

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

COMENTARIOS

Con fundamento en el numeral 6.3.3.1 de la Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2020, se publica el presente proyecto a efecto de que los interesados, a partir del 1º de noviembre y hasta el 31 de diciembre de 2023, lo analicen, evalúen y envíen sus observaciones o comentarios en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante la CPFEUM, sito en Río Rhin número 57, colonia Cuauhtémoc, código postal 06500, Ciudad de México.

Correo electrónico: consultas@farmacopea.org.mx.

DATOS DEL PROMOVENTE

Nombre: _____
Institución o empresa: _____
Teléfono: _____

Cargo: _____
Dirección: _____
Correo electrónico: _____

EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO

Dice	Debe decir	Justificación*
12. EVALUACIÓN MICROBIOLÓGICA		
TIPOS Y FUENTES DE MICROORGANISMOS		
Existen diferentes tipos de microorganismos que tienen diferentes tipos de hábitats, sin embargo, pueden colonizar los sistemas de Agua y pueden ser patógenos u oportunistas. Véase la siguiente tabla:		
PROCARIOTES		EUCARIOTES
Bacterias	Arqueas*	Hongos* Levaduras*
Las bacterias son de rápido crecimiento, pueden mutar, tienen la capacidad de existir bajo condiciones diversas y adversas; algunas de ellas son patógenos. algunas son muy pequeñas y pueden pasar a través de filtro de 0.2 µm. Otras	Muchos son extremófilos, con algunas especies capaces de crecer a temperaturas muy altas (hipertermófilos) o en otros ambientes extremos más allá de la	Ni las levaduras ni los hongos son adecuados para la colonización o la supervivencia en los sistemas de agua farmacéutica. Su recuperación se asocia a menudo con una técnica aséptica defectuosa durante el muestreo o análisis, están asociados con fuentes de contaminación exógena. Estos microorganismos no acuáticos, si están presentes en el agua de origen, podrían abrirse camino en las primeras etapas de un sistema de purificación; sin embargo, es probable que sean eliminados por una o más de las operaciones de la unidad de purificación.

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>forman esporas. La formación de esporas bacterianas permite a los microorganismos producir una célula latente y altamente resistente a estrés extremo. Las endosporas bacterianas pueden sobrevivir a altas temperaturas, fuerte irradiación UV, desecación, daño químico y destrucción enzimática, que normalmente mataría a las bacterias vegetativas.</p>	<p>tolerancia de cualquier otra forma de vida. En general, la mayoría de los extremófilos son quimiolitotrofos anaeróbicos o microaerófilos. Debido a sus hábitats únicos, metabolismo y requisitos nutricionales, los arqueas no son conocidos por ser</p>	
<p>Usando una técnica de tinción basada en diferencias compositivas de la pared celular, las bacterias se clasifican en Gram positivas y Gram negativas, aunque existen</p>	<p>Micoplasma* Los organismos del género <i>Mycoplasma</i> son los más pequeños de las bacterias. A diferencia de otras bacterias, estos organismos no tienen una pared celular y muchos existen como parásitos intracelulares de animales o plantas. Los micoplasmas también pueden</p>	<p>Los hongos son principalmente microorganismos mesofílicos aeróbicos. Multicelulares, filamentosos. Los hongos se encuentran a menudo en ambientes húmedos/húmedos, pero por lo general no acuáticos, como el suelo y la vegetación en descomposición también se pueden encontrar en el entorno farmacéutico. A medida que el hongo madura desarrolla esporas, a diferencia de las esporas bacterianas, son parte de su ciclo reproductivo y son menos resistentes a condiciones adversas. Las esporas de hongo se propagan fácilmente a través del aire y los</p> <p>Las levaduras son microorganismos mesofílicos existen como organismos unicelulares. Las levaduras a menudo se asocian con los seres humanos y la vegetación y también se pueden encontrar en el entorno farmacéutico.</p>

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*				
<p>muchos subgrupos dentro de cada categoría basados en similitudes y diferencias genómicas.</p> <p>requerir nutrientes específicos para la supervivencia, incluidos los esteroides, no pueden sobrevivir en un ambiente hipotónico.</p>	<p>materiales, y podrían contaminar las muestras de agua.</p>					
<p>*Grupos no considerados fuente común en los sistemas de obtención de agua purificada y para la fabricación de inyectable.</p>						
<p>Las bacterias grampositivas y gramnegativas tienen las siguientes características:</p>						
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="121 979 485 1019">Gram (+)</th> <th data-bbox="485 979 953 1019">Gram (-)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="121 1019 485 1409"> <p>Son comunes en un entorno de fabricación farmacéutica, pero no en los sistemas de agua. Esto se debe a que generalmente no son adecuados para sobrevivir en un ambiente líquido que tiene la pureza química de un sistema de agua de grado farmacéutico.</p> </td> <td data-bbox="485 1019 953 1409"> <p>Estos tipos de bacterias se encuentran en el suelo, el agua, las plantas y los animales. Las bacterias Gram negativas son relevantes para los fabricantes farmacéuticos, principalmente debido a su producción de endotoxinas, así como a su capacidad para poblar sistemas de agua. Algunas bacterias Gram negativas prefieren hábitats acuáticos y tienden a colonizar los sistemas de</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Gram (+)	Gram (-)	<p>Son comunes en un entorno de fabricación farmacéutica, pero no en los sistemas de agua. Esto se debe a que generalmente no son adecuados para sobrevivir en un ambiente líquido que tiene la pureza química de un sistema de agua de grado farmacéutico.</p>	<p>Estos tipos de bacterias se encuentran en el suelo, el agua, las plantas y los animales. Las bacterias Gram negativas son relevantes para los fabricantes farmacéuticos, principalmente debido a su producción de endotoxinas, así como a su capacidad para poblar sistemas de agua. Algunas bacterias Gram negativas prefieren hábitats acuáticos y tienden a colonizar los sistemas de</p>		
Gram (+)	Gram (-)					
<p>Son comunes en un entorno de fabricación farmacéutica, pero no en los sistemas de agua. Esto se debe a que generalmente no son adecuados para sobrevivir en un ambiente líquido que tiene la pureza química de un sistema de agua de grado farmacéutico.</p>	<p>Estos tipos de bacterias se encuentran en el suelo, el agua, las plantas y los animales. Las bacterias Gram negativas son relevantes para los fabricantes farmacéuticos, principalmente debido a su producción de endotoxinas, así como a su capacidad para poblar sistemas de agua. Algunas bacterias Gram negativas prefieren hábitats acuáticos y tienden a colonizar los sistemas de</p>					

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Las bacterias Gram positivas incluyen las bacterias formadoras de esporas del género <i>Bacillus</i>, que son comunes del suelo y los microorganismos del polvo, y las bacterias no esporulantes de los géneros <i>Staphylococcus</i>, <i>Streptococcus</i> y <i>Micrococcus</i>, que normalmente colonizan la piel humana y las membranas mucosas. Otros tipos de microorganismos Gram-positivos bacterianos incluyen organismos de los géneros <i>Corynebacterium</i>, <i>Mycobacterium</i>, <i>Arthrobacter</i>, <i>Propionibacterium</i>, <i>Streptomyces</i>, y <i>Actinomyces</i>. Este último grupo de microorganismos se puede encontrar en varios hábitats naturales, incluyendo la piel humana y el suelo.</p>	<p>agua y otros ambientes húmedos como biocapas (biofilm).</p>	<p></p>

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Aunque las bacterias Gram positivas se pueden detectar en muestras de agua farmacéutica, su recuperación a menudo se asocia con una técnica aséptica defectuosa.</p>		
<p>TERMÓFILOS Y MESÓFILOS Los termofílicos son organismos afines al calor y pueden ser bacterias u hongos. Los microorganismos acuáticos termofílicos e hipertermofílicos requieren condiciones ambientales y nutricionales únicas para sobrevivir (por ejemplo, presencia de nutrientes inorgánicos u orgánicos a concentraciones específicas, pH extremo, presencia o ausencia de oxígeno). Estas condiciones no existen en el agua de alta pureza de los sistemas de agua farmacéutica, ya sean ambientales o calientes, para apoyar su crecimiento. Las bacterias termofílicas no son una preocupación para los sistemas de agua de grado farmacéutico caliente.</p>		
<p>Las bacterias mesofílicas (que son afines a la temperatura moderada) son capaces de habitar sistemas de agua caliente y se encuentran invariablemente en lugares mucho más fríos dentro de estos sistemas calientes; por ejemplo, dentro de las tomas de uso poco frecuente, sub <i>loops</i> fuera de uso, <i>loops</i> calientes, puntos de uso calientes,</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>los intercambiadores de calor o de enfriamiento en los puntos de uso, las mangueras de transferencia y las tuberías de conexión o piernas muertas.</p>		
<p>Formación de películas biológicas (biocapa) en sistemas de agua. Las biocapas se forman cuando las bacterias se unen a superficies en ambientes húmedos y producen una sustancia viscosa similar al pegamento, la matriz de sustancias poliméricas extracelulares, mientras proliferan en ese lugar, esta matriz viscosa facilita la adhesión de la biocapa a las superficies, así como la unión de células planctónicas adicionales para formar una comunidad microbiana.</p>		
<p>La matriz de sustancias poliméricas extracelulares de las biocapas que colonizan los sistemas de agua también facilita la adsorción y concentración de nutrientes del agua y retiene los metabolitos y productos de desecho producidos por las células de la biocapa incrustadas, que pueden servir como nutrientes para otros miembros de la comunidad de la biocapa.</p>		
<p>Esta matriz de sustancias poliméricas extracelulares también es en gran parte responsable de la resistencia de la biocapa a los desinfectantes químicos, los cuales deben penetrar completamente a través de la matriz para contactar y matar los microorganismos de la biocapa dentro de la matriz, la sanitización térmica generalmente no tiene esta dificultad para eliminar la matriz de sustancias poliméricas extracelulares, por lo que</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>generalmente se considera superior a los productos químicos en la eliminación de las biocapas donde los materiales de construcción lo permiten.</p>		
<p>La estructura tridimensional de una biocapa bien formada, así como la liberación de pequeñas partículas de biocapa, es la principal responsable del éxito de la biocapa en la colonización y proliferación en sistemas de agua de alta pureza.</p>		
<p>BACTERIAS FORMADORAS DE BIOCAPA EN SISTEMAS DE AGUA</p>		
<p>Los microorganismos comunes recuperados de muestras del sistema de agua incluyen bacterias Gram negativas de la familia Pseudomonaceae: <i>Pseudomonas</i>, <i>Ralstonia</i>, <i>Burkholderia</i>, <i>Stenotrophomonas</i>, <i>Comamonas</i>, <i>Methylobacterium</i>, etc. Estos tipos de microorganismos, que se encuentran de origen en el suelo y el agua, tienden a colonizar todas las superficies del sistema de distribución y purificación de agua, incluidos los lechos de carbón activado, los lechos de resina desionizante, los sistemas de ósmosis reversa, las membranas de los módulos de filtración, las conexiones de tuberías, mangueras y válvulas. Si no se controlan, pueden comprometer la funcionalidad de los pasos de purificación en el sistema y extenderse a lo largo del sistema, posiblemente formando biocapas en las superficies del sistema de distribución, tales como tanques, tuberías, válvulas, mangueras y otras superficies, desde donde se pueden</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
desprender o liberar de otro modo en el agua utilizada en procesos y productos.		
Algunas de las pseudomonas de la biocapa son patógenos oportunistas y pueden poseer resistencia a los conservadores de productos farmacéuticos de uso común, particularmente cuando se incrustan en la matriz de sustancias poliméricas extracelulares desprendidas de las biocapas del sistema de agua.		
Diversas especies del género pseudomonas también son capaces de utilizar una amplia variedad de fuentes de carbono, lo que les permite colonizar ambientes nutritivos austeros como los sistemas de agua. Esta característica también las hace capaces de crecer a un número muy alto en algunos productos farmacéuticos y materias primas, lo que conduce a la contaminación del producto y el riesgo potencial para la salud del paciente. Dado que estas bacterias se encuentran comúnmente en ambientes acuosos, la detección de endotoxinas se vuelve crítica para los sistemas de agua para fabricación de inyectables (y algunos sistemas de agua purificada) y hace necesario un control estricto para la evitar la formación de biocapa.		
BACTERIAS NO FORMADORAS DE BIOCAPA EN SISTEMAS DE AGUA		
Los otros tipos de bacterias Gram negativas no pseudomonadaceae como por ejemplo los géneros <i>Escherichia</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Serratia</i> , <i>Proteus</i> , <i>Enterobacter</i> y <i>Klebsiella</i> , se utilizan como		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>indicadores de contaminación fecal. Algunas de estas bacterias son patógenas de las plantas, otras pueden ser patógenos entéricos en humanos, y pueden contaminar los suministros de agua potable. Estos microorganismos no <i>Pseudomonadaceae</i> no son capaces de colonizar o sobrevivir en sistemas de agua farmacéutica debido a la pureza química del agua. De hecho, las bacterias entéricas no <i>Pseudomonadaceae</i> son contaminantes extremadamente improbables de los sistemas farmacéuticos de agua a menos que no se realicen controles locales de aguas residuales y de origen. Dichos controles son necesarios para cumplir con los requisitos de agua de origen para la fabricación de agua de calidad farmacopeica.</p>		
<p>FUENTES DE MICROORGANISMOS:</p>		
<p>CONTAMINACIÓN EXÓGENA La contaminación microbiana exógena del agua farmacéutica a granel proviene de diferentes fuentes, incluida el agua de origen. Como mínimo, el agua de origen debe cumplir con los atributos de calidad microbiana del agua potable, que es la ausencia de coliformes fecales (<i>E. coli</i>). Una amplia variedad de otros tipos de microorganismos, principalmente bacterias Gram negativas, pueden estar presentes en el agua entrante. Si no se toman las medidas adecuadas para reducir su número o eliminarlos, estos microorganismos pueden comprometer los siguientes pasos de purificación del agua.</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>La contaminación microbiana exógena también puede surgir de las operaciones de mantenimiento, el diseño de equipos y el proceso de monitoreo, incluyendo:</p>		
<p>Ausencia o falla de filtros de venteo o de discos de ruptura, contraflujo de equipos interconectados, aperturas de sistemas de distribución no desinfectados para reemplazos de componentes o para inspecciones o para reparaciones y ampliaciones, drenaje insuficiente, aire-roturas, biocarga propia del carbón activado, resinas de intercambio iónico, productos químicos regeneradores y productos químicos neutralizantes del cloro, calidad inadecuada del agua de enjuague después de la regeneración o sanitización, mala sanitización de los puntos de uso, conectores de equipos de tuberías y otros dispositivos de transferencia de agua, como mangueras, técnicas deficientes de uso, muestreo y operación.</p>		
<p>Los contaminantes exógenos pueden no ser bacterias normales del agua, sino más bien microorganismos del suelo, aire o incluso de origen humano. La detección de microorganismos no acuáticos puede ser una indicación de contaminación por muestreo o prueba o de un fallo de los componentes del sistema, lo que debe desencadenar una investigación y plan de remediación. Se debe prestar atención al muestreo, las pruebas, el diseño del sistema y el mantenimiento para minimizar la contaminación microbiana de fuentes exógenas.</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>CONTAMINACIÓN ENDÓGENA Las fuentes endógenas de contaminación microbiana pueden surgir de la unidad de operación en un sistema de purificación de agua que no se mantiene y opera adecuadamente. Los microorganismos presentes en el agua de origen pueden absorber los lechos de carbono, las resinas de intercambio iónico, las membranas filtrantes y otras superficies de equipos, e iniciar la formación de biocapas.</p>		
<p>La colonización puede ocurrir a lo largo del sistema cuando los microorganismos se desprenden de la superficie del biocapa y se transportan a otras superficies del sistema de agua. Los microorganismos también pueden adherirse a partículas suspendidas del lecho de carbono o las partículas de resina fracturadas. Cuando los microorganismos se vuelven planctónicos, sirven como fuente de contaminación a los equipos de purificación posteriores y a los sistemas de distribución.</p>		
<p>Otra fuente de contaminación microbiana endógena es el propio sistema de distribución, los microorganismos pueden colonizar superficies de tuberías, soldaduras rugosas, bridas desalineadas, válvulas y piernas muertas, donde proliferan y forman biocapas. Una vez formadas, las biocapas pueden convertirse en una fuente continua de contaminación microbiana, que es muy difícil de erradicar. Por lo tanto, el desarrollo de biocapa debe ser manejado por métodos tales como</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
limpieza y sanitización frecuentes, así como diseño de procesos y equipos.		
<p>ENDOTOXINA Las endotoxinas se encuentran como grupos de lipopolisacáridos tanto en bacterias vivas o en fragmentos de microorganismos muertos y pueden estar dentro de la matriz de sustancias poliméricas extracelulares que rodea a las bacterias de la biocapa o en cúmulos moleculares libres o micelas.</p>		
<p>La forma monomérica de la molécula de endotoxina no existe en el agua de alta pureza debido a la naturaleza anfipática de la molécula. Algunos tipos de agua, por ejemplo: <i>agua para la fabricación de inyectables</i>, <i>agua para hemodiálisis</i> y el agua envasada esterilizada hecha de <i>agua para la fabricación de inyectable</i> limitan estrictamente la cantidad de endotoxina que pueda estar presente.</p>		
<p>Las endotoxinas pueden introducirse en el sistema a partir del agua de origen o pueden liberarse de la pared celular de las bacterias de las biocapas del sistema de agua. Por ejemplo, puede producirse un pico de endotoxina después de la sanitización como resultado de la liberación de endotoxinas de las bacterias muertas. La cuantificación de la endotoxina en las muestras de agua no es un buen indicador del nivel de desarrollo de la biocapa en un sistema de agua debido a la multiplicidad de fuentes de endotoxinas.</p>		
<p>Métodos de prueba Los microorganismos en los sistemas de agua se</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>pueden detectar por diversos métodos de cuantificación microbiana. Cada sistema de agua tiene un microbioma único. Es responsabilidad del usuario realizar estudios de validación de métodos para demostrar la idoneidad de los medios de prueba elegidos y las condiciones de incubación para la recuperación de la carga biológica. En general, los usuarios deben seleccionar el método que recupera la mayor cantidad de los microorganismos planctónicos en el menor tiempo, lo que permite investigación y remediaciones oportunas. Estos estudios se realizan generalmente antes o durante la validación del sistema.</p>		
<p>La condición de estado estable puede tardar meses o incluso años en lograrse, y puede verse afectado por cambio en la calidad del agua de la fuente, por ineficiencia o cambios del proceso de purificación, cambio en el uso de procedimientos de mantenimiento preventivo, cambios en el volumen de agua empleada, cambios en procedimientos de sanitización y su frecuencia, o cualquier tipo de intrusión del sistema (por ejemplo, reemplazo de componentes, eliminación o adición).</p>		
<p>CONSIDERACIONES DE CUANTIFICACIÓN MICROBIANA Aunque parece lógico supervisar directamente el desarrollo de biocapa en superficies, la tecnología actual para evaluación de superficies en un sistema de agua hace que esto sea poco práctico en un entorno que cuenta con Buenas Prácticas de</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Fabricación. Por lo tanto, se debe utilizar un enfoque indirecto: la detección y cuantificación de microorganismos planctónicos que se han liberado de biocapas que afectará a los procesos o productos donde se utiliza el agua.</p>		
<p>La detección y cuantificación del microbioma planctónico se puede lograr mediante la recolección de muestras en las salidas del sistema de agua. Los organismos planctónicos están asociados con la presencia de biocapas, así como con bacterias de flotando libremente introducidas en el sistema (células pioneras), que eventualmente pueden formar nuevas biocapas. Por lo tanto, al contar los microorganismos en muestras de agua, se puede evaluar el estado general de control sobre el desarrollo de biocapa. Las limitaciones nutricionales de los medios de cultivo pueden no satisfacer las necesidades de crecimiento de los organismos presentes en el sistema de agua que se originaron a partir de una biocapa. Como resultado, los métodos de cultivo tradicionales sólo pueden detectar una fracción de las bacterias de la biocapa presentes en la muestra de agua.</p>		
<p>No existe un método de cuantificación ideal que detecte de una solo vez todos los microorganismos en una muestra de agua, aunque algunas temperaturas de incubación o medios de cultivo pueden ser mejores unos que otros. Desde una perspectiva de control en proceso, esta limitación es aceptable porque los cambios relativos en las</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>tendencias de la cuenta microbiana de las muestras de agua son los que indican el estado del control en proceso.</p>		
<p>También debe tenerse en cuenta el tiempo que transcurre para realizar las pruebas microbiológicas después de la recolección de la muestra. El número de organismos detectables en una muestra tomada en un recipiente de muestra estéril y limpio generalmente disminuirá a medida que pase el tiempo. Los organismos dentro de la muestra pueden morir o adherirse a las paredes del contenedor, reduciendo el número que se puede obtener de la muestra para su análisis. El efecto contrario también puede ocurrir si el recipiente de la muestra no es limpio y contiene una baja concentración de nutrientes que podrían promover el crecimiento microbiano. Debido a que el número de organismos en el agua puede cambiar con el tiempo después de la recolección de la muestra, lo mejor es analizar las muestras tan pronto como sea posible.</p>		
<p>CULTIVO TRADICIONAL Los métodos de cultivo tradicional para las pruebas microbianas de agua incluyen, entre otros, vaciado en placa, dispersión en placa, filtración en membrana y pruebas de número más probable (NMP). Estos métodos son generalmente fáciles de realizar y proporcionan un excelente rendimiento de procesamiento de muestras. La sensibilidad del método se incrementa al aumentar el volumen de muestra analizada. Esta estrategia se utiliza en el</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>método de filtración a través de membrana. La temperatura y tiempo de incubación también son una variable más. La combinación de estos factores debe seleccionarse de acuerdo con las necesidades de seguimiento de un sistema de agua específico y a la capacidad de recuperar los microorganismos de interés, es decir, aquellos que podrían tener un efecto perjudicial en los productos fabricados o usos del proceso, así como aquellos que reflejan el estado de control microbiano del sistema.</p>		
<p>Medios de cultivo. La selección del medio de cultivo dependerá de la necesidad y preferencia de cada ensayo; existen dos categorías de medios de cultivo: "alto y bajo nutriente". Dentro de la clasificación de alto contenido nutritivo se encuentran el agar triptona glucosa extracto de levadura, agar estándar en placa, el agar de soya tripticaseína y el agar para recuento heterotrófico en placas m-HPC, entre otros. Estos medios están destinados al aislamiento general y a la cuantificación de bacterias heterotróficas o copiotróficas (que necesitan una gran concentración de nutrientes). Los medios de bajo contenido de nutrientes fueron desarrollados para su uso con agua potable debido a su capacidad para recuperar una población más diversa nutricionalmente de microorganismos que se encuentran en estos ambientes.</p>		
<p>Por otro lado, dentro de los medios de cultivo de bajo contenido de nutrientes, se encuentran el agar</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>R2A (crecimiento aproximado de 5 días) y el agar NWRI (HPCA), entre otros; los cuales tienen una mayor variedad de nutrientes que los medios de alto contenido nutritivo.</p>		
<p>El uso de R2A puede no ser la mejor opción para sistemas de agua de alta pureza, ya que, a pesar de que el agua de alta pureza crea un ambiente oligotrófico (pequeña concentración de nutrientes), se ha demostrado empíricamente que, la diferencia de recuento microbiano entre medios de bajo y alto contenido de nutrientes es dramáticamente menor a nula, en comparación con el agua potable. Se recomienda utilizar el medio que se ha demostrado como aceptable a través del análisis comparativo de medios.</p>		
<p>Condiciones de incubación. El tiempo y la temperatura de la incubación son también aspectos críticos de las pruebas microbiológicas. Dado los tipos de microorganismos que se encuentran en muchos sistemas de agua, la incubación a temperaturas más bajas (por ejemplo 20 a 25 °C o 25 a 30 °C) durante períodos más largos (al menos 4 días) podría recuperar recuentos microbianos más altos que los métodos clásicos farmacopeicos. Los medios de bajo contenido de nutrientes suelen requerir condiciones de incubación más largas (al menos 5 días) porque las concentraciones más bajas de nutrientes promueven un crecimiento más lento. Incluso los medios de alto contenido de nutrientes a veces pueden producir una mayor recuperación</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>microbiana con condiciones de incubación más largas y más frías.</p>		
<p>Selección de las condiciones del método. La decisión de probar un sistema en particular utilizando medios de alta o baja cantidad de nutrientes, temperaturas de incubación más altas o bajas, y tiempos de incubación más largos o más cortos debe basarse en estudios comparativos de cultivo utilizando el microbioma nativo del sistema de agua. La decisión de utilizar medios que requieran períodos de incubación más largos para recuperar recuentos más altos también debe equilibrarse con el tiempo en el cual se requieren los resultados. La detección de recuentos más altos con un período de incubación más largo puede no ser el mejor enfoque para el seguimiento de los sistemas de agua, especialmente cuando el cultivo lento no corresponde a nuevas especies, sino a los mismos que los recuperados en tiempos de incubación más cortos. Algunos medios de cultivo que utilizan medios de bajo contenido de nutrientes conducen al desarrollo de colonias microbianas que son mucho menos diferenciadas en apariencia colonial, un atributo en el que los microbiólogos confían al seleccionar tipos microbianos representativos para una caracterización posterior. La naturaleza de algunos de los cultivos lentos y largos tiempos de incubación necesarios para su desarrollo en colonias visibles también pueden conducir a que esas colonias se vuelvan diastrógonas (que crece</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>con dificultad en un medio artificial) y se dificulte el subcultivo. Esto podría limitar su posterior caracterización, dependiendo de la tecnología de identificación microbiana utilizada.</p>		
<p>La selección de los parámetros del método debe proporcionar condiciones que recuperen adecuadamente los microorganismos del sistema de agua, incluidos los que son objetables para el uso previsto del agua.</p>		
<ul style="list-style-type: none"> Agua potable: Método de filtración por membrana o NMP [1]. Muestra mínima: 100 mL. 		
<ul style="list-style-type: none"> Agua purificada niveles 1 y 2: Método de filtración por membrana. Muestra mínima: 100 mL. 48 a 72 h de incubación, de 30 a 35 °C. 		
<ul style="list-style-type: none"> Agua para fabricación de inyectables: Método de filtración por membrana. Muestra mínima: 100 mL. 48 a 72 h de incubación, de 30 a 35 °C. 		
<p>IDENTIFICACIÓN MICROBIANA Además de la cuantificación de biocarga en el agua, es necesario identificar y/o seleccionar ciertas especies microbianas que podrían ser perjudiciales para los productos o procesos. No es necesaria la detección de todos los microorganismos presentes en el agua. Sin</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>embargo, se requiere adoptar un monitoreo capaz de detectar una amplia gama de microorganismos, incluidos los microorganismos de crecimiento lento. Algunas bacterias también pueden ser resistentes a los conservadores y otros productos químicos antimicrobianos utilizados en los productos líquidos no estériles y semisólidos no estériles, lo que conduce a un posible deterioro del producto. Por ejemplo, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y <i>Burkholderia cepacia</i>, así como algunas otras <i>Pseudomonas</i> son patógenos oportunistas conocidos en ciertas condiciones. Como tal, puede ser apropiado considerar estas especies como microorganismos objetables para el tipo de agua utilizada para fabricar productos líquidos y semisólidos no estériles. Sin embargo, si el producto en el que se utiliza el agua lleva una ausencia específica para una especie patógena en particular que no es capaz de vivir en un sistema de agua de alta pureza (por ejemplo, <i>Staphylococcus aureus</i> o <i>Escherichia coli</i>), entonces estas especies no acuáticas no deben ser candidatas para la prueba de recuperación rutinaria a partir de muestras de agua.</p>		
<p>Para control en proceso y control de calidad, es valioso conocer las especies microbianas en el microbioma normal de un sistema de agua, incluso si no son específicamente no objetables. Si se detecta una nueva especie, puede ser una indicación de un cambio sutil del proceso o una intrusión exógena. La identidad del</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>microorganismo puede ser una pista de su origen y puede ayudar con la implementación de acciones correctivas o preventivas. Por lo tanto, es práctica de la industria identificar los microorganismos en muestras que producen resultados superiores a los niveles de alerta y acción establecidos. También es de valor identificar periódicamente el microbioma normal en un sistema de agua, incluso si los recuentos están por debajo de los niveles de alerta establecidos. Esta información puede proporcionar una perspectiva sobre las recuperaciones de especies a partir de muestras que tuvieron excursiones de nivel de alerta y acción, lo que indica si son nuevas especies o simplemente niveles más altos del microbioma normal. Los aislados del sistema de agua pueden incorporarse a una colección de microorganismos de la empresa para su uso en pruebas tales como pruebas de efectividad antimicrobianas, validación/adecuabilidad de métodos microbianos y promoción del crecimiento de los medios. En estos estudios, la decisión de utilizar microorganismos aislados de agua debe basarse en el riesgo, ya que muchos de estos aislados pueden no crecer bien en los medios de alto contenido de nutrientes. Y debido a que, una vez adaptados a los medios de laboratorio, no pueden funcionar como sus progenitores de tipo salvaje.</p>		
<p>MÉTODOS MICROBIOLÓGICOS RÁPIDOS En los últimos años, los laboratorios de pruebas de control de calidad farmacéutico han adoptado</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>nuevas tecnologías que mejoran la detección microbiana y el tiempo de obtención de los resultados de las pruebas. Los métodos microbiológicos rápidos se dividen en cuatro categorías: basado en el crecimiento, basado en la viabilidad, basado en metabolitos y basado en ácido nucleico. Algunos ejemplos de métodos microbiológicos alternativos utilizados para la evaluación de la calidad microbiana de los sistemas de agua son:</p>		
<p>Microscopia visual por epifluorescencia, técnicas de escaneo láser automatizado para el recuento en membranas, Métodos de detección temprana de colonias basados en autofluorescencia, bioluminiscencia de trifosfato de adenosina (ATP) o Métodos de detección temprana de colonias basados en autofluorescencia, bioluminiscencia de trifosfato de adenosina (ATP) o tinción vital, Detección/cuantificación basado en genética.</p>		
<p>ESPECIFICACIONES, NIVELES DE ALERTA Y ACCIÓN</p>		
<p>Introducción El establecimiento de niveles de alerta y acción para cualquier proceso de fabricación facilita un control adecuado y oportuno. En el caso de un sistema de Agua para uso farmacéutico y otros insumos para la salud, los parámetros clave del control en proceso pueden ser atributos químicos, físicos y microbiológicos específicos del agua producida. Por lo general, la mayoría de los atributos químicos se pueden determinar en tiempo</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>real o en el laboratorio en pocos minutos después de la recolección de la muestra. Los atributos físicos, como la caída de presión a través de una velocidad de filtración, temperatura y rango de flujo, que a veces se consideran críticos para el funcionamiento o la sanitización del sistema de agua, deben medirse <i>in situ</i> durante el funcionamiento. Obtener datos microbianos oportunos es más difícil en comparación con los atributos químicos y físicos, a menudo tardando varios días.</p>		
<p>Esto limita la capacidad de controlar los atributos microbianos de manera oportuna y, por lo tanto, requiere una evaluación de los resultados de las pruebas y la implementación conservadora de los niveles de PC. Esta sección proporciona orientación sobre el establecimiento y uso de los niveles de alerta y acción, así como las especificaciones para evaluar la idoneidad del agua y el sistema de agua para su uso en la producción.</p>		
<p>Ejemplos de mediciones de parámetros críticos A continuación, se describen ejemplos de mediciones y parámetros que son importantes para los procesos y productos del sistema de agua. Algunos ejemplos de parámetros que podrían medirse para demostrar que el sistema está en un estado de control.</p>		
<p>Algunos ejemplos de mediciones que podrían ser críticas para el proceso de purificación o sanitización incluyen:</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<ul style="list-style-type: none"> Temperatura utilizada para sanitización del sistema. 		
<ul style="list-style-type: none"> Rechazo porcentual de un sistema de RO. 		
<ul style="list-style-type: none"> Niveles de endotoxina de agua de alimentación a un sistema de destilación. 		
<ul style="list-style-type: none"> Presencia de cloro inmediatamente antes de un sistema RO. 		
<p>Algunos ejemplos de mediciones que podrían ser críticas para el proceso de distribución de agua son:</p>		
<ul style="list-style-type: none"> Presión de línea de retorno/fin de <i>loop</i>, para evitar el potencial de aspirar aire o fluidos debido al uso simultáneo de varias válvulas o salidas. 		
<ul style="list-style-type: none"> Temperatura para asegurar que las condiciones de auto-sanitización se mantengan para un sistema de agua caliente. 		
<ul style="list-style-type: none"> Caudal para asegurar que el agua suficiente esté disponible para las operaciones. 		
<p>Ejemplos de mediciones que podrían ser críticas para la calidad final del agua incluyen:</p>		
<ul style="list-style-type: none"> Conductividad 		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<ul style="list-style-type: none"> COT 		
<ul style="list-style-type: none"> Endotoxina: para sistemas de agua para inyección 		
<ul style="list-style-type: none"> Biocarga 		
<ul style="list-style-type: none"> Ozono u otros productos químicos: para sistemas químicamente desinfectados 		
<p>Propósito de las mediciones Aunque el propósito de cada medición varía, los resultados proporcionan retroalimentación inmediata del desempeño del sistema, frecuentemente de forma inmediata, sirviendo como control en proceso y como indicadores calidad del producto. Al mismo tiempo, los resultados proporcionan la información necesaria para tomar decisiones inmediatas sobre el procesamiento y la disponibilidad del agua.</p>		
<p>Los resultados microbiológicos no se tienen disponibles de forma inmediata. Sin embargo, tanto los datos en tiempo real como los datos con tiempos más largos se pueden utilizar para establecer correctamente los niveles de alerta y acción, los cuales pueden servir como una advertencia temprana o una indicación de que se aproxima un cambio potencial de calidad.</p>		
<p>Como indicadores de control en proceso los niveles de alerta y acción son puntos activadores para la investigación y/o acciones de remediación,</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>para evitar que un sistema se desvíe de las condiciones normales y produzca agua inadecuada para su uso previsto. Esta calidad mínima de "uso previsto" se conoce como especificación o límite, y puede incluir límites de conductividad y COT enumerados en monografías de agua, u otras especificaciones requeridas para estas aguas que han sido definidas por el usuario internamente.</p>		
<p>En todos los casos, la validez de los datos debe ser verificada para garantizar que los datos sean precisos y consistentemente representativos de la calidad del agua en el sistema, independientemente de si la muestra se tomó de un punto de muestreo o punto de uso. Los datos resultantes no deben ser indebidamente sesgados, positiva o negativamente, debido al método de muestreo, el entorno en el que se toma la muestra, el procedimiento de prueba, instrumentación u otros artefactos que puedan ocultar o tergiversar la verdadera calidad del agua destinada por el propósito del muestreo, es decir, para control en proceso o para Control de calidad.</p>		
<p>Definición de Niveles de Alerta y Acción y Especificaciones Los datos de seguimiento deben someterse a un análisis de tendencias, p.e. mensual, trimestral y anual, para garantizar que el sistema funcione en un estado de control químico y microbiológico. Las empresas deben establecer niveles de control en proceso basados en datos históricos o una fracción de las de especificaciones de agua (siempre y</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>cuando este último enfoque produzca valores relevantes para el rendimiento del proceso).</p>		
<p>Al establecer los niveles de alerta y acción y las especificaciones, normalmente se utiliza un enfoque de dos o tres niveles. En un enfoque de tres niveles, la estructura típica es establecer controles en proceso mediante "Nivel de alerta", "Nivel de acción" y "Especificaciones". Los niveles de alerta y acción se utilizan como enfoques proactivos para la administración del sistema antes de rebasar las especificaciones. El usuario debe establecer los criterios y acciones para las tendencias adversas. Estos niveles deben establecerse en valores que permitan a las empresas tomar acciones para evitar que el sistema produzca agua no apta para su uso. Las especificaciones de agua o límites representan la idoneidad para el uso del agua.</p>		
<p>En un enfoque de dos niveles, se utiliza una combinación de la terminología anterior, dependiendo del parámetro que se va a supervisar. Por ejemplo, si el atributo tiene una especificación monográfica, los dos niveles son Nivel de alerta (o Nivel de acción) y Especificación. Si el atributo no tiene un límite/especificación, los dos niveles suelen ser Nivel de alerta y Nivel de acción.</p>		
<p>Un enfoque de un solo nivel es posible, sin embargo, es arriesgado y difícil de manejar ya que no permite ningún ajuste y ni corrección o investigación antes de detener la producción cuando el sistema de agua no es aceptable. En</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
algunos puntos de muestreo, un solo nivel de control en proceso podría ser apropiado, dependiendo del atributo.		
Sin embargo, ciertas ubicaciones de muestreo, como los puertos de muestreo que no se utilizan para fabricar productos o procesos, no representan la calidad final del agua donde se podría aplicar una especificación. En estas ubicaciones, se pueden aplicar un enfoque de dos niveles (solamente niveles de alerta y acción). En algunas ubicaciones de muestreo, posiblemente sea apropiado un solo nivel de control en proceso, según el atributo.		
<p>NIVEL DE ALERTA</p> <p>Un nivel de alerta para una medición o parámetro debe derivarse del rango de funcionamiento normal del sistema de agua. Específicamente, los niveles de alerta se basan en el rendimiento operativo histórico en condiciones de producción y, a continuación, se establecen en niveles que están justo más allá de la mayoría de los datos históricos normales. El nivel de alerta para un parámetro suele ser un valor único o un intervalo de valores, como:</p>		
<ul style="list-style-type: none"> • Más alto que la conductividad o COT. 		
<ul style="list-style-type: none"> • Mayor que el recuento microbiano. 		
<ul style="list-style-type: none"> • Más alto que el nivel típico de endotoxina. 		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<ul style="list-style-type: none"> Baja temperatura durante la sanitización térmica. 		
<ul style="list-style-type: none"> Control del rango de pH antes de un RO. 		
<ul style="list-style-type: none"> Concentración de ozono en tanque de almacenamiento. 		
<p>Varios métodos, herramientas y enfoques estadísticos están disponibles para establecer niveles de alerta, y el usuario necesita determinar los enfoques que funcionan para su aplicación. Algunos ejemplos numéricos son dos desviaciones estándar (o más) por encima del valor medio, o algún porcentaje por encima del valor medio, en un nivel de 70 % (50 % para recuentos viables) del nivel de acción, el que sea menor por debajo de la especificación. Un ejemplo basado en eventos podría ser la aparición de un nuevo microorganismo o un recuento microbiano distinto de cero donde cero es la norma.</p>		
<p>Cuando se supera un nivel de alerta, esto indica que un proceso o producto puede haberse desviado de su estado de funcionamiento o rango normal. Las excursiones de nivel de alerta representan una advertencia y no requieren necesariamente una acción correctiva. Sin embargo, las excursiones de nivel de alerta pueden justificar la notificación del personal involucrado en el funcionamiento del sistema de agua, así como del personal de control de calidad</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>(QA). Las excursiones de nivel de alerta también pueden conducir a un monitoreo adicional de ese punto, con un escrutinio más intenso de los datos resultantes de otros puntos de muestreo, así como otros indicadores de proceso.</p>		
<p>NIVEL DE ACCIÓN Un nivel de acción también se basa en los mismos datos históricos, pero los niveles se establecen en valores (o rangos) que superan los niveles de alerta. Los valores/rangos se determinan utilizando los mismos tipos de herramientas numéricas basadas en eventos que los Niveles de alerta, pero en valores diferentes.</p>		
<p>En un enfoque de tres niveles, es una buena práctica seleccionar un nivel de acción que sea más que el nivel de alerta, pero menor que el Especificación para permitir al usuario realizar acciones correctivas antes de que el agua se salga del cumplimiento.</p>		
<p>Exceder un nivel de acción cuantitativo indica que el proceso ha permitido que la calidad del producto u otro parámetro crítico se desvíe fuera de su rango de funcionamiento normal. Un nivel de acción también puede estar basado en eventos. Además de superar los niveles de acción cuantitativos, algunos ejemplos de excursiones de nivel de acción basadas en eventos incluyen, pero no se limitan a:</p>		
<ul style="list-style-type: none"> Exceder un nivel de alerta repetidamente. 		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<ul style="list-style-type: none"> • Superar un nivel de alerta en varias ubicaciones simultáneamente. 		
<ul style="list-style-type: none"> • La recuperación de microorganismos objetables. 		
<ul style="list-style-type: none"> • Cuenta microbiana repetitiva distinta de cero donde cero es la norma. 		
<p>Si se supera un nivel de acción, esto debe provocar notificación inmediata tanto del personal de control de calidad como del personal involucrado en las operaciones y el uso del sistema de agua, de modo que se puedan tomar medidas correctivas para restaurar el sistema a su rango de funcionamiento normal. Tales medidas correctivas también deben incluir esfuerzos de investigación para entender lo que sucedió y eliminar o reducir la probabilidad de recurrencia. Dependiendo de la naturaleza de la excursión de nivel de acción, puede ser necesario evaluar su impacto en los usos del agua durante el período entre el resultado de la prueba aceptable anterior y el siguiente resultado aceptable de la prueba.</p>		
<p>SITUACIONES ESPECIALES DE NIVEL DE ALERTA Y NIVEL DE ACCIÓN En los sistemas de agua nuevos o significativamente modificados, donde hay datos históricos limitados o no existen datos de los que deriven tendencias, es común establecer niveles iniciales de alerta y acción basados en las</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>capacidades de diseño de equipos. Estos niveles iniciales deben estar dentro de las especificaciones del proceso y del producto donde se utiliza agua. También es común que los nuevos sistemas de agua, especialmente los sistemas de agua de entrada experimenten cambios con el tiempo, tanto químicamente como microbiológicamente, ya que varias operaciones unitarias (como las membranas RO) exhiben los efectos del envejecimiento. Este tipo de efecto de envejecimiento del sistema es más común durante el primer año de uso. A medida que el sistema envejece, puede desarrollarse un microbioma en estado estable (tipos de microorganismos y niveles) debido a los efectos colectivos del diseño del sistema, origen del agua de entrada, mantenimiento, operación, incluyendo la frecuencia de cambio de lechos, retrolavado, regeneración y la sanitización. Este microbioma establecido o maduro puede ser mayor que el detectado cuando el sistema de agua era nuevo. Por lo tanto, hay causas para que los niveles de impurezas aumenten durante este período de maduración y eventualmente se estabilicen.</p>		
<p>Algunos sistemas de agua están tan bien controlados microbianamente, como el agua continua o intermitentemente caliente para los sistemas de distribución de agua para la fabricación de inyectables, que los recuentos microbianos y los niveles de endotoxina son</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>esencialmente nulos o por debajo del límite de la capacidad de detección razonable.</p>		
<p>Este escenario común a menudo coincide con una muy baja especificación de cuantificación debido a la imprecisión y variabilidad de los métodos de prueba que pueden estar cerca de sus límites de detección. En estos sistemas, las tendencias cuantitativas de datos tienen poco valor y, por lo tanto, los niveles cuantitativos de control en proceso también tienen poco valor. Los valores distintos de cero en estos sistemas podrían deberse a problemas de muestreo esporádicos y no a una desviación del sistema de agua del control en proceso; sin embargo, si estos valores distintos de cero se producen repetidamente, podrían ser indicativos de problemas de proceso. Por lo tanto, un enfoque alternativo para establecer los niveles de alerta y acción con estos datos podría ser el uso de la tasa de incidentes de valores distintos de cero, un nivel de alerta puede ser un "pico" ocasional que no es cero (independientemente de su valor cuantitativo), y un nivel de acción pueden ser múltiples o secuenciales "picos". Dependiendo del atributo, tal vez los picos individuales ni siquiera justifiquen ser considerados un nivel de alerta, por lo que solo una situación de varios picos se consideraría procesable. Depende del usuario decidir sobre su enfoque para el control del sistema, es decir, si utiliza uno, dos o tres niveles de controles para un sistema de agua determinado y ubicación de</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>muestreo, y si establecer los niveles de alerta y acción como valores cuantitativos o cualitativos de frecuencia de picos.</p>		
<p>ESPECIFICACIONES Las especificaciones de agua o límites se establecen en función del impacto potencial directo del producto y/o del proceso y representan la idoneidad para el uso del agua. Las diversas monografías de agua a granel contienen pruebas de conductividad, COT y Bacterias.</p>		
<p>La necesidad de especificaciones microbianas para agua a granel (agua purificada y agua para inyección) depende del uso o usos de agua, algunos de los cuales pueden requerir un control estricto (por ejemplo, una carga biológica muy baja, ausencia de organismos objetables o baja resistencia iónica) mientras que otros pueden no requerir ninguna especificación debido a la falta de impacto. Por ejemplo, las especificaciones microbianas son apropiadas y normalmente esperadas para el agua que se utiliza en formulaciones de productos y enjuague final de equipos. La calidad microbiana del agua es probablemente menos preocupante cuando el agua se utiliza para la preparación analítica de reactivos y el método analítico no se ve afectado por contaminantes microbianos, o para los procesos de limpieza que concluyen con un paso desecado térmico antimicrobiano final o enjuague con disolvente.</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>La decisión de establecer las especificaciones microbianas para agua a granel para uso farmacéutico y otros insumos para la salud debe basarse en una evaluación formal del riesgo de sus usos y justificadas por un racional científico.</p>		
<p>Es muy importante entender la calidad química y microbiana del agua en su forma final, ya que se entrega desde un sistema de agua a los lugares donde se utiliza en las actividades de fabricación y otros puntos de uso. La calidad del agua dentro del sistema de agua podría verse comprometida si recoge contaminantes químicos o microbianos durante su entrega desde el sistema a los puntos de uso. Estos puntos de uso, donde podría estar presente la contaminación acumulativa, son los lugares donde se exige el cumplimiento de todas las especificaciones de agua.</p>		
<p>El cumplimiento de las especificaciones químicas puede ser confirmado periódicamente, inmediatamente antes de su uso, o incluso mientras el agua se está utilizando en la fabricación de productos. Si bien el uso de métodos microbiológicos rápidos puede dar datos microbianos oportunos, el uso de pruebas microbiológicas de cultivo tradicional generalmente retrasa la verificación del cumplimiento microbiano hasta después de haberse utilizado el agua. Sin embargo, para algunas aplicaciones, esta limitación logística no debe eliminar la necesidad de establecer especificaciones para esta materia prima tan importante.</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>El riesgo de fabricación bajo estas condiciones acentúa el valor del control microbiano validado para un sistema de agua. También hace importante el valor del muestreo microbiológico (por ejemplo, influencia de la técnica de muestreo, mangueras en el punto de muestreo, drenado) de muestras recolectadas del punto de uso, con evaluación de los datos resultantes contra niveles de alerta y acción bien elegidos, preferiblemente basados en tendencias, los niveles de alerta y acción pueden facilitar el control en proceso correctivo para impedir excursiones de especificaciones.</p>		
<p>Los usuarios deben establecer sus propias especificaciones microbianas cuantitativas adecuadas para uso del agua. Estos valores no deben ser mayores que 100 UFC/ml para el agua purificada o 10 UFC/100 mL para el agua para fabricación de inyectables, porque estos valores generalmente representan los niveles microbianos más altos para el agua farmacéutica que todavía son adecuados para el uso de fabricación.</p>		
<p>Una desviación en las especificaciones debe provocar una investigación de resultado fuera de especificación o de tendencia (RFE/RFT). La investigación se lleva a cabo para determinar:</p>		
<p>1. La causa raíz de la desviación y plan CAPA con fines de remediación, y</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
2. evaluar el impacto en los procesos y/o los productos afectados donde se utilizó el agua.		
<ul style="list-style-type: none"> Papel del agua en el producto o material en proceso. 		
<ul style="list-style-type: none"> Naturaleza química o microbiana del atributo cuyo valor de especificación fue excedido. 		
<ul style="list-style-type: none"> Nivel de contaminación del producto por el agua. 		
<ul style="list-style-type: none"> Presencia de microorganismos objetables. 		
<ul style="list-style-type: none"> Cualquier procesamiento posterior de los materiales en proceso afectados que podría mitigar el RFE del atributo. 		
<ul style="list-style-type: none"> Propiedades físicas y químicas del producto terminado donde se utilizó el agua que podría mitigar el RFE del atributo. 		
<ul style="list-style-type: none"> Rutas de administración de producto y usuarios potencialmente sensibles/susceptibles. 		
<p>CONTROL DE AGUA DE ORIGEN Los atributos químicos y microbianos del agua de la fuente de partida son importantes para la capacidad del sistema de agua para eliminar o</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>reducir estas impurezas para cumplir con las especificaciones de agua. Utilizando los métodos de enumeración microbiana un nivel máximo de acción bacteriano de origen es de 500 UFC/ml. Este número indica la necesidad de mejorar la sanitización y filtración de agua para evitar la presencia de patógenos microbianos (bacterias y protozoarios, etc.) en el agua potable.</p>		
<p>Los altos niveles microbianos y químicos en el agua de origen pueden indicar un problema municipal en el sistema de agua potable, un cambio en el suministro o la fuente de agua, una tubería principal rota o una sanitización inadecuada y, por lo tanto, agua potencialmente contaminada con microorganismos objetables o nuevos o contaminantes químicos.</p>		
<p>Teniendo en cuenta la posible preocupación sobre los microorganismos objetables y los contaminantes químicos en el agua de origen. Podrían ser necesarias medidas correctivas internas, incluida la realización de pruebas adicionales en el agua entrante o el pretratamiento del agua con operaciones adicionales de purificación microbiana y química. Para el cumplimiento de especificaciones de agua potable consultar la Norma Oficial Mexicana NOM-127-SSA1-1994.</p>		

*Para una mejor comprensión de su solicitud adjunte bibliografía u otros documentos que sustenten sus comentarios.