

"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 noviembre y hasta el 31 de diciembre 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@farmacoepa.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*
MGA 0305. EFECTIVIDAD DE PRESERVATIVOS ANTIMICROBIANOS		
Los preservativos son sustancias que se adicionan principalmente a preparados farmacéuticos no estériles multidosis, para inhibir el crecimiento de los microorganismos que pueden introducirse durante el proceso de fabricación o uso del preparado.		
La adición de preservativos a preparados farmacéuticos debe considerar lo siguiente:		
No deben usarse como sustitutos de las buenas prácticas de fabricación o con la intención de reducir la carga microbiana de un preparado no estéril.		
La concentración del preservativo debe estar por abajo del nivel tóxico para el humano.		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
La concentración del preservativo debe ser menor si los ingredientes activos de la formulación tienen actividad antimicrobiana intrínseca.		
Los preservativos adicionales deben declararse en el marbete.		
Considerando lo anterior la determinación de efectividad de preservativos antimicrobianos debe realizarse durante el desarrollo de la preparación farmacéutica, para demostrar la efectividad antimicrobiana de la preparación como tal o, si es necesaria la adición de un conservante adecuado que proporcione una protección adecuada contra los efectos adversos que puedan surgir de la contaminación microbiana o la proliferación durante el almacenamiento y uso de la preparación.		
Cabe destacar que la prueba de efectividad de preservativos antimicrobianos no está destinada a utilizarse con fines de control de rutina.		
Los productos son categorizados para su evaluación de acuerdo a su forma farmacéutica en la <i>Tabla 0305.1</i> .		
El propósito de la prueba es evaluar la actividad antimicrobiana inherente al preparado farmacéutico y/o al sistema preservativo adicionado. La prueba debe efectuarse en: inyectables multidosis, orales y tópicos multidosis, oftálmicos, óticos, nasales, de irrigación y líquidos de diálisis.		

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

Dice	Debe decir	Justificación*												
<p>Para la evaluación los preparados farmacéuticos se clasifican en cuatro categorías (tabla 0305.1) en función de su vía de administración.</p>														
<p>Tabla 0305.1. Categorías de productos.</p>														
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="113 464 289 500">Categoría</th> <th data-bbox="289 464 737 500">Productos</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="113 500 289 724">1</td> <td data-bbox="289 500 737 724"> Inyectables Soluciones de irrigación, diálisis y otro tipo de parenterales Óticos nasales estériles Oftálmicos con bases o vehículos acuosos </td> </tr> <tr> <td data-bbox="113 724 289 911">2</td> <td data-bbox="289 724 737 911"> Tópicos con base o vehículo acuoso Nasaes no estériles Emulsiones, incluyendo las que se aplican en membranas mucosas </td> </tr> <tr> <td data-bbox="113 911 289 984">3</td> <td data-bbox="289 911 737 984"> Orales no antiácidos con base o vehículo acuoso </td> </tr> <tr> <td data-bbox="113 984 289 1024">4</td> <td data-bbox="289 984 737 1024"> Antiácidos con base acuosa </td> </tr> </tbody> </table>	Categoría	Productos	1	Inyectables Soluciones de irrigación, diálisis y otro tipo de parenterales Óticos nasales estériles Oftálmicos con bases o vehículos acuosos	2	Tópicos con base o vehículo acuoso Nasaes no estériles Emulsiones, incluyendo las que se aplican en membranas mucosas	3	Orales no antiácidos con base o vehículo acuoso	4	Antiácidos con base acuosa				
Categoría	Productos													
1	Inyectables Soluciones de irrigación, diálisis y otro tipo de parenterales Óticos nasales estériles Oftálmicos con bases o vehículos acuosos													
2	Tópicos con base o vehículo acuoso Nasaes no estériles Emulsiones, incluyendo las que se aplican en membranas mucosas													
3	Orales no antiácidos con base o vehículo acuoso													
4	Antiácidos con base acuosa													
<p>MICROORGANISMOS DE PRUEBA</p>														
<table border="1"> <tbody> <tr> <td data-bbox="113 1060 504 1096">Candida albicans</td> <td data-bbox="504 1060 737 1096">ATCC No 10231</td> </tr> <tr> <td data-bbox="113 1096 504 1131">Aspergillus brasiliensis</td> <td data-bbox="504 1096 737 1131">ATCC No 16404</td> </tr> <tr> <td data-bbox="113 1131 504 1167">Escherichia coli</td> <td data-bbox="504 1131 737 1167">ATCC No 8739</td> </tr> <tr> <td data-bbox="113 1167 504 1203">Pseudomonas aeruginosa</td> <td data-bbox="504 1167 737 1203">ATCC No 9027</td> </tr> <tr> <td data-bbox="113 1203 504 1239">Staphylococcus aureus</td> <td data-bbox="504 1203 737 1239">ATCC No 6538</td> </tr> <tr> <td data-bbox="113 1239 504 1274">Zygosaccharomyces rouxii*</td> <td data-bbox="504 1239 737 1274">NCYC No 381</td> </tr> </tbody> </table>	Candida albicans	ATCC No 10231	Aspergillus brasiliensis	ATCC No 16404	Escherichia coli	ATCC No 8739	Pseudomonas aeruginosa	ATCC No 9027	Staphylococcus aureus	ATCC No 6538	Zygosaccharomyces rouxii*	NCYC No 381		
Candida albicans	ATCC No 10231													
Aspergillus brasiliensis	ATCC No 16404													
Escherichia coli	ATCC No 8739													
Pseudomonas aeruginosa	ATCC No 9027													
Staphylococcus aureus	ATCC No 6538													
Zygosaccharomyces rouxii*	NCYC No 381													
<p>* Para preparaciones orales con alta concentración de azúcar.</p>														
<p>A esta lista pueden agregarse contaminantes comunes del producto o del ambiente de fabricación.</p>														

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

Dice	Debe decir	Justificación*
Los cultivos originales ATCC o de otra colección deben reconstituirse de acuerdo a las indicaciones del inserto.		
Los microorganismos de prueba no deben tener más de cinco pases contados a partir del cultivo ATCC original. Definiendo como pase a la transferencia del organismo de un cultivo a un medio de cultivo fresco. Cada transferencia debe contarse. Cuando los microorganismos se mantienen por la técnica de lote semilla véase <i>Apéndice VI. Conservación, mantenimiento y manejo de cultivos microbianos de referencia, sistema lote semilla cada ciclo de congelación, descongelación y reactivación en un medio fresco se considera como una transferencia.</i>		
Para el almacenamiento de cultivos por periodos prolongados es recomendable usar la técnica de lote semilla.		
Si los microorganismos se cultivan en medio líquido las células se separan por centrifugación. Resuspender el paquete celular en volúmenes (1/20) de caldo de mantenimiento y añadir un volumen igual de 20 % (v/v en agua-glicerol estéril). Cuando las células crecen en un medio sólido recuperar el crecimiento con caldo adicionado de glicerol al 10 %. Distribuir pequeñas alícuotas de la suspensión en viales estériles. Almacenar los viales en nitrógeno líquido o en un congelador a no menos de -50 °C. Cuando se requiera un nuevo cultivo, para preparar el inóculo,		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
descongelar un vial y a partir de este inocular una nueva serie de cultivos de trabajo.		
Medios de cultivo		
Agar soya tripticaseína		
Caldo soya tripticaseína		
Agar dextrosa Sabouraud		
Caldo dextrosa Sabouraud		
Agar soya-tripticaseína lecitina polisorbato		
(Consultar la fórmula y preparación de estos medios de cultivo en el <i>MGA 0571</i>).		
Los medios de cultivo deben cumplir con la prueba de promoción de crecimiento.		
Diluyente. Solución salina peptonada.		
Peptona de caseína o de carne 1.0 g		
Cloruro de sodio 8.9 g 8.9 g		
Agua purificada 1 000 mL 1 000 mL		
pH final 7.3 ± 0.1		
Disolver los ingredientes en el agua purificada, filtrar si es necesario. Esterilizar en autoclave utilizando ciclos de esterilización validados.		
Preparación del inóculo. Para preparar el inóculo usar cultivos frescos de los microorganismos de prueba. Los medios de cultivo, condiciones de incubación y microorganismo de prueba se indican en la <i>tabla 0305.2</i> .		
<i>Tabla 0305.2. Condiciones de incubación de la preparación del inóculo.</i>		
Microorganismo	Medios de cultivo	Condiciones de incubación

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

Dice	Debe decir	Justificación*		
		Temp. °C	Tiempo	Tiempo de incubación para la recuperación de los microorganismos (días)
<i>Escherichia coli</i> (ATCC 8739)	Caldo soya tripticaseína Agar soya tripticaseína	32.5 ± 2.5	18 a 24 h	3 a 5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC 9027)	Caldo soya tripticaseína Agar soya tripticaseína	32.5 ± 2.5	18 a 24 h	3 a 5
<i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 6538)	Caldo soya tripticaseína Agar soya tripticaseína	32.5 ± 2.5	18 a 24 h	3 a 5
<i>Candida albicans</i> (ATCC 10231)	Agar dextrosa Sabouraud Caldo dextrosa Sabouraud	22.5 ± 2.5	44 a 52 h	3 a 5
<i>Aspergillus niger</i> (ATCC 16404)	Agar dextrosa Sabouraud Caldo dextrosa Sabouraud	22.5 ± 2.5	6 a 10 días	3 a 7
<i>Zygosaccharomyces rouxii</i> (NCYC 381)	Agar dextrosa Sabouraud Caldo dextrosa Sabouraud	22.5 ± 2.5	6 a 10 días	3 a 7
ATCC American Type Culture Collection NCYC National Collection of Yeast Cultures				
Criterios de efectividad antimicrobiana. Los requisitos de efectividad antimicrobiana son satisfactorios si los criterios especificados en la <i>tabla 0305.3</i> se cumplen.				
<i>Tabla 305.3</i> criterios de efectividad antimicrobiana de preservativos				
Categoría de productos	Microorganismo	Criterio de efectividad antimicrobiana		

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

Dice		Debe decir	Justificación*
1	Bacterias	No menor que 1.0 reducción log de la cuenta inicial calculada a los 7 días, no menor que 3.0 reducciones log de la cuenta inicial a los 14 días y no aumento de la cuenta de los 14 días a los 28 días.	
	Levaduras y mohos	No aumento de la cuenta inicial calculada a los 7, 14 y 28 días.	
2	Bacterias	No menor que 2.0 reducciones log de la cuenta inicial a los 14 días y no aumento de los 14 días a los 28 días.	
	Levaduras y mohos	No aumento de la cuenta inicial calculada a los 14 y 28 días.	
3	Bacterias	No menor que 1.0 reducción log de la cuenta inicial a los 14 días y no aumento de los 14 días a los 28 días.	
	Levaduras y mohos	No aumento de la cuenta inicial calculada a los 14 y a los 28 días.	
4	Levaduras	No aumento de la cuenta inicial calculada a los 14 y 28 días.	
	Mohos		
	Bacterias		
<p>*"No aumento" se define como no más que 0.5 log₁₀ en relación a la cuenta inicial.</p>			
<p>Para cosechar los cultivos bacterianos y la levadura usar como diluyente solución salina peptonada, para hongos filamentosos usar solución salina peptonada adicionada de polisorbato 80 al 0.05 % (m/v). Lavar el crecimiento y colectar en envases apropiados, adicionar a cada cosecha suficiente diluyente de tal forma que cada suspensión contenga aproximadamente 1 × 10⁸ UFC/mL.</p>			
<p>De manera alterna los microorganismos pueden cultivarse en medio líquido, cosechar las células por centrifugación y resuspender con solución</p>			

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

Dice	Debe decir	Justificación*
salina estéril de tal forma que cada suspensión contenga aproximadamente 1×10^8 UFC/mL.		
Determinar el número de unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC/mL) en cada suspensión por el Método de cuenta en placa, MGA 0571, utilizando los medios de cultivo y los tiempos de recuperación indicados en la tabla 0305.2 para confirmar las unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC/mL) estimadas; este valor sirve para ajustar el tamaño del inóculo usado en la prueba.		
Las suspensiones de bacterias y levaduras se usan dentro de las 24 h de ser preparadas y la suspensión del hongo filamentoso puede almacenarse en refrigeración hasta 7 días.		
PROCEDIMIENTO. La prueba se efectúa con cinco envases originales o más (de acuerdo al número de cepas), si cada uno de ellos contiene el volumen apropiado de producto (por lo menos 10 mL), o bien en cinco o más envases estériles del tamaño apropiado a los cuáles se transfieren 10 mL del preparado farmacéutico. Inocular cada envase conteniendo el producto con el volumen necesario de la suspensión ajustada, mezclar. El volumen del inóculo no debe exceder al 1 % del volumen del producto.		
La concentración del microorganismo de prueba que se adiciona a los productos categorías 1, 2 y 3 debe ser tal que la concentración final del microorganismo en la preparación de prueba después de la inoculación esté entre 1×10^5 y 1×10^6 UFC/mL de producto. Para productos		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>categoria 4, antiácidos, la concentración final del microorganismo de prueba en la preparación de prueba después de la inoculación debe ser entre 1×10^4 y 1×10^5 UFC/mL de producto.</p>		
<p>La concentración inicial de microorganismos viables en cada preparación de prueba se estima tomando como base la concentración de microorganismo en cada uno de los inóculos ajustados como lo determina el Método de cuenta en placa, MGA 0571.</p>		
<p>Incubar los envases inoculados a 22.5 ± 2.5 °C. Tomar muestra de cada envase a los intervalos (tiempos) indicados en la tabla 0305.3. Registrar cualquier cambio de apariencia del producto durante el tiempo que dura la prueba.</p>		
<p>Determinar el número de unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC/mL) presentes en cada preparación de prueba por el Método de cuenta en placa, MGA 0571. Antes de efectuar los recuentos incorporar al medio de cultivo un inactivador (neutralizante) específico de la actividad antimicrobiana del sistema preservativo (véase tabla 0571.2, en MGA 0571), o preparar la dilución apropiada para la prueba, estas condiciones se determinan en los estudios de validación usando los medios de cultivo, temperaturas y tiempos de incubación para la recuperación de los microorganismos indicados en la tabla 0305.2 usando la concentración calculada de unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC/mL) presentes al inicio de la prueba. Calcular los</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>cambios en valores log₁₀ de la concentración de unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC/mL) para cada microorganismo a los intervalos (tiempos) especificados en la tabla 0305.3 y expresar los cambios en términos de reducciones log.</p>		
<p>Aptitud del método de conteo en presencia de producto</p>		
<p>La prueba de aptitud solamente se lleva a cabo: antes de realizar por primera vez la prueba de Eficacia de Preservativos Antimicrobianos en un producto (o durante el desarrollo del producto) y en caso de modificar las condiciones experimentales de la prueba o la composición del producto.</p>		
<p>reparar una dilución 10⁻¹ agregando 1 ml de producto (por volumen) a 9 ml de solución salina u otro diluyente neutralizante. Continuar este esquema de diluciones a niveles de dilución 10⁻² y 10⁻³. Agregar un número apropiado de organismos de reto a cada tubo de producto diluido, mezclar y colocar en placa un volumen adecuado de cada dilución para producir menos de 250 UFC / placa para bacterias y levaduras (entre 25 y 250 UFC) o menos de 80 UFC / placa para <i>A. brasiliensis</i> (entre 8 y 80 UFC). Esta prueba debe realizarse mínimo por duplicado (aunque un mayor número de repeticiones puede ser útil para minimizar la variabilidad en la estimación del recuento de placas). De debe realizar un control positivo para este procedimiento, introducir el mismo inóculo en solución salina y transferir volúmenes similares de</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>solución salina a placas de agar. Un esquema de recuperación adecuado es el que proporciona al menos el 50% de este recuento de control de solución salina (promedio).</p>		
<p>Si el producto diluido exhibe propiedades antimicrobianas, puede ser necesario incorporar neutralizadores específicos en los diluyentes o en los medios de recuperación.</p>		
<p>La capacidad del procedimiento para medir la eficacia del antimicrobiano puede verse comprometida si la aptitud del método requiere una dilución significativa (10^{-2} o 10^{-3}) ya que esto afectará la recuperación medida (por ejemplo, puede ser difícil medir una reducción de 3 unidades log para un inóculo 10^5-10^6). Si no se encuentra un agente o método neutralizante adecuado y la aptitud del método requiere una dilución significativa, se puede usar un mayor nivel de inóculo (por ejemplo, 10^7-10^8) para que se pueda medir una reducción de 3 unidades log. La recuperación informada no puede ser inferior a 1 UFC / placa en promedio (o 100 UFC / ml si 1 ml se deposita por duplicado en la dilución 10^{-2}).</p>		
<p>La filtración por membrana se puede usar para filtrar grandes volúmenes de diluciones para superar esta dificultad o para ayudar a neutralizar las propiedades antimicrobianas.</p>		

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