar proteínas
- b) Alterar las características de permeabilidad celular y
- c) Toxicidad o envenenamiento de los sistemas enzimáticos de las bacterias, que a su vez dependen del grupo químico. Éstos pueden producir la muerte o inhibición celular de las bacterias por oxidación, hidrólisis o inactivación de enzimas, con pérdida de los constituyentes celulares²⁶.

2.3 Formulación de hipótesis

2.3.1 Hipótesis general

- El Ácido Peracético es eficaz frente a microorganismos a concentraciones de 0.6, 1.2 y 1.8 % en el área de envasado de formas farmacéuticas estériles en un Laboratorio de Industria Farmacéutica.
- El Ácido Peracético es eficaz frente a microorganismos en tiempos de contacto de 5 min, 10 min y 15 min en el área de envasado de formas farmacéuticas estériles en un Laboratorio de Industria Farmacéutica

2.3.2 Hipótesis nulas

- El Ácido Peracético no será eficaz a concentraciones de 0.6%, 1.2% y 1.8% en el área de envasado de formas farmacéuticas estériles en un Laboratorio de Industria Farmacéutica.
- El Ácido Peracético no será eficaz frente a microorganismos en tiempos de contacto de 5 min, 10 min y 15 min en el área de envasado de formas farmacéuticas estériles en un Laboratorio de Industria Farmacéutica.

CAPITULO III: METODOLOGIA

3.1 Metodología de la investigación: Deductiva, analítica.

Para evaluar la eficacia del desinfectante Ácido Peracético a diferentes concentraciones y tiempo de contacto en un laboratorio de Industria Farmacéutica se utilizará el método: De dilución- neutralización.²⁶

Para realizar el muestreo microbiológico del “área estéril de envasado 2” *in situ* de formas farmacéuticas, se utilizará el método de hisopado y método por placas de contacto.

Asimismo, para demostrar la eficacia del Ácido Peracético frente a microorganismos a concentraciones de 0.6, 1.2 y 1.8 % y a tiempos de contacto de 5 min, 10 min y 15 min se realizó los métodos estadísticos de Kolmogorov-Smirnov y Kruskal-Wallis.

3.2 Enfoque investigativo

El enfoque es de tipo Cuantitativo²⁷.

3.3 Tipo de investigación

Nuestra investigación es de tipo aplicada.

3.4 Diseño de la investigación

Experimental: experimental puro u observacional: transversal²⁷.

3.5 Población, muestra muestreo

Población: Producción de un laboratorio farmacéutico. Muestra: Área de formas farmacéuticas Inyectables estériles.

3.6 Variables y Operacionalización Variable dependiente

- Eficacia: Capacidad de lograr el efecto que se desea o se espera.

Variables independientes:

- Concentración: Es el porcentaje del desinfectante que se empleara en la desinfección de superficies.
- Tiempo: Magnitud física que nos permite establecer un tiempo de contacto con el desinfectante en el cual empleamos el tiempo en minutos.

3.7 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

3.7.1 Técnica:

in vitro:

3.7.1.1 vertido en placas

in situ:

3.7.1.2 Placas de contacto

3.7.1.3 Hisopado

3.7.2 Descripción

Para determinar a eficacia del desinfectante se empleó el método de dilución - neutralización según las normas: ESPAÑOLA UNE-EN 1276:2010; ESPAÑOLA UNE-EN 1650:2008+A1 y ESPAÑOLA UNE-EN 13704.

Después de determinar la eficacia del Ácido Peracético bajo condiciones del laboratorio se procedió a realizar las pruebas de desinfección *in situ* bajo la norma USP-42 NF.

3.7.3 Confiabilidad

Para garantizar la confiabilidad del método de dilución- neutralización se empleó la tabla de Determinación de eficacia del Ácido Peracético (Tabla 4)

Al finalizar la evaluación de eficacia del Ácido Peracético, se concluyó con las pruebas realizadas al área estéril de envasado de soluciones inyectables de un laboratorio de industria farmacéutica y sus equipos, conocido como ensayo *in situ* para lo cual se empleó el Reporte de Control Microbiológico de Superficies (R-CC-133) y el Reporte de Control Microbiológico de Equipos (R-CC-057), registros utilizados durante los 15 días de muestreo; Demostrando así la confiabilidad del estudio.

3.8 Procesamiento y análisis de datos

3.8.1. Preparación del Ácido Peracético:

Se preparará la solución del ácido Peracético, con agua para inyección y alcohol isopropílico en las siguientes concentraciones:

- 0,6% (40 mL de ÁCIDO PERACÉTICO 15% + 951,40 mL de agua para inyección y 8.6 mL Alcohol Isopropílico 70%).
- 1,2% (80 mL de ÁCIDO PERACÉTICO 15% + 902.86 mL de agua para inyección y 17.14 mL Alcohol Isopropílico 70%).
- 1,8% (120 mL de ÁCIDO PERACÉTICO + 854,29 mL de agua para inyección y 25.71 mL Alcohol Isopropílico 70%).

3.8.2. Evaluación de la eficacia del desinfectante

3.8.2.1 Método de dilución – neutralización *in vitro* para *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 15442, *Escherichia coli* ATCC 10536, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 en el área de microbiología²⁸.

Condiciones experimentales	
Suspensión de ensayo “N”	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 15442
	<i>Escherichia coli</i> ATCC 10536
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538

Sustancia interfiriente	Albumina bovina a 3g/L
Solución de ensayo del producto	Ácido Peracético 0.6%, 1.2% y 1.8%
Neutralizador	Tween 80

Ensayo “Na” – determinación de las concentraciones bactericidas

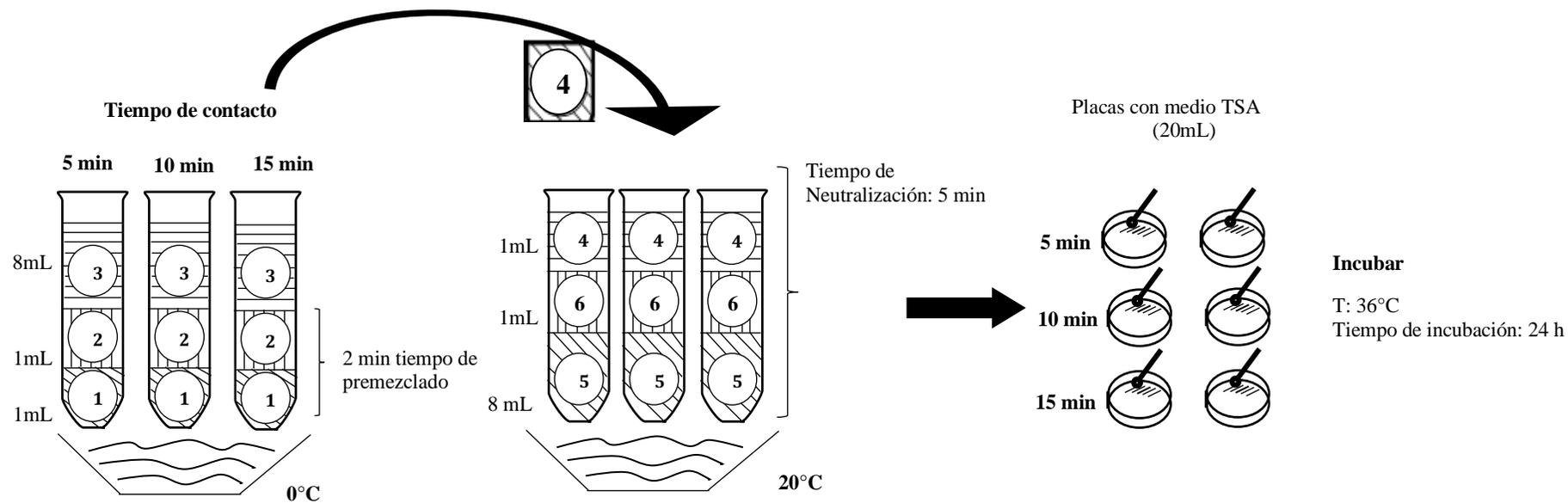
a) Se preparó 3 tubos de ensayo para *Pseudomonas aeruginosa*, 3 tubos de ensayo para *Escherichia coli* y 3 tubos de ensayo para *Staphylococcus aureus*. Se pre mezcló por 2 min los 9 tubos de ensayo conteniendo 1mL de albumina bovina 3% + 1ml de la suspensión de ensayo “N” (para cada microorganismo) y se colocó en baño maria de 0°C, luego se adiciono a los 3 primeros tubos de ensayo 8mL de Peracético al 0,6% por un tiempo de contacto de 5 min, 10 min y 15 min; a los siguientes 3 tubos se adicionó Ácido Peracético al 1,2% por un tiempo de contacto 5 min, 10 min y 15 min; a los 3 últimos se adiciono Ácido Peracético al 1,8 % por un tiempo de contacto de 5 min, 10 min y 15 min respectivamente.

b) Preparar 9 tubos de ensayo con la mezcla de ensayo “Na” más neutralizador: Se agregó a los 9 tubos de ensayo 8mL de neutralizador Tween 80 + 1mL de agua y 1mL de cada una de las mezclas (del punto a) y se llevó a baño maria de 20 °C a un tiempo de neutralización de 5 min.

c) Incubación por duplicado de para *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*:

Se agregó 1mL de la mezcla de cada uno de los 9 tubos (del punto b) en 2 placas petri se adiciono 20mL de Agar trépticasa de soya (TSA), se dejó solidificar y se llevó a incubación a 36 °C \pm 1,0 °C por 24 horas. La incubación se realizó por duplicado para cada microorganismo.

Figura 2: Flujograma del método de dilución – Neutralización para *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* con Ácido Peracético 0,6%, 1,2% y 1,8%



Fuente: “Modificado de la Norma española UNE-EN 1276:2010. Antisépticos y desinfectantes químicos”.

3.8.2.2 Método de dilución - neutralización *in vitro* para *Candida albicans* ATCC 10231 en el área de microbiología²⁹.

Condiciones experimentales	
Suspensión de ensayo "N"	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231
Sustancia interfiriente	Albumina bovina a 3%
Solución de ensayo del producto	Ácido Peracético 0.6%, 1.2% y 1.8%
Neutralizador	Tween 80

a) Se preparó 3 tubos de ensayo para *Candida albicans* ATCC 10231

Se pre mezcló por 2 min en 9 tubos de ensayo 1mL de albumina bovina 3% + 1ml de la suspensión de ensayo "N" para *Candida albicans* y se colocó en baño maria a 0°C, luego se adiciono al primer tubo 8mL de Ácido Peracético al 0,6% por un tiempo de contacto de 5 min, 10 min y 15 min; a los siguientes 3 tubos se adicionó Ácido Peracético al 1,2% por un tiempo de contacto 5 min, 10 min y 15 min; a los 3 últimos se adiciono Ácido Peracético al 1,8 % por un tiempo de contacto de 5 min, 10 min y 15 min respectivamente.

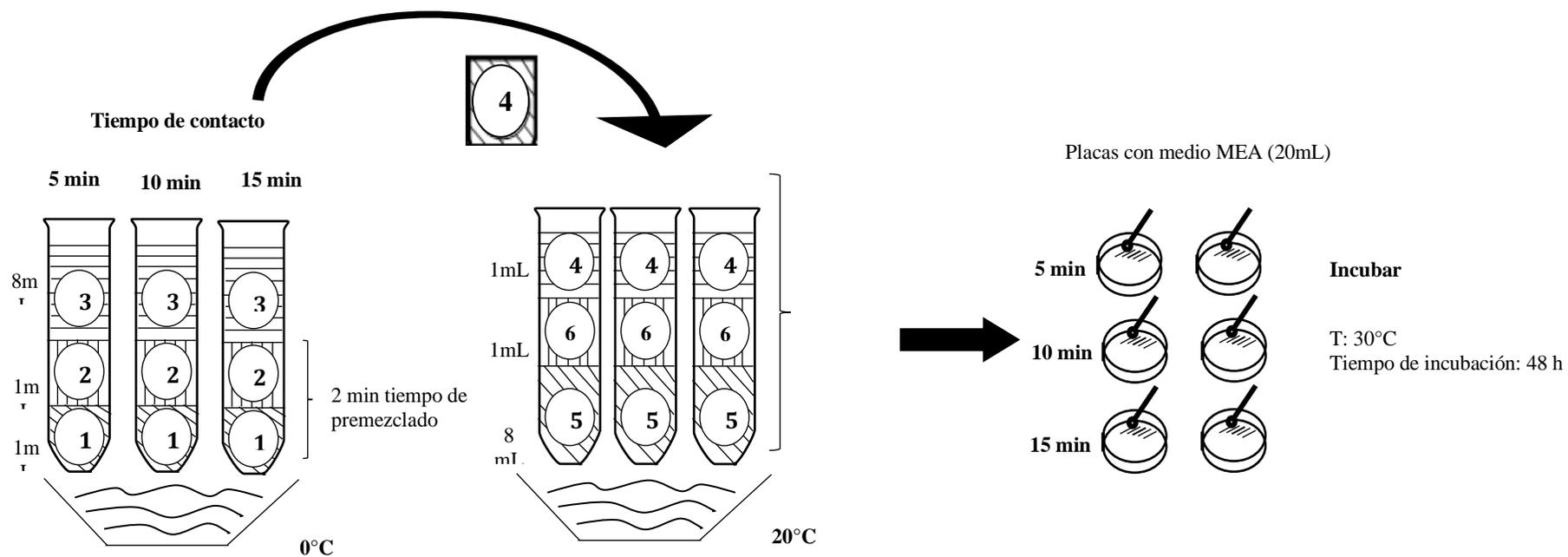
b) Preparar 9 tubos de ensayo con la mezcla de ensayo "Na" más neutralizador:

Se agregó a los 9 tubos de ensayo 8mL de neutralizador Tween 80 + 1mL de agua y 1mL de cada una de las mezclas (del punto a) y se llevó a baño maria de 20 °C a un tiempo de neutralización de 5 min.

c) Incubación de la mezcla por duplicado:

Se agregó 1mL de cada uno de los 9 tubos en 2 placas petri, se adiciono 20mL de Agar extracto de malta (MEA) + 1ml de la mezcla (del punto b) y se llevó a incubación a 30 °C \pm 1,0 °C por 48 horas. Se realizó la incubación por duplicado para cada microorganismo.

Figura 3: Flujo de dilución – Neutralización para *Candida albicans* con Ácido Peracético 0,6%, 1,2% y 1,8%



Fuente: “Modificado de la Norma española UNE-EN 1650:2008+A1. Antisépticos y desinfectantes químicos”.

3.8.2.3 Método de dilución - neutralización *in vitro* para *Bacillus subtilis* ATCC 6633 en el área de microbiología³⁰.

Condiciones experimentales	
Suspensión de ensayo "N"	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633
Sustancia interfiriente	Albumina bovina a 3%
Solución de ensayo del producto	Ácido Peracético 0.6%, 1.2% y 1.8%
Neutralizador	Tween 80

a) Se preparó 3 tubos de ensayo para *Bacillus subtilis* ATCC 6633

Se pre mezcló por 2 min en 9 tubos de ensayo 1mL de albumina bovina 3% + 1mL de la suspensión de ensayo "N" para *Bacillus subtilis* y se colocó en baño maria a 0°C, luego se adiciono a los 3 primeros tubos de ensayo 8 mL de Ácido Peracético al 0,6% por un tiempo de contacto de 5 min, 10 min y 15 min; a los siguientes 3 tubos de ensayo se adicionó Ácido Peracético al 1,2% por un tiempo de contacto 5 min, 10 min y 15 min; y a los 3 tubos de ensayo últimos se adiciono Ácido Peracético al 1,8 % por un tiempo de contacto de 5 min, 10 min y 15 min respectivamente.

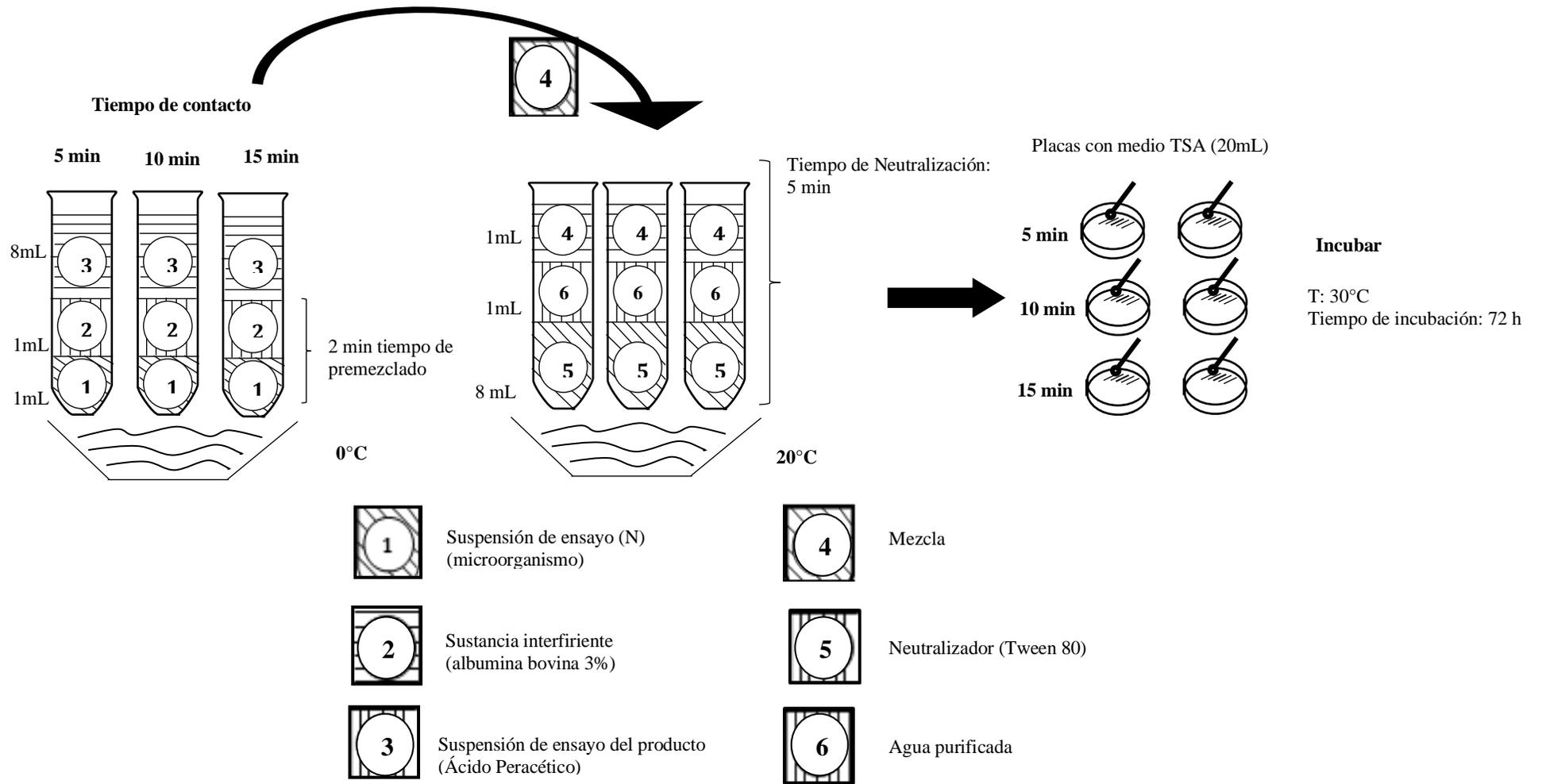
b) Preparar 9 tubos de ensayo con la mezcla de ensayo "Na" más neutralizador:

Se agregó a los 9 tubos de ensayo 8 mL de neutralizador Tween 80 + 1mL de agua y 1mL de cada una de las mezclas (del punto a) y se llevó a baño maria de 20 °C a un tiempo de neutralización de 5 min.

c) Incubación de la mezcla por duplicado:

Se agregó 1mL de cada uno de los tubos de ensayo (del punto b) en 2 placas petri, se adiciono 20 mL de TSA, se dejó solidificar y se llevó a incubación 30 °C \pm 1,0 °C por 72 horas.

Figura 4: Flujograma del método de dilución – Neutralización para *Bacillus subtilis* con Ácido Peracético 0,6%, 1,2% y 1,8%



Fuente: Modificado de la Norma española UNE-EN13704. Desinfectantes químicos.

3.8.2.4 Análisis de la información:

Se realizó el recuento de microorganismos y se determinó el número de unidades formadoras de colonias (ufc) para cada placa, se registró “>330” para el recuento de *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y *Bacillus subtilis* superior a 330 ufc, “>165” para el recuento *Candida albicans* superior a 165 ufc y 0 para aquellas placas que no presentaron ufc.

3.8.3 Muestreo microbiológico del “área estéril de envasado 2” *in situ* de formas farmacéuticas estériles

3.8.3.1 Ensayos en superficies

Al finalizar la evaluación de la eficacia del desinfectante bajo condiciones de un laboratorio de microbiología de la industria farmacéutica, se concluye con pruebas realizadas en el “área estéril de envasado 2” y el equipo que serán desinfectados rutinariamente, cuyas pruebas son conocidas como ensayos *in situ*. Figura 2.

3.8.3.2 Método de Placas de contacto:

- Se rotuló las placas con contenido de TSA (20mL) con el nombre de la superficie a muestrear y la fecha de muestreo.
- Se retiró la cubierta de cada placa, se deslizó sobre las superficies a muestrear (piso, pared, mesa de trabajo y pack) y se procedió a tapar la placa.
- Se limpió la superficie muestreada con un paño blanco libre de pelusas y alcohol etílico al 70%.
- Se colocó las placas dentro de una bandeja cerrada cubierta con bolsa de plástico y se trasladó hacia el área de microbiología.

3.8.3.3 Método de Placas de contacto:

- Se incubó las placas en posición invertida en la incubadora MEMMER IM-221, a una temperatura de 30°C a 35°C durante un periodo de 48 a 72 horas.
- Transcurrido el tiempo de incubación se realizó el conteo de los microorganismos.
- Los resultados se reportan en el formato R-CC-133 Reporte de Control Microbiológico de superficies. **Tabla 2**

3.8.3.4 Método de hisopado

- Se prepararon 4 tubos de ensayo con 5mL de TSA
- Se rotularon con el nombre de la superficie del equipo (tolva, dosificador, taponado y sellado) a muestrear y fecha de muestreo.
- Se frotó un hisopo estéril previamente humedecido con la solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% aproximadamente 25 cm² sobre la tolva, dosificador, bandeja y control de goteo de la máquina de envasado de jeringas pre llenadas (Figura 4) de forma horizontal luego vertical y finalmente oblicuamente con la finalidad de cubrir toda la zona a muestrear.
- Se colocó el hisopo dentro del tubo que contenía 5 mL de TSA por cada zona muestreada.
- Se limpió completamente la zona muestreada con un paño blanco libre de pelusas y alcohol etílico al 70%
- Se colocó los 4 tubos en una gradilla cubriéndolos con una bolsa de plástico para trasladarlos al área de Microbiología y ser procesados:
- Se agitaron los 4 tubos conteniendo los hisopos.
- Se rotuló 2 placas petri estéril por cada muestra con la fecha y nombre de

la zona muestreada.

- A cada una de las placas se agregó de 20 mL de TSA y a la otra placa agar Sabouraud dextrosa 4% (AS) ambos fundidos y mantenidos aproximadamente a 45°C.
- A cada una de las placas se añadió 1 mL de las muestras tomadas.
- Se homogenizó con movimientos rotatorios la placa conteniendo el TSA y AS más la muestra, dejándose en reposo al medio ambiente hasta que se solidificó.

3.8.3.5 Periodo de Incubación

- Las placas contenidas de TSA se llevaron a incubación en posición invertida a una temperatura de 30°C a 35°C por 48 a 72 horas
- Las placas contenidas de AS 4% se llevaron a incubación invertida a una temperatura de 20 °C a 25°C por 5 a 7 días.
- Transcurrido el tiempo de incubación, se realizó el conteo de microorganismos aerobios, hongos y levaduras.
- Los resultados se reportan como ufc/25cm² en el formato Reporte de control microbiológico de equipos. **Tabla 3**
- Se informa al área correspondiente.

Tabla 02: Resumen Final de los Reportes de Control Microbiológico de Superficies

RESULTADOS																	
AÑO: 2020		MES: SEPTIEMBRE															
Fechas de muestreo		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Recuento Total de Microorganismos aerobios, hongos y levaduras UFC/Placa
Superficies		Miroorganismos aerobios UFC/Placas															
Piso		<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
Pared		<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
Mesa		<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
Pack		<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
Superficies		Hongos y Levaduras UFC/Placas															
Piso		<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
Pared		<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
Mesa		<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
Pack		<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
Conclusión				X	CONFORME											NO CONFORME	---

El resumen final es realizado en base a los 15 reportes realizados durante las fechas de muestreo del 1 al 15 de septiembre en el área *in situ*.

Tabla 03: Resumen Final de los Reportes de Control Microbiológico de equipo

RESULTADOS																
AÑO: 2020																
MES: SEPTIEMBRE																
Fechas de muestreo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Recuento Total de Microorganismos aerobios, hongos y levaduras UFC/Placa
Zona	Miroorganismos aerobios UFC/Placas															
Tolva	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
Dosificador	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
Bandeja	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
Control goteo	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
Zona	Hongos y Levaduras UFC/Placas															
Tolva	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
Dosificador	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
Bandeja	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
Control goteo	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
Conclusión	x					CONFORME					NO CONFORME					---

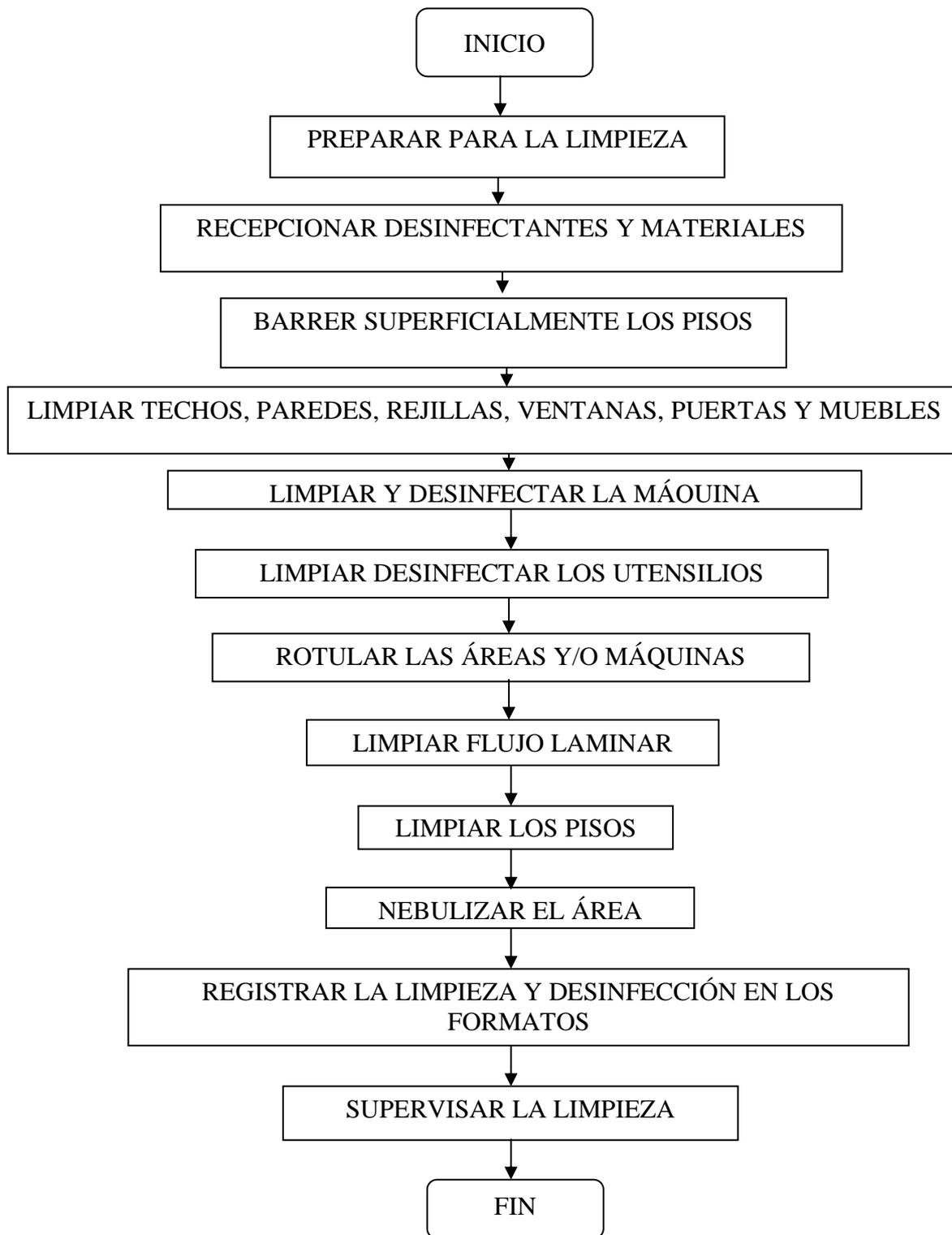
El resumen final es realizado en base a los 15 reportes realizados durante las fechas de muestreo del 1 al 15 de septiembre en el área *in situ*.

3.8.4 Limpieza y Desinfección del “área estéril de envasado 2”

3.8.4.1 Limpieza del “área estéril de envasado 2”

- Con ayuda de una escoba se barrió cuidadosamente el piso colocando los residuos dentro de una bolsa plástica cerrándola y retirándola del “área estéril de envasado 2”
- Se realizó la limpieza de los techos, paredes, rejillas, ventanas, y puertas utilizando un limpiador de vidrios.
- Con la ayuda de un paño blanco libre de pelusas y un balde de acero inoxidable con agua WFI se limpió el flujo laminar cortina por cortina en una sola dirección de arriba hacia abajo, a fin de limpiar completamente.
- Se limpió los muebles y la parte externa de las laminarias a fin de acceder a las zonas de difícil acceso, con ayuda de un paño blanco libre de pelusa humedecido con agua **WFI** a temperatura ambiente, asegurándose de renovar constantemente el agua y cambiando el paño blanco libre de pelusa.
- Se limpió el piso, con ayuda de un paño amarillo libre de pelusas humedecido con agua WFI, asegurándose de renovar constantemente el agua y cambiando el paño amarillo libre de pelusas³¹. **Figura 5**

Figura 5: Limpieza del “área estéril de envasado 2”



Fuente: Elaboración Propia.

3.8.4.2 Desinfección vía aérea del “área estéril de envasado 2”

- Al finalizar la limpieza del “área estéril de envasado 2”, el técnico encargado del envasado, programo el equipo de desinfección aérea Nouvair ®.
- La desinfección del “área estéril de envasado 2”, se realizó con la ayuda de un microdifusor molecular y neumático Nouvair ® el cual permitió una desinfección terminal de todas las superficies, superando las limitaciones del contacto directo, basándose en la microdifusión donde el aire actúa de vector de transmisión de un aerosol biocida y es emitido por medio de un microdifusor, que permitió la difusión y propagación del Ácido Peracético de forma fragmentada y uniforme en todo el “área estéril de envasado 2”.
- Nouvair ® debido a su microdifusión, ligereza y tamaño de partículas emitidas permanecen en el aire por mucho más tiempo llegando a expandirse homogéneamente en todo el “área estéril de envasado 2”, logrando así una desinfección de todas las superficies.
- Nouvair ® es un aerosol seco el cual permite no secar una vez terminado el proceso de desinfección. Las microgotas generadas por microdifusión, es suficientemente elevada, como para resistir el impacto de su caída sobre las superficies manteniendo su integridad sin reventar y por lo tanto sin verter su contenido. **Figura 6**
- La toma de la muestra se llevó a cabo 15 min. antes de finalizar el proceso de envasado.

Figura 6: Sistema de aeronebulización neumática Nouvair®



En la parte posterior del equipo se colocó el recipiente conteniendo 2 100 L de Ácido Peracético.



Se conectó el equipo a una fuente de energía eléctrica y se prende.



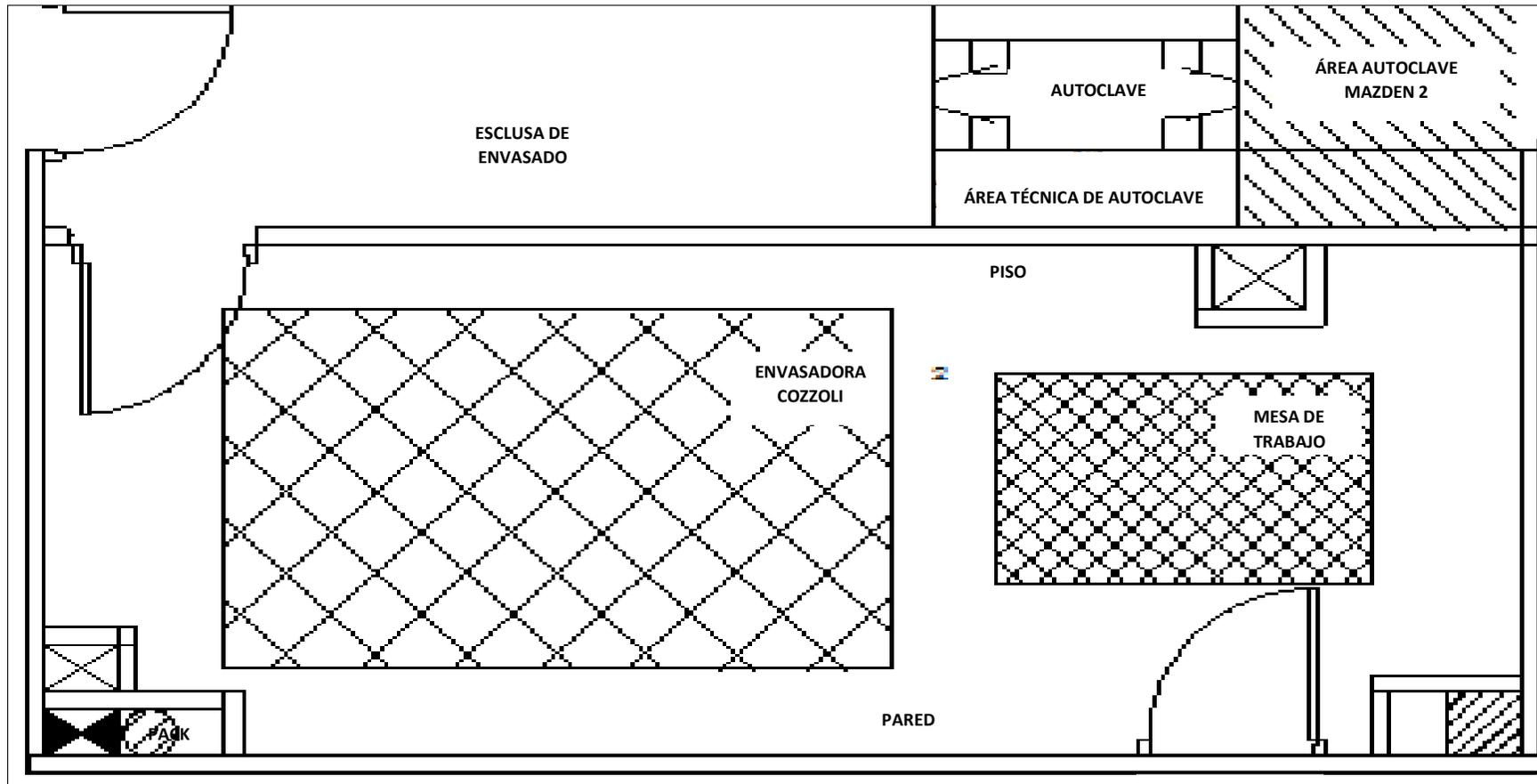
Se programó el equipo en modo automático.



Inicio de manera automática el ciclo previamente programado hasta su finalización.

Fuente: Informe científico. Desinfectante de superficies por vía aérea con el sistema de aeronebulización automática Nouvair®.³²

Figura 7: Plano del “área estéril de envasado 2”



Fuente: Elaboración Propia.

3.9 Análisis estadístico

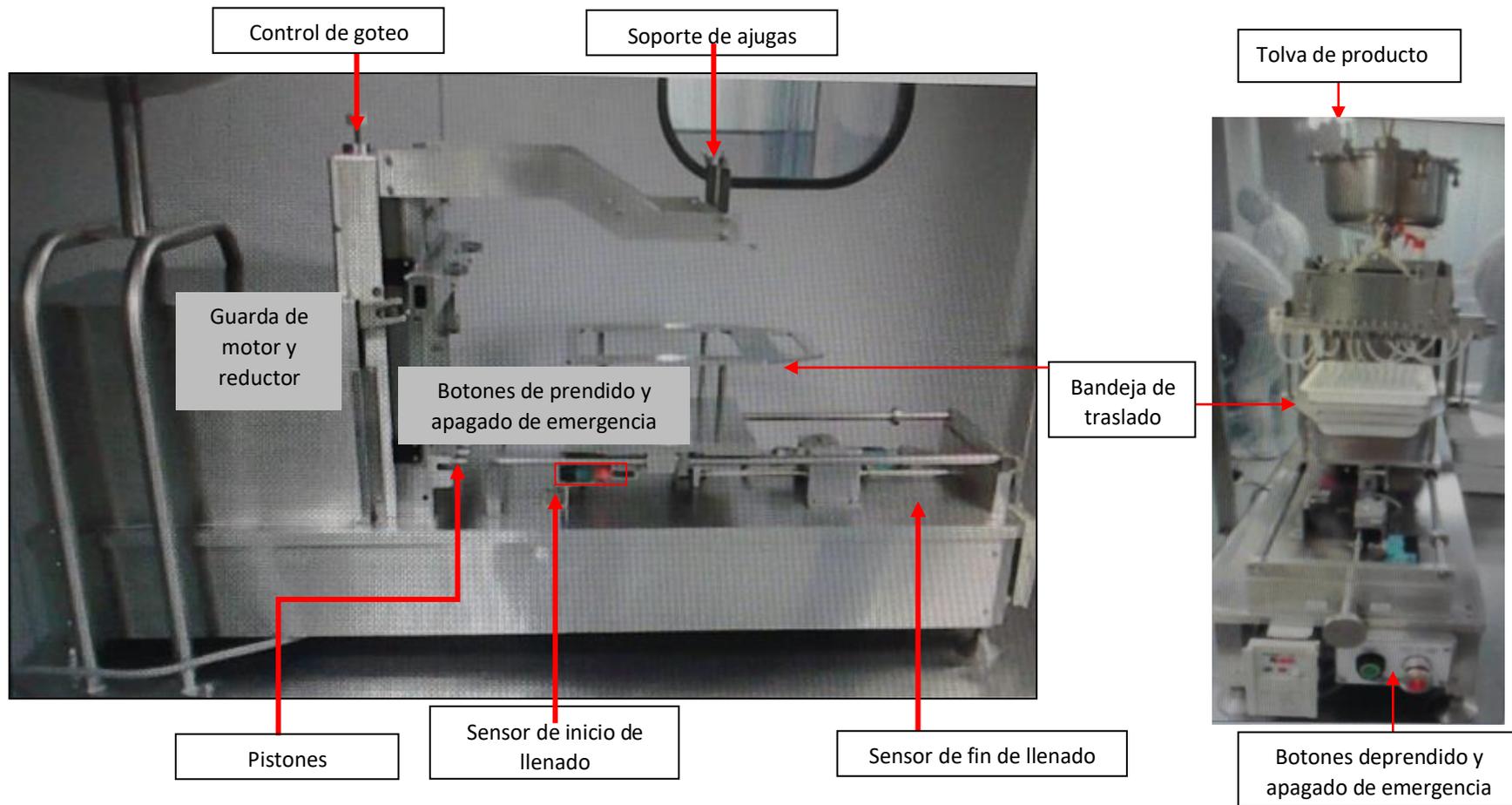
El análisis estadístico se realizará en el software SPSS V26, el cual permite realizar diferentes análisis.

Para esta investigación, inicialmente se ingresan los datos al SPSS, y para corroborar que la data ingresada es la correcta se realiza un cuadro o tabla de contingencia, el cual contiene cada dato registrado en el ensayo.

3.10 Aspectos éticos:

Se trabajó con formatos de Reporte de Control Microbiológico de Superficies (R- CC-133) y el Reporte de Control Microbiológico de Equipos (R-CC-057) obtenidos durante proceso de ensayo en un Laboratorio de Industria Farmacéutica. No existieron problemas éticos ni morales. La información extraída fue empleada específicamente para la elaboración del presente estudio, manteniendo sobre todo la confidencialidad y el anonimato para el laboratorio.

Figura 8: Partes fijas de la llenadora de jeringas Cozzoli-ubicada en el “área estéril de envasado 2”.



Fuente: Elaboración Propia.

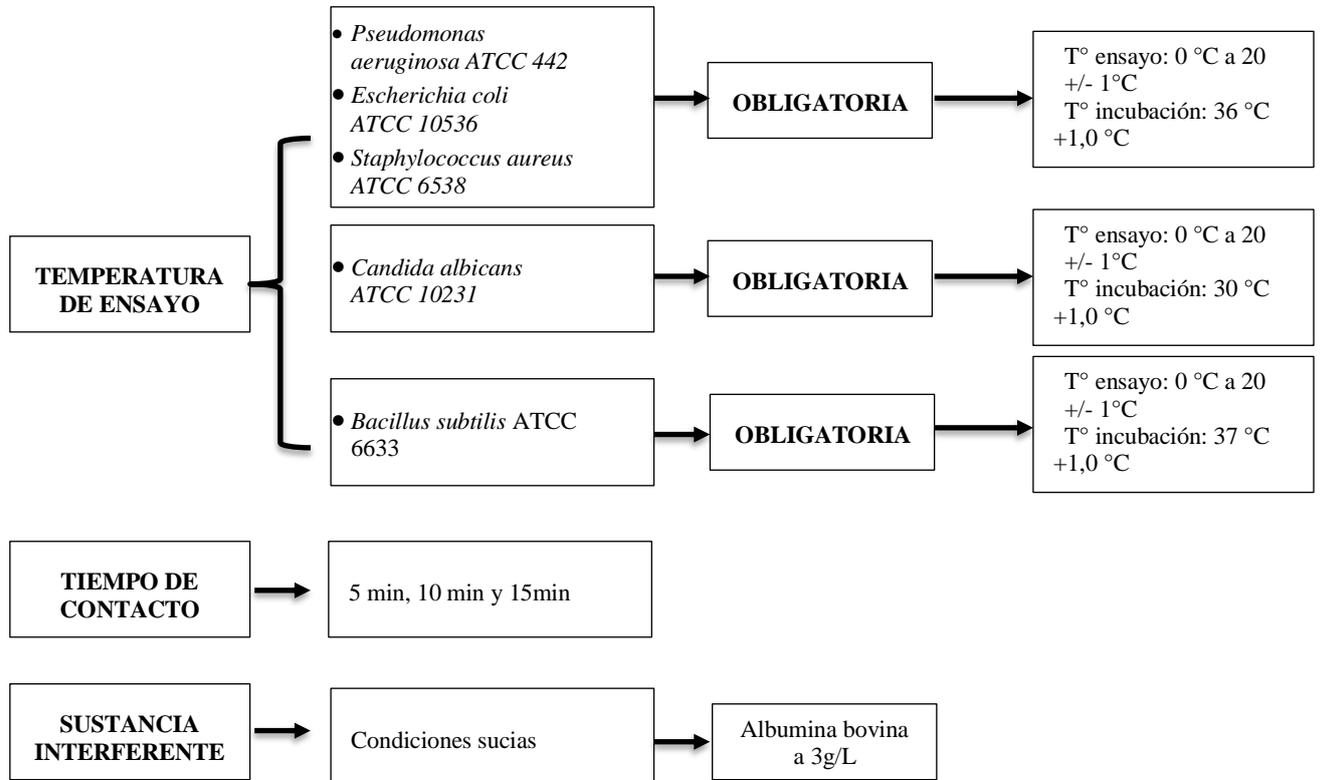
CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

4.1 Resultados

4.1.1 Análisis descriptivo de los resultados

Las condiciones experimentales establecidas por la norma para *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* *Candida albicans* y *Bacillus subtilis* en el método de ensayo dilución – neutralización no presentaron modificaciones, se mantuvo la temperatura obligatoria 0°C a 20°C, tiempo de contacto obligatorio de 15 min a excepción del tiempo de contacto adicional de 30 o 60 min, que fue omitido ya que las especificaciones del producto sugieren tiempo de contacto corto para ejercer su acción bactericida, fungicida y esporicida por lo que se establecieron los tiempos de contactos 5 min, 10 min y 15 min. Luego de un ensayo preliminar se mostró que el Ácido Peracético ejerce una acción bactericida, fungicida y esporicida a tiempos de contactos de 10 min y 15 min a concentraciones de 1,2% y 5 min, 10 min y 15 min a concentración de 1,8%.

Figura 9: Condiciones experimentales



Fuente: Elaboración propia

Para el método de ensayo dilución – neutralización se consideró los resultados de la suspensión bactericida equivalente a 3×10^7 ufc/mL para cada organismo de ensayo.

En el método de dilución – neutralización los datos experimentales se notifican como valores V_c el cual es el número de ufc contadas por 1,0 mL de la muestra. Luego de enfrentar a cada una de las suspensiones de ensayo (microorganismos) con el Ácido Peracético a una concentración de 0,6%, 1,2% y 1,8% por un tiempo de contacto de 5 min, 10 min y 15 min. Cada microorganismo tuvo respuestas diferentes. En los casos de *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y *Bacillus subtilis* presento crecimiento >330 ufc/mL el cual es el límite máximo establecido por la norma y por lo que podemos determinar que no presentaron eficacia a los tiempos de contacto 5 min, 10 min y 15 min con el Ácido Peracético a una concentración de 0,6%.

Para *Candida albicans* también presentó crecimiento >165 ufc/mL límite máximo permitido

por la norma a un tiempo de contacto de 5 min, 10 min y 15 min con el Ácido Peracético a una concentración de 0,6%.

La diferencia se dio con el Ácido Peracético a una concentración de 1,2% donde presentó crecimiento >330 ufc/mL solo a un tiempo de contacto de 5 min a diferencia de un tiempo de contacto de 10 min y 15 min donde hubo ausencia de crecimiento.

El Ácido Peracético a una concentración de 1,8% no presentó crecimiento a un tiempo de contacto los 5 min, 10 min y 15 min. **Tabla 4**

Tabla 4: Informe final de la prueba de eficacia del Ácido Peracético.

Microorganismos	Concentración de desinfectante	Determinación de Valores Vc						Microorganismos Concentración de desinfectante	Determinación de Valores Vc						Microorganismos Concentración de desinfectante	Determinación de Valores Vc								
		5 min / 36° C	5 min / 36° C	10 min / 36° C	10 min / 36° C	15 min / 36° C	15 min / 36° C		5 min / 30° C	5 min / 30° C	10 min / 30° C	10 min / 30° C	15 min / 30° C	15 min / 30° C		5 min / 37° C	5 min / 37° C	10 min / 37° C	10 min / 37° C	15 min / 37° C	15 min / 37° C			
		1	2	1	2	1	2		1	2	1	2	1	2		1	2	1	2	1	2			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,6 %	>33 0	>33 0	>33 0	>330	>33 0	>33 0	<i>Candida</i>	0,6 %	>16 5	>16 5	>16 5	>16 5	>16 5	>1 6	<i>Bacillus Subtilis</i>	0,6%	>33 0	>33 0	>33 0	>33 0	>33 0	>33 0	
	1,2%	>33 0	>33 0	0	0	0	0		1,2%	>16 5	>16 5	0	0	0	0		0	1,2%	>33 0	>33 0	0	0	0	0
	1,8%	0	0	0	0	0	0		1,8%	0	0	0	0	0	0		0	1,8%	0	0	0	0	0	0
<i>Escherichia coli</i>	0,6%	>33 0	>33 0	>33 0	>330	>33 0	>33 0	<i>Staphylococcus aureus</i>	0,6%	>33 0	>33 0	>33 0	>330	>33 0	>33 0	<i>Bacillus Subtilis</i>	0,6%	>33 0	>33 0	>33 0	>330	>33 0	>33 0	
	1,2%	>33 0	>33 0	0	0	0	0		1,2%	>33 0	>33 0	0	0	0	0		1,2%	>33 0	>33 0	0	0	0	0	
	1,8%	0	0	0	0	0	0		1,8%	0	0	0	0	0	0		1,8%	0	0	0	0	0	0	0

En el recuento de placas se determinó que el Ácido Peracético al 1,2% es efectivo a los 10 min y 15 min de tiempo de contacto y a una concentración de 1,8% es efectivo a los 5 min, 10 min y 15 min de tiempo de contacto.

En la evaluación de desinfección *in situ* bajo la norma USP-42 NF se evaluó el Control Microbiológico de superficies y equipos del “área estéril de envasado 2”, después de haber culminado con el proceso de envasado de soluciones inyectables.

Los resultados luego de realizar la incubación para microorganismos por el método de placas de contacto en superficies nos mostraron un resultado menor a 1 ufc/placa de microorganismos aerobios, hongos y levaduras por lo cual determinar la usencia de microorganismos.

En el Control Microbiológico de equipos del “área estéril de envasado 2, luego de la incubación por el método de hisopado en equipos se mostraron resultados menores a 1 ufc/25 cm² lo que determina ausencia de microrganismos en las zonas de los equipos, al culminar con el proceso de envasado.

Los resultados obtenidos se muestran en los resúmenes del Registro de Control Microbiológico de Equipos R-CC-057 y Reporte de Control Microbiológico de Superficies R-CC-133.

Resultados del análisis estadístico

Tabla 5: Tabla de contingencia según el tipo de microorganismo – tiempo de contacto y concentración del producto

Tipo de microorganismo	Candida albicans	Tiempo de contacto	5 minutos	Concentración del producto	Muestra									
					VC1 Recuento	VC2 Recuento	VC3 Recuento	VC4 Recuento	VC5 Recuento	VC6 Recuento	VC7 Recuento	VC8 Recuento	VC9 Recuento	VC10 Recuento
Candida albicans	5 minutos	Concentración del producto	0.6	660	600	599	598	598	598	610	615	598	613	599
			1.2	21	28	26	30	25	21	24	26	28	30	
		1.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		10 minutos	Concentración del producto	0.6	520	515	512	518	500	509	510	509	507	520
				1.2	0	4	1	0	3	1	0	0	1	3
		1.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	15 minutos	Concentración del producto	0.6	400	450	399	399	400	401	398	399	401	400	
			1.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	1.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	Bacillus subtilis	5 minutos	Concentración del producto	0.6	330	330	335	338	332	334	331	336	338	330
				1.2	128	155	130	125	138	115	120	129	124	122
			1.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
10 minutos			Concentración del producto	0.6	78	95	77	85	75	80	87	85	78	86
				1.2	14	17	15	16	12	10	11	7	10	13
1.8			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
15 minutos		Concentración del producto	0.6	10	12	9	10	15	10	9	8	9	12	
			1.2	1	0	2	0	0	1	0	1	0	0	
1.8		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
Escherichia coli		5 minutos	Concentración del producto	0.6	670	655	600	649	549	589	600	604	607	622
				1.2	150	200	210	215	208	210	152	148	153	159
			1.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	10 minutos		Concentración del producto	0.6	600	650	599	498	596	587	599	598	599	588
				1.2	0	1	0	6	5	0	1	0	0	2
	1.8		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	15 minutos	Concentración del producto	0.6	400	455	480	468	450	489	459	469	489	486	
			1.2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	1.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
	Staphylococcus aureus	5 minutos	Concentración del producto	0.6	600	610	605	601	608	603	599	601	599	598
				1.2	7	5	0	7	6	2	0	5	4	0
			1.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
10 minutos			Concentración del producto	0.6	125	110	115	120	126	128	125	120	129	130
				1.2	0	0	0	3	0	1	1	5	4	1
1.8			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
15 minutos		Concentración del producto	0.6	79	85	98	99	100	96	98	95	92	95	
			1.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
1.8		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
Pseudomonas aeruginosa		5 minutos	Concentración del producto	0.6	682	675	600	649	549	589	600	603	599	598
				1.2	150	200	210	215	208	210	150	159	148	189
			1.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	10 minutos		Concentración del producto	0.6	600	650	599	498	596	587	599	600	620	608
				1.2	0	1	0	6	5	0	3	0	3	1
	1.8		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	15 minutos	Concentración del producto	0.6	400	455	480	468	500	544	399	405	402	400	
			1.2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	1.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			

A simple vista se puede decir que los valores más altos en cuanto a cantidad de microorganismo se encuentran a un tiempo de contacto de 5 min. y a una concentración del 0.6% del producto.

Para poder verificar lo mencionado anteriormente se realiza un análisis descriptivo donde se obtendrá resultados como: media, desviación, varianza, etc.

Tabla 6: Estadísticos descriptivos según el tipo de microorganismo – tiempo de contacto y concentración del producto

Tipo de microorganismo	Candida albicans	Tiempo de contacto	5 minutos	Concentración del producto	Resultado obtenido							
					Recuento	Media	Error estándar de la media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desviación estándar	Varianza
Candida albicans	5 minutos	0.6	10	608,80	6,10	599,50	596,00	660,00	19,28	371,73		
			10	25,90	1,03	26,00	21,00	30,00	3,25	10,54		
			10	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00		
		1.2	10	512,00	2,01	511,00	500,00	520,00	6,36	40,44		
			10	1,30	,47	1,00	,00	4,00	1,49	2,23		
			10	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00		
		1.8	10	403,70	5,26	400,00	389,00	450,00	16,64	276,90		
			10	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00		
			10	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00		
	10 minutos	0.6	10	333,40	1,02	333,00	330,00	338,00	3,24	10,49		
			10	128,60	3,53	126,50	115,00	155,00	11,18	124,93		
			10	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00		
		1.2	10	82,60	1,93	82,50	75,00	95,00	6,10	37,16		
			10	12,50	,98	12,50	7,00	17,00	3,10	9,61		
			10	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00		
		1.8	10	10,40	,85	10,00	8,00	15,00	2,07	4,27		
			10	,50	,22	,00	,00	2,00	,71	,50		
			10	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00		
Bacillus subtilis	5 minutos	0.6	10	614,50	11,30	605,50	549,00	670,00	35,74	1277,17		
			10	180,50	9,48	179,50	148,00	215,00	29,97	898,28		
			10	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00		
		1.2	10	591,40	11,79	598,50	498,00	650,00	37,27	1388,93		
			10	1,50	,70	,50	,00	6,00	2,22	4,94		
			10	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00		
		1.8	10	464,50	8,45	468,50	400,00	489,00	26,72	714,06		
			10	,10	,10	,00	,00	1,00	,32	,10		
			10	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00		
	10 minutos	0.6	10	602,40	1,28	601,00	598,00	610,00	4,06	16,49		
			10	3,60	,91	4,50	,00	7,00	2,88	8,27		
			10	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00		
		1.2	10	122,80	2,05	125,00	110,00	130,00	6,48	41,96		
			10	1,50	,58	1,00	,00	5,00	1,84	3,39		
			10	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00		
		1.8	10	93,70	2,13	95,50	79,00	100,00	6,73	45,34		
			10	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00		
			10	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00		
Escherichia coli	5 minutos	0.6	10	614,40	13,09	600,00	549,00	682,00	41,38	1712,49		
			10	183,90	9,07	194,50	148,00	215,00	28,68	822,54		
			10	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00		
		1.2	10	595,70	12,19	599,50	498,00	650,00	38,54	1485,57		
			10	1,90	,71	1,00	,00	6,00	2,23	4,99		
			10	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00		
		1.8	10	445,30	16,43	430,00	399,00	544,00	51,96	2699,34		
			10	,10	,10	,00	,00	1,00	,32	,10		
			10	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00		
	15 minutos	0.6	10	614,40	13,09	600,00	549,00	682,00	41,38	1712,49		
			10	183,90	9,07	194,50	148,00	215,00	28,68	822,54		
			10	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00		
		1.2	10	595,70	12,19	599,50	498,00	650,00	38,54	1485,57		
			10	1,90	,71	1,00	,00	6,00	2,23	4,99		
			10	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00		
		1.8	10	445,30	16,43	430,00	399,00	544,00	51,96	2699,34		
			10	,10	,10	,00	,00	1,00	,32	,10		
			10	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00		
Pseudomonas aeruginosa	5 minutos	0.6	10	614,40	13,09	600,00	549,00	682,00	41,38	1712,49		
			10	183,90	9,07	194,50	148,00	215,00	28,68	822,54		
			10	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00		
		1.2	10	595,70	12,19	599,50	498,00	650,00	38,54	1485,57		
			10	1,90	,71	1,00	,00	6,00	2,23	4,99		
			10	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00		
		1.8	10	445,30	16,43	430,00	399,00	544,00	51,96	2699,34		
			10	,10	,10	,00	,00	1,00	,32	,10		
			10	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00		
	10 minutos	0.6	10	614,40	13,09	600,00	549,00	682,00	41,38	1712,49		
			10	183,90	9,07	194,50	148,00	215,00	28,68	822,54		
			10	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00		
		1.2	10	595,70	12,19	599,50	498,00	650,00	38,54	1485,57		
			10	1,90	,71	1,00	,00	6,00	2,23	4,99		
			10	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00		
		1.8	10	445,30	16,43	430,00	399,00	544,00	51,96	2699,34		
			10	,10	,10	,00	,00	1,00	,32	,10		
			10	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00		
15 minutos	0.6	10	614,40	13,09	600,00	549,00	682,00	41,38	1712,49			
		10	183,90	9,07	194,50	148,00	215,00	28,68	822,54			
		10	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00			
	1.2	10	595,70	12,19	599,50	498,00	650,00	38,54	1485,57			
		10	1,90	,71	1,00	,00	6,00	2,23	4,99			
		10	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00			
	1.8	10	445,30	16,43	430,00	399,00	544,00	51,96	2699,34			
		10	,10	,10	,00	,00	1,00	,32	,10			
		10	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00			

Interpretación: Los resultados indican que cuando menor sea el tiempo de contacto y a su vez menor sea la concentración del producto, se obtiene una cantidad de microorganismo más alta en nuestro estudio.

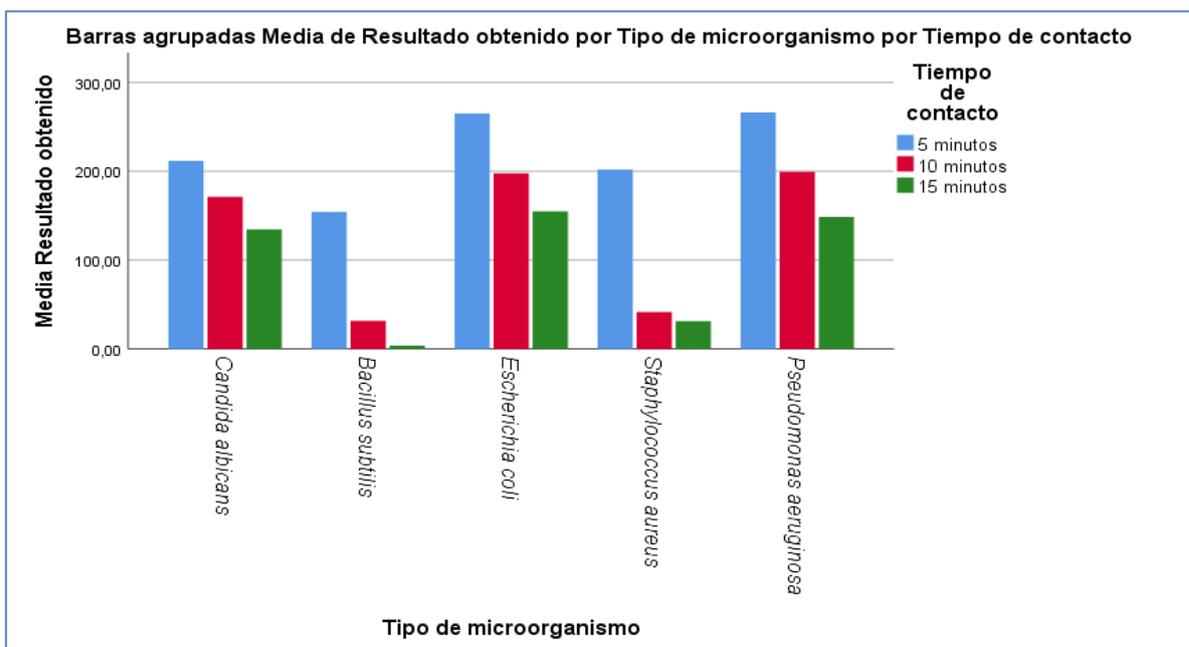
Sin embargo, cuando el microorganismo en análisis se encuentra a mayor tiempo de contacto y mayor concentración del producto, se llega a concluir que pueden tener un resultado de cero en cuanto a la cantidad de microorganismo.

A su vez, el tiempo de contacto y concentración del producto, influyen en el análisis realizado, dado que cuando estos son los mínimos, los resultados que se recogen en el estudio presenta una mayor variación con respecto a su media.

Mientras que, cuando el tiempo de contacto y concentración del producto es mayor, los resultados son más constantes (casi todos son cero), por ende, la variación sería cero. Ya que todos son similares o idénticos a la media.

Continuando con el análisis se las gráficas respectivas que van a permitir visualizar de manera sencilla lo mencionado anteriormente.

Figura 10: Gráfica de barras del resultado obtenido según el tiempo de contacto por tipo de microorganismo



Interpretación: La gráfica indica que los cinco tipos de microorganismos en estudio presentan mayor cantidad cuando el tiempo de contacto es de 5 min. y cuanto más tiempo de contacto presente el microorganismo en estudio, menor será la cantidad a obtener en el resultado.

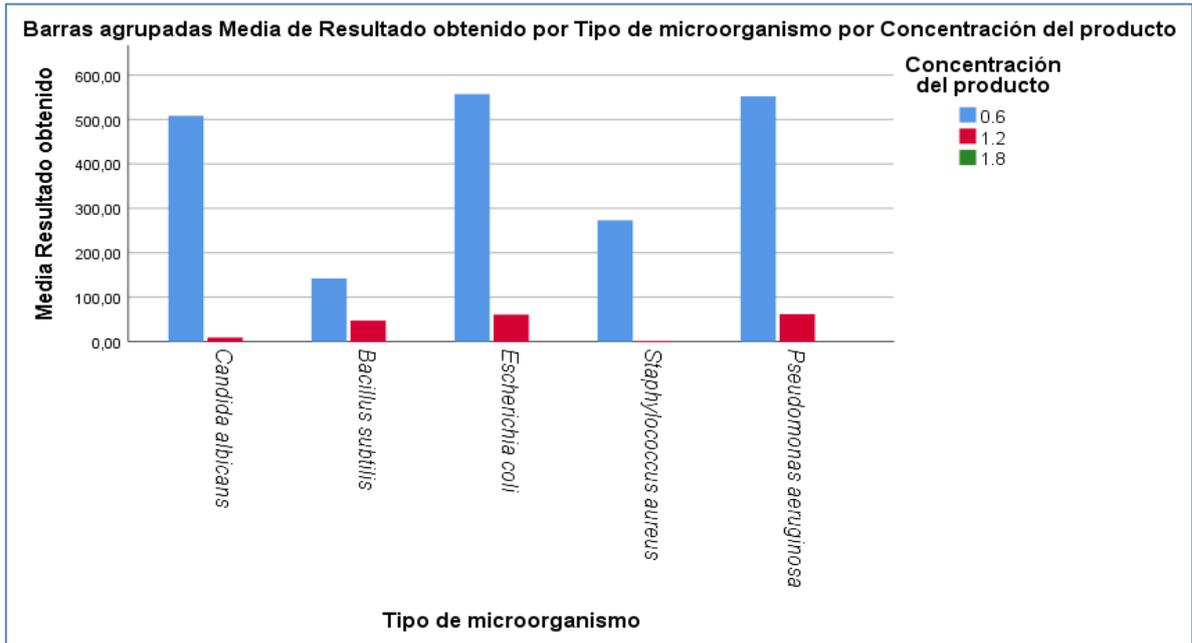
De los cinco tipos de microorganismos en estudio, se observa que *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* presentan mayor cantidad de microorganismos encontrados en el estudio.

Así mismo, los tipos de microorganismo *Bacillus subtilis* y *Staphylococcus aureus* presentan

una gran mejora desde cuando el tiempo de contacto es de 10 min., porque se observa una disminución en cuanto a cantidad de microorganismos.

En conclusión, mientras más tiempo de contacto se encuentre el microorganismo en estudio, se obtendrá mejor resultado en el análisis.

Figura 11: Gráfica de barras del resultado obtenido según la concentración del producto por tipo de microorganismo



Interpretación: Inicialmente se observa que de los cinco microorganismos en estudio *Escherichia coli* presenta un mayor resultado cuando la concentración del producto es de 0.6%.

Sin embargo, cuando la concentración del producto va aumentando, los resultados de microorganismos van disminuyendo, es decir, se obtienen resultados positivos cuando la concentración va aumentando. Lo dicho antes se puede observar en los siguientes microorganismos: *Candida albicans*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*, ya que inicialmente presentan valores mayores de 500 ufc encontrados, mientras que cuando la concentración del producto es de 1.2%, la cantidad de microorganismo disminuye de manera significativa.

Por otro lado, cuando la concentración del producto es de 1.8%, se observa que la cantidad de microorganismo es de cero, es decir, no se detectó ningún microorganismo como resultado en el análisis lo cual es algo positivo para el estudio realizado.

Para poder realizar las comparaciones en cuanto a los estudios realizados, inicialmente se realiza la prueba de normalidad de los resultados obtenidos.

Tabla 7: Pruebas de normalidad para cada tipo de microorganismo

		Pruebas de normalidad					
		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
Resultado obtenido	Tipo de microorganismo	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
	<i>Candida albicans</i>	,387	90	,000	,674	90	,000
	<i>Bacillus subtilis</i>	,336	90	,000	,630	90	,000
	<i>Escherichia coli</i>	,335	90	,000	,725	90	,000
	<i>Staphylococcus aureus</i>	,341	90	,000	,519	90	,000
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	,335	90	,000	,731	90	,000

a. Corrección de significación de Lilliefors

Interpretación: De los datos obtenidos, como se tiene 90 datos para cada tipo de microorganismo se aplicará el test de Kolmogorov-Smirnov el cual plantea las siguientes hipótesis:

H_0 : Los datos siguen una distribución normal

H_1 : Los datos no siguen una distribución normal

Como el resultado del Sig. para cada tipo de microorganismo es de menor a 0.05, entonces, se rechaza la hipótesis nula. Por ende, se concluye que los datos no siguen una distribución normal.

Dado que los datos no siguen una distribución normal, entonces, se realizará la prueba de comparación de varianzas para datos no normales para cada tipo de microorganismo.

Tabla 8: Prueba de homogeneidad de varianzas para *Candida albicans*

Prueba de homogeneidad de varianzas					
		Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
Resultado obtenido	Se basa en la media	,015	9	80	1,000
	Se basa en la mediana	,001	9	80	1,000
	Se basa en la mediana y con gl ajustado	,001	9	79,875	1,000
	Se basa en la media recortada	,011	9	80	1,000

Interpretación: Como los datos analizados no siguen una distribución normal, entonces la homogeneidad de varianzas se realiza a través de la mediana. Como el valor del Sig. es mayor a 0.05, quiere decir que las varianzas entre las muestras tomadas son iguales.

Tabla 9: Prueba de homogeneidad de varianzas para *bacillus subtilis*

Prueba de homogeneidad de varianzas					
		Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
Resultado obtenido	Se basa en la media	,006	9	80	1,000
	Se basa en la mediana	,002	9	80	1,000
	Se basa en la mediana y con gl ajustado	,002	9	79,932	1,000
	Se basa en la media recortada	,006	9	80	1,000

Interpretación: Como los datos analizados no siguen una distribución normal, entonces la homogeneidad de varianzas se realiza a través de la mediana. Como el valor del Sig. es mayor a 0.05, quiere decir que las varianzas entre las muestras tomadas son iguales.

Tabla 10: Prueba de homogeneidad de varianzas para *Escherichia coli*

		Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
Resultado obtenido	Se basa en la media	,049	9	79	1,000
	Se basa en la mediana	,011	9	79	1,000
	Se basa en la mediana y con gl ajustado	,011	9	77,652	1,000
	Se basa en la media recortada	,037	9	79	1,000

Interpretación: Como los datos analizados no siguen una distribución normal, entonces la homogeneidad de varianzas se realiza a través de la mediana. Como el valor del Sig. es mayor a 0.05, quiere decir que las varianzas entre las muestras tomadas son iguales.

Tabla 11: Prueba de homogeneidad de varianzas para el *Staphylococcus aureus*

		Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
Resultado obtenido	Se basa en la media	,000	9	80	1,000
	Se basa en la mediana	,000	9	80	1,000
	Se basa en la mediana y con gl ajustado	,000	9	79,974	1,000
	Se basa en la media recortada	,001	9	80	1,000

Interpretación: Como los datos analizados no siguen una distribución normal, entonces la homogeneidad de varianzas se realiza a través de la mediana. Como el valor del Sig. es mayor a 0.05, quiere decir que las varianzas entre las muestras tomadas son iguales.

Tabla 12: Prueba de homogeneidad de varianzas para *Pseudomonas aeruginosa*

Prueba de homogeneidad de varianzas					
		Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
Resultado obtenido	Se basa en la media	,042	9	80	1,000
	Se basa en la mediana	,009	9	80	1,000
	Se basa en la mediana y con gl ajustado	,009	9	79,562	1,000
	Se basa en la media recortada	,036	9	80	1,000

Interpretación: Como los datos analizados no siguen una distribución normal, entonces la homogeneidad de varianzas se realiza a través de la mediana. Como el valor del Sig. es mayor a 0.05, quiere decir que las varianzas entre las muestras tomadas son iguales.

A continuación, se procede a realizar la prueba de Kruskal-Wallis el cual permitirá identificar si existe igualdad de medianas entre los tipos de microorganismos, y posterior a ello, se comparará tanto para el tiempo en contacto como la concentración del producto.

Tabla 13: Prueba de kruskal-wallis según su tipo de microorganismo

Estadísticos de prueba ^{a,b}	
	Resultado obtenido
H de Kruskal-Wallis	5,564
gl	4
Sig. asintótica	,234
a. Prueba de Kruskal Wallis	
b. Variable de agrupación: Tipo de microorganismo	

Interpretación: Como el valor de Sig. es mayor a 0.05, se indica que las medianas entre el tipo de microorganismo son iguales, es decir, no existe diferencia. Por ello, se analizará cada tipo de microorganismo según su nivel de concentración y a su vez el tiempo de contacto.

Tabla 14: Prueba de kruskal-wallis para *Candida albicans*, según la concentración del producto y tiempo de contacto

Estadísticos de prueba ^{a,b}	
	Resultado obtenido
H de Kruskal-Wallis	73,572
gl	2
Sig. asintótica	,000
a. Prueba de Kruskal Wallis	
b. Variable de agrupación: Concentración del producto	

Estadísticos de prueba ^{a,b}	
	Resultado obtenido
H de Kruskal-Wallis	7,776
gl	2
Sig. asintótica	,020
a. Prueba de Kruskal Wallis	
b. Variable de agrupación: Tiempo de contacto	

Interpretación: Dado que el valor de Sig. es menor al 0.05 para ambos casos, se concluye que tanto la concentración del producto y el tiempo de contacto si influyen en el análisis, dado que presentan medianas diferentes.

Tabla 15: Prueba de kruskal-wallis para *Bacillus subtilis*, según la concentración del producto y tiempo de contacto

Estadísticos de prueba ^{a,b}	
	Resultado obtenido
H de Kruskal-Wallis	56,490
gl	2
Sig. asintótica	,000
a. Prueba de Kruskal Wallis	
b. Variable de agrupación: Concentración del producto	

Estadísticos de prueba ^{a,b}	
	Resultado obtenido
H de Kruskal-Wallis	19,460
gl	2
Sig. asintótica	,000
a. Prueba de Kruskal Wallis	
b. Variable de agrupación: Tiempo de contacto	

Interpretación: Dado que el valor de Sig. es menor al 0.05 para ambos casos, se concluye que tanto la concentración del producto y el tiempo de contacto si influyen en el análisis, dado que presentan medianas diferentes.

Tabla 16: Prueba de kruskal-wallis para *Escherichia coli*, según la concentración del producto y tiempo de contacto

Estadísticos de prueba ^{a,b}		Estadísticos de prueba ^{a,b}	
	Resultado obtenido		Resultado obtenido
H de Kruskal-Wallis	5,973	H de Kruskal-Wallis	72,669
gl	2	gl	2
Sig. asintótica	,050	Sig. asintótica	,000
a. Prueba de Kruskal Wallis		a. Prueba de Kruskal Wallis	
b. Variable de agrupación: Tiempo de contacto		b. Variable de agrupación: Concentración del producto	

Interpretación: Para este caso, se puede observar que la concentración del producto si influye para la cantidad de microorganismo hallada, dado que el valor del sig. es menor al 0.05, es decir, el valor de las medianas para cada caso es diferente.

Mientras que, el tiempo de contacto no refleja un valor influyente, dado que según el estadístico de Kruskal-Wallis, indica que los resultados obtenidos en las medianas son iguales, ya que el valor del sig. es igual a 0.05.

Tabla 17: Prueba de kruskal-wallis para *Staphylococcus aureus*, según la concentración del producto y tiempo de contacto

Estadísticos de prueba ^{a,b}		Estadísticos de prueba ^{a,b}	
	Resultado obtenido		Resultado obtenido
H de Kruskal-Wallis	73,534	H de Kruskal-Wallis	5,258
gl	2	gl	2
Sig. asintótica	,000	Sig. asintótica	,072
a. Prueba de Kruskal Wallis		a. Prueba de Kruskal Wallis	
b. Variable de agrupación: Concentración del producto		b. Variable de agrupación: Tiempo de contacto	

Interpretación: Para este caso, se puede observar que la concentración del producto si influye para la cantidad de microorganismo hallada, dado que el valor del sig. es menor al 0.05, es decir, el valor de las medianas para cada caso es diferente.

Mientras que, el tiempo de contacto no refleja un valor influyente, dado que según el

estadístico de Kruskal-Wallis, indica que los resultados obtenidos en las medianas son iguales, ya que el valor del sig. es mayor al 0.05.

Tabla 18: Prueba de kruskal-wallis para *Pseudomonas aeruginosa*, según la concentración del producto y tiempo de contacto

Estadísticos de prueba ^{a,b}		Estadísticos de prueba ^{a,b}	
	Resultado obtenido		Resultado obtenido
H de Kruskal-Wallis	73,745	H de Kruskal-Wallis	6,044
gl	2	gl	2
Sig. asintótica	,000	Sig. asintótica	,049
a. Prueba de Kruskal Wallis		a. Prueba de Kruskal Wallis	
b. Variable de agrupación: Concentración del producto		b. Variable de agrupación: Tiempo de contacto	

Interpretación: Dado que el valor de Sig. es menor al 0.05 para ambos casos, se concluye que tanto la concentración del producto y el tiempo de contacto si influyen en el análisis, dado que presentan medianas diferentes.

4.1.2 Prueba de hipótesis

El Ácido Peracético presentó eficacia frente a microorganismos a concentraciones de 1.2% y 1.8% en el “área estéril de envasado 2” de formas farmacéuticas estériles en un Laboratorio de Industria Farmacéutica.

El Ácido Peracético presento eficacia frente a microorganismos en tiempos de contacto de 5 min, 10 min a una concentración de 1,2% y a los 5 min, 10 min y 15 min una concentración de 1,8% en el “área estéril de envasado 2” de formas farmacéuticas estériles en un Laboratorio de Industria Farmacéutica.

4.1.3 Discusión de resultados

En nuestro estudio se evaluó la eficacia del Ácido Peracético a concentraciones de 0,6%, 1,2% y 1,8% por un tiempo de contacto de 5 min, 10 min y 15 min; en el área de envasado de formas farmacéuticas estériles en un laboratorio de industria farmacéutica donde los resultados obtenidos demuestran que el Ácido Peracético a

una concentración de 1,2% tiene eficacia a un tiempo de contacto de 10 min y 15 min; y a una concentración de 1,8% tiene eficacia a un tiempo de contacto de 5 min, 10 min y 15 min; evidenciando así la eficacia ejercida por el desinfectante frente a los microorganismos expuestos; Nuestros resultados son similares a la investigación realizada por Alvares H. (2018) quien en su tesis realizó la revisión de artículos de investigación y estudios internacionales empleado el sistema Grade y evaluó la efectividad de desinfectantes entre ellos el Ácido Peracético para lograr una desinfección óptima y sin daños en los endoscopios flexibles; demostrando así que el Ácido Peracético es efectivo en la inactivación de microorganismos¹².

En cuanto a la actividad antimicrobiana en superficie se demostró que el Ácido Peracético al 1,2% y 1.8% cumple una reducción satisfactoria al eliminar el 99,999% de microorganismos (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y *Bacillus subtilis Candida albicans*). Así mismo, en cuanto a la actividad antimicrobiana de equipos del “área estéril de envasado 2” también cumplió con la reducción del 99,999% de microorganismos; Estos resultados coinciden con la investigación de Vargas C (2018) quien en su tesis Efectividad in vitro del Ácido Peracético frente a cepas de *Escherichia coli* y *Listeria innocua* demostró la eficacia del desinfectante Ácido Peracético a 1000 ppm frente a *Escherichia coli*¹⁵.

Así mismo los resultados de Garcia J y col. (2017) en su investigación Evaluación de desinfectantes para el control de microorganismo en frutas y verduras demostraron una reducción bacteriana al 100% para *Escherichia coli* con el Ácido Peracético, pero a tiempos de contacto de 120 min¹⁶.

Otros estudios que coinciden con nuestros resultados son los realizados por Barrientos F. (2013) en su tesis Evaluación de la actividad antimicrobiana de tres sanitizantes usados en los laboratorios de Microbiología General II y Laboratorio I planta alta de la UMIEZ de la FES Zaragoza, demostró que las bacterias utilizados en la industria farmacéutica *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* son eliminadas a los 10 min de contacto¹⁴; estos tiempos de contacto también son similares a los reportados por Latour L. (2013) en su tesis Eficacia de un Desinfectante Biodegradable a Base de Cítricos en el Control del Crecimiento de *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*³.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

- Se determinó que el Ácido Peracético tiene eficacia frente a microorganismos en el “área estéril de envasado 2” de formas farmacéuticas en un Laboratorio de Industria Farmacéutica.
- Se determinó que el Ácido Peracético a la concentración de 1,2% tiene eficacia a tiempos de contacto de 10 min y 15 min; y a la concentración de 1,8% tiene eficacia a tiempos de contacto de 5 min, 10 min y 15 min frente a *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* y *Bacillus subtilis*.

5.2 Recomendaciones

- Se recomienda el uso del Ácido Peracético al 1,2% para la desinfección de equipos y áreas estériles ya que solo se empleará 80 mL de Ácido Peracético al 15% diluido en agua para inyección y alcohol etílico al 70% por un tiempo de contacto de 10 minutos a diferencia que a una concentración de 1,8% se empleará 120 mL de Ácido Peracético al 15% diluido en agua para inyección y alcohol etílico al 70% lo que generaría un gasto mayor e innecesario para la industria.
- Incluir el Ácido Peracético al 1,2% en el programa de rotación de desinfectantes como una opción eficaz y rentable.
- Los resultados obtenidos en este estudio confirmaron que el método de dilución – neutralización de las normas ESPAÑOLA UNE-EN 1276:2010, ESPAÑOLA UNE- EN 1650:2008+A1 y ESPAÑOLA UNE-EN 13704, resultan confiables

para evaluar la efectividad del Ácido Peracético. Por lo tanto, las normas garantizan a quien desee emplear el método de dilución – neutralización la consecución de resultados son confiables.

Tabla 19: Frecuencia de limpieza de superficies

ÁREA		SUPERFICIES	LIMPIEZA
PRODUCCIÓN	ESTÉRILES	TODAS LAS SUPERFICIES DEL ÁREA	
		EQUIPOS	✓ TERMINADA LA VIGENCIA (2 DÍAS).
		UTENSILIOS	✓ AL FINAL DE UN PROCESO DE ENVASADO
		TACHOS	
	ZONAS ESTÉRILES Y ZONAS LIMPIAS		

Tabla 20: Programa de rotación de desinfectantes

ÁREA	ROTACIÓN	ORDEN	PRIMER DESINFECTANTE	TIEMPO DE CONTACTO	USO	SEGUNDO DESINFECTANTE	USO	FECHA DE PREPARACIÓN
Producción Estéril	SEMANTAL de Lunes a Domingo	1	Alcohol Etílico al 70%	5 minutos o hasta evaporización	Pisos, paredes, techos, rejillas, puertas	Alcohol Isopropilico al 70%	Manos, equipos, ventanas, utensilios, muebles, tachos	Hasta 5 días antes que llegue a vencer el anterior desinfectante
		2	Alcohol Isopropilico al 70%			Alcohol Etílico al 70%		
		3	Hipoclorito de Sodio al 1%	10 min.		Alcohol Isopropilico al 70%		
		4	Cloruro de Benzalconio al 1%	25 min.		Alcohol Etílico al 70%		
		5	Tego al 2%	30 min.		Alcohol Isopropilico al 70%		
		6	Ácido Peracético al 1,2%	10 minutos o hasta evaporización		Alcohol Etílico al 70%		

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. USP 42 Farmacopea de los Estados Unidos de América, 37 Edición, 2019 Primer Suplemento.
2. Betelgeux.es. [citado el 6 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.betelgeux.es/images/files/Catalogos/gama-acido-peracetico.pdf>
3. Barrientos F. Evaluación de la actividad antimicrobiana de tres sanitizantes usados en los laboratorios de Microbiología General II y Laboratorio I planta alta de la UMIEZ de la FES Zaragoza [Doctor]. Universidad Nacional Autónoma de México; 2013. Disponible en: https://www.zaragoza.unam.mx/wp-content/Portal2015/Licenciaturas/qfb/tesis/tesis_barrientos_hernandez.pdf
4. Golden R. Identificar un límite de exposición al aire interior para el formaldehído considerando tanto la irritación como los riesgos de cáncer. *Crit Rev Toxicol.* 2011; 41 (8): 672–721.
5. Cerra H, Fernández MC, Horak C, Lagomarsino M, Torno G, Zarankin E. [Internet]. 2013 [citado 18 noviembre 2020]. Disponible en: <https://www.aam.org.ar/download-archivos/manual-microbiologia-aplicada.pdf>
6. De Ory A. Análisis bioquímico de las proteínas de reparación del DNA Ku y Ligasa D de *Bacillus subtilis* [Doctor]. Universidad Autónoma de Madrid; 2016. file:///C:/Users/Win8/Downloads/ory_lopez_ana_de.pdf
7. ISO 14644-1:2015, Salas blancas y entornos controlados asociados. Parte 1: Clasificación de la limpieza del aire por concentración de partículas.
8. Manacorda A, Álvarez A, Pezzullo S, Cuadros D. (2014). *Manual Práctico de Microbiología* (3.ª ed., pp. 12–14). Buenos Aires 1400. Recuperado de <https://document.onl/documents/manual-de-microbiologia-ambiental-ii-tomo-ii.html>
9. Martínez. J. 2005. Desinfección. Medicina Veterinaria. Facultad de Ciencias Agrarias. Universidad de Antioquia. Medellín. Pág. 11.

10. Sánchez L, Sáenz Anduaga E. Antisépticos y desinfectantes. Dermatología Peruana [Internet]. 2005 [citado 18 noviembre 2020];:82–103. Disponible en: http://metabase.uaem.mx/bitstream/handle/123456789/1468/280_4.pdf?sequence=1
11. Collado J. Ficha técnica NOUVAIR. Sistema de desinfección y desinsectación de zonas críticas por vía aérea. Costa Rica, 2015.
12. Álvarez H. Efectividad de los Desinfectantes alternativos: Ácido Peracético y Ortoftalaldehído en comparación con el Glutaraldehído para lograr una desinfección óptima y sin daños en los endoscopios flexibles [Doctor]. Universidad Privada Norbert Wiener; 2018. Disponible en: <http://repositorio.uwiener.edu.pe/bitstream/handle/123456789/2371/ESPECIALIDAD%20-%20Hiozime%20Alvarez%20Avalos.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
13. Robles C, Turín C, Villar A, Huerta-Mercado J, Samalvides F. Evaluación microbiológica de la desinfección de alto nivel de los endoscopios flexibles en un hospital general. 34.^a ed. Perú: Revista de Gastroenterología del Perú; 2014. pp. 115–119. Disponible en: <file:///C:/Users/Win8/Downloads/2014.RoblesC.Evaluacinmicrobiologicadeladesinfeccindealtoniveldelosendoscopiosflexiblesenunhospitalgeneral..pdf>
14. Latour L. Eficacia de un desinfectante biodegradable a base de cítricos en el control del crecimiento de *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*. [Ingeniera]. Universidad Nacional del Centro de Perú; 2013. Disponible en: <http://repositorio.uncp.edu.pe/bitstream/handle/UNCP/2667/Latour%20Toro.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
15. Vargas C. Efectividad *in vitro* del Ácido Peracético frente a cepas de *Escherichia coli* y *Listeria innocua* [Ingeniero]. Universidad de Chile; 2018. Disponible en: <http://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/170355/Efectividad-in-vitro-del-acido-peracetico-frente-a-cepas-de-escherichia-coli-y-listeria-innocua.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
16. García J, Medina L, Mercado J, Báez R. Evaluación de desinfectantes para el control de microorganismos en frutas y verduras. Revista Iberoamericana de Tecnología Postcosecha [Internet]. 2017 [citado 5 diciembre 2019];(18):9–22. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/813/81351597002.pdf>

17. Rodríguez M. Desinfección de agua residual con ácido peracético [Magister en Ingeniería Civil]. Escuela Colombiana de Ingeniería Julio Garavito; 2016. Disponible en: <https://repositorio.escuelaing.edu.co/bitstream/001/381/1/Rodriguez%20Mesa%2c%20Monica%20Helena%20-%202016.pdf>
18. Moncada J. Evaluación de Ácido Peracético e Hipoclorito de Sodio sobre cepas de Salmonella spp., inoculadas en agua de Chiller. [Bacterióloga y Microbióloga Industrial]. Pontificia Universidad Javeriana; 2012. Disponible en: <https://repository.javeriana.edu.co/bitstream/handle/10554/13284/MoncadaBarraganJohannaLizeth2012.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
19. Vargas P, González E. Efecto de la aplicación de cuatro ácidos orgánicos y de un detergente neutro sobre la carga microbiana total y Escherichia coli en broza del café costarricense. 24.^a ed. Costa Rica: Tecnología en Marcha; 2010. pp. 25–32. Disponible en: <file:///C:/Users/Veronica/Downloads/Dialnet-EfectoDeLaAplicacionDeCuatroAcidosOrganicosYDeUnDe-4835532.pdf>
20. Denny V. Current Practices in the Use of Disinfectants within the Pharmaceutical Industry. PDA J. of Pharmaceutical Sci. and Tech; Nov 1997. p:227-228.
21. Schmidt, R. (2020). Basic Elements of Equipment Cleaning and Sanitizing in Food Processing and Handling Operations. UF/IFAS Extensión, (14), 2–11. Disponible en: <https://edis.ifas.ufl.edu/pdffiles/FS/FS07700.pdf>
22. Decreto Supremo N° 021-2018-SA. Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/2018/DS-021-2018.pdf>
23. Martínez L, Domínguez J. Guía de antisépticos y desinfectantes. Colección. Alcalá; Editorial de Publicaciones del INGESA. 2013. Disponible en: https://ingesa.sanidad.gob.es/bibliotecaPublicaciones/publicaciones/internet/docs/Guia_Antisepticos_desinfectantes.pdf

24. Saéz, A. Experiencias sobre los antisépticos y desinfectantes en el instituto nacional de salud del niño. [Diapositiva]. Lima: 14 diapositivas. Disponible en: <file:///c:/users/veronica/downloads/experiencias%20sobre%20los%20antisepticos%20y%20desinfectantes%20en%20el%20instituto%20nacional%20de%20salud%20del%20ni%C3%91o.pdf>
25. Alonso A, Caicedo P, Hidalgo H, Mojica B, Rodríguez C, Rodríguez M. Guía para la prevención, control y vigilancia epidemiológica de infecciones intrahospitalarias. Bogotá-Colombia: Oficina de Comunicaciones en Salud; 2004. pp. 8–9. Disponible en: <http://www.saludcapital.gov.co/sitios/VigilanciaSaludPublica/Todo%20IIH/007%20Desinfectantes.pdf>
26. Diomedi, A., Chacón, E., Delpiano, L., Hervé, B., Jemenao, I., Medel, M., Quintanilla, M., Riedel, G., Tinoco, J., & Cifuentes, M. (2020). Antisépticos y desinfectantes: apuntando al uso racional. Recomendaciones del Comité Consultivo de Infecciones Asociadas a la Atención de Salud, Sociedad Chilena de Infectología. *Rev Chilena Infectol*, (34(2), 156–174. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v34n2/art10.pdf>
27. Hernández S, Fernández S, Baptista L. Metodología de la Investigación. Editorial McGRAW-HILL Interamericana de México, Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial, Reg. Núm. 1890.____Disponible en: https://www.uv.mx/personal/cbustamante/files/2011/06/Metodologia-de-la-Investigaci%C3%83%C2%B3n_Sampieri.pdf
28. Norma española UNE-EN 1276:2010. Antisépticos y desinfectantes químicos. Ensayo cuantitativo de suspensión para la evaluación de la actividad Bactericida de los antisépticos y desinfectantes químicos utilizados en el área alimentaria, industrial, domestica e institucional. AENOR, Génova 6. Madrid; 2011. pp. 15-27.
29. Norma española UNE-EN 1650:2008+A1. Antisépticos y desinfectantes químicos. Ensayo cuantitativo de suspensión para la evaluación de la actividad fungicida o levuricida de los antisépticos y desinfectantes químicos utilizados en el área

- alimentaria, industrial, domestica e institucional. AENOR. Génova 6. Madrid; 2013. pp. 15-34.
30. Norma española UNE-EN 13704. Desinfectantes químicos. Ensayo cuantitativo de suspensión para la evaluación de la actividad esporicida de los desinfectantes químicos utilizados en productos alimenticios, en la industria, en el hogar y en colectividades. AENOR, Génova 6. Madrid; 2019. pp. 16-31.
31. Cruces C. Limpieza y desinfección de las áreas de productos estériles. 2019 febrero
32. Collado J. Desinfectante de superficies por vía aérea con el sistema de aeronebulización automática Nouvair. 2014.
33. Aragon L. Estadística en el área de las ciencias sociales y administrativas. Ed. Alfaomega 2016.

ANEXOS

Anexo 1: Matriz de consistencia

Problema	Objetivos	Hipótesis	Justificación	Variables	Metodología
Problema General	Objetivo General	Hipótesis General			
¿Es eficaz el Ácido Peracético frente a microorganismos en el área de envasado de formas farmacéuticas estériles de un laboratorio de Industria Farmacéutica?	Determinar la eficacia del Ácido Peracético frente a microorganismos en el área de envasado de formas farmacéuticas estériles en un Laboratorio de Industria Farmacéutica.	El Ácido Peracético es eficaz frente a microorganismos a concentraciones de 0.6, 1.2 y 1.8 % en el área de envasado de formas farmacéuticas estériles en un Laboratorio de Industria Farmacéutica.	<p>Teórica: En la presente tesis, se investiga la norma de trabajo experimental de acuerdo a lo especificado en la farmacopea USP 42, ya que aporta conocimientos y referencias para la realización de la investigación sobre la eficacia del Ácido Peracético para la desinfección in situ en el “área estéril de envasado 2”.</p> <p>Metodológica:</p>	<p>Variable dependiente: Eficacia del Ácido Peracético frente a microorganismos</p>	<p>Enfoque investigativo: El enfoque es de tipo Cuantitativo</p>
		El Ácido Peracético es			<p>Tipo de Investigación: La investigación es de tipo aplicada.</p>

		eficaz frente a microorganismos en tiempos de contacto de 5 min, 10 min y 15 min en el área de envasado de formas farmacéuticas estériles en un Laboratorio de Industria Farmacéutica.	En la presente tesis para evaluar la eficacia del Ácido Peracético a diferentes concentraciones y tiempos de contactos empleamos el método de dilución-neutralización, asimismo para el muestreo microbiológico en el “área estéril de envasado 2” empleamos el método de hisopado y el método por contacto o impresión de placas.		investigación: Experimental: experimental puro u observacional: transversal
Problema específicos	Objetivo específicos	Hipótesis Nula		Variables Independientes:	Población:
¿Cuáles son las concentraciones del Ácido Peracético aplicado en el área de envasado de formas farmacéuticas estériles para ser eficaz frente a <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas</i>	Determinar los niveles de concentraciones del Ácido Peracético aplicado en el área de envasado de formas farmacéuticas estériles es eficaz frente a <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ,	El Ácido Peracético no será eficaz a concentraciones de 0.6%, 1.2% y 1.8% en el área de envasado de formas farmacéuticas estériles en un Laboratorio de Industria Farmacéutica	Práctica: En el aspecto práctico, proporciona información sobre la eficacia del Ácido Peracético para la desinfección in situ en el	-Factores -Concentración del Ácido Peracético: 0.6, 1.2 y 1.8 %	Producción de un laboratorio farmacéutico. Muestra: Área de formas farmacéuticas Inyectables estériles.

<p><i>aeruginosa</i>, <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Candida albicans</i> y <i>Bacillus subtilis</i>?</p>	<p><i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Candida albicans</i> y <i>Bacillus subtilis</i>.</p>		<p>“área estéril de envasado 2” sirviendo como guía al personal de laboratorio de industria farmacéutica, ya que estos resultados pueden servir de base para otras investigaciones que deseen desarrollar a mayor profundidad.</p>		
<p>¿Qué tiempo de contacto del Ácido Peracético aplicado en el área de envasado de formas farmacéuticas estériles será eficaz frente a <i>Escherichia coli</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Candida albicans</i> y <i>Bacillus subtilis</i>?</p>	<p>Determinar los tiempos de contacto del Ácido Peracético en el área de envasado de formas farmacéuticas estériles es eficaz frente a <i>Escherichia coli</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Candida albicans</i> y <i>Bacillus subtilis</i>.</p>	<p>El Ácido Peracético no será eficaz frente a microorganismos en tiempos de contacto de 5 min, 10 min y 15 min en el área de envasado de formas farmacéuticas estériles en un Laboratorio de Industria Farmacéutica.</p>			<p>Técnica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dilución, - neutralización - Placas de Contacto. - Hisopado.

Anexo 2: Autorización del laboratorio Ac



"Año de la universalización de la salud"

Lima, 20 de abril del 2020.

Verónica Cardoza Sánchez
Bachiller de La facultad de Farmacia y Bioquímica
De la Universidad Privada Norbert Wiener.

Asunto: Respuesta a Solicitud de autorización para realizar pruebas de eficacia del ácido peracético como desinfectante, en el área de Microbiología y envasado de área estéril de Laboratorios AC FARMA,

Cordial Saludo,

A continuación, mi respuesta a la solicitud enviada.

Yo, Roberto Dony Chang Castro, Director Técnico de Laboratorios AC FARMA con número de colegiatura C.Q.F.P.: 13999, autorizo que se realicen las pruebas solicitadas para el desarrollo de la tesis de título: **EFICACIA DEL ÁCIDO PERACÉTICO PARA LA DESINFECCIÓN "In situ" EN EL ÁREA DE ENVASADO DE FORMAS FARMACÉUTICAS ESTÉRILES EN UN LABORATORIO DE INDUSTRIA FARMACÉUTICA, LIMA, SEPTIEMBRE – JULIO 2020.**

Tesistas: Cardoza Sánchez, Verónica
Torres Maccanasca, Karina.

Atte.

Q.F. Roberto D. Chang Castro
Director Técnico
C.Q.F.P. : 13999

Roberto Dony Chang Castro
Director Técnico de Laboratorios AC FARMA

Farma

Anexo 3: Carta de presentación

Resolución N° 081-2020-R-UPNW

CARTA DE PRESENTACIÓN

Mgtr/Doctor:

Roberto Dony Chang Castro,
Director técnico del laboratorio Ac Farma.

Presente

Asunto: VALIDACIÓN DE INSTRUMENTOS A TRAVÉS DE JUICIO DE EXPERTOS.

Es muy grato comunicarnos con usted para expresarle nuestro saludo y así mismo, hacer de su conocimiento que siendo bachilleres de Farmacia y Bioquímica requerimos validar los instrumentos con los cuales recogeremos la información necesaria para desarrollar la investigación y optar el grado de Químico Farmacéutico.

El título de nuestro proyecto de investigación es: "EFICACIA DEL ÁCIDO PERACÉTICO PARA LA DESINFECCIÓN *in situ*" EN EL ÁREA DE ENVASADO DE FORMAS FARMACÉUTICAS ESTÉRILES EN UN LABORATORIO DE INDUSTRIA FARMACÉUTICA, LIMA, SEPTIEMBRE 2019 A SEPTIEMBRE 2020" y siendo imprescindible contar con la aprobación de docentes especializados para aplicar los instrumentos en mención, hemos considerado conveniente recurrir a Usted, ante su connotada experiencia en temas de Desarrollo Analítico, Microbiología, Control de calidad y Dirección Técnica.

El expediente de validación que le hacemos llegar contiene:

- Carta de presentación.
- Definiciones conceptuales de las variables y dimensiones.
- Matriz de Operacionalización de las variables
- Certificado de validez de contenido de los instrumentos.

Expresándole los sentimientos de respeto y consideración, nos despedimos de Usted, no sin antes agradecer por la atención que dispense a la presente.

Atentamente,



Nombre y Firma

D.N.I 02833215



Nombre y Firma

D.N.I 43945433



LABORATORIOS
AC FARMAS S.A.
C.F. Roberto Dony Chang Castro
Director Técnico
C.O.F.P.: 13569

Anexo 4: Definición conceptual de las variables y dimensiones

DEFINICIÓN CONCEPTUAL DE LAS VARIABLE Y DIMENSIONES

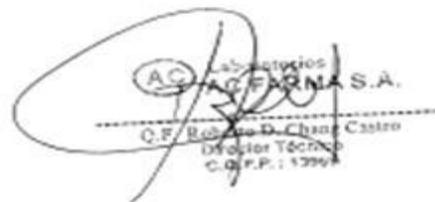
Variable 1: Eficacia

Capacidad de lograr el efecto que se desea o se espera.

Dimensiones de las variables:

Concentración: Es el porcentaje del desinfectante que se empleará en la desinfección de superficies.

Tiempo: Magnitud física que nos permite establecer un tiempo de contacto con el desinfectante en el cual empleamos el tiempo en minutos.



AC
LABORATORIOS
AGFARMA S.A.
C.F. Roberto D. Cham Castro
Director Técnico
C.R.P.: 12004

Anexo 5: Certificados de validez de contenido de los instrumentos

Resolución N° 081-2020-R-UPNW

“EFICACIA DEL ÁCIDO PERACÉTICO PARA LA DESINFECCIÓN “In situ” EN EL ÁREA DE ENVASADO DE FORMAS FARMACÉUTICAS ESTÉRILES EN UN LABORATORIO DE INDUSTRIA FARMACÉUTICA, LIMA, SEPTIEMBRE-2019 A SEPTIEMBRE 2020”

N°	DIMENSIONES / ítems	Pertinencia ¹		Relevancia ²		Claridad ³		Sugerencias
		Si	No	Si	No	Si	No	
Variable 1 Eficacia								
1	Concentración:	Si	No	Si	No	Si	No	
2	0.6%	/		/		/		
2	1.2%	/		/		/		
4	1.8%	/		/		/		
5	—	—		—		—		
Tiempo de contacto:		Si	No	Si	No	Si	No	
6	5 min	/		/		/		
7	10 min	/		/		/		
8	15 min	/		/		/		
9	—	—		—		—		

Observaciones (precisar si hay suficiencia):

Opinión de aplicabilidad: **Aplicable (✓)**

Aplicable después de corregir (-)

No aplicable (-)

Apellidos y nombres del juez validador: **Dr./Mg:**

Pablo Lezano, Liliana Nolasco

DNI:

06769427

Especialidad del validador:

B1/g / Químico farmacéutico

¹Pertinencia: El ítem correspondiente al concepto teórico formulado

²Relevancia: El ítem es apropiado para representar al componente o dimensión específica del constructo

³Claridad: Se entiende sin dificultad alguna el enunciado del ítem, es conciso, exacto y directo.

Nota: Suficiencia, se dice suficiencia cuando los ítems planteados son suficientes para medir la dimensión.

27 de 08 del 2020


AC Qf. Poza Levano Liliana
Analista de Microbiología

Firma del experto informante

“EFICACIA DEL ÁCIDO PERACÉTICO PARA LA DESINFECCIÓN “In situ” EN EL ÁREA DE ENVASADO DE FORMAS FARMACÉUTICAS ESTÉRILES EN UN LABORATORIO DE INDUSTRIA FARMACÉUTICA, LIMA, SEPTIEMBRE-2019 A SEPTIEMBRE 2020”

N°	DIMENSIONES / ítems	Pertinencia ¹		Relevancia ²		Claridad ³		Sugerencias
		Si	No	Si	No	Si	No	
	Variable 1 Eficacia							/
1	Concentración:	Si	No	Si	No	Si	No	
2	0.6%	✓		✓		✓		
2	1.2%	✓		✓		✓		
4	1.8%	✓		✓		✓		
5	--	--		--		--		
	Tiempo de contacto:	Si	No	Si	No	Si	No	
6	5 min	✓		✓		✓		
7	10 min	✓		✓		✓		
8	15 min	✓		✓		✓		
9		-		-		-		

Observaciones (precisar si hay suficiencia):

Opinión de aplicabilidad: **Aplicable (✓)**

Aplicable después de corregir (↵)

No aplicable (←)

Apellidos y nombres del juez validador: **Dr./Mg:**

Zanabria Valderrama, Mercedes Luisa.

DNI:

41890163

Especialidad del validador:

Químico Farmacéutico.

¹**Pertinencia:** El ítem correspondiente al concepto teórico formulado

²**Relevancia:** El ítem es apropiado para representar al componente o dimensión específica del constructo

³**Claridad:** Se entiende sin dificultad alguna el enunciado del ítem, es conciso, exacto y directo.

Nota: Suficiencia, se dice suficiencia cuando los ítems planteados son suficientes para medir la dimensión.

29 de Abril del 2020


U.T. ZANABRIA VALDEFRANCA
SUPERVISOR MICROBIOLOGIA
Firma del experto informante

“EFICACIA DEL ÁCIDO PERACÉTICO PARA LA DESINFECCIÓN “In situ” EN EL ÁREA DE ENVASADO DE FORMAS FARMACÉUTICAS ESTÉRILES EN UN LABORATORIO DE INDUSTRIA FARMACÉUTICA, LIMA, SEPTIEMBRE-2019 A SEPTIEMBRE 2020”

N°	DIMENSIONES / ítems	Pertinencia ¹		Relevancia ²		Claridad ³		Sugerencias
		Si	No	Si	No	Si	No	
	Variable 1 Eficacia							
1	Concentración:	Si	No	Si	No	Si	No	
2	0.6%	/		/		/		
2	1.2%	/		/		/		
4	1.8%	/		/		/		
5		-		-		-		
	Tiempo de contacto:	Si	No	Si	No	Si	No	
6	5 min	/		/		/		
7	10 min	/		/		/		
8	15 min	/		/		/		
9		-		-		-		

Observaciones (precisar si hay suficiencia):

Opinión de aplicabilidad: Aplicable ()

Aplicable después de corregir ()

No aplicable ()

Apellidos y nombres del juez validador: Dr./Mg:

SALAZAR CHIRITO FLORE DE MARIA

DNI:

07200833

Especialidad del validador:

QUÍMICA-FARMACÉUTICA

¹Pertinencia: El ítem correspondiente al concepto teórico formulado

²Relevancia: El ítem es apropiado para representar al componente o dimensión específica del constructo

³Claridad: Se entiende sin dificultad alguna el enunciado del ítem, es conciso, exacto y directo.

Nota: Suficiencia, se dice suficiencia cuando los ítems planteados son suficientes para medir la dimensión.

29 de 08 del 2020

AC Laboratorios
AC FARMA S.A.
garcía

FLOR DE MARÍA SALAZAR CHIRITO
..... JEFE DE CONTROL DE CALIDAD
C.O.F.P.: 03272

Firma del experto informante

Anexo 6: Matriz de Operacionalización de variables

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DIMENSIONES	INDICADORES	VALORES	CRITERIOS DE MEDICIÓN	ESCALA DE MEDICIÓN DE VARIABLE (ufc)	INTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS
Eficacia del Ácido Peracético frente a microorganismos en un área de envasado de formas farmacéuticas estériles.	Capacidad de lograr el efecto que se desea o se espera.	Concentración del Ácido Peracético Tiempo de contacto del Ácido Peracético	0.6% 1.2% 1.8% 5' 10' 15'	AUSENCIA O PRESENCIA	Según la farmacopea + es = crecimiento y - es = crecimiento	Escala Nominal	Tabla de Resultados de prueba de desafío

Anexo 7: Control microbiológico de equipos

ÁREA	MICROORGANISMOS AEROBIOS		Microorganismos Específicos	FRECUENCIA
	HONGOS Y LEVADURAS			
	Ufc/25cm ² – ufc/placa			
	Superficie contacto directo con el producto	Superficie sin contacto directo con el producto		
Área de productos estériles Clase 100 000 (GRADO C)	≤ 5	≤ 10	AUSENTE	Validación de limpieza, calificación de instalación
Área de productos estériles Clase 10 000 (GRADO B)	≤ 5	≤ 10	AUSENTE	Validación de limpieza, calificación de instalación
Área de productos estériles Clase 100 (GRADO A)	≤ 5	≤ 5	AUSENTE	calificación de instalación

El anexo muestra una referencia del instructivo control microbiológico de superficies ICC-024 empleado en la industria farmacéutica el cual por condiciones éticas se prohíbe la divulgación del original

Anexo 8: Control microbiológico de superficies

ÁREA	MICROORGANISMOS AEROBIOS		Microorganismos Específicos	FRECUENCIA
	HONGOS Y LEVADURAS			
	Ufc/25cm ² – ufc/placa			
	Pared, mesa, cacerinas u otros	Piso		
Área de productos estériles (GRADO C)	≤ 5	≤ 10	AUSENTE	Calificación de instalación (Inicio de funcionamiento) Validación de limpieza y después de trabajo de cambio de infraestructura
Área de productos estériles Clase 1000 (GRADO B)	≤ 5	≤ 10	AUSENTE	
Área de productos estériles Clase 100 (GRADO A)	≤ 3	≤ 3	AUSENTE	Calificación de instalación (Inicio de funcionamiento) Validación de limpieza y después de trabajo de cambio de infraestructura Días de proceso (al final de la operación)

El anexo muestra una referencia del instructivo control microbiológico de superficies ICC-024 empleado en la industria farmacéutica el cual por condiciones éticas se prohíbe la divulgación del original.

