

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

COMENTARIOS

Con fundamento en el numeral 4.11.1 de la Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2010, se publica el presente proyecto a efecto de que los interesados, a partir del 1º de mayo y hasta el 30 de junio de 2020, 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. Fax: 5207 6890
 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* |
|---|------------|----------------|
| CONSIDERACIONES MICROBIOLÓGICAS | | |
| La mayor fuente de contaminación externa es el agua de alimentación. La calidad de ésta debe, por lo menos, cumplir con los atributos de calidad para el agua potable ¹ , en la cual se regula el número de coliformes. Existe una amplia variedad de otro tipo de microorganismos en el agua, mismos que pueden comprometer etapas subsecuentes de purificación. | | |
| Algunos ejemplos de otras posibles fuentes de contaminación microbiana incluyen: filtros microbiológicos de venteo y filtros microbiológicos de aire en malas condiciones no protegidos, filtros de aire no operativos , reflujo proveniente de sitios contaminados, resinas y carbón activado, etcétera. Es conveniente que se preste atención en el diseño y mantenimiento del sistema, para evitar la contaminación microbiana por éstas estas vías. | | |
| Las operaciones unitarias (pasos etapas de proceso) pueden ser una fuente interna de contaminación microbiana. Los microorganismos presentes en al agua de alimentación pueden adherirse a los lechos de | | |

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|---|------------|----------------|
| <p>carbón, resinas de los desionizadores, filtros de membranas, y otras superficies de las unidades de operación iniciando la formación de una biocapa. Esta es una respuesta de ciertos microorganismos para sobrevivir en ambientes bajos en nutrientes. Los microorganismos de una biocapa se encuentran protegidos contra la acción de un gran número de biocidas. La colonización puede darse cuando los microorganismos se desprenden y son trasladados a otras zonas del sistema de agua. Los microorganismos también pueden adherirse a las partículas suspendidas (como finos de los lechos de carbón), siendo una fuente de contaminación para el equipo de purificación y sistemas de distribución.</p> | | |
| <p>Otra fuente de contaminación microbiana interna es el sistema de distribución del agua. Los microorganismos pueden colonizar las superficies de las tuberías, los ductos, válvulas y otro tipo de partes áreas. Proliferan formando una biocapa, la cual es una fuente permanente de contaminación.</p> | | |
| <p>Las endotoxinas son lipopolisacáridos y se encuentran en la parte externa de la pared celular membrana externa de las bacterias Gram negativas, las cuales- Éstas forman biocapas con gran facilidad y constituyen las cuales son una fuente de endotoxinas y que pueden asociarse a microorganismos vivos, o a fragmentos de microorganismos muertos, pudiendo también encontrarse como moléculas libres. Estas, estas pueden desprenderse de la superficie- membrana externa celular de las bacterias colonizantes o de las biocapas que colonizan del sistema de agua, o pueden entrar al sistema de agua vía agua de alimentación. Los niveles de endotoxinas pueden reducirse controlando la introducción de microorganismos y la proliferación microbiana en el sistema. Esto puede lograrse mediante la exclusión normal o acción de eliminación soportada por diversas unidades de operación integradas en dentro</p> | | |

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|---|------------|----------------|
| <p>de las etapas de tratamiento del sistema, así como mediante su sanitización. Otros métodos de control incluyen el uso de ultra filtros o filtros con carga modificada, ya sea en línea o en el sitio de uso. La presencia de endotoxinas puede monitorearse se monitorea en la forma que se describe en el MGA 0316, <i>Determinación de endotoxinas bacterianas</i>.</p> | | |
| CONSIDERACIONES METODOLÓGICAS | | |
| <p>El objetivo de un programa de monitoreo microbiológico para un sistema de agua, es el de proporcionar información suficiente para controlar la calidad microbiológica del agua producida. Los requerimientos de calidad del producto deberán indicar el grado de calidad microbiana del agua. Es posible mantener un nivel adecuado de control empleando técnicas de tendencias de datos, así como estableciendo los niveles de alerta del sistema con bases estadísticas, y limitando microorganismos específicos contraindicados. Con ello, no será siempre necesario detectar todos los microorganismos existentes. El programa de monitoreo y la metodología deberán indicar condiciones adversas y detectar microorganismos potencialmente dañinos para el producto terminado y/o el consumidor.</p> | | |
| <p>La elección final de las metodologías a emplear las variables del método deberá basarse en los requerimientos individuales del sistema que está siendo monitoreado, considerando la gestión de riesgo efectuada desde la identificación de los riesgos para la calidad previamente identificados para el sistema de agua en cuestión. Debe reconocerse que no hay un método único capaz de detectar todos los contaminantes microbianos en un sistema de agua. Aquellos que sean elegidos deberán ser capaces de aislar números y tipos de organismos que se consideran importantes para el control del sistema, y que tienen impacto en éste. Es necesario considerar varios criterios al elegir un</p> | | |

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|---|------------|----------------|
| <p>método para monitorear el contenido microbiano de un sistema de agua de uso farmacéutico. Estos incluyen: sensibilidad del método, tipo de organismos recuperados, muestreo, período de incubación, costo y complejidad técnica. Una consideración adicional es el uso del "cultivo tradicional" frente al uso de instrumentos sofisticados.</p> | | |
| <p>CULTIVO TRADICIONAL</p> | | |
| <p>El uso de cultivos tradicionales para el monitoreo microbiológico de agua incluye, sin estar limitado, al método de vaciado en placa, placas de contacto, filtración por membrana y prueba del número más probable (NMP). Estos métodos generalmente son fáciles de desarrollar, poco costosos, y dan excelentes resultados. La sensibilidad del método puede aumentar usando muestras de mayor tamaño, estrategia actualmente empleada. Esta estrategia se usa en el método de filtración por membrana.</p> | | |
| <p>El resultado de este tipo de cultivos está ampliamente definido por el tipo de medio empleado, en combinación con el tiempo y temperatura de incubación. Esta combinación debe seleccionarse de acuerdo a las necesidades de monitoreo que presente cada sistema de agua, así como su habilidad para recuperar microorganismos que puedan tener efectos negativos en el producto o proceso.</p> | | |
| <p>Existen dos formas típicas de medios de cultivo disponibles para el análisis microbiológico: altamente nutritivos, y pobres en nutrientes. Los medios altamente nutritivos son usados como medios generales para el aislamiento y enumeración de bacterias heterotróficas. Los medios pobres en nutrientes son adecuados para el aislamiento de bacterias de lento crecimiento, y bacterias que han sido dañadas por haber estado expuestas a desinfectantes y sanitizantes como el cloro.</p> | | |
| <p>Estos medios pueden ser comparados compararse con los altamente nutritivos, principalmente durante la</p> | | |

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|--|------------|----------------|
| <p>validación de un sistema de agua, para estar en posibilidad de determinar si se encuentra presente un número adicional de bacterias (en número y/o tipo), y poder evaluar su impacto en el producto final. La eficacia de los sistemas de control y sanitización en las bacterias de lento crecimiento o en bacterias dañadas, también puede ser evaluada.</p> | | |
| <p>El tiempo y temperatura de incubación son también aspectos críticos en un método de prueba microbiológica. Las metodologías clásicas en las que se usan medios altamente nutritivos requieren de temperaturas de incubación de 30 a 35 °C durante 48 a 72 h. En algunos sistemas de agua, el incubar a temperaturas menores (20 a 25 °C) durante períodos de tiempo más largos (5 a 7 días) puede arrojar cuentas más altas, si los datos se comparan con la metodología clásica.</p> | | |
| <p>Si un sistema en particular debe o no ser monitoreado empleando temperaturas más bajas de incubación o períodos prolongados de incubación, es algo que debe determinarse durante la validación del sistema. La decisión de emplear períodos de incubación mayores deberá tomarse después de considerar las necesidades de información inmediata, y el tipo de acciones correctivas requeridas cuando se sobrepasa un nivel de alerta o acción. La ventaja de incubar por períodos largos es que los microorganismos dañados, de lento crecimiento, o microorganismos fastidiosos, alcancen a recuperarse. Esto deberá evaluarse frente a la necesidad de obtener información inmediata para estar en posibilidad de tomar acciones correctivas, considerando la habilidad de estos microorganismos para alterar los productos o procesos.</p> | | |
| <p>USO DE INSTRUMENTOS</p> | | |
| <p>Algunos ejemplos incluyen el uso de técnicas microscópicas de conteo directo (epifluorescencia e inmunofluorescencia), y metodologías radiométricas,</p> | | |

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|---|------------|----------------|
| <p>impedométricas y basadas en métodos bioquímicos. Todas ellas tienen una gran variedad de ventajas y desventajas.</p> | | |
| <p>Una ventaja es su precisión y exactitud. En general, el uso de instrumentos favorece la obtención de resultados en períodos cortos de tiempo, lo cual facilita el control del sistema. Esta ventaja, sin embargo, es frecuentemente opacada por limitaciones en el procesamiento de muestras o del instrumento mismo.</p> | | |
| <p>Además, los resultados obtenidos requieren que los microorganismos aislados sean caracterizados, por lo que el cultivo tradicional sigue siendo el de elección ya que ofrece un balance adecuado en los atributos de cada prueba, y una amplia gama de análisis post prueba. En todo caso, cualquier metodología empleada deberá estar validada.</p> | | |
| <p>METODOLOGÍAS RECOMENDADAS</p> | | |
| <p>Los métodos generales obtenidos de los <i>Standard Methods for Examination of Water and Wastewater, 20th Edition, American Public Health Association, Washington, 1998</i>; se consideran adecuados para establecer estadísticas en el número de unidades formadoras de colonias observadas en el monitoreo microbiológico rutinario del agua usada como ingrediente. Se reconoce, sin embargo, que otras combinaciones de medios, tiempos y temperaturas de incubación, pueden, ocasional o constantemente, dar como resultado un número mayor de UFC, las cuentas elevadas observadas no necesariamente tendrán una mayor utilidad en la detección de alguna anomalía o de una tendencia.</p> <p>Las metodologías recomendadas como satisfactorias para el monitoreo de sistemas de agua de uso farmacéutico son:</p> | | |
| <p><i>Agua potable:</i></p> | | |
| <p><i>Método de filtración por membrana o NMP ^[1].</i></p> | | |

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|--|------------|----------------|
| <i>Muestra mínima: 100 mL.</i> | | |
| <i>Agua purificada niveles 1 y 2:</i> | | |
| <i>Método de filtración por membrana.</i> | | |
| <i>Muestra mínima: 100 mL.</i> | | |
| <i>48 a 72 h de incubación, de 30 a 35 °C.</i> | | |
| <i>Agua para fabricación de inyectables:</i> | | |
| <i>Método de filtración por membrana.</i> | | |
| <i>Muestra mínima: 100 mL.</i> | | |
| <i>48 a 72 h de incubación, de 30 a 35 °C.</i> | | |
| IDENTIFICACIÓN DE MICROORGANISMOS | | |
| La identificación de microorganismos aislados en los métodos de monitoreo de agua puede ser importante con base en la determinación de si los microorganismos específicos del agua pueden o no ser nocivos al proceso o productos en los cuales ésta es empleada. La información relativa a los microorganismos puede ser de gran utilidad al identificar la fuente de contaminación microbiana en un producto y/o proceso. A menudo se recupera un grupo muy limitado de microorganismos en un sistema de agua. Después de varias caracterizaciones, un microbiólogo experto puede identificarlos con base en la morfología de la colonia y las características de tinción. Este nivel de caracterización es adecuado en la mayoría de los casos. | | |
| NIVELES DE ALERTA Y ACCIÓN | | |
| Las monografías individuales para <i>Agua purificada</i> y <i>Agua para fabricación de inyectables</i> no incluyen límites microbianos específicos. Estos fueron omitidos debido a que la mayoría de las técnicas microbiológicas actualmente disponibles requieren de un mínimo de 48 h para la obtención de resultados. Para entonces, el agua de la cual fue tomada la muestra ya ha sido empleada en el proceso de producción. El no cumplir con una especificación demanda el rechazo del lote del producto involucrado, y ésta no es la intención de una | | |

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|--|------------|----------------|
| <p>Guía de Alerta o Acción. El establecimiento de Guías microbiológicas cuantitativas para agua de uso farmacéutico es recomendable, ya que éstas establecerán los procedimientos a implementar en caso de que se presente algún incumplimiento.</p> | | |
| <p>Los sistemas de agua deberán ser microbiológicamente monitoreados para confirmar que continúan funcionando dentro de especificaciones y que producen agua de calidad aceptable. Los datos del monitoreo pueden compararse para establecer parámetros del proceso y especificaciones para productos, estos permiten el establecimiento de Niveles de Alerta y Acción, que determinan el desempeño del proceso. Los Niveles de Alerta y Acción difieren de los parámetros del proceso y de las especificaciones del proceso en que se usan para monitoreo y control, no para tomar decisiones de aceptación o rechazo aceptar o rechazar decisiones.</p> | | |
| <p>Los Niveles de Alerta son niveles que, al ser excedidos, indican que el proceso puede haberse desviado de sus condiciones normales de operación, son una alarma y no necesariamente requieren de una acción correctiva. Éstos deben ser establecidos por el fabricante.</p> | | |
| <p>Los Niveles de Acción son niveles que, al ser excedidos, indican que el proceso se ha desviado de sus condiciones normales de operación. El rebasarlo implica tomar una acción correctiva para que el proceso regrese a sus condiciones normales de operación.</p> | | |
| <p>Los Niveles de Alerta y Acción se establecen dentro de los límites de tolerancia de las especificaciones del proceso y del producto, y se basan en una combinación de consideraciones técnicas y aspectos inherentes al producto. En consecuencia, el rebasar cualquiera de ellos, no necesariamente implica que la calidad del producto esté comprometida.</p> | | |

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|--|------------|----------------|
| <p>Las consideraciones técnicas empleadas para establecer Niveles de Alerta y Acción deben incluir la revisión de las especificaciones de diseño del equipo, para garantizar que éste es capaz de producir agua con el nivel de pureza requerido. Además, las muestras deben ser colectadas y analizadas durante un cierto período de tiempo para poder establecer una base de datos que muestre la tendencia normal de la calidad del agua. Es posible establecer un histórico usando los datos mencionados. Los niveles determinados de esta forma miden el desempeño del proceso y son independientes de los aspectos inherentes al producto.</p> | | |
| <p>Los Niveles de Alerta y Acción relacionados con el producto deberán representar tanto aspectos de calidad, como la habilidad de manejar eficientemente los procesos de purificación. Estos niveles generalmente se basan en la revisión de los datos del proceso y en el aseguramiento de la sensibilidad del producto a la contaminación química y microbiana. El aseguramiento de la susceptibilidad del producto puede incluir: eficacia del preservativo, actividad del agua, pH, etc. Los niveles establecidos deben ser tales que, al ser superados, no comprometan la calidad del producto.</p> | | |
| <p>Los datos del monitoreo deben analizarse frecuentemente para garantizar que éste continúa desempeñándose de la misma manera en que fue validado o mejor, dentro de límites aceptables. Un análisis de datos es frecuentemente usado para evaluar el desempeño del proceso. Esta información puede usarse para predecir desviaciones a de los niveles parámetros establecidos, señalando la necesidad de un mantenimiento preventivo adecuado.</p> | | |
| <p>Debe reconocerse que los Niveles Microbianos de Alerta y Acción establecidos para cualquier sistema farmacéutico de agua, necesariamente están relacionados al método de monitoreo elegido. Al usar las metodologías recomendadas, considerar como</p> | | |

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|--|------------|----------------|
| <p>niveles adecuados de Acción: 500 UFC por mililitro en Agua potable, 100 UFC por mililitro para Agua purificada nivel 1, y 10 UFC por 100 mL para Agua para fabricación de inyectables y Agua purificada nivel 2.</p> | | |
| <p>Los niveles de alerta y acción deberán ser establecidos por el fabricante tomando como base los resultados obtenidos y las tendencias de sus sistemas.</p> | | |
| <p>Debe hacerse notar que las Guías de acción mencionadas anteriormente no pretenden incluir a todas las situaciones en que se emplee agua como insumo ingrediente. Por ejemplo, los microorganismos Gram negativos no se excluyen del agua usada como insumo ingrediente, y su presencia tampoco esta está prohibida en el Agua potable dentro del marco regulatorio las regulaciones federales.</p> | | |
| <p>La razón es que estos microorganismos son comunes en ambientes acuosos, y su exclusión demandaría un proceso de esterilización que no sería adecuado o factible en muchas plantas de producción. Sin embargo, en algunas situaciones éstos no son tolerados: p.e. productos tópicos y algunos medicamentos de uso oral. Es por lo tanto responsabilidad del fabricante el implementar las normas generales de acción para que cumplan con cada uno de los procesos de fabricación.</p> | | |
| <p>[1] Norma Oficial Mexicana NOM-127-SSA1-1994.</p> | | |

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