

INDICE
PRIMERA SECCION
PODER EJECUTIVO

SECRETARIA DE GOBERNACION

Declaratoria de Emergencia por la presencia de lluvia severa el día 23 de abril de 2013, en 4 municipios del Estado de Oaxaca

SECRETARIA DE ECONOMIA

Declaratoria de vigencia de las normas mexicanas NMX-J-647-ANCE-2012 y NMX-J-659-ANCE-2012

SECRETARIA DE COMUNICACIONES Y TRANSPORTES

Convenio de Coordinación en materia de reasignación de recursos que celebran la Secretaría de Comunicaciones y Transportes y el Estado de Durango

SECRETARIA DE LA FUNCION PUBLICA

Circular por la que se comunica a las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal, Procuraduría General de la República, así como a las entidades federativas, que deben abstenerse de aceptar propuestas o celebrar contratos con la empresa TDR Transportes, S.A. de C.V.

Circular por la que se comunica a las dependencias, Procuraduría General de la República y entidades de la Administración Pública Federal, así como a las entidades federativas, que deberán abstenerse de aceptar propuestas o celebrar contratos con la empresa Limpieza y Servicios Marba, S.C. de R.L.

Circular por la que se comunica a las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal, a la Procuraduría General de la República, así como a las entidades federativas, la nulidad concedida a la empresa Refrigeración y Equipos Eléctricos e Industriales, S.A. de C.V., mediante sentencia emitida dentro del juicio de nulidad número 2210/10-06-01-2, por la Primera Sala Regional del Noreste del Tribunal Federal de Justicia Fiscal y Administrativa

SECRETARIA DE DESARROLLO AGRARIO, TERRITORIAL Y URBANO

Aviso de deslinde del predio de presunta propiedad de la nación denominado Rancho San Antonio de las Palmas, con una superficie aproximada de 1,181-28-00 hectáreas, Municipio de San Martín de las Pirámides, Edo. de Méx.

Aviso de deslinde del predio de presunta propiedad de la nación denominado Cueva Colorada, con una superficie aproximada de 450-00-00 hectáreas, Municipio de Ixtapaluca, Edo. de Méx. ...

Aviso de deslinde del predio de presunta propiedad nacional denominado El Yugo, con una superficie aproximada de 183-56-33.01 hectáreas, Municipio de Villa de Ramos, S.L.P.

Aviso de deslinde del predio de presunta propiedad nacional denominado San Miguel Arcángel, con una superficie aproximada de 05-05-25.76 hectáreas, Municipio de Motul, Yuc.

Aviso de deslinde del predio de presunta propiedad nacional denominado El Perico, con una superficie aproximada de 01-78-75 hectáreas, Municipio de Acala, Chis.

Aviso de deslinde del predio de presunta propiedad nacional denominado El Edén, con una superficie aproximada de 78-00-00 hectáreas, Municipio de Villacorzo, Chis.

Aviso de deslinde del predio de presunta propiedad nacional denominado Rancho la Fortuna, con una superficie aproximada de 2-49-55.448 hectáreas, Municipio de San Cristóbal de las Casas, Chis.

PODER JUDICIAL

SUPREMA CORTE DE JUSTICIA DE LA NACION

Sentencia dictada por el Tribunal Pleno en la Controversia Constitucional 68/2011, promovida por el Poder Legislativo del Estado de Sinaloa

BANCO DE MEXICO

Tipo de cambio para solventar obligaciones denominadas en moneda extranjera pagaderas en la República Mexicana

Tasas de interés interbancarias de equilibrio

INSTITUTO FEDERAL ELECTORAL

Acuerdo del Consejo General del Instituto Federal Electoral, por el que se adiciona una autoridad electoral local al Acuerdo en el que se aprueban los criterios relativos a la asignación de tiempos en radio y televisión a las diversas autoridades electorales en las entidades que celebren procesos electorales locales no coincidentes con Proceso Electoral Federal durante el ejercicio 2013, identificado con la clave CG731/2012

AVISOS

Judiciales y generales

**SEGUNDA SECCION
PODER EJECUTIVO**

SECRETARIA DE ENERGIA

Norma Oficial Mexicana NOM-041-NUCL-2013, Límites anuales de incorporación y concentraciones en liberaciones

SECRETARIA DE SALUD

Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-210-SSA1-2013, Productos y servicios. Métodos de prueba microbiológicos. Determinación de microorganismos indicadores. Determinación de microorganismos patógenos y toxinas microbianas

**TERCERA SECCION
PODER EJECUTIVO**

SECRETARIA DE SALUD

Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable y un medicamento biotecnológico es biocomparable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas

Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-257-SSA1-2013, Autorización de medicamentos, registro, renovación y modificaciones

PODER EJECUTIVO

SECRETARIA DE GOBERNACION

DECLARATORIA de Emergencia por la presencia de lluvia severa el día 23 de abril de 2013, en 4 municipios del Estado de Oaxaca.

Al margen un sello con el Escudo Nacional, que dice: Estados Unidos Mexicanos.- Secretaría de Gobernación.

LUIS FELIPE PUENTE ESPINOSA, Coordinador Nacional de Protección Civil de la Secretaría de Gobernación, con fundamento en lo dispuesto en los artículos 19, fracción XI, 21, 58, 59, 61, 62 y 64 de la Ley General de Protección Civil; 59, fracciones I, XX y XXI del Reglamento Interior de la Secretaría de Gobernación; 3, fracción I del "Acuerdo por el que se emiten las Reglas Generales del Fondo de Desastres Naturales" (Reglas Generales); y 10 del "Acuerdo que establece los Lineamientos del Fondo para la Atención de Emergencias FONDEN" (LINEAMIENTOS), y

CONSIDERANDO

Que mediante oficio IEPC/DG/JUR/048/2013, recibido con fecha 24 de abril de 2013 en la Coordinación Nacional de Protección Civil (CNPC), el Secretario General de Gobierno del Estado de Oaxaca, Lic. Alfonso José Gómez Sandoval Hernández, solicitó a la Secretaría de Gobernación (SEGOB) a través de la CNPC, la emisión de la Declaratoria de Emergencia para los municipios de Oaxaca de Juárez, Santa Cruz Xoxocotlan, Santa Lucía del Camino, Santa Cruz Amilpas, San Jacinto Amilpas, Ciénega de Zimatlan y Ocotlán de Morelos de dicha Entidad Federativa, por la presencia de lluvia severa, ocurrida el día 23 de abril de 2013; esto, con el propósito de acceder a los recursos del Fondo para la Atención de Emergencias FONDEN.

Que mediante oficio CNPC/0527/2013, de fecha 24 de abril de 2013, la CNPC solicitó a la Comisión Nacional de Agua (CONAGUA) su opinión técnica correspondiente para que, en su caso, la CNPC estuviera en posibilidad de emitir la Declaratoria de Emergencia para los municipios del Estado de Oaxaca solicitados en el oficio IEPC/DG/JUR/048/2013.

Que con oficio B00.05.05-221, de fecha 25 de abril de 2013, la CONAGUA emitió su opinión técnica en atención al oficio CNPC/0527/2013, disponiendo en su parte conducente que se corrobora el fenómeno de lluvia severa el día 23 de abril de 2013, para los municipios de Oaxaca de Juárez, Santa Lucía del Camino, Santa Cruz Amilpas y San Jacinto Amilpas del Estado de Oaxaca.

Que el día 25 de abril de 2013 se emitió el Boletín de Prensa número 080/13, mediante el cual se dio a conocer que la SEGOB por conducto de la CNPC declara en emergencia a los municipios de Oaxaca de Juárez, Santa Lucía del Camino, Santa Cruz Amilpas y San Jacinto Amilpas del Estado de Oaxaca, afectados por la presencia de lluvia severa el día 23 de abril de 2013, con lo que se activan los recursos del Fondo para la Atención de Emergencias FONDEN, y a partir de esa Declaratoria las autoridades contarán con recursos para atender las necesidades alimenticias, de abrigo y de salud de la población afectada.

Con base en lo anterior se consideró procedente en este acto emitir la siguiente:

DECLARATORIA DE EMERGENCIA POR LA PRESENCIA DE LLUVIA SEVERA EL DÍA 23 DE ABRIL DE 2013, EN 4 MUNICIPIOS DEL ESTADO DE OAXACA

Artículo 1o.- Se declara en emergencia a los municipios de Oaxaca de Juárez, Santa Lucía del Camino, Santa Cruz Amilpas y San Jacinto Amilpas, del Estado de Oaxaca, por la presencia de lluvia severa el día 23 de abril de 2013.

Artículo 2o.- La presente se expide para que el Estado de Oaxaca pueda acceder a los recursos del Fondo para la Atención de Emergencias FONDEN de la Secretaría de Gobernación.

Artículo 3o.- La determinación de los apoyos a otorgar se hará en los términos de los LINEAMIENTOS y con base en las necesidades prioritarias e inmediatas de la población para salvaguardar su vida y su salud.

Artículo 4o.- La presente Declaratoria se publicará en el Diario Oficial de la Federación de conformidad con el artículo 61 de la Ley General de Protección Civil y en cumplimiento a lo dispuesto por el artículo 10, fracción IV de los LINEAMIENTOS.

México, Distrito Federal, a veinticinco de abril de dos mil trece.- El Coordinador Nacional, **Luis Felipe Puente Espinosa**.- Rúbrica.

SECRETARÍA DE ECONOMÍA

DECLARATORIA de vigencia de las normas mexicanas NMX-J-647-ANCE-2012 y NMX-J-659-ANCE-2012.

Al margen un sello con el Escudo Nacional, que dice: Estados Unidos Mexicanos.- Secretaría de Economía.- Subsecretaría de Competitividad y Normatividad.- Dirección General de Normas.- Dirección de Normalización.

DECLARATORIA DE VIGENCIA DE LAS NORMAS MEXICANAS NMX-J-647-ANCE-2012 Y NMX-J-659-ANCE-2012.

La Secretaría de Economía, por conducto de la Dirección General de Normas, con fundamento en lo dispuesto por los artículos 34 fracciones II, XIII y XXXI de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 3 fracción X, 51-A, 54 y 66 fracción V de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, 45 y 46 del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización y 21 fracciones I, IX y XXI del Reglamento Interior de esta Secretaría y habiéndose satisfecho el procedimiento previsto por la ley de la materia para estos efectos, expide la declaratoria de vigencia de las normas mexicanas que se enlistan a continuación, mismas que han sido elaboradas, aprobadas y publicadas como proyectos de normas mexicanas bajo la responsabilidad del organismo nacional de normalización denominado "Asociación de Normalización y Certificación, A.C." (ANCE) y aprobada por el Comité de Normalización de la Asociación de Normalización y Certificación A.C. (CONANCE), lo que se hace del conocimiento de los productores, distribuidores, consumidores y del público en general. El texto completo de las normas que se indican pueden ser adquiridas en la sede de dicho organismo ubicado en avenida Lázaro Cárdenas número 869, colonia Nueva Industrial Vallejo, Delegación Gustavo A. Madero, código postal 07700, México, D.F., o consultarlo gratuitamente en la biblioteca de la Dirección General de Normas de esta Secretaría, ubicada en Puente de Tecamachalco número 6, colonia Lomas de Tecamachalco, Sección Fuentes, Naucalpan de Juárez, código postal 53950, Estado de México.

Las presentes normas mexicanas NMX-J-647-ANCE-2012 y NMX-J-659-ANCE-2012, entrarán en vigor 60 días naturales después de la publicación de esta Declaratoria de vigencia en el Diario Oficial de la Federación.

CLAVE O CÓDIGO	TÍTULO DE LA NORMA
NMX-J-647-ANCE-2012	CONDUCTORES-CABLE DE ALUMINIO CON CABLEADO CONCÉNTRICO Y ALMA DE ACERO CON RECUBRIMIENTO DE ALUMINIO SOLDADO (ACSR-AS)-ESPECIFICACIONES Y MÉTODOS DE PRUEBA.
Objetivo y campo de aplicación	
Esta Norma Mexicana establece especificaciones y métodos de prueba aplicables a los cables concéntricos constituidos por un núcleo central de uno o varios alambres de acero recubiertos con aluminio soldado, rodeado por una o más capas de alambres de aluminio 1350 de temple duro, sección transversal circular, dispuestos helicoidalmente, denominados ACSR-AS. Algunas construcciones de cables consideradas en la presente Norma Mexicana son una combinación de alambres de aluminio y alambres de acero con recubrimiento de aluminio soldado, las cuales no tienen un núcleo central de uno o varios alambres de acero recubiertos con aluminio soldado.	
Los cables que se describen en la presente norma se utilizan en líneas aéreas que se localizan en ambientes: salinos, corrosivos, con altos niveles de contaminación, entre otros.	
Concordancia con normas internacionales	
Esta norma no coincide con la Norma Internacional "IEC 61089-amd ed1.0 "Round wire concentric lay overhead electrical stranded conductors", ed1.0 (1997-05) no es posible concordar con la Norma Internacional por las razones siguientes:	

- a) Esta Norma Mexicana incluye los métodos de pruebas mecánicas que garantizan el cumplimiento con los requisitos básicos de seguridad de los cables concéntricos constituidos por un núcleo central de uno o varios alambres de aluminio 1350 de temple duro, sección transversal circular, dispuestos helicoidalmente, al someterse a los esfuerzos mecánicos que se presentan en las condiciones de operación normal y que en la práctica nacional representan una solución eficaz de ingeniería para obtener repetibilidad y reproducibilidad de los resultados. La Norma Internacional no contiene estas pruebas;
- b) Las secciones transversales de los conductores en la Norma Mexicana aunque se expresan en milímetros cuadrados, son de valores diferentes a los que contiene la norma IEC. Estos valores corresponden con los que se usan en la práctica nacional para obtener reproducibilidad en los resultados;
- c) Esta Norma Mexicana establece la composición química de los materiales utilizados como recubrimientos y en los tipos de recubrimientos de protección de los alambres de acero de los núcleos de los cables, los cuales se basan en principios y requisitos de seguridad, los cuales de no cumplirse comprometen la seguridad de los usuarios.

Bibliografía

- CFE E0000-18 (2010) Cable de aluminio con cableado concéntrico y núcleo de alambres de acero recubierto de aluminio soldado (CASR/AS).
- ASTM B 549 04 Concentric-Lay Stranded Aluminum Conductors, Aluminum-Clad Steel Reinforced (ACSR/AW).
- Aluminum Association Guide, Rev. 1999 A method of Stress-Strain Testing of Aluminum Conductors and ACSR and A Test Method for Determining the Long Time Creep of Aluminum Conductors in Overhead Lines.

CLAVE O CÓDIGO	TÍTULO DE LA NORMA
NMX-J-659-ANCE-2012	ILUMINACIÓN–PREPARACIÓN DE UNA MUESTRA PARA MEDIR EL NIVEL DE MERCURIO EN LÁMPARAS FLUORESCENTES–MÉTODO DE PREPARACIÓN.

Objetivo y campo de aplicación

Esta Norma Mexicana especifica el método de preparación de una muestra para determinar la cantidad de mercurio en lámparas fluorescentes tubulares nuevas (incluso lámparas de una base, doble base, autobalastada y lámpara fluorescente de cátodo frío (LFCF) para contraluz) que contienen 0,1 mg de mercurio o más. Se pretende obtener una resolución del 5%.

Concordancia con normas internacionales

Esta norma coincide totalmente con la Norma Internacional "IEC 62554, Sample preparation for measurement of mercury level in fluorescent lamps, ed1.0 (2011-08)".

Bibliografía

- IEC 62254 ed1.0 (2011-08) Sample preparation for measurement of mercury level in fluorescent lamps.
- ISO 3696:1987 ed.1 Water of analytical laboratory use–Specification and test methods.

SECRETARÍA DE COMUNICACIONES Y TRANSPORTES

CONVENIO de Coordinación en materia de reasignación de recursos que celebran la Secretaría de Comunicaciones y Transportes y el Estado de Durango.

CONVENIO DE COORDINACIÓN EN MATERIA DE REASIGNACIÓN DE RECURSOS QUE CELEBRAN POR UNA PARTE EL EJECUTIVO FEDERAL, POR CONDUCTO DE LA SECRETARÍA DE COMUNICACIONES Y TRANSPORTES A LA QUE EN ADELANTE SE LE DENOMINARÁ "LA SCT", REPRESENTADA POR SU TITULAR EL LIC. GERARDO RUÍZ ESPARZA, ASISTIDO POR EL SUBSECRETARIO DE INFRAESTRUCTURA, M. EN A. RAÚL MURRIETA CUMMINGS Y EL DIRECTOR GENERAL DEL CENTRO SCT DURANGO, ING. ENRIQUE LEÓN DE LA BARRA MONTELONGO, Y POR LA OTRA PARTE, EL EJECUTIVO DEL ESTADO LIBRE Y SOBERANO DE DURANGO AL QUE EN LO SUCESIVO SE DENOMINARÁ "LA ENTIDAD FEDERATIVA", REPRESENTADA POR EL C.P. JORGE HERRERA CALDERA, EN SU CARÁCTER DE GOBERNADOR CONSTITUCIONAL, ASISTIDO POR EL PROFR. JAIME FERNÁNDEZ SARACHO, SECRETARIO GENERAL DE GOBIERNO; C.P. MARÍA CRISTINA DÍAZ HERRERA, SECRETARIA DE FINANZAS Y DE ADMINISTRACIÓN; ARQ. CÉSAR GUILLERMO RODRÍGUEZ SALAZAR, SECRETARIO DE COMUNICACIONES Y OBRAS PÚBLICAS Y LA M.F. DIANA GABRIELA GAITÁN GARZA, ENCARGADA DE LA SECRETARÍA DE CONTRALORÍA Y MODERNIZACIÓN ADMINISTRATIVA, CONFORME A LOS ANTECEDENTES, DECLARACIONES Y CLÁUSULAS SIGUIENTES:

ANTECEDENTES

I. La Ley Federal de Presupuesto y Responsabilidad Hacendaria, dispone en el artículo 83, segundo párrafo, que las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal que requieran suscribir convenios de reasignación, deberán apegarse al modelo de convenio emitido por la Secretaría de Hacienda y Crédito Público (SHCP) y la Secretaría de la Función Pública (SFP), así como obtener la autorización presupuestaria de la SHCP.

II. La Dirección General de Programación y Presupuesto (DGPYP) "B" de la SHCP, mediante oficio número 307-A.-0043 de fecha 11 de enero de 2013 emitió su dictamen de suficiencia presupuestaria para que LA SCT reasigne recursos a la ENTIDAD FEDERATIVA con cargo a su presupuesto autorizado.

DECLARACIONES

I. De LA SCT:

1. Que es una dependencia del Poder Ejecutivo Federal que cuenta con la competencia necesaria para celebrar este Convenio, de conformidad con lo señalado en los artículos 26 y 36 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal.

2. Que en el ámbito de su competencia le corresponde formular y conducir las políticas y programas para el desarrollo del transporte y las comunicaciones de acuerdo a las necesidades del país; así como construir y conservar caminos y puentes federales, en cooperación con los gobiernos de las entidades federativas, con los municipios y los particulares, de acuerdo con lo establecido en el artículo 36 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal.

3. Que su titular, el Lic. Gerardo Ruiz Esparza cuenta con las facultades suficientes y necesarias que le permiten suscribir el presente Convenio, según se desprende de lo previsto en el artículo 4o. del Reglamento Interior de la Secretaría de Comunicaciones y Transportes.

4. Que para todos los efectos legales relacionados con este Convenio señala como su domicilio el ubicado en avenida Xola y avenida Universidad sin número, Cuerpo "C", primer piso, colonia Narvarte, Delegación Benito Juárez, código postal 03028, México, D.F.

II. De la ENTIDAD FEDERATIVA:

1. Que en términos de los artículos 40, 43 y 116 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, y 24 de la Constitución Política del Estado Libre y Soberano de Durango, es un Estado Libre y Soberano integrante de la Federación.

2. Que concurre a la celebración del presente Convenio a través del Gobernador de la ENTIDAD FEDERATIVA, quien se encuentra facultado para ello en términos de lo establecido en los artículos 70, fracción XXX de la Constitución Política del Estado Libre y Soberano de Durango y 9 de la Ley Orgánica de la Administración Pública del Estado de Durango y demás disposiciones locales aplicables.

3. Que de conformidad con los artículos 28, 29, 30, 31 y 36 de la Ley Orgánica de la Administración Pública del Estado de Durango, este Convenio es también suscrito por los secretarios General de Gobierno, de Finanzas y de Administración, de Comunicaciones y Obras Públicas, y de Contraloría y Modernización Administrativa.

4. Que sus prioridades para alcanzar los objetivos pretendidos a través del presente instrumento son la construcción y modernización de caminos rurales y alimentadores para mejorar las comunicaciones en el interior del Estado y con las regiones vecinas, a fin de elevar la calidad de vida de los habitantes del Estado de Durango.

5. Que para todos los efectos legales relacionados con este Convenio señala como su domicilio el ubicado en Bruno Martínez 143 Nte., Zona Centro, código postal 34000, Durango, Dgo.

En virtud de lo anterior y con fundamento en los artículos 90 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; 22, 26 y 36 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 5o. y 25 de la Ley de Caminos, Puentes y Autotransporte Federal; 1 de la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público; 1 de la Ley de Obras Públicas y Servicios Relacionados con las Mismas; 82 y 83 de la Ley Federal de Presupuesto y Responsabilidad Hacendaria, y 223, 224, 225 y 226 de su Reglamento, así como en los artículos 13, 24, 59, 70, 71 y demás aplicables de la Constitución Política del Estado Libre y Soberano de Durango; los artículos 1, 28, 29, 30, 31 y 36 de la Ley Orgánica de la Administración Pública del Estado de Durango, y Segundo transitorio de los "Lineamientos para el ejercicio eficaz, transparente, ágil y eficiente de los recursos que transfieren las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal a las entidades federativas mediante convenios de coordinación en materia de reasignación de recursos", publicados en el Diario Oficial de la Federación el 28 de marzo de 2007, y demás disposiciones jurídicas aplicables, las partes celebran el presente Convenio al tenor de las siguientes:

CLÁUSULAS

PRIMERA.- OBJETO.- El presente Convenio y los anexos que forman parte integrante del mismo, tienen por objeto transferir recursos presupuestarios federales a la ENTIDAD FEDERATIVA para coordinar su participación con el Ejecutivo Federal en materia de construcción y modernización de caminos rurales y alimentadores en el Estado de Durango; reasignar a aquélla la ejecución de programas federales; definir la aplicación que se dará a tales recursos; precisar los compromisos que sobre el particular asumen la ENTIDAD FEDERATIVA y el Ejecutivo Federal; y establecer los mecanismos para la evaluación y control de su ejercicio.

Los recursos que reasigna el Ejecutivo Federal a que se refiere la cláusula segunda del presente Convenio, se aplicarán a los programas y hasta por el importe que a continuación se mencionan:

PROGRAMAS	IMPORTE (Millones de pesos)
Construcción y modernización de caminos rurales y alimentadores	133.0
TOTAL	133.0

Los programas a que se refiere el párrafo anterior se prevén en forma detallada en el Anexo 1 del presente Convenio.

Con el objeto de asegurar la aplicación y efectividad del presente Convenio, las partes se sujetarán a lo establecido en el mismo y sus correspondientes anexos, a los "Lineamientos para el ejercicio eficaz, transparente, ágil y eficiente de los recursos que transfieren las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal a las entidades federativas mediante convenios de coordinación en materia de reasignación de recursos", publicados en el Diario Oficial de la Federación el 28 de marzo de 2007, así como a las demás disposiciones jurídicas aplicables.

SEGUNDA.- REASIGNACIÓN.- Para la realización de las acciones objeto del presente Convenio, el Ejecutivo Federal reasignará a la ENTIDAD FEDERATIVA recursos presupuestarios federales hasta por la cantidad de \$133'000,000.00 (ciento treinta y tres millones de pesos 00/100 M.N.) con cargo al presupuesto de LA SCT, de acuerdo con los plazos y calendario establecidos que se precisan en el Anexo 2 de este Convenio.

Los recursos a que se refiere el párrafo anterior, conforme a los artículos 82, fracción IX, y 83, primer párrafo, de la Ley Federal de Presupuesto y Responsabilidad Hacendaria, se radicarán, a través de la Secretaría de Finanzas y de Administración de la ENTIDAD FEDERATIVA, en la cuenta bancaria productiva específica que ésta establezca para tal efecto, en forma previa a la entrega de los recursos, en la institución de crédito bancaria que la misma determine, informando de ello a LA SCT, con la finalidad de que los recursos reasignados y sus rendimientos financieros estén debidamente identificados.

Los recursos presupuestarios federales que se reasignen a la ENTIDAD FEDERATIVA en los términos de este Convenio no pierden su carácter federal.

A efecto de dar cumplimiento a lo dispuesto en el artículo 82, fracción II, de la Ley Federal de Presupuesto y Responsabilidad Hacendaria, la ENTIDAD FEDERATIVA deberá observar los siguientes criterios para asegurar la transparencia en la distribución, aplicación y comprobación de los recursos presupuestarios federales reasignados:

- LA ENTIDAD FEDERATIVA, por conducto de su dependencia ejecutora, deberá cumplir con los compromisos asumidos en el desarrollo de metas y ejercicio de recursos.

- Se procederá a la difusión del presente Convenio, mediante su publicación en el Diario Oficial de la Federación y en el Periódico Oficial del Estado de Durango.

- A través de las Secretarías de Finanzas y de Administración, y de la Contraloría y Modernización Administrativa de LA ENTIDAD FEDERATIVA, se atenderá el debido cumplimiento de las medidas de control en materia de distribución, aplicación y comprobación de los recursos reasignados, establecidas a nivel local y en el presente Convenio de Reasignación de Recursos.

TERCERA.- OBJETIVOS E INDICADORES DE DESEMPEÑO Y SUS METAS.- Los recursos presupuestarios federales que reasigna el Ejecutivo Federal por conducto de LA SCT a que se refiere la cláusula segunda del presente Convenio, se aplicarán a los programas a que se refiere la cláusula primera del mismo, los cuales tendrán los objetivos e indicadores de desempeño y sus metas que a continuación se mencionan:

OBJETIVOS	METAS	INDICADORES
Construcción y modernización de caminos rurales y alimentadores	35.6 km	35.6 km X 100 / 35.6 km

CUARTA.- APLICACIÓN.- Los recursos presupuestarios federales que reasigna el Ejecutivo Federal a que alude la cláusula segunda de este instrumento, se destinarán en forma exclusiva a la construcción y modernización de caminos rurales y alimentadores en el Estado de Durango.

Dichos recursos no podrán traspasarse a otros conceptos de gasto y se registrarán conforme a su naturaleza, como gasto corriente o gasto de capital.

Los recursos presupuestarios federales que se reasignen, una vez devengados y conforme avance el ejercicio, deberán ser registrados por la ENTIDAD FEDERATIVA en su contabilidad de acuerdo con las disposiciones jurídicas aplicables y se rendirán en su Cuenta Pública, sin que por ello pierdan su carácter federal.

Los rendimientos financieros que generen los recursos a que se refiere la cláusula segunda de este Convenio, deberán destinarse a los programas previstos en la cláusula primera del mismo.

QUINTA.- GASTOS ADMINISTRATIVOS.- Para sufragar los gastos administrativos que resulten de la ejecución de los programas previstos en la cláusula primera del presente instrumento, se podrá destinar hasta un uno por ciento del total de los recursos aportados por las partes.

SEXTA.- OBLIGACIONES DE LA ENTIDAD FEDERATIVA.- LA ENTIDAD FEDERATIVA se obliga a:

I. Aplicar los recursos a que se refiere la cláusula segunda de este instrumento en los programas establecidos en la cláusula primera del mismo, sujetándose a los objetivos e indicadores de desempeño y sus metas previstos en la cláusula tercera de este instrumento.

II. Responsabilizarse, a través de su Secretaría de Finanzas y de Administración de: administrar los recursos presupuestarios federales radicados únicamente en la cuenta bancaria productiva específica señalada en la cláusula segunda de este Convenio, por lo que no podrán traspasarse tales recursos a otras

cuentas; efectuar las ministraciones oportunamente para la ejecución de los programas previstos en este instrumento; recabar la documentación comprobatoria de las erogaciones; realizar los registros correspondientes en la contabilidad y en la Cuenta Pública local conforme sean devengados y ejercidos los recursos, respectivamente, así como dar cumplimiento a las demás disposiciones federales aplicables en la administración de dichos recursos, en corresponsabilidad con la instancia ejecutora local.

III. Entregar mensualmente por conducto de la Secretaría de Finanzas y de Administración a LA SCT, la relación detallada sobre las erogaciones del gasto elaborada por la instancia ejecutora y validada por la propia Secretaría de Finanzas y de Administración.

Asimismo, se compromete a mantener bajo su custodia, a través de la Secretaría de Finanzas y de Administración la documentación comprobatoria original de los recursos presupuestarios federales erogados, hasta en tanto la misma le sea requerida por LA SCT y, en su caso, por la SHCP y la SFP, así como la información adicional que estas últimas le requieran, de conformidad con lo establecido en los artículos 83, primer párrafo, de la Ley Federal de Presupuesto y Responsabilidad Hacendaria, y 224, fracción VI, de su Reglamento.

La documentación comprobatoria del gasto de los recursos presupuestarios federales objeto de este Convenio, deberá cumplir con los requisitos fiscales establecidos en las disposiciones federales aplicables.

IV. Registrar en su contabilidad los recursos presupuestarios federales que reciba, de acuerdo con los principios de contabilidad gubernamental, y aquella información relativa a la rendición de informes sobre las finanzas públicas y la Cuenta Pública local ante su Congreso.

V. Iniciar las acciones para dar cumplimiento a los programas a que hace referencia la cláusula primera de este Convenio, en un plazo no mayor a 15 días naturales, contados a partir de la formalización de este instrumento.

VI. Observar las disposiciones legales federales aplicables a las obras públicas y a los servicios relacionados con las mismas, así como a las adquisiciones, arrendamientos de bienes muebles y prestación de servicios de cualquier naturaleza que se efectúen con los recursos señalados en la cláusula segunda del presente Convenio.

VII. Evitar comprometer recursos que excedan de su capacidad financiera, para la realización de los programas previstos en este instrumento.

VIII. Requerir con la oportunidad debida a las instancias federales, estatales o municipales que correspondan, la asesoría técnica, autorizaciones o permisos que resulten necesarios para la realización del programa previsto en este instrumento.

IX. Reportar y dar seguimiento trimestralmente, en coordinación con LA SCT sobre el avance en el cumplimiento de objetivos e indicadores de desempeño y sus metas, previstos en la cláusula tercera de este Convenio, así como el avance y, en su caso, resultados de las acciones que lleve a cabo de conformidad con este instrumento, en los términos establecidos en los numerales Décimo y Décimo Primero de los "Lineamientos para informar sobre el ejercicio, destino y resultados de los recursos federales transferidos a las entidades federativas", publicados en el Diario Oficial de la Federación el 25 de febrero de 2008. De ser el caso, y conforme a las disposiciones aplicables, evaluar los resultados obtenidos con la aplicación de los recursos presupuestarios federales que se proporcionarán en el marco del presente Convenio.

X. Proporcionar la información y documentación que en relación con los recursos a que se refiere la cláusula segunda de este instrumento requieran los órganos de control y fiscalización federales y estatales facultados, y permitir a éstos las visitas de inspección que en ejercicio de sus respectivas atribuciones lleven a cabo.

XI. Presentar a LA SCT, y por conducto de ésta a la SHCP, a través de la DGPYP "B", y directamente a la SFP, por conducto de la Dirección General de Operación Regional y Contraloría Social, a más tardar el último día hábil de febrero de 2014, el cierre de ejercicio de las operaciones realizadas, las conciliaciones bancarias, el monto de los recursos ejercidos, en su caso, con el desglose a que se refiere la cláusula segunda de este instrumento, así como el nivel de cumplimiento de los objetivos de los programas y las metas de los indicadores de desempeño, alcanzados en el ejercicio de 2013.

SÉPTIMA.- OBLIGACIONES DEL EJECUTIVO FEDERAL.- El Ejecutivo Federal, a través de LA SCT, se obliga a:

I. Reasignar los recursos presupuestarios federales a que se refiere la cláusula segunda, párrafo primero, del presente Convenio, de acuerdo con los plazos y calendario que se precisan en el Anexo 2 de este instrumento.

II. Realizar los registros correspondientes en la Cuenta Pública federal y en los demás informes sobre el ejercicio del gasto público, a efecto de informar sobre la aplicación de los recursos transferidos en el marco del presente Convenio.

III. Dar seguimiento trimestralmente, en coordinación con la ENTIDAD FEDERATIVA, sobre el avance en el cumplimiento de objetivos e indicadores de desempeño y sus metas, previstos en la cláusula tercera del presente Convenio.

Asimismo, evaluar los resultados obtenidos con la aplicación de los recursos presupuestarios federales que se proporcionarán en el marco de este instrumento.

OCTAVA.- RECURSOS HUMANOS.- Los recursos humanos que requiera cada una de las partes para la ejecución del objeto del presente Convenio, quedarán bajo su absoluta responsabilidad jurídica y administrativa, y no existirá relación laboral alguna entre éstos y la otra parte, por lo que en ningún caso se entenderán como patrones sustitutos o solidarios.

NOVENA.- CONTROL, VIGILANCIA, SEGUIMIENTO Y EVALUACIÓN.- El control, vigilancia, seguimiento y evaluación de los recursos presupuestarios federales a que se refiere la cláusula segunda del presente Convenio corresponderá a LA SCT, a la SHCP, a la SFP y a la Auditoría Superior de la Federación, sin perjuicio de las acciones de vigilancia, control, seguimiento y evaluación que, en coordinación con la SFP, realice el órgano de control de la ENTIDAD FEDERATIVA.

Las responsabilidades administrativas, civiles y penales derivadas de afectaciones a la Hacienda Pública Federal en que, en su caso, incurran los servidores públicos, federales o locales, así como los particulares, serán sancionadas en los términos de la legislación aplicable.

DÉCIMA.- VERIFICACIÓN.- Con el objeto de asegurar la efectividad del presente Convenio, LA SCT y la ENTIDAD FEDERATIVA revisarán periódicamente su contenido y aplicación, así como también adoptarán las medidas necesarias para establecer el enlace y la comunicación requeridas para dar el debido seguimiento a los compromisos asumidos.

Las partes convienen que la ENTIDAD FEDERATIVA destine una cantidad equivalente al uno al millar del monto total de los recursos reasignados y aportados en efectivo, a favor de la Secretaría de Contraloría y Modernización Administrativa para que realice la vigilancia, inspección, control y evaluación de las obras y acciones ejecutadas por administración directa con esos recursos; dicha cantidad será ejercida conforme a los lineamientos que emita la SFP. La ministración correspondiente se hará conforme a los plazos y calendario programados para el ejercicio de los recursos reasignados, para lo que del total de estos recursos se restará hasta el uno al millar y la diferencia se aplicará a las acciones que se detallan en el anexo 1 de este instrumento. Para el caso de las obras públicas ejecutadas por contrato, aplicará lo dispuesto en el artículo 191 de la Ley Federal de Derechos.

La SFP verificará en cualquier momento el cumplimiento de los compromisos a cargo de la ENTIDAD FEDERATIVA, en los términos del presente instrumento.

En los términos establecidos en el artículo 82, fracciones XI y XII de la Ley Federal de Presupuesto y Responsabilidad Hacendaria, la ENTIDAD FEDERATIVA destinará un monto equivalente al uno al millar del monto total de los recursos reasignados para la fiscalización de los mismos, a favor del órgano técnico de fiscalización de la legislatura de la ENTIDAD FEDERATIVA.

DÉCIMA PRIMERA.- SUSPENSIÓN O CANCELACIÓN DE LA REASIGNACIÓN DE RECURSOS.- El Ejecutivo Federal, por conducto de LA SCT podrá suspender o cancelar la ministración subsecuente de recursos presupuestarios federales a la ENTIDAD FEDERATIVA, cuando se determine que se hayan utilizado con fines distintos a los previstos en este Convenio o por el incumplimiento de las obligaciones contraídas en el mismo, supuestos en los cuales los recursos indebidamente utilizados tendrán que ser restituidos a la Tesorería de la Federación, dentro de los 15 días hábiles siguientes en que lo requiera LA SCT.

Previo a que la SCT determine lo que corresponda en términos del párrafo anterior, concederá el derecho de audiencia a la ENTIDAD FEDERATIVA para que, en su caso, aclare o desvirtúe los hechos que se le imputen.

DÉCIMA SEGUNDA.- RECURSOS FEDERALES NO DEVENGADOS.- Las partes acuerdan que los remanentes o saldos disponibles de los recursos presupuestarios federales en la cuenta bancaria productiva específica a que se refiere la cláusula segunda de este Convenio, incluyendo los rendimientos financieros generados, que no se encuentren devengados o estén vinculados formalmente con compromisos y obligaciones de pago al 31 de diciembre de 2013, se reintegrarán a la Tesorería de la Federación, en un plazo de 15 días naturales contados a partir del cierre del ejercicio fiscal, conforme a las disposiciones aplicables.

DÉCIMA TERCERA.- MODIFICACIONES AL CONVENIO.- Las partes acuerdan que el presente Convenio podrá modificarse de común acuerdo y por escrito, sin alterar su estructura y en estricto apego a las disposiciones jurídicas aplicables. Las modificaciones al Convenio deberán publicarse en el Diario Oficial de la Federación y en el Órgano de Difusión Oficial de la ENTIDAD FEDERATIVA dentro de los 15 días hábiles posteriores a su formalización.

En caso de contingencias para la realización de los programas previstos en este instrumento, ambas partes acuerdan tomar las medidas o mecanismos que permitan afrontar dichas contingencias. En todo caso, las medidas y mecanismos acordados serán formalizados mediante la suscripción del convenio modificatorio correspondiente.

DÉCIMA CUARTA.- INTERPRETACIÓN, JURISDICCIÓN Y COMPETENCIA.- Las partes manifiestan su conformidad para interpretar, en el ámbito de sus respectivas competencias, y resolver de común acuerdo, todo lo relativo a la ejecución y cumplimiento del presente Convenio, así como a sujetar todo lo no previsto en el mismo a lo dispuesto en la Ley Federal de Presupuesto y Responsabilidad Hacendaria, su Reglamento, así como a las demás disposiciones jurídicas aplicables.

De las controversias que surjan con motivo de la ejecución y cumplimiento del presente Convenio conocerán los tribunales federales competentes en la Ciudad de México.

DÉCIMA QUINTA.- VIGENCIA.- El presente Convenio comenzará a surtir sus efectos a partir de la fecha de su suscripción, y hasta el 31 de diciembre de 2013, con excepción de lo previsto en la fracción XI de la cláusula sexta de este instrumento, debiéndose publicar en el Diario Oficial de la Federación y en el órgano de difusión oficial de la ENTIDAD FEDERATIVA, dentro de los 15 días hábiles posteriores a su formalización, de conformidad con el artículo 224, último párrafo, del Reglamento de la Ley Federal de Presupuesto y Responsabilidad Hacendaria.

DÉCIMA SEXTA.- TERMINACIÓN ANTICIPADA.- El presente Convenio podrá darse por terminado cuando se presente alguna de las siguientes causas:

- I. Por estar satisfecho el objeto para el que fue celebrado;
- II. Por acuerdo de las partes;
- III. Por rescisión, cuando se determine que los recursos presupuestarios federales se utilizaron con fines distintos a los previstos en este Convenio o por el incumplimiento de las obligaciones contraídas en el mismo, y
- IV. Por caso fortuito o fuerza mayor.

DÉCIMA SÉPTIMA.- DIFUSIÓN Y TRANSPARENCIA.- El Ejecutivo Federal, a través de LA SCT, difundirá en su página de Internet los programas financiados con los recursos a que se refiere la cláusula segunda del presente Convenio, incluyendo los avances y resultados físicos y financieros. La ENTIDAD FEDERATIVA se compromete, por su parte, a difundir dicha información mediante su página de Internet y otros medios públicos, en los términos de las disposiciones aplicables.

Estando enteradas las partes del contenido y alcance legal del presente Convenio, lo firman a los veintidós días del mes de marzo de dos mil trece.- Por el Ejecutivo Federal: el Secretario de Comunicaciones y Transportes, **Gerardo Ruiz Esparza**.- Rúbrica.- El Subsecretario de Infraestructura, **Raúl Murrieta Cummings**.- Rúbrica.- El Director General del Centro SCT Durango, **Enrique León de la Barra Montelongo**.- Rúbrica.- Por el Ejecutivo de la Entidad Federativa de Durango: el Gobernador Constitucional, **Jorge Herrera Caldera**.- Rúbrica.- El Secretario General de Gobierno, **Jaime Fernández Saracho**.- Rúbrica.- La Secretaria de Finanzas y de Administración, **María Cristina Díaz Herrera**.- Rúbrica.- El Secretario de Comunicaciones y Obras Públicas, **César Guillermo Rodríguez Salazar**.- Rúbrica.- La Encargada de la Secretaría de Contraloría y Modernización Administrativa, **Diana Gabriela Gaitán Garza**.- Rúbrica.

CONVENIO DE COORDINACIÓN EN MATERIA DE REASIGNACIÓN DE RECURSOS 2013
SECRETARÍA DE COMUNICACIONES Y TRANSPORTES-GOBIERNO DEL ESTADO DE DURANGO
CONSTRUCCIÓN Y MODERNIZACIÓN DE CAMINOS RURALES Y ALIMENTADORES
(Millones de Pesos)

ANEXO 1

CONCEPTO	META KM	INVERSIÓN (MILLONES DE PESOS)
Peñón Blanco-San Juan del Río	5.00	25.00
Tepehuanes-San Juan del Negro	4.50	18.00
El Salto-Pueblo Nuevo	4.00	20.00
Buenos Aires-El Tarahumar	3.00	10.00
Guatimape-11 de Marzo Nuevo Ideal	4.30	10.00
Carr. Santa Ma. Del Oro-Ciénega de Escobar-Gral. Escobedo	3.00	10.00
Santo Domingo-Piedra Rajada	3.00	10.00
Sombreretillo el Alto-San José de Zaragoza	3.30	10.00
El Durazno-Los Frailes	2.50	10.00
Pavimentación Camino Buendía-EC (Ceballos-El Mirador)	3.00	10.00
TOTALES	35.60	133.00

CONVENIO DE COORDINACIÓN EN MATERIA DE REASIGNACIÓN DE RECURSOS 2013
SECRETARÍA DE COMUNICACIONES Y TRANSPORTES-GOBIERNO DEL ESTADO DE DURANGO
CONSTRUCCIÓN Y MODERNIZACIÓN DE CAMINOS RURALES Y ALIMENTADORES
(Millones de Pesos)

ANEXO 2

CONCEPTO									TOTAL
	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	
Peñón Blanco-San Juan del Río	0.03	2.00	2.01	2.50	4.75	4.25	4.25	5.21	25.00
Tepehuanes-San Juan del Negro		1.80	1.80	1.80	4.32	4.14	4.14		18.00
El Salto-Pueblo Nuevo	0.03	1.60	1.80	2.00	4.80	4.60	3.60	1.57	20.00
Buenos Aires-El Tarahumar					2.50	2.50	2.50	2.50	10.00
Guatimape-11 de Marzo Nuevo Ideal					2.50	2.50	2.50	2.50	10.00
Carr. Santa Ma. Del Oro-Ciénega de Escobar-Gral. Escobedo					2.50	2.50	2.50	2.50	10.00
Santo Domingo-Piedra Rajada					2.50	2.50	2.50	2.50	10.00
Sombreretillo el Alto-San José de Zaragoza					2.50	2.50	2.50	2.50	10.00
El Durazno-Los Frailes					2.50	2.50	2.50	2.50	10.00
Pavimentación Camino Buendía-EC (Ceballos-El Mirador)					2.50	2.50	2.50	2.50	10.00
TOTALES	0.06	5.40	5.61	6.30	31.37	30.49	29.49	24.28	133.00

SECRETARÍA DE LA FUNCIÓN PÚBLICA

CIRCULAR por la que se comunica a las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal, Procuraduría General de la República, así como a las entidades federativas, que deben abstenerse de aceptar propuestas o celebrar contratos con la empresa TDR Transportes, S.A. de C.V.

Al margen un sello con el Escudo Nacional, que dice: Estados Unidos Mexicanos.- Secretaría de la Función Pública.- Órgano Interno de Control en el Servicio de Administración y Enajenación de Bienes.- Área de Responsabilidades.- Expediente SANC/001/2012.- Oficio TAR/SAE/R/211/2013.

CIRCULAR POR LA QUE SE COMUNICA A LAS DEPENDENCIAS Y ENTIDADES DE LA ADMINISTRACIÓN PÚBLICA FEDERAL, PROCURADURÍA GENERAL DE LA REPÚBLICA, ASÍ COMO A LAS ENTIDADES FEDERATIVAS, QUE DEBEN ABSTENERSE DE ACEPTAR PROPUESTAS O CELEBRAR CONTRATOS CON LA EMPRESA TDR TRANSPORTES, S.A. DE C.V.

Oficiales mayores y equivalentes
de las dependencias y entidades de la
Administración Pública Federal,
Procuraduría General de la República
y gobiernos de las entidades federativas.
Presentes.

Con fundamento en lo dispuesto en los artículos 134 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, 59 y 61 de la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público; 2, 8 y 9 de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo de aplicación supletoria a dicha ley de conformidad a lo establecido en su artículo 11, y 80 fracción I, numeral 6 del Reglamento Interior de la Secretaría de la Función Pública, publicado en el Diario Oficial de la Federación el quince de abril de dos mil nueve, y en cumplimiento a lo ordenado en el Resolutivo Sexto de la Resolución de fecha 12 de abril de dos mil trece, dictada en el Expediente SANC/001/2012, mediante el cual se resolvió el procedimiento administrativo de sanción a proveedores incoado a la empresa TDR Transportes, S.A. de C.V., esta autoridad administrativa hace de su conocimiento, que a partir del día siguiente a aquel en que se publique la presente Circular en el Diario Oficial de la Federación, deberán de abstenerse de recibir propuestas o celebrar contrato alguno, sobre las materias de adquisiciones, arrendamientos y servicios del sector público, con dicha persona moral por el plazo de tres años con nueve meses.

En virtud de lo señalado en el párrafo anterior, los contratos adjudicados y los que actualmente se tengan formalizados con la citada infractora, no quedarán comprendidos en la aplicación de la presente circular.

Las entidades federativas y los municipios interesados, deberán cumplir con lo señalado en esta Circular, cuando las adquisiciones, arrendamientos y servicios, se realicen con cargo total o parcial a fondos federales, conforme a los convenios que celebren con el Ejecutivo Federal.

Con fundamento en lo establecido en el párrafo tercero del artículo 60 de la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público, una vez transcurrido el plazo señalado y pagada la multa impuesta a la empresa TDR Transportes, S.A. de C.V., concluirán los efectos de la presente Circular, sin que sea necesario ningún otro comunicado.

Atentamente

Sufragio Efectivo. No Reelección.

México, D.F., a 24 de abril de 2013.- El Titular del Área de Responsabilidades, **Víctor Manuel Muciño García**.- Rúbrica.

CIRCULAR por la que se comunica a las dependencias, Procuraduría General de la República y entidades de la Administración Pública Federal, así como a las entidades federativas, que deberán abstenerse de aceptar propuestas o celebrar contratos con la empresa Limpieza y Servicios Marba, S.C. de R.L.

Al margen un sello con el Escudo Nacional, que dice: Estados Unidos Mexicanos.- Secretaría de la Función Pública.- Órgano Interno de Control en Aeropuertos y Servicios Auxiliares.- Área de Responsabilidades.

CIRCULAR No. OIC/ASA/09/085/F3.0208/2013

CIRCULAR POR LA QUE SE COMUNICA A LAS DEPENDENCIAS, PROCURADURÍA GENERAL DE LA REPÚBLICA Y ENTIDADES DE LA ADMINISTRACIÓN PÚBLICA FEDERAL, ASÍ COMO A LAS ENTIDADES FEDERATIVAS, QUE DEBERÁN ABSTENERSE DE ACEPTAR PROPUESTAS O CELEBRAR CONTRATOS CON LA EMPRESA DENOMINADA LIMPIEZA Y SERVICIOS MARBA, S.C. DE R.L.

Oficiales mayores de las dependencias,
Procuraduría General de la República
y equivalentes de las entidades de la
Administración Pública Federal y de los
gobiernos de las entidades federativas.
Presentes

Con fundamento en los artículos 134 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, 8 y 9 primer párrafo de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo, de aplicación supletoria; 1 fracción IV, 4, 5, 59, 60 fracción IV de la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público y 109 de su Reglamento y en cumplimiento a lo ordenado en el Resolutivo Cuarto de la Resolución de fecha 23 de abril de 2013, que se dictó en el expediente número SAN.004/2011, mediante la cual se resolvió el procedimiento de sanción administrativa en contra de la empresa denominada Limpieza y Servicios Marba, S.C. de R.L., esta autoridad administrativa hace de su conocimiento que a partir del día siguiente al que se publique la presente Circular en el Diario Oficial de la Federación y en CompraNet, deberán abstenerse de recibir propuestas o celebrar contrato alguno sobre las materias de adquisiciones, arrendamientos y servicios del sector público, con la empresa mencionada, de manera directa o por interpósita persona, por el plazo de tres meses.

En virtud de lo señalado en el párrafo anterior, los contratos adjudicados y los que actualmente se tengan formalizados, con el mencionado infractor, no quedarán comprendidos en la aplicación de la presente Circular.

Las entidades federativas y los municipios interesados deberán cumplir con lo señalado en esta Circular cuando las adquisiciones, arrendamientos y servicios del sector público, se realicen con cargo total o parcial a fondos federales, conforme a los convenios que celebren con el Ejecutivo Federal.

Una vez transcurrido el plazo antes señalado, concluirán los efectos de la presente Circular, sin que sea necesario algún otro comunicado.

Atentamente

México, D.F., a 24 de abril de 2013.- El Titular del Área de Responsabilidades del Órgano Interno de Control en Aeropuertos y Servicios Auxiliares, **Francisco Alejandro Martínez Ortiz**.- Rúbrica.

CIRCULAR por la que se comunica a las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal, a la Procuraduría General de la República, así como a las entidades federativas, la nulidad concedida a la empresa Refrigeración y Equipos Eléctricos e Industriales, S.A. de C.V., mediante sentencia emitida dentro del juicio de nulidad número 2210/10-06-01-2, por la Primera Sala Regional del Noreste del Tribunal Federal de Justicia Fiscal y Administrativa.

Al margen un sello con el Escudo Nacional, que dice: Estados Unidos Mexicanos.- Secretaría de la Función Pública.- Órgano Interno de Control en Pemex-Petroquímica.- Área de Responsabilidades.- Unidad Jurídica.- Juicio de Nulidad 2210/10-06-01-2.- Expediente SANC 013/2009.

CIRCULAR No. 18/578.1/290/2013

CIRCULAR POR LA QUE SE COMUNICA A LAS DEPENDENCIAS Y ENTIDADES DE LA ADMINISTRACIÓN PÚBLICA FEDERAL, A LA PROCURADURÍA GENERAL DE LA REPÚBLICA, ASÍ COMO A LAS ENTIDADES FEDERATIVAS, LA NULIDAD CONCEDIDA A LA EMPRESA, REFRIGERACIÓN Y EQUIPOS ELÉCTRICOS E INDUSTRIALES, S.A. DE C.V., MEDIANTE SENTENCIA EMITIDA DENTRO DEL JUICIO DE NULIDAD NÚMERO 2210/10-06-01-2, POR LA PRIMERA SALA REGIONAL DEL NORESTE, DEL TRIBUNAL FEDERAL DE JUSTICIA FISCAL Y ADMINISTRATIVA.

Oficiales mayores y equivalentes
de las dependencias y entidades de la
Administración Pública Federal,
Procuraduría General de la República
y gobiernos de las entidades federativas.
Presentes.

Por resolución de fecha 30 de octubre de 2009, dictada por el Titular del Área de Responsabilidades del Órgano Interno de Control en Pemex-Petroquímica dentro del expediente SANC-0013/2009, se impuso a la empresa Refrigeración y Equipos Eléctricos e Industriales, S.A. de C.V., las sanciones administrativas consistentes en multa por la suma de \$1'019,280.00 (un millón diecinueve mil doscientos ochenta pesos, 00/100 M.N.), e inhabilitación por tres años, contados a partir del día siguiente en que esta autoridad lo hiciera del conocimiento de las dependencias y entidades mediante la publicación de la correspondiente Circular en el Diario Oficial de la Federación, para presentar propuestas y celebrar contratos con las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal ni con entidades federativas, publicación que se llevó a cabo el 8 de marzo de 2011.

Inconforme con dicha resolución, el representante de la citada empresa interpuso demanda de nulidad, de la cual conoció la H. Primera Sala Regional del Noreste del Tribunal Federal de Justicia Fiscal y Administrativa, recayendo el juicio de nulidad 2210/10-06-01-2, misma que, con fecha 25 de agosto de 2011, dictó sentencia declarando la nulidad de la resolución impugnada; inconforme con la determinación, esta autoridad promovió Recurso de Revisión, conociendo del misma, el Tercer Tribunal Colegiado en Materia Administrativa del Cuarto Circuito, radicando el expediente 15/2012, emitiendo, al efecto, ejecutoria de fecha 17 de mayo de 2012, revocando la sentencia de nulidad recurrida.

En cumplimiento con la ejecutoria, con fecha 22 de junio de 2012, la H. Primera Sala Regional del Noreste del Tribunal Federal de Justicia Fiscal y Administrativa, dictó sentencia por la cual declaró la nulidad lisa y llana de la resolución emitida en el expediente SANC 0013/2009, sentencia que fue notificada a la autoridad el 18 de julio de 2012, nuevamente la autoridad recurrió dicha sentencia de nulidad, conociendo de la instancia el Tercer Tribunal Colegiado en Materia Administrativa del Cuarto Circuito, el cual, con fecha 21 de febrero de 2013, notifica ejecutoria del 31 de enero de 2013 por la que desecha el recurso de revisión intentado y por consecuencia se confirma la sentencia de fecha 22 de junio de 2012; por lo anterior, la Autoridad Titular del Área de Responsabilidades del Órgano Interno de Control en Pemex-Petroquímica, procedió a dictar Acuerdo dejando sin efecto las sanciones impuestas a la referida empresa.

Atentamente

Sufragio Efectivo. No Reelección.

Coatzacoalcos, Ver., a 17 de abril de 2013.- El Titular del Área de Responsabilidades, **Luis Alejandro de la Mora Buenrostro**.- Rúbrica.

SECRETARÍA DE DESARROLLO AGRARIO, TERRITORIAL Y URBANO

AVISO de deslinde del predio de presunta propiedad de la nación denominado Rancho San Antonio de las Palmas, con una superficie aproximada de 1,181-28-00 hectáreas, Municipio de San Martín de las Pirámides, Edo. de Méx.

Al margen un sello con el Escudo Nacional, que dice: Estados Unidos Mexicanos.- Secretaría de Desarrollo Agrario, Territorial y Urbano.

AVISO DE DESLINDE DEL PREDIO DE PRESUNTA PROPIEDAD DE LA NACIÓN DENOMINADO "RANCHO SAN ANTONIO DE LAS PALMAS", CON UNA SUPERFICIE APROXIMADA DE 1,181-28-00 HECTÁREAS, UBICADO EN EL MUNICIPIO DE SAN MARTÍN DE LAS PIRÁMIDES, ESTADO DE MÉXICO.

La Dirección General Adjunta de Regularización de la Propiedad Rural, dependiente de la Dirección General de Ordenamiento y Regularización de la Secretaría de Desarrollo Agrario, Territorial y Urbano, con oficio número II-210-DGOR-DGARPR-DIA 152583, de fecha 26 de febrero de 2013, autorizó a la Delegación en el Estado de México para que comisionara perito deslindador, la cual, mediante circular número SEDATU/DEM/JDO/073/00291, de fecha 7 de marzo de 2013, me autorizó para que, con fundamento en lo dispuesto por el artículo 160 de la Ley Agraria y 104 al 106 del Reglamento de la Ley Agraria en Materia de Ordenamiento de la Propiedad Rural, proceda a dar inicio a la diligencia de medición y deslinde del predio presuntamente propiedad nacional denominado "Rancho San Antonio de las Palmas", con una superficie aproximada de 1,181-28-00 hectáreas, ubicado en el Municipio de San Martín de las Pirámides, Estado de México; predio que cuenta con las siguientes colindancias:

AL NORTE: RANCHO EJIDO IXTLAHUACA Y EJIDO ÁLVARO OBREGÓN

AL SUR: PEQUEÑA PROPIEDAD IXTLAHUACA

AL ESTE: PEQUEÑA PROPIEDAD IXTLAHUACA Y PEQUEÑA PROPIEDAD PALAPA

AL OESTE: RANCHO EL BERRINCHE, EJIDO IXTLAHUACA

Por lo que, en cumplimiento a lo establecido por los artículos 160 de la Ley Agraria y 105 de su Reglamento en Materia de Ordenamiento de la Propiedad Rural, deberá publicarse por una sola vez en el Diario Oficial de la Federación, en el Periódico Oficial del Gobierno del Estado de México, en el periódico de información local denominado "El Sol de Toluca", asimismo se deberá fijar este aviso en los parajes más cercanos al terreno a deslindar, junto con el croquis en el que se indiquen los límites y colindancias, con el objetivo de comunicar a las personas que se sientan afectadas en sus derechos por la realización de los trabajos de deslinde, a fin de que dentro del plazo de 30 días hábiles, a partir de la publicación del presente aviso en el Diario Oficial de la Federación, acudan ante el suscrito para exponer por escrito lo que a su derecho convenga, así como presentar la documentación que avale su dicho. Para tal fin se encuentra a la vista de cualquier interesado el croquis correspondiente en las oficinas que ocupan la Delegación en el Estado de México de la Secretaría de Desarrollo Agrario, Territorial y Urbano, con domicilio en Josefa Ortiz de Domínguez número 105, piso 3o., colonia Centro, código postal 50000, Toluca, México, teléfonos 01 (722) 167-1346 y 213-1115.

A las personas que no presenten sus documentos dentro del plazo señalado o que habiendo sido notificadas a presenciar el deslinde no concurran al mismo, se les tendrá como conformes con los resultados obtenidos; emitiéndose el presente aviso en la ciudad de Toluca, Estado de México, a los ocho días del mes de marzo de dos mil trece.

Atentamente

El Perito Comisionado, **Fidel Mendoza Juárez**.- Rúbrica.

AVISO de deslinde del predio de presunta propiedad de la nación denominado Cueva Colorada, con una superficie aproximada de 450-00-00 hectáreas, Municipio de Ixtapaluca, Edo. de Méx.

Al margen un sello con el Escudo Nacional, que dice: Estados Unidos Mexicanos.- Secretaría de Desarrollo Agrario, Territorial y Urbano.

AVISO DE DESLINDE DEL PREDIO DE PRESUNTA PROPIEDAD DE LA NACIÓN DENOMINADO "CUEVA COLORADA", CON UNA SUPERFICIE APROXIMADA DE 450-00-00 HECTÁREAS, UBICADO EN EL MUNICIPIO DE IXTAPALUCA, ESTADO DE MÉXICO.

La Dirección General Adjunta de Regularización de la Propiedad Rural, dependiente de la Dirección General de Ordenamiento y Regularización de la Secretaría de Desarrollo Agrario, Territorial y Urbano, con oficio número II-210-DGOR-DGARPR-DIA 151012, de fecha 6 de febrero de 2013, autorizó a la Delegación en el Estado de México para que comisionara perito deslindador, la cual, mediante circular número SEDATU/DEM/JDO/073/00130, de fecha 14 de febrero de 2013, me autorizó para que, con fundamento en lo dispuesto por el artículo 160 de la Ley Agraria y 104 al 106 del Reglamento de la Ley Agraria en Materia de Ordenamiento de la Propiedad Rural, proceda a dar inicio a la diligencia de medición y deslinde del predio presuntamente propiedad nacional denominado "Cueva Colorada", con una superficie aproximada de 450-00-00 hectáreas, ubicado en el Municipio de Ixtapaluca, Estado de México; predio que cuenta con las siguientes colindancias:

AL NORTE: CON EJIDO DE COATEPEC
AL SUR: CON EJIDO DE ZOQUIAPAN
AL ESTE: CON PARQUE NACIONAL IXTA POPO
AL OESTE: CON LA COLONIA MANUEL ÁVILA CAMACHO

Por lo que, en cumplimiento a lo establecido por los artículos 160 de la Ley Agraria y 105 de su Reglamento en Materia de Ordenamiento de la Propiedad Rural, deberá publicarse por una sola vez en el Diario Oficial de la Federación, en el Periódico Oficial del Gobierno del Estado de México, en el periódico de información local denominado "El Sol de Toluca", asimismo se deberá fijar este aviso en los parajes más cercanos al terreno a deslindar, junto con el croquis en el que se indiquen los límites y colindancias, con el objetivo de comunicar a las personas que se sientan afectadas en sus derechos por la realización de los trabajos de deslinde, a fin de que dentro del plazo de 30 días hábiles, a partir de la publicación del presente aviso en el Diario Oficial de la Federación, acudan ante el suscrito para exponer por escrito lo que a su derecho convenga, así como presentar la documentación que avale su dicho. Para tal fin se encuentra a la vista de cualquier interesado el croquis correspondiente en las oficinas que ocupan la Delegación en el Estado de México de la Secretaría de Desarrollo Agrario, Territorial y Urbano, con domicilio en Josefa Ortiz de Domínguez número 105, piso 3o., colonia centro, código postal 50000, Toluca, México, teléfonos 01 (722) 167-1346 y 213-1115.

A las personas que no presenten sus documentos dentro del plazo señalado, o que habiendo sido notificadas a presenciar el deslinde no concurran al mismo, se les tendrá como conformes con los resultados obtenidos; emitiéndose el presente aviso en la ciudad de Toluca, Estado de México, a los cuatro días del mes de marzo de dos mil trece.

Atentamente

El Perito Comisionado, **Fidel Mendoza Juárez**.- Rúbrica.

AVISO de deslinde del predio de presunta propiedad nacional denominado El Yugo, con una superficie aproximada de 183-56-33.01 hectáreas, Municipio de Villa de Ramos, S.L.P.

Al margen un sello con el Escudo Nacional, que dice: Estados Unidos Mexicanos.- Secretaría de Desarrollo Agrario, Territorial y Urbano.- Delegación Estatal en San Luis Potosí.

AVISO DE DESLINDE DEL PREDIO DE PRESUNTA PROPIEDAD NACIONAL DENOMINADO "EL YUGO", CON SUPERFICIE APROXIMADA DE 183-56-33.01 HECTÁREAS, UBICADO EN EL MUNICIPIO DE VILLA DE RAMOS, ESTADO DE SAN LUIS POTOSÍ.

La Dirección General Adjunta de Regularización de la Propiedad Rural, dependiente de la Dirección General de Ordenamiento y Regularización de la Secretaría de la Reforma Agraria, actualmente denominada Secretaría de Desarrollo Agrario, Territorial y Urbano, mediante oficio REF. II-210-DGARPR-164677, de fecha 14 de diciembre de 2012, en el expediente sin número, autorizó a la Delegación Estatal en San Luis Potosí para que comisionara perito deslindador para que con fundamento en lo dispuesto por los artículos 160 de la Ley Agraria; 104 al 106 del Reglamento de la Ley Agraria en Materia de Ordenamiento de la Propiedad Rural, proceda a la realización de los trabajos técnicos de medición y deslinde del predio presuntamente propiedad de la nación denominado "El Yugo", con una superficie aproximada de 183-56-33.01 hectáreas, ubicado en el Municipio de Villa de Ramos, Estado de San Luis Potosí, el cual cuenta con las siguientes colindancias:

Al Norte: Ejido Jesús María
Al Sur: Ejido El Barril
Al Este: Ejido El Barril
Al Oeste: Ejido La Concepción

Autorización a la cual le fue asignado el folio 20140. Por tal motivo mediante oficio número 0183 del 15 de febrero de 2013 se me comisionó para efectuar dichos trabajos, por lo tanto, en cumplimiento a lo establecido por los artículos 160 de la Ley Agraria y 105 del Reglamento de la Ley Agraria en Materia de Ordenamiento de la Propiedad Rural, deberá publicarse, por una sola vez, en el Diario Oficial de la Federación, en el Periódico Oficial del Gobierno del Estado de San Luis Potosí, en el periódico de información local denominado "El Sol de San Luis", así como colocarse en los parajes más cercanos al mismo terreno, con el objeto de comunicar a las personas que se sientan afectadas en sus derechos por la realización de los trabajos de medición y deslinde del terreno antes señalado, a fin de que dentro de 30 días hábiles a partir de la publicación del presente Aviso en el Diario Oficial de la Federación, ocurra ante el suscrito para exponer lo que a su derecho convenga, así como para presentar la documentación que fundamente su dicho. Para tal fin se encuentra a la vista de cualquier interesado el croquis correspondiente en las oficinas que ocupa de Delegación Estatal de la actualmente denominada Secretaría de Desarrollo Agrario, Territorial y Urbano ubicada en calle Ignacio López Rayón número 450, Zona Centro, de la ciudad de San Luis Potosí, Estado de San Luis Potosí.

A las personas que no comparezcan y presenten sus documentos dentro del plazo señalado se les tendrá como conformes con los resultados de los trabajos de medición y deslinde.

Atentamente

San Luis Potosí, S.L.P., a 11 de marzo de 2013.- El Perito Deslindador, **Daniel Rodríguez García**.-
Rúbrica.

AVISO de deslinde del predio de presunta propiedad nacional denominado San Miguel Arcángel, con una superficie aproximada de 05-05-25.76 hectáreas, Municipio de Motul, Yuc.

Al margen un sello con el Escudo Nacional, que dice: Estados Unidos Mexicanos.- Secretaría de Desarrollo Agrario, Territorial y Urbano.- Delegación Estatal Yucatán.

AVISO DE DESLINDE DEL PREDIO DE PRESUNTA PROPIEDAD NACIONAL DENOMINADO "SAN MIGUEL ARCÁNGEL", UBICADO EN EL MUNICIPIO DE MOTUL, ESTADO DE YUCATÁN.

LA DIRECCIÓN GENERAL ADJUNTA DE REGULARIZACIÓN DE LA PROPIEDAD RURAL, DEPENDIENTE DE LA DIRECCIÓN GENERAL DE ORDENAMIENTO Y REGULARIZACIÓN DE LA SECRETARÍA DE DESARROLLO AGRARIO, TERRITORIAL Y URBANO, MEDIANTE OFICIO NÚMERO REF.II-210-DGARPR 150308, DE FECHA 16 DE ENERO DE 2013, CON FOLIO NÚMERO 20300, AUTORIZÓ A LA DELEGACIÓN ESTATAL PARA QUE COMISIONARA PERITO DESLINDADOR, LA CUAL CON OFICIO NÚMERO 00293, DE FECHA 9 DE ABRIL DEL AÑO 2013, ME HA AUTORIZADO PARA QUE CON FUNDAMENTO A LO DISPUESTO POR LOS ARTÍCULOS 160 DE LA LEY AGRARIA; 101, 104 Y 105 DEL REGLAMENTO DE LA LEY AGRARIA EN MATERIA DE ORDENAMIENTO DE LA PROPIEDAD RURAL, PROCEDA AL DESLINDE Y MEDICIÓN DEL PREDIO PRESUNTAMENTE PROPIEDAD NACIONAL DENOMINADO "SAN MIGUEL ARCÁNGEL", CON UNA SUPERFICIE APROXIMADA DE 05-05-25.76 HAS., UBICADO EN EL MUNICIPIO DE MOTUL, ESTADO DE YUCATÁN, EL CUAL CUENTA CON LAS SIGUIENTES COLINDANCIAS:

AL NORTE: 581.05 METROS CON TERRENO DE BRAULIO PECH AKÉ
AL SUR: 333.33 METROS CON TERRENOS DE DULCE MARÍA DE LA CONCEPCIÓN SOSA MARTÍNEZ DE ARREDONDO Y 279.31 METROS CON TERRENO DE RUBÉN EDUARDO BARRERA DÍAZ
AL ESTE: 94.88 METROS CON EJIDO DE DZEMUL
AL OESTE: 94.85 METROS CON CAMINO

POR LO QUE, EN CUMPLIMIENTO A LO ESTABLECIDO POR LOS ARTÍCULOS 160 DE LA LEY AGRARIA Y 105 DEL REGLAMENTO DE LA LEY AGRARIA EN MATERIA DE ORDENAMIENTO DE LA PROPIEDAD RURAL, DEBERÁ PUBLICARSE POR UNA SOLA VEZ EN EL DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN, EN EL PERIÓDICO OFICIAL DEL GOBIERNO DEL ESTADO DE YUCATÁN, EN EL PERIÓDICO DE INFORMACIÓN LOCAL DE MAYOR CIRCULACIÓN, ASÍ COMO COLOCARSE EN LOS PARAJES MÁS CERCANOS AL MISMO TERRENO, CON EL OBJETO DE COMUNICAR A LAS PERSONAS QUE SE SIENTAN AFECTADAS EN SUS DERECHOS POR LA REALIZACIÓN DE LOS TRABAJOS DE MEDICIÓN Y DESLINDE, A FIN DE QUE DENTRO DEL PERIODO DE 30 DÍAS HÁBILES, A PARTIR DE LA PUBLICACIÓN DEL PRESENTE AVISO EN EL DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN, OCURRAN ANTE EL SUSCRITO PARA EXPONER LO QUE A SU DERECHO CONVENGA, ASÍ COMO PARA PRESENTAR LA DOCUMENTACIÓN QUE FUNDAMENTE SU DICHO. PARA TAL FIN SE ENCUENTRA A LA VISTA DE CUALQUIER INTERESADO EL CROQUIS CORRESPONDIENTE EN LAS OFICINAS QUE OCUPA LA DELEGACIÓN ESTATAL CON DOMICILIO EN LA CALLE 35 NÚMERO 247 X 6 Y 8 DE LA COLONIA SAN NICOLÁS NORTE, DE LA CIUDAD DE MÉRIDA, ESTADO DE YUCATÁN.

A LAS PERSONAS QUE NO PRESENTEN SUS DOCUMENTOS DENTRO DEL PLAZO SEÑALADO, O QUE HABIENDO SIDO NOTIFICADAS A PRESENCIA DEL DESLINDE, NO CONCURRAN AL MISMO, SE LES TENDRÁ POR CONFORMES CON SUS RESULTADOS, EMITIÉNDOSE EL PRESENTE EN LA CIUDAD DE MÉRIDA, YUCATÁN, A LOS 9 DÍAS DEL MES DE ABRIL DEL AÑO DOS MIL TRECE.

Atentamente

El Perito Deslindador, **Luis Fernando Mul Chable**.- Rúbrica.

AVISO de deslinde del predio de presunta propiedad nacional denominado El Perico, con una superficie aproximada de 01-78-75 hectáreas, Municipio de Acala, Chis.

Al margen un sello con el Escudo Nacional, que dice: Estados Unidos Mexicanos.- Secretaría de Desarrollo Agrario, Territorial y Urbano.

AVISO DE DESLINDE DEL PREDIO PRESUNTO PROPIEDAD NACIONAL DENOMINADO "EL PERICO", UBICADO EN EL MUNICIPIO DE ACALA, ESTADO DE CHIAPAS.

LA DIRECCIÓN GENERAL ADJUNTA DE REGULARIZACIÓN DE LA PROPIEDAD RURAL, DEPENDIENTE DE LA DIRECCIÓN GENERAL DE ORDENAMIENTO Y REGULARIZACIÓN DE LA HOY SECRETARÍA DE DESARROLLO AGRARIO, TERRITORIAL Y URBANO, ANTES SECRETARÍA DE LA REFORMA AGRARIA, MEDIANTE OFICIO NÚMERO REF. II-210-DGARPR 154794, DE FECHA 24 DE ABRIL DE 2012, AUTORIZÓ A LA DELEGACIÓN ESTATAL PARA QUE COMISIONARA PERITO DESLINDADOR, LA CUAL CON OFICIO NÚMERO 002350, DE FECHA 7 DE JUNIO DE 2012, ME HA AUTORIZADO PARA QUE CON FUNDAMENTO EN LO DISPUESTO POR LOS ARTÍCULOS 160 DE LA LEY AGRARIA; 104, 107 Y 108 DEL REGLAMENTO DE LA MISMA EN MATERIA DE ORDENAMIENTO DE LA PROPIEDAD RURAL, PROCEDA AL DESLINDE Y MEDICIÓN DEL PREDIO PRESUNTO NACIONAL DENOMINADO "EL PERICO", CON SUPERFICIE APROXIMADA DE 01-78-75 HECTÁREAS, UBICADO EN EL MUNICIPIO DE ACALA, ESTADO DE CHIAPAS, EL CUAL CUENTA CON LAS SIGUIENTES COLINDANCIAS:

AL NORTE:	32.50 METROS CON CAMINO
AL SUR:	32.50 METROS CON RÍO GRIJALVA
AL ESTE:	550 METROS TERRENOS EN POSESIÓN DE JAVIER PÉREZ GÓMEZ
AL OESTE:	550 METROS TERRENOS EN POSESIÓN DE ARTEMIO VARGAS MORALES

POR LO QUE, EN CUMPLIMIENTO A LO ESTABLECIDO POR LOS ARTÍCULOS 160 DE LA LEY AGRARIA Y 108 DEL REGLAMENTO DE LA MISMA LEY EN MATERIA DE ORDENAMIENTO DE LA PROPIEDAD RURAL, DEBERÁ PUBLICARSE POR UNA SOLA VEZ EN EL DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN, EN EL PERIÓDICO OFICIAL DEL GOBIERNO DEL ESTADO DE CHIAPAS Y EN EL PERIÓDICO DE MAYOR CIRCULACIÓN DE INFORMACIÓN LOCAL, ASÍ COMO COLOCARSE EN LOS PARAJES MÁS CERCANOS AL MISMO TERRENO, CON EL OBJETO DE COMUNICAR A LAS PERSONAS QUE SE SIENTAN AFECTADAS EN SUS DERECHOS POR LA REALIZACIÓN DE LOS

TRABAJOS DE DESLINDE, A FIN DE QUE DENTRO DEL PLAZO DE 30 DÍAS HÁBILES, A PARTIR DE LA PUBLICACIÓN DEL PRESENTE AVISO EN EL DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN, OCURRAN ANTE EL SUSCRITO PARA EXPONER LO QUE A SU DERECHO CONVenga, ASÍ COMO PARA PRESENTAR LA DOCUMENTACIÓN QUE FUNDAMENTE SU DICHO. PARA TAL FIN SE ENCUENTRA A LA VISTA DE CUALQUIER INTERESADO EL CROQUIS CORRESPONDIENTE EN LAS OFICINAS QUE OCUPA LA DELEGACIÓN ESTATAL CON DOMICILIO EN PALACIO FEDERAL 1er. PISO, COLONIA CENTRO, DE LA CIUDAD DE TUXTLA GUTIÉRREZ, ESTADO DE CHIAPAS.

A LAS PERSONAS QUE NO PRESENTEN SUS DOCUMENTOS DENTRO DEL PLAZO SEÑALADO, O QUE HABIENDO SIDO NOTIFICADAS A PRESENCIAR EL DESLINDE NO CONCURRAN AL MISMO, SE LES TENDRÁ COMO CONFORMES CON SUS RESULTADOS, EMITIÉNDOSE EL PRESENTE EN TUXTLA GUTIÉRREZ, CHIAPAS, EL DÍA 22 DE FEBRERO DE 2013.

Atentamente

El Perito Deslindador, **Efrén Bermúdez Martínez**.- Rúbrica.

AVISO de deslinde del predio de presunta propiedad nacional denominado El Edén, con una superficie aproximada de 78-00-00 hectáreas, Municipio de Villacorzo, Chis.

Al margen un sello con el Escudo Nacional, que dice: Estados Unidos Mexicanos.- Secretaría de Desarrollo Agrario, Territorial y Urbano.

AVISO DE DESLINDE DEL PREDIO PRESUNTO PROPIEDAD NACIONAL DENOMINADO "EL EDÉN", UBICADO EN EL MUNICIPIO DE VILLACORZO, ESTADO DE CHIAPAS.

LA DIRECCIÓN GENERAL ADJUNTA DE REGULARIZACIÓN DE LA PROPIEDAD RURAL, DEPENDIENTE DE LA DIRECCIÓN GENERAL DE ORDENAMIENTO Y REGULARIZACIÓN DE LA HOY SECRETARÍA DE DESARROLLO AGRARIO, TERRITORIAL Y URBANO, ANTES SECRETARÍA DE LA REFORMA AGRARIA, MEDIANTE OFICIO NÚMERO REF. II-210-DGARPR 155835, DE FECHA 25 DE MAYO DE 2012, AUTORIZÓ A LA DELEGACIÓN ESTATAL PARA QUE COMISIONARA PERITO DESLINDADOR, LA CUAL CON OFICIO NÚMERO 006105, DE FECHA 27 DE MAYO DE 2012, ME HA AUTORIZADO PARA QUE CON FUNDAMENTO EN LO DISPUESTO POR LOS ARTÍCULOS 160 DE LA LEY AGRARIA; 104, 107 Y 108 DEL REGLAMENTO DE LA MISMA EN MATERIA DE ORDENAMIENTO DE LA PROPIEDAD RURAL, PROCEDA AL DESLINDE Y MEDICIÓN DEL PREDIO PRESUNTO NACIONAL DENOMINADO "EL EDÉN", CON SUPERFICIE APROXIMADA DE 78-00-00 HECTÁREAS, UBICADO EN EL MUNICIPIO DE VILLACORZO, ESTADO DE CHIAPAS, EL CUAL CUENTA CON LAS SIGUIENTES COLINDANCIAS:

AL NORTE:	JORGE HURTADO APARICIO
AL SUR:	EJIDO NUEVO SAN JUAN CHAMULA
AL ESTE:	MIGUEL ANTONIO VÁZQUEZ VELASCO "EL OLVIDO"
AL OESTE:	CARLOS RUIZ MORENO "PASO CAÑADA"

POR LO QUE, EN CUMPLIMIENTO A LO ESTABLECIDO POR LOS ARTÍCULOS 160 DE LA LEY AGRARIA Y 108 DEL REGLAMENTO DE LA MISMA LEY EN MATERIA DE ORDENAMIENTO DE LA PROPIEDAD RURAL, DEBERÁ PUBLICARSE POR UNA SOLA VEZ EN EL DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN, EN EL PERIÓDICO OFICIAL DEL GOBIERNO DEL ESTADO DE CHIAPAS Y EN EL PERIÓDICO DE MAYOR CIRCULACIÓN DE INFORMACIÓN LOCAL, ASÍ COMO COLOCARSE EN LOS PARAJES MÁS CERCANOS AL MISMO TERRENO, CON EL OBJETO DE COMUNICAR A LAS PERSONAS QUE SE SIENTAN AFECTADAS EN SUS DERECHOS POR LA REALIZACIÓN DE LOS TRABAJOS DE DESLINDE, A FIN DE QUE DENTRO DEL PLAZO DE 30 DÍAS HÁBILES, A PARTIR DE LA PUBLICACIÓN DEL PRESENTE AVISO EN EL DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN, OCURRAN ANTE EL SUSCRITO PARA EXPONER LO QUE A SU DERECHO CONVenga, ASÍ COMO PARA PRESENTAR LA DOCUMENTACIÓN QUE FUNDAMENTE SU DICHO. PARA TAL FIN SE ENCUENTRA A LA VISTA DE CUALQUIER INTERESADO EL CROQUIS CORRESPONDIENTE EN LAS OFICINAS QUE OCUPA LA DELEGACIÓN ESTATAL CON DOMICILIO EN PALACIO FEDERAL 1er. PISO, COLONIA CENTRO DE LA CIUDAD DE TUXTLA GUTIÉRREZ, ESTADO DE CHIAPAS.

A LAS PERSONAS QUE NO PRESENTEN SUS DOCUMENTOS DENTRO DEL PLAZO SEÑALADO, O QUE HABIENDO SIDO NOTIFICADAS A PRESENCIAR EL DESLINDE NO CONCURRAN AL MISMO, SE LES TENDRÁ COMO CONFORMES CON SUS RESULTADOS, EMITIÉNDOSE EL PRESENTE EN TUXTLA GUTIÉRREZ, CHIAPAS, EL DÍA 22 DE FEBRERO DE 2013.

Atentamente

El Perito Deslindador, **Efrén Bermúdez Martínez**.- Rúbrica.

AVISO de deslinde del predio de presunta propiedad nacional denominado Rancho la Fortuna, con una superficie aproximada de 2-49-55.448 hectáreas, Municipio de San Cristóbal de las Casas, Chis.

Al margen un sello con el Escudo Nacional, que dice: Estados Unidos Mexicanos.- Secretaría de Desarrollo Agrario, Territorial y Urbano.

AVISO DE DESLINDE DEL PREDIO PRESUNTO PROPIEDAD NACIONAL DENOMINADO "RANCHO LA FORTUNA", UBICADO EN EL MUNICIPIO DE SAN CRISTÓBAL DE LAS CASAS, ESTADO DE CHIAPAS.

LA DIRECCIÓN GENERAL ADJUNTA DE REGULARIZACIÓN DE LA PROPIEDAD RURAL, DEPENDIENTE DE LA DIRECCIÓN GENERAL DE ORDENAMIENTO Y REGULARIZACIÓN DE LA HOY SECRETARÍA DE DESARROLLO AGRARIO, TERRITORIAL Y URBANO, ANTES SECRETARÍA DE LA REFORMA AGRARIA, MEDIANTE OFICIO NÚMERO REF. II-210-DGARPR 155831, DE FECHA 25 DE MAYO DE 2012, AUTORIZÓ A LA DELEGACIÓN ESTATAL PARA QUE COMISIONARA PERITO DESLINDADOR, LA CUAL CON OFICIO NÚMERO 006105, DE FECHA 27 DE AGOSTO DE 2012, ME HA AUTORIZADO PARA QUE CON FUNDAMENTO EN LO DISPUESTO POR LOS ARTÍCULOS 160 DE LA LEY AGRARIA; 104, 107 Y 108 DEL REGLAMENTO DE LA MISMA EN MATERIA DE ORDENAMIENTO DE LA PROPIEDAD RURAL, PROCEDA AL DESLINDE Y MEDICIÓN DEL PREDIO PRESUNTO NACIONAL DENOMINADO "RANCHO LA FORTUNA", CON SUPERFICIE APROXIMADA DE 2-49-55.448 HECTÁREAS, UBICADO EN EL MUNICIPIO DE SAN CRISTÓBAL DE LAS CASAS, ESTADO DE CHIAPAS, EL CUAL CUENTA CON LAS SIGUIENTES COLINDANCIAS:

AL NORTE: ADRIÁN GARCÍA ESPINOSA.

AL SUR: CARMEN JIMÉNEZ ORTEGA.

AL ESTE: FIDENCIO GARCÍA VÁZQUEZ.

AL OESTE: FIDENCIO GARCÍA VÁZQUEZ.

POR LO QUE, EN CUMPLIMIENTO A LO ESTABLECIDO POR LOS ARTÍCULOS 160 DE LA LEY AGRARIA Y 108 DEL REGLAMENTO DE LA MISMA LEY EN MATERIA DE ORDENAMIENTO DE LA PROPIEDAD RURAL, DEBERÁ PUBLICARSE POR UNA SOLA VEZ EN EL DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN, EN EL PERIÓDICO OFICIAL DEL GOBIERNO DEL ESTADO DE CHIAPAS Y EN EL PERIÓDICO DE MAYOR CIRCULACIÓN DE INFORMACIÓN LOCAL, ASÍ COMO COLOCARSE EN LOS PARAJES MÁS CERCANOS AL MISMO TERRENO, CON EL OBJETO DE COMUNICAR A LAS PERSONAS QUE SE SIENTAN AFECTADAS EN SUS DERECHOS POR LA REALIZACIÓN DE LOS TRABAJOS DE DESLINDE, A FIN DE QUE DENTRO DEL PLAZO DE 30 DÍAS HÁBILES, A PARTIR DE LA PUBLICACIÓN DEL PRESENTE AVISO EN EL DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN, OCURRAN ANTE EL SUSCRITO PARA EXPONER LO QUE A SU DERECHO CONVENGA, ASÍ COMO PARA PRESENTAR LA DOCUMENTACIÓN QUE FUNDAMENTE SU DICHO. PARA TAL FIN SE ENCUENTRA A LA VISTA DE CUALQUIER INTERESADO EL CROQUIS CORRESPONDIENTE EN LAS OFICINAS QUE OCUPA LA DELEGACIÓN ESTATAL CON DOMICILIO EN PALACIO FEDERAL 1er. PISO, COLONIA CENTRO, DE LA CIUDAD DE TUXTLA GUTIÉRREZ, ESTADO DE CHIAPAS.

A LAS PERSONAS QUE NO PRESENTEN SUS DOCUMENTOS DENTRO DEL PLAZO SEÑALADO, O QUE HABIENDO SIDO NOTIFICADAS A PRESENCIAR EL DESLINDE NO CONCURRAN AL MISMO, SE LES TENDRÁ COMO CONFORMES CON SUS RESULTADOS, EMITIÉNDOSE EL PRESENTE EN TUXTLA GUTIÉRREZ, CHIAPAS, EL DÍA 22 DE FEBRERO DE 2013.

Atentamente

El Perito Deslindador, **Efrén Bermúdez Martínez**.- Rúbrica.

PODER JUDICIAL

SUPREMA CORTE DE JUSTICIA DE LA NACION

SENTENCIA dictada por el Tribunal Pleno en la Controversia Constitucional 68/2011, promovida por el Poder Legislativo del Estado de Sinaloa.

Al margen un sello con el Escudo Nacional, que dice: Estados Unidos Mexicanos.- Suprema Corte de Justicia de la Nación.- Secretaría General de Acuerdos.

CONTROVERSIA CONSTITUCIONAL 68/2011
ACTOR: PODER LEGISLATIVO DEL ESTADO DE SINALOA

PONENTE: MINISTRO ARTURO ZALDÍVAR LELO DE LARREA
SECRETARIA: FABIANA ESTRADA TENA

México, Distrito Federal. Acuerdo del Tribunal Pleno de la Suprema Corte de Justicia de la Nación, correspondiente al **catorce de febrero de dos mil trece.**

VISTOS; Y

RESULTANDO:

PRIMERO. Presentación de la demanda, autoridad demandada y norma impugnada. Por oficio presentado el ocho de junio de dos mil once en la Oficina de Certificación Judicial y Correspondencia de esta Suprema Corte de Justicia de la Nación, Francisco Salvador López Brito, quien se ostentó con el carácter de Presidente de la Mesa Directiva del Congreso del Estado de Sinaloa, promovió controversia constitucional en contra del Poder Ejecutivo del Estado de Sinaloa, por la invalidez de las siguientes normas y actos:

1. Los artículos 4o., 16, 17, 21, 23, 26, 31, 33, 34, 41, y Tercero Transitorio del Reglamento de la Ley sobre Operación y Funcionamiento de Establecimientos Destinados a la Producción, Distribución, Venta y Consumo de Bebidas Alcohólicas del Estado de Sinaloa, reformados mediante Decreto de treinta de marzo de dos mil once, expedido por el Gobernador Constitucional del Estado de Sinaloa, publicado en el Periódico Oficial "El Estado de Sinaloa" número 052, de fecha dos de mayo de dos mil once.

2. Los actos que como consecuencia de la aplicación de los mencionados artículos se realicen o puedan realizarse.

SEGUNDO. Antecedentes. En el escrito de demanda, se narraron, en síntesis, los siguientes:

1. Mediante Decreto número 501 publicado en el Periódico Oficial "El Estado de Sinaloa" de cinco de junio de mil novecientos noventa y ocho fue aprobada y expedida la vigente Ley Sobre Operación y Funcionamiento de Establecimientos Destinados a la Producción, Distribución, Venta y Consumo de Bebidas Alcohólicas del Estado de Sinaloa, la cual abrogó la ley de la materia de fecha ocho de junio de mil novecientos ochenta y uno.

En la parte considerativa del dictamen que dio origen a la ley vigente, se señaló de manera expresa que el objetivo de su expedición era otorgar corresponsabilidad a los Ayuntamientos en la materia. Esto es, el ánimo del Poder Legislativo del Estado de Sinaloa, al expedir la Ley Sobre Operación y Funcionamiento de Establecimientos Destinados a la Producción, Distribución, Venta y Consumo de Bebidas Alcohólicas del Estado de Sinaloa, fue ampliar las facultades de los Ayuntamientos sobre el particular.

2. En cumplimiento al artículo Noveno Transitorio de la Ley, el veintidós de diciembre de mil novecientos noventa y nueve el Gobernador Constitucional del Estado de Sinaloa publicó el Reglamento de la Ley Sobre Operación y Funcionamiento de Establecimientos Destinados a la Producción, Distribución, Venta y Consumo de Bebidas Alcohólicas del Estado de Sinaloa, el cual fue expedido en concordancia con la ley que reglamenta.

3. El treinta de marzo de dos mil once, el Gobernador Constitucional del Estado de Sinaloa expidió el Decreto mediante el cual se reforman y adicionan diversas disposiciones del citado Reglamento de la Ley Sobre Operación y Funcionamiento de Establecimientos Destinados a la Producción, Distribución, Venta y Consumo de Bebidas Alcohólicas del Estado de Sinaloa, el cual fue publicado en el Periódico Oficial "El Estado de Sinaloa" número 52, de fecha dos de mayo de dos mil once, entre ellos, los preceptos cuya invalidez se demanda.

Cabe mencionar que en la parte considerativa del decreto impugnado se señala expresamente, entre otros argumentos, lo siguiente: *“Que es necesario para el Ejecutivo Estatal tener mayor control sobre el actuar del gremio empresarial dedicado a la operación y funcionamiento de establecimientos destinados a la producción, distribución, venta y consumo de bebidas alcohólicas, por tratarse de una actividad económica de suma importancia”*; lo cual evidencia que el ánimo de la reforma contradice frontalmente los motivos que el Legislador tuvo para expedir la vigente ley de la materia.

TERCERO. Conceptos de invalidez. La parte actora esgrimió, en síntesis, los siguientes conceptos de invalidez:

1. Los artículos 4o., 16, 17, 21, 23, 26, 31, 33, 34, 41 y Tercero Transitorio del Reglamento de la Ley sobre Operación y Funcionamiento de Establecimientos Destinados a la Producción, Distribución, Venta y Consumo de Bebidas Alcohólicas del Estado de Sinaloa, publicado en el Periódico Oficial “El Estado de Sinaloa” de dos de mayo de dos mil once, transgreden el principio de división de poderes contenido en el artículo 116 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, así como en los artículos 19, 20 y 22 de la Constitución Política del Estado de Sinaloa.

Esto es así, porque el Poder Ejecutivo Estatal, contraviniendo el principio de división de poderes, ha excedido el ejercicio de sus facultades, atribuyéndose competencias, estableciendo sanciones, regulando revalidaciones, permisos, inspecciones y sanciones en materia de alcoholes, las cuales son materia de una ley aprobada y expedida por el Congreso del Estado.

En el mismo sentido, de conformidad con los artículos 43 y 44 de la Constitución Política del Estado de Sinaloa, es facultad exclusiva del Congreso del Estado expedir normas de observancia general, mientras que la facultad reglamentaria tiene por objeto desarrollar, complementar o detallar lo que la ley prevé, sin llegar a alterar o modificar el sentido que ella contiene, siendo que en el caso el Ejecutivo Local asume funciones del Poder Legislativo para crear situaciones que la ley no contempla, prácticamente modificándola, como se advierte del siguiente análisis particularizado:

- a) El artículo 4o. del Reglamento reformado señala como facultad exclusiva del Ejecutivo Estatal, todo lo concerniente al cumplimiento y aplicación de la Ley y del Reglamento, lo que contraviene lo establecido en el artículo 3o. de la Ley, que expresamente establece que dicha facultad es concurrente entre el Poder Ejecutivo y los Ayuntamientos.
- b) El artículo 16 del Reglamento establece que la solicitud para la revalidación de licencias puede tramitarse indistintamente ante la Dirección de Alcoholes y/o el Ayuntamiento, lo que transgrede frontalmente los artículos 27 y Octavo Transitorio de la Ley, que definen como facultad de los Ayuntamientos la revalidación de la licencia, sin incluir a la aludida Dirección.

Si bien la expedición de la licencia es facultad exclusiva del Ejecutivo del Estado, no aplica el principio de que quien puede lo más puede lo menos, pues existe norma especial que otorga facultad exclusiva a los Ayuntamientos para el trámite de la revalidación.

Además, la posibilidad de presentar la misma solicitud ante dos órdenes distintos de gobierno, provocaría duplicidad de funciones, descoordinación y oposición de criterios.

- c) Se adicionó una fracción VI al artículo 16 del Reglamento, a fin de incluir como requisito para la revalidación de licencias, una constancia que expida la propia Dirección de Alcoholes, en la que se constate que en el establecimiento respectivo no se haya vendido, exhibido, expuesto y/o reproducido música, videos, imágenes tendientes a enaltecer criminales o conductas antisociales. Dicho requisito que no se encuentra contemplado en la Ley, y se traduce en que el otorgamiento de la revalidación quede a la discrecionalidad de la Dirección.
- d) El párrafo tercero del artículo 17 del Reglamento faculta a la Dirección de Alcoholes para revocar las revalidaciones que otorguen los Ayuntamientos, cuestión que no se encuentra en el texto legal y que implica que una dependencia del Ejecutivo Local actúe por encima de los Ayuntamientos.

Por otro lado, la reforma al último párrafo de los artículos 17 y 23 del Reglamento viola el artículo 115 de la Constitución Federal y de la Ley de Hacienda Municipal, al afirmar que los Ayuntamientos no podrán cobrar cuotas y/o donativos no previstos en la Ley de la materia, ya que los mismos se encuentran permitidos en los artículos 102 y 120 de la Ley de Hacienda Municipal del Estado de Sinaloa —considerados como ingresos que puede captar el erario municipal por concepto de aprovechamientos y bajo el procedimiento y manejo que dichos numerales señalan—, así como en el artículo 4o. de la Ley, que permite a los Ayuntamientos recibir aportaciones con el fin de impulsar el bienestar y desarrollo social de la comunidad.

- e) El último párrafo del artículo 21 del Reglamento faculta a la Dirección de Alcoholes para revocar los permisos eventuales que autoricen los Ayuntamientos, lo anterior en detrimento de la facultad contenida en el artículo 30 de la Ley y que se fortalece con el numeral 78 de la misma.
- f) El artículo 26 del Reglamento impugnado contradice lo establecido por el artículo 32 de la Ley, al contemplar que las solicitudes de ampliación de horarios puedan tramitarse indistintamente ante la Dirección o ante el Ayuntamiento, siendo que la Ley fija que la facultad corresponde a los Ayuntamientos.

Se precisa que si bien la modificación y fijación del horario de venta es competencia del Poder Ejecutivo, ese es un supuesto distinto a la ampliación de hasta dos horas que puede hacer el Ayuntamiento respecto al referido horario.
- g) El artículo 31 del Reglamento contraviene el último párrafo del artículo 36 de la Ley, toda vez que se le dan facultades a la Dirección de Alcoholes para resolver en definitiva las solicitudes de cambio de domicilio, siendo que de conformidad con el precepto legal referido, estos deberán ser aprobados por la mayoría de los integrantes de los Ayuntamientos, una vez satisfechos todos los requisitos.
- h) Los artículos 33 y 34 del Reglamento establecen que la Dirección de Alcoholes o sus inspectores son los “únicos” autorizados para realizar la inspección y la vigilancia de los establecimientos del ramo, lo que contradice el artículo 30. de la Ley, el cual consigna como facultad del Ejecutivo y de los Municipios vigilar todo lo concerniente al cumplimiento y aplicación de la Ley. En el mismo orden de ideas, dichos preceptos contravienen el artículo 52 de la Ley, que señala que los Presidentes Municipales coadyuvarán en el cumplimiento de la función de inspección y vigilancia.
- i) De igual modo, el artículo 41 del Reglamento establece a la Dirección de Alcoholes como única facultada para imponer sanciones, lo que, como ya se dijo, contradice al artículo 30. de la Ley. Además, el precepto impugnado fue adicionado con dos supuestos de sanciones no previstas en la Ley, lo que transgrede el principio de que no puede sancionarse una conducta si la ley no la califica como sujeta a la misma.
- j) Por último, el artículo Tercero Transitorio del Reglamento pretende dejar sin efectos cualquier disposición que se oponga a lo preceptuado, incluso a la Ley, dejando de lado el principio de que las leyes solo pueden ser reformadas por el mismo órgano y procedimiento bajo el cual fueron creadas.

2. Los artículos 40., 16, 17, 21, 23, 26, 31, 33, 34, 41 y Tercero Transitorio del Reglamento impugnado, transgreden los principios de fundamentación y motivación consagrados en los artículos 14 y 16 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, ya que todos los actos dictados por los poderes constituidos deben encuadrar en los catálogos de atribuciones y facultades expresamente establecidos por las constituciones. En el presente caso, la Constitución del Estado de Sinaloa, en su artículo 65 no contempla la facultad de legislar para el Gobernador del Estado, por lo tanto, ha actuado sin competencia constitucional ni legal, creando disposiciones generales con alcances de ley al reformar el Reglamento de la Ley sobre Operación y Funcionamiento de Establecimientos Destinados a la Producción, Distribución, Venta y Consumo de Bebidas Alcohólicas del Estado de Sinaloa.

3. El Reglamento impugnado viola los principios de supremacía constitucional y del orden jerárquico normativo de las leyes contenidos en el artículo 133 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos porque existe una atribución de facultades que le compete exclusivamente al Congreso del Estado de Sinaloa y que fue invadida por el Ejecutivo Local.

CUARTO. Artículos constitucionales que el actor aduce violados. Los preceptos que se estiman infringidos son los artículos 14, 16, 116 y 133 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos.

QUINTO. Admisión y Trámite. Por acuerdo de nueve de junio de dos mil once, el Ministro Juan N. Silva Meza, Presidente de la Suprema Corte de Justicia de la Nación, ordenó formar y registrar el expediente relativo a la presente controversia constitucional, a la que le correspondió el número 68/2011 y, por razón de turno, designó al Ministro Arturo Zaldívar Lelo de Larrea como instructor del procedimiento, según el registro que al efecto se lleva en la Subsecretaría General de Acuerdos de este Alto Tribunal.

Por diverso acuerdo de fecha diez de junio de dos mil once, el Ministro instructor tuvo por presentado al promovente con la personalidad que ostentó y admitió a trámite la demanda, teniendo como demandado al Poder Ejecutivo del Estado de Sinaloa a quien ordenó emplazar para que formulara su contestación dentro del plazo de treinta días hábiles.

Por lo que respecta a la solicitud de la parte actora de llamar como terceros interesados a los Municipios de Ahome, El Fuerte, Choix, Guasave, Sinaloa, Angostura, Salvador Alvarado, Mocorito, Badiraguato, Culiacán, Navolato, Cosalá, Elota, San Ignacio, Mazatlán, Concordia, Rosario y Escuinapa, todos del Estado de Sinaloa, el instructor determinó que no era procedente, en virtud de que la sentencia que en su oportunidad se dicte no es susceptible de afectar a los Municipios del Estado de Sinaloa.

Asimismo, ordenó dar vista a la Procuradora General de la República para que manifestara lo que a su representación correspondiera.

SEXTO. Contestación del Poder Ejecutivo del Estado de Sinaloa. En el escrito respectivo, sustancialmente, señaló:

1. Es falso que el Ejecutivo Estatal en ejercicio de la facultad reglamentaria se irroge competencias, establezca sanciones o limite en forma alguna la actuación de los Municipios en materia de prevención del alcoholismo, sino que el Reglamento impugnado tiene la finalidad de proveer en la esfera administrativa a la exacta observancia de la ley que reglamenta, sin modificar su sentido y alcances normativos, como a continuación se muestra:

- a) Sobre la contravención del artículo 4o. del Reglamento, se manifiesta que es errónea la apreciación del actor porque el legislador dispuso que la actuación de los Municipios es coadyuvar y ser corresponsables con la función de combatir el alcoholismo como lo establece el artículo 117 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos y 156 de la Constitución Política del Estado de Sinaloa. Lo anterior también se sustenta en el artículo 51 de la Ley que dispone que es facultad exclusiva del Poder Ejecutivo estatal la inspección y vigilancia para la estricta observancia y cumplimiento de la Ley y su Reglamento.
- b) Es infundado el razonamiento sobre el artículo 16 del Reglamento, relativo a la posibilidad de tramitar la revalidación de la licencia ante la Dirección de Alcoholes o el Ayuntamiento, ya que la ampliación de posibilidades para los titulares de una licencia de presentar la solicitud ante la autoridad Municipal o Estatal no violenta las disposiciones legales puesto que en última instancia es la Dirección de Alcoholes la que decide sobre las revalidaciones de licencias.
- c) Es falsa la afirmación del actor sobre el requisito adicional para la revalidación de la licencia, contenido en el artículo 16, fracción VI del Reglamento, ya que de los artículos 45, fracción XIV y 59, fracción II de la Ley, se concluye que el Reglamento puede contener disposiciones mediante las cuales “se prohíba vender, exhibir, exponer y/o reproducir música, videos, imágenes y demás tendientes a enaltecer conductas antisociales o criminales”, y condicionar el cumplimiento de la Ley a la revalidación de la licencia, ya que tales preceptos prohíben a los titulares de los negocios dedicados a expender bebidas alcohólicas fijar imágenes o leyendas que ofendan la moral y las buenas costumbres o realizar dentro de los establecimientos actos que alteren el orden público, la moral o las buenas costumbres.
- d) La autorización a la Dirección de Alcoholes para participar en el trámite de revalidación, incluyendo su facultad de revocación, en términos del artículo 17 del Reglamento, ya formaba parte de la esfera competencial de la Dirección, porque todos los expedientes integrados por los Ayuntamientos requieren de una validación definitiva. En términos de la Ley, el Municipio integra el expediente respectivo para posteriormente remitirlo a la mencionada Dirección Estatal para su validación.

De igual manera, resulta infundada la aseveración de que el artículo 17 del Reglamento tildado de ilegal limitó a los Ayuntamientos en su actividad de cobrar donativos, pues el artículo 17 del Reglamento refiere que no se podrá condicionar la revalidación a requisitos, cuotas o donativos no previstos en la ley de la materia, de ahí que no exista violación alguna.

- e) Por lo que respecta al artículo 21 del Reglamento, que prevé la facultad de la Dirección de revocar permisos eventuales otorgados por los Ayuntamientos, de la lectura de los artículos 30 y 78 de la Ley se advierte que nada tiene que ver la facultad de revocar un permiso eventual con la facultad de los Municipios de autorizar permisos eventuales. Por lo tanto, la nueva disposición reglamentaria no vulnera en forma alguna las facultades de los Ayuntamientos, ya que el artículo 51 de la Ley claramente refiere que la inspección y vigilancia para la estricta observancia y cumplimiento de las disposiciones contenidas en la presente ley, estará a cargo del Gobierno del Estado.

- f) Es falso que el artículo 26 del Reglamento contradiga el artículo 32 de la Ley, ya que es la presentación de la solicitud de ampliación de horario, la que puede hacerse ante el Ayuntamiento o la Dirección de Inspección y Normatividad, sin que ello quiera decir en forma alguna que la dependencia estatal se arrogue facultades para autorizar las ampliaciones de horario, ya que en la segunda parte del artículo impugnado se señala que serán los Ayuntamientos quienes autoricen la ampliación respectiva.
- g) Respecto del artículo 31 del Reglamento, no es cierto que vaya en contra del diverso 36 de la Ley de Alcoholes, pues una vez más, el Reglamento se refiere a la presentación de la solicitud de manera indistinta ante el Ayuntamiento o la Dirección, sin que se pase por alto el procedimiento legal respectivo.
- h) Las facultades de inspección contenidas en los artículos 33 y 34 del Reglamento son acordes con el artículo 51 de la Ley de Alcoholes, el cual establece que es facultad exclusiva del Poder Ejecutivo del Estado la inspección y vigilancia para la estricta observancia y cumplimiento de la ley y su reglamento.

Respecto a la supuesta transgresión al artículo 52 de la Ley, la interpretación correcta de dicho precepto es que los Presidentes Municipales coadyuvarán en el ámbito de su respectiva competencia por conducto de los servidores públicos que para tal efecto se designen; sin embargo, ello no quiere decir que se invada su esfera de competencia en razón de que es la propia Ley la que dispone que es facultad exclusiva del Gobierno del Estado la inspección y vigilancia de su cumplimiento.

- i) No se esgrime ningún razonamiento lógico jurídico sobre la ilegalidad de la utilización del vocablo “única” en el artículo 41 del Reglamento. El artículo 68 de la Ley de Alcoholes establece como sanciones la multa, clausura provisional, clausura definitiva del establecimiento y la cancelación de la licencia; de ahí que al precisarse en el Reglamento que la autoridad puede revocar un permiso eventual o cancelar una extensión de horario, no va en contra de la esencia de la Ley, en razón de que se trata de situaciones de excepción que no pueden quedar fuera de la inspección y vigilancia de la dependencia estatal.

No aplica el principio “*nulla poena sine lege*”, en razón de que los supuestos de sanción sí están contenidos en la Ley, ya que la revocación del permiso eventual y la cancelación de una extensión de horario son derivados de la sanción de cancelación de licencia, mismo que representa el supuesto genérico.

- j) Las aseveraciones respecto al artículo Tercero Transitorio del Reglamento que se impugna, en el sentido de que las reforma y adiciones al Reglamento pretenden estar por encima de la Ley, son infundadas, ya que el actor no acredita en forma alguna que las reformas al Reglamento excedan o contravengan el texto legal.

2. No se violan los principios de fundamentación y motivación, ya que el Ejecutivo Local actuó de conformidad con la facultad reglamentaria contenida en los artículos 65, fracción I, y 69 de la Constitución Política del Estado de Sinaloa, relacionado con el artículo 76 de la Ley sobre Operación y Funcionamiento de Establecimientos Destinados a la Producción, Distribución, Venta y Consumo de Bebidas Alcohólicas.

3. Por cuanto hace a la violación de los principios de supremacía constitucional y orden jerárquico normativo de las leyes, es una apreciación subjetiva que no encuentra sustento en los artículos reformados, ya que no se expresan en forma clara los motivos particulares por las que se considera que existió una violación a la esfera de competencias del Congreso Local.

4. La controversia constitucional debe sobreseerse, ya que el representante del Poder Legislativo no actuó por acuerdo del Pleno del Congreso del Estado sino de la Comisión Permanente, la cual no tiene facultades para acordar la interposición de un medio de control constitucional sin haberse expresado la voluntad de la mayoría del órgano en cuyo nombre se promueve.

La Diputación Permanente tiene la obligación de dar cuenta al Congreso de los asuntos que durante su receso se hubiesen presentado, por lo que en todo caso debió informar al Pleno de la supuesta actuación ilegal por parte del Poder Ejecutivo, para que se pusiera a su consideración la interposición del medio de control constitucional, en lugar de autorizar por sí misma la interposición de una controversia constitucional. De ahí que independientemente de que el Presidente de la Mesa Directiva sea quien ostente la representación del ente actor, lo cierto es que este únicamente puede interponer una controversia constitucional por acuerdo del Pleno del Congreso del Estado.

SÉPTIMO. Opinión de la Procuradora General de la República. En su escrito respectivo señaló, en síntesis, lo siguiente:

1. La Suprema Corte de Justicia de la Nación es competente para conocer de la controversia constitucional.

2. El Presidente de la Mesa Directiva del Poder Legislativo de Sinaloa se encuentra legitimado para representar al actor, en virtud de que ha acreditado su personalidad y cuenta con la representación legal para promover la presente controversia constitucional.

3. El plazo para la presentación de la demanda comenzó el tres de mayo de dos mil once y feneció el catorce de junio. Si la demanda fue presentada el ocho de junio de dos mil once, la misma es oportuna respecto de la norma impugnada. Por lo que respecta a los actos, son hechos futuros de realización incierta contra los cuales no procede la controversia constitucional, por lo que la presentación de la demanda respecto de estos actos es extemporánea por defecto, toda vez que se realizó antes de que se verificara su emisión.

4. La causa de improcedencia hecha valer por el Poder Ejecutivo Estatal es infundada, ya que de conformidad con la normatividad aplicable, la representación jurídica del actor le corresponde al Presidente de la Mesa Directiva, sin que requiera de ninguna formalidad o acuerdo especial del Pleno del Congreso Local.

5. Los argumentos del Poder Legislativo de Sinaloa son fundados respecto de los artículos 4o., 16, 17, 21, 23 y 26 del Reglamento impugnado, conceden a la autoridad administrativa estatal atribuciones que la ley reservó a favor de los Ayuntamientos, por lo que representan un exceso en el ejercicio de la facultad reglamentaria concedida en el numeral 65, fracción I, de la Constitución del Estado de Sinaloa.

En cambio, son infundados los argumentos del actor para sustentar la inconstitucionalidad del artículo 31 del Reglamento, ya que en el marco normativo de la Ley de Alkoholes se consignó como facultad concurrente de las autoridades municipales y estatales el disponer, en el ámbito de sus competencias, el cambio de domicilio a los titulares de licencia cuando así lo requiera el orden público y el interés general, es decir, el cambio de domicilio podrá ser tramitado por la autoridad estatal o municipal a la que se le solicite, cumpliendo con los requisitos y términos en la Ley y el Reglamento, por lo tanto deberá reconocerse la validez de dicho precepto.

De igual manera, los razonamientos esgrimidos a favor de la inconstitucionalidad de los artículos 33 y 34 del Reglamento de Alkoholes son infundados, ya que la Ley de Alkoholes encomienda al Gobierno Estatal la práctica de visitas de inspección para verificar el cumplimiento de las disposiciones legales en la materia, previéndose la colaboración de la autoridad municipal respectiva, en caso de que la dependencia de la administración pública competente así lo requiera.

Por lo que respecta al artículo 41 del Reglamento, los conceptos de invalidez son parcialmente fundados: El primer párrafo de dicho precepto, al establecer que la Dirección de Inspección y Reglamentos de la Secretaría General de Gobierno del Estado, es la única autoridad facultada para imponer las sanciones establecidas en la ley, no excede el ejercicio de la facultad reglamentaria, pues la citada disposición encuentra su justificación y medida en la norma que reglamenta. En cambio, las fracciones II y III del citado precepto reglamentario son un exceso en la facultad reglamentaria porque no es materia de un reglamento el establecimiento del sistema sancionatorio. El Poder Ejecutivo estatal debió limitarse a desarrollar el sistema sancionador diseñado por el Congreso de la entidad, sin añadir o variar el contenido sustancial del mismo, pues el establecimiento de las conductas ilícitas o prohibidas, así como la determinación de las sanciones correspondientes son materias que se encuentran reservadas a la ley.

Finalmente, en lo que concierne al artículo Tercero Transitorio del Decreto de Reformas al Reglamento de Bebidas Alcohólicas los argumentos son infundados, ya que dicho precepto no modifica los dispositivos de la Ley, por tratarse de una norma de menor jerarquía a la ley emitida por el Congreso de la entidad, por lo que carece de la fuerza legal necesaria para quitarle vigencia y aplicación a dicha norma.

OCTAVO. Celebración de la audiencia. Agotado en sus términos el trámite respectivo, se celebró la audiencia prevista en el artículo 29 de la Ley Reglamentaria de las Fracciones I y II del Artículo 105 de la Constitución Federal y se puso el expediente en estado de resolución.

CONSIDERANDO:

PRIMERO. Competencia. Este Tribunal Pleno de la Suprema Corte de Justicia de la Nación es competente para conocer de la presente controversia constitucional, de conformidad con lo dispuesto por los artículos 105, fracción I, inciso h) de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos y 10, fracción I de la Ley Orgánica del Poder Judicial de la Federación, por tratarse de un conflicto entre el Poder Legislativo y Ejecutivo del Estado de Sinaloa.

SEGUNDO. Fijación y existencia de los actos impugnados. En la demanda se impugna lo siguiente:

1. Los artículos 4o., 16, 17, 21, 23, 26, 31, 33, 34, 41, y Tercero Transitorio del Reglamento de la Ley Sobre Operación y Funcionamiento de Establecimientos Destinados a la Producción, Distribución, Venta y Consumo de Bebidas Alcohólicas del Estado de Sinaloa, reformados mediante decreto de treinta de marzo de dos mil once, expedido por el Gobernador Constitucional del Estado de Sinaloa, publicado en el Periódico Oficial "El Estado de Sinaloa" número 052, de fecha dos de mayo de dos mil once.

2. Los actos que como consecuencia de la aplicación de los mencionados artículos se realicen o puedan realizarse.

Por lo que respecta a los preceptos indicados en el punto 1, este Pleno advierte que si bien se señalan como impugnados los artículos 16 y 41 del Reglamento en su totalidad, del análisis integral de la demanda se advierte que únicamente se formulan conceptos de invalidez respecto de algunas de sus fracciones, concretamente, las fracciones I y VI del artículo 16, así como las fracciones II y III del 41.

Por tanto, se tienen como impugnados los artículos 4o., 16, fracciones I y VI, 17, 21, 23, 26, 31, 33, 34 y 41, fracciones II y III, del Reglamento de la Ley sobre Operación y Funcionamiento de Establecimientos Destinados a la Producción, Distribución, Venta y Consumo de Bebidas Alcohólicas del Estado de Sinaloa, así como el artículo Tercero Transitorio del Decreto publicado en el periódico oficial "El Estado de Sinaloa" de dos de mayo de dos mil once, que reformó dichos preceptos¹.

En cambio, por cuanto hace a "*los actos que como consecuencia de la aplicación de los mencionados artículos se realicen o puedan realizarse*", su existencia no se acreditó en autos, por lo que procede el sobreseimiento con fundamento en el artículo 20, fracción III, de la Ley Reglamentaria de las Fracciones I y II del Artículo 105 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos.

TERCERO.- Oportunidad. Se procede a analizar si la demanda de controversia constitucional fue promovida en forma oportuna.

En el caso se impugnan normas de carácter general, por lo que el análisis de oportunidad se rige por el artículo 21, fracción II, de la Ley Reglamentaria de la materia², que prevé la existencia de dos momentos para promover la controversia constitucional en tal supuesto:

1. Dentro del plazo de treinta días contados a partir del día siguiente a la fecha de su publicación; y
2. Dentro del plazo de treinta días contados a partir del día siguiente al en que se produzca el primer acto de aplicación de la norma que dé lugar a la controversia.

Los preceptos impugnados no se combaten con motivo de su aplicación, sino por su entrada en vigor, por lo que debe atenderse a su fecha de publicación, que en el caso fue el dos de mayo de dos mil once, por lo que el plazo para la interposición de la demanda, en términos del artículo 21 de la Ley Reglamentaria, corrió del tres de mayo al catorce de junio de dos mil once, tomando en cuenta que los días siete, ocho, catorce, quince, veintiuno, veintidós, veintiocho y veintinueve de mayo, así como cuatro, cinco, once y doce de junio fueron hábiles por ser sábados y domingos, al igual que el cinco de mayo en términos acuerdo 2/2006 del Tribunal Pleno.

¹ **Artículo Único.-** Se reforman los artículos 3o., fracción X, 4o., 16o., fracciones I, II, IV y V, 17o., 21o., 23o., 26o., 27o., 31o., 33o., 34o., 41o., fracción II y III, 45o., fracción IX, 46o., 49o., y 51, último párrafo. Se adicionan la fracción VI al artículo 16o. y las fracciones IV y V al artículo 41o.

² **Artículo 21.-** El plazo para la interposición de la demanda será:

..
II. Tratándose de normas generales, de treinta días contados a partir del día siguiente a la fecha de su publicación, o del día siguiente al en que se produzca el primer acto de aplicación de la norma que dé lugar a la controversia; y;

Por tanto, al haberse presentado el ocho de junio de dos mil once en la oficina de Certificación Judicial y Correspondencia de esta Suprema Corte de Justicia de la Nación, su promoción resulta oportuna.

CUARTO. Legitimación de la parte actora. A continuación se analiza la legitimación activa, por ser presupuesto indispensable para el ejercicio de la acción.

Los artículos 10, fracción I y 11, párrafo primero, de la Ley Reglamentaria de las Fracciones I y II del Artículo 105 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos³, establecen que el actor deberá comparecer a juicio por conducto de los funcionarios que en términos de las normas que lo rigen, estén facultados para representarlo.

En términos del artículo 42, fracción XX de la Ley Orgánica del Congreso del Estado de Sinaloa⁴, la representación legal del Congreso en juicio y fuera de él, le corresponde al Presidente de la Mesa Directiva, el cual cuenta con facultades generales para pleitos y cobranzas y las especiales que requieran cláusula especial conforme a la ley.

En el presente asunto, promovió la controversia constitucional el Diputado Francisco Salvador López Brito en su carácter de Presidente de la Mesa Directiva del Congreso del Estado de Sinaloa, lo que acreditó con copia certificada de la síntesis del acta de la sesión pública solemne de instalación de la Sexagésima Legislatura del Congreso del Estado de Sinaloa, celebrada el primero de diciembre de dos mil diez⁵, que contiene la elección de la Mesa Directiva que funcionará durante el primer año de ejercicio constitucional de la Legislatura, de lo que se concluye que dicho funcionario está legalmente facultado para representar al Congreso del Estado de Sinaloa.

No es obstáculo a lo anterior, el argumento que hace valer el Poder Ejecutivo Local en su contestación de demanda, consistente en que el representante del Poder Legislativo no actuó por acuerdo del Pleno del Congreso, sino que lo hizo con fundamento en un acuerdo de la Comisión Permanente, la cual no tiene facultades para acordar la interposición de un medio de control constitucional, por lo que al no haberse expresado la voluntad de la mayoría para promover la controversia, el promovente carece de legitimación.

A este respecto, este Pleno advierte que la Ley Orgánica del Congreso del Estado de Sinaloa le otorga la representación de dicho órgano al Presidente de la Mesa Directiva, sin condicionar dicha representación al cumplimiento de requisito alguno; particularmente, sin necesidad de que sus atribuciones las ejerza por acuerdo del Pleno del Congreso.

Así, al ser el Poder Legislativo del Estado de Sinaloa uno de los entes enunciados por el artículo 105, fracción I, constitucional y haber acudido por conducto del funcionario que lo representa, se reconoce la legitimación de la parte actora.

³ **Artículo 10.** Tendrán el carácter de parte en las controversias constitucionales:

I. Como actor, la entidad, poder u órgano que promueva la controversia;

II. Como demandado, la entidad, poder u órgano que hubiere emitido y promulgado la norma general o pronunciado el acto que sea objeto de la controversia;

III. Como tercero o terceros interesados, las entidades, poderes u órganos a que se refiere la fracción I del artículo 105 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, que sin tener el carácter de actores o demandados, pudieran resultar afectados por la sentencia que llegare a dictarse, y

IV. El Procurador General de la República.

Artículo 11. El actor, el demandado y, en su caso, el tercero interesado deberán comparecer a juicio por conducto de los funcionarios que, en términos de las normas que los rigen, estén facultados para representarlos. En todo caso, se presumirá que quien comparezca a juicio goza de la representación legal y cuenta con la capacidad para hacerlo, salvo prueba en contrario.

En las controversias constitucionales no se admitirá ninguna forma diversa de representación a la prevista en el párrafo anterior; sin embargo, por medio de oficio podrán acreditarse delegados para que hagan promociones, concurren a las audiencias y en ellas rindan pruebas, formulen alegatos y promuevan los incidentes y recursos previstos en esta ley.

El Presidente de los Estados Unidos Mexicanos será representado por el secretario de estado, por el jefe del departamento administrativo o por el Consejero Jurídico del Gobierno, conforme lo determine el propio Presidente, y considerando para tales efectos las competencias establecidas en la ley. El acreditamiento de la personalidad de estos servidores públicos y su suplencia se harán en los términos previstos en las leyes o reglamentos interiores que correspondan.

⁴ **Artículo 42.-** El Presidente de la Mesa Directiva tendrá la representación legal del Congreso, pudiendo delegarla en la persona o personas que considere conveniente; y tendrá las siguientes atribuciones:

XX.- Representar al Congreso en juicio y fuera de él, con todas las facultades generales para pleitos y cobranzas y las especiales que requieran cláusula especial conforme a la ley, en términos de lo dispuesto en el primer párrafo del artículo 2,436 y en el artículo 2,469 del Código Civil para el Estado de Sinaloa y sus correlativos en todo el país.

⁵ Folios 55 a 59 del cuaderno principal del expediente.

QUINTO. Legitimación pasiva. Se procede ahora al análisis de la legitimación de la parte demandada.

De los artículos 10, fracción II y 11, párrafo primero, de la Ley Reglamentaria de las Fracciones I y II del Artículo 105 constitucional⁶, se advierte que en las controversias constitucionales tendrán el carácter de parte demandada, la entidad, poder u órgano que haya emitido y promulgado la norma general o pronunciado el acto impugnado, así como que el demandado deberá comparecer a juicio por conducto de los funcionarios que en términos de las normas que los rigen estén facultados para representarlo.

Es autoridad demandada en esta controversia, el Poder Ejecutivo del Estado de Sinaloa, en cuya representación acude Humberto Alejandro Villasana Falcón, en su carácter de Director de Asuntos Jurídicos de la Secretaría General de Gobierno de la entidad, lo cual acredita con copia certificada del nombramiento expedido a su favor por el Secretario General de Gobierno⁷.

El artículo 50, fracción III, del Reglamento Interior de la Secretaría General de Gobierno⁸, señala que corresponde a la Dirección de Asuntos Jurídicos representar los intereses del Poder Ejecutivo del Estado en toda clase de procedimientos judiciales y administrativos.

Por tanto, al acudir en representación del ente que emitió la norma impugnada, debe reconocérsele legitimación pasiva, sin que deba tomarse en cuenta el Poder General para Pleitos y Cobranzas que exhibió para acreditar que acude también con el carácter de apoderado, ya que dicha forma de representación no es admisible en las controversias constitucionales.

SEXTO. Causas de improcedencia. No habiendo causas de improcedencia distintas a la que ya fue analizada en el considerando cuarto, se procede al estudio de fondo.

SÉPTIMO. Estudio de fondo. El planteamiento de la parte actora consiste, básicamente, en que diversos preceptos del Reglamento de la Ley sobre Operación y Funcionamiento de Establecimientos Destinados a la Producción, Distribución, Venta y Consumo de Bebidas Alcohólicas del Estado de Sinaloa, van más allá de la ley que reglamentan, invadiendo por ello la facultad legislativa del Congreso Local, lo que resulta violatorio del principio de división de poderes que consagra a nivel estatal el artículo 116 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, así como de los principios de fundamentación y motivación que consagran los artículos 14, 16 y el de supremacía constitucional que establece 133, todos de la Norma Fundamental.

Para pronunciarse al respecto, es necesario referirse primero al régimen constitucional de competencias en materia de combate al alcoholismo, que es el ámbito en el que se inserta la Ley sobre Operación y Funcionamiento de Establecimientos Destinados a la Producción, Distribución, Venta y Consumo de Bebidas Alcohólicas del Estado de Sinaloa⁹.

A este respecto, el artículo 117 la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos establece en términos generales una serie de prohibiciones a las entidades federativas, y a la par de éstas, en su último párrafo faculta expresamente tanto al Congreso de la Unión como a las Legislaturas de los Estados para emitir leyes que tengan por objeto el combate al alcoholismo¹⁰.

⁶ Artículo 10. Tendrán el carácter de parte en las controversias constitucionales:

...

II. Como demandado, la entidad, poder u órgano que hubiere emitido y promulgado la norma general o pronunciado el acto que sea objeto de la controversia;

Artículo 11. El actor, el demandado y, en su caso, el tercero interesado deberán comparecer a juicio por conducto de los funcionarios que, en términos de las normas que los rigen, estén facultados para representarlos. En todo caso, se presumirá que quien comparezca a juicio goza de la representación legal y cuenta con la capacidad para hacerlo, salvo prueba en contrario.

En las controversias constitucionales no se admitirá ninguna forma diversa de representación a la prevista en el párrafo anterior; sin embargo, por medio de oficio podrán acreditarse delegados para que hagan promociones, concurran a las audiencias y en ellas rindan pruebas, formulen alegatos y promuevan los incidentes y recursos previstos en esta ley.

El Presidente de los Estados Unidos Mexicanos será representado por el secretario de estado, por el jefe del departamento administrativo o por el Consejero Jurídico del Gobierno, conforme lo determine el propio Presidente, y considerando para tales efectos las competencias establecidas en la ley. El acreditamiento de la personalidad de estos servidores públicos y su suplencia se harán en los términos previstos en las leyes o reglamentos interiores que correspondan.

⁷ El cual obra a foja 321 del expediente principal.

⁸ Artículo 50. Corresponde a la Dirección de Asuntos Jurídicos el ejercicio de las siguientes atribuciones:

...

III. Representar los intereses del Poder Ejecutivo del Estado, y de las entidades referidas en la fracción I, en toda clase de procedimientos judiciales y administrativos, sin perjuicio de que la puedan ejercitar directamente, en los términos de las leyes respectivas.

⁹ **Artículo 80.** Las disposiciones de la presente Ley coadyuvarán , en los términos del artículo 156 de la Constitución Política del Estado de Sinaloa, a evitar y combatir el alcoholismo, a través de un estricto control de los establecimientos destinados a la elaboración, envasamiento, distribución, almacenamiento, transportación, venta y consumo de bebidas con contenido alcohólico.

¹⁰ Artículo. 117.- Los Estados no pueden, en ningún caso:

[...]

El Congreso de la Unión y las Legislaturas de los Estados dictarán, desde luego, leyes encaminadas a combatir el alcoholismo.

Al respecto, ya este Tribunal Pleno se ha pronunciado en el sentido de que tanto el Congreso de la Unión como las legislaturas de los Estados tienen facultades, en el ámbito de sus competencias, para legislar en materia de combate al alcoholismo, ya que dicha facultad deriva directamente del último párrafo del artículo 117 constitucional. Esto se determinó al resolverse, por unanimidad de diez votos, la controversia constitucional 8/2002 en sesión de diez de marzo de dos mil cinco. Resulta ilustrativa al respecto la tesis de jurisprudencia P./J. 80/2005¹¹ de rubro: "BEBIDAS ALCOHÓLICAS. LA LEGISLATURA DEL ESTADO DE AGUASCALIENTES ESTÁ FACULTADA CONSTITUCIONALMENTE PARA EXPEDIR LA LEY QUE REGULA SU VENTA Y CONSUMO".

Así pues, es claro para este Tribunal Pleno que la facultad para emitir leyes que tengan por objeto el combate al alcoholismo, es una facultad constitucional y directamente asignada tanto al Congreso de la Unión como a las Legislaturas de los Estados y no así a los municipios. En efecto, de ninguna parte del artículo 115 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos se deriva que los municipios estén facultados para regular lo relativo al combate al alcoholismo, sino que sobre dicha materia, deben observar lo establecido por las leyes estatales. No obstante, las legislaturas locales pueden delegar a los ayuntamientos funciones en esta materia, en términos del artículo 115, fracción III, inciso i) de la Constitución General de la República.

Es en este contexto normativo que el Congreso del Estado de Sinaloa expidió la Ley sobre Operación y Funcionamiento de Establecimientos Destinados a la Producción, Distribución, Venta y Consumo de Bebidas Alcohólicas del Estado de Sinaloa (Ley de Alcoholes), publicada en el Periódico Oficial de la entidad, el cinco de junio de mil novecientos noventa y ocho.

El Reglamento respectivo fue expedido por el Gobernador del Estado y publicado en el Periódico Oficial el veintidós de diciembre de mil novecientos noventa y nueve, y reformado mediante el Decreto que ahora se impugna, publicado el dos de mayo de dos mil once. Lo anterior, con fundamento en el artículo 65, fracción I, de la Constitución Política del Estado de Sinaloa¹², el cual le da al Ejecutivo Local la facultad para reglamentar las leyes y decretos que expida el Congreso del Estado, proveyendo en la esfera administrativa a su exacta observancia.

Ahora bien, este Tribunal Pleno ha abordado ampliamente el tema de la facultad reglamentaria, particularmente la que el artículo 89, fracción I, constitucional otorga al Presidente de la República, en el sentido de proveer en la esfera administrativa a la exacta observancia de las leyes.

Se trata, dicen los precedentes, de una facultad limitada por el principio de legalidad, del cual derivan, a su vez, dos principios subordinados: el de reserva de ley y el de subordinación jerárquica a la misma. El primero de ellos evita que el reglamento aborde novedosamente materias reservadas en forma exclusiva a las leyes emanadas del Congreso de la Unión o, dicho de otro modo, prohíbe a la ley la delegación del contenido de la materia que tiene por mandato constitucional regular. El segundo principio consiste en la exigencia de que el reglamento esté precedido de una ley, cuyas disposiciones desarrolle, complemente o detalle y en los que encuentre su justificación y medida¹³.

¹¹ Novena Época. Pleno. Semanario Judicial de la Federación y su Gaceta. Tomo XXII, julio de 2005. Pág. 801. El texto de la tesis es: "El hecho de que el artículo 27 de la Constitución Política del Estado de Aguascalientes no establezca expresamente la facultad del Congreso Local para legislar en materia de combate al alcoholismo, no implica que dicho cuerpo legislativo se haya excedido en sus atribuciones al expedir la Ley que Regula la Venta y Consumo de Bebidas Alcohólicas en esa entidad federativa, en virtud de que tal facultad deriva directamente del último párrafo del artículo 117 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, el cual faculta a las Legislaturas Locales para que en el ámbito de sus competencias emitan leyes encaminadas a combatir el alcoholismo".

¹² **Artículo 65.** Son facultades y obligaciones del Gobernador Constitucional del Estado, las siguientes:

I. Sancionar, promulgar, reglamentar y ejecutar las leyes y decretos que expida el Congreso del Estado proveyendo en la esfera administrativa a su exacta observancia, así como expedir los reglamentos autónomos que la Constitución General de la República y esta Constitución le autoricen o faculden.

¹³ **FACULTAD REGLAMENTARIA DEL PODER EJECUTIVO FEDERAL. SUS PRINCIPIOS Y LIMITACIONES.** La Suprema Corte ha sostenido reiteradamente que el artículo 89, fracción I, de la Constitución Federal establece la facultad reglamentaria del Poder Ejecutivo Federal, la que se refiere a la posibilidad de que dicho poder provea en la esfera administrativa a la exacta observancia de las leyes; es decir, el Poder Ejecutivo Federal está autorizado para expedir las previsiones reglamentarias necesarias para la ejecución de las leyes emanadas por el órgano legislativo. Estas disposiciones reglamentarias, aunque desde el punto de vista material son similares a los actos legislativos expedidos por el Congreso de la Unión en cuanto que son generales, abstractas e impersonales y de observancia obligatoria, se distinguen de las mismas básicamente por dos razones: la primera, porque provienen de un órgano distinto e independiente del Poder Legislativo, como es el Poder Ejecutivo; la segunda, porque son, por definición constitucional, normas subordinadas a las disposiciones legales que reglamentan y no son leyes, sino actos administrativos generales cuyos alcances se encuentran acotados por la misma Ley. Asimismo, se ha señalado que la facultad reglamentaria del Presidente de la República se encuentra sujeta a un principio fundamental: el principio de legalidad, del cual derivan, según los precedentes, dos principios subordinados: el de reserva de ley y el de subordinación jerárquica a la misma. El primero de ellos evita que el reglamento aborde novedosamente materias reservadas en forma exclusiva a las leyes emanadas del Congreso de la Unión o, dicho de otro modo, prohíbe a la ley la delegación del contenido de la materia que tiene por mandato constitucional regular. El segundo principio consiste en la exigencia de que el reglamento esté precedido de una ley, cuyas disposiciones desarrolle, complemente o detalle y en los que encuentre su justificación y medida. Así, la facultad reglamentaria del Poder Ejecutivo Federal tiene como principal objeto un mejor proveer en la esfera administrativa, pero siempre con base en las leyes reglamentadas. Por ende, en el orden

Asimismo, este Pleno ha establecido que el ejercicio de la facultad reglamentaria **debe realizarse única y exclusivamente dentro de la esfera de atribuciones propias del órgano facultado**, pues la norma reglamentaria se emite por facultades explícitas o implícitas previstas en la ley o que de ella derivan, siendo precisamente esa zona donde pueden y deben expedirse reglamentos que provean a la exacta observancia de aquélla¹⁴.

Así lo sostuvo esta Corte en la acción de inconstitucionalidad 36/2006, en la que afirmó que el Poder Ejecutivo del Estado de Durango en uso de su facultad reglamentaria no podría expedir disposiciones que incidieran en el ámbito de facultades del Instituto Electoral de la entidad, por ser un órgano autónomo estatal que no se encuentra dentro del ámbito de atribuciones del Poder Ejecutivo de la entidad.

Ahora bien, los criterios que este Tribunal ha establecido respecto de la facultad reglamentaria del Presidente de la República operan también respecto de la facultad reglamentaria de los Gobernadores de los Estados de la República, por la similitud con que están consignadas las facultades respectivas en las distintas Constituciones Locales y, sobre todo, porque se trata de criterios que se han venido desarrollando a la luz del principio de división de poderes, que rige para los Estados en términos del artículo 116 de la Constitución General de la República¹⁵.

Así, en la medida en que las Constituciones Locales facultan a los Ejecutivos Estatales para reglamentar las leyes y decretos que expidan las legislaturas, proveyendo en la esfera administrativa a su exacta observancia, debe entenderse que se trata de una facultad subordinada a las leyes emitidas por los Congresos Locales, cuyo ejercicio no puede modificar o alterar el contenido de las mismas. Los reglamentos locales tienen como límite natural los alcances de las disposiciones que dan cuerpo y materia a la ley que reglamentan, por lo que pueden detallar sus hipótesis y supuestos normativos de aplicación, pero no contener mayores posibilidades o imponer limitantes distintas.

Además, dicha facultad solo puede ejercerse en el ámbito de atribuciones de los propios Poderes Ejecutivos Locales, pues si la finalidad de la facultad reglamentaria es proveer un marco normativo para la ejecución de las leyes, es claro que **los reglamentos solo pueden proyectar su eficacia en el ámbito en el que los poderes ejecutivos están facultados para ejecutar la ley**.

En particular, los reglamentos emitidos por los Ejecutivos Locales no pueden incidir en la esfera de atribuciones de los Municipios, ya que la Constitución General de la República prevé la existencia de un orden jurídico municipal que se vincula con los órdenes federal y estatal en términos competenciales, en el marco

federal el Congreso de la Unión tiene facultades legislativas, abstractas, amplias, impersonales e irrestrictas consignadas en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos para expedir leyes en las diversas materias que esta consigna; por tanto, en tales materias es dicho órgano legislativo el que debe materialmente realizar la normatividad correspondiente, y aunque no puede desconocerse la facultad normativa del Presidente de la República, dado que esta atribución del titular del Ejecutivo se encuentra también expresamente reconocida en la Constitución, dicha facultad del Ejecutivo se encuentra limitada a los ordenamientos legales que desarrolla o pormenoriza y que son emitidos por el órgano legislativo en cita. (Semanario Judicial de la Federación y su Gaceta, Novena Época, Tomo XXX, Agosto de 2009, Tesis P./J. 79/2009, página 1067.)

¹⁴ **FACULTAD REGLAMENTARIA. SUS LÍMITES.** La facultad reglamentaria está limitada por los principios de reserva de ley y de subordinación jerárquica. El primero se presenta cuando una norma constitucional reserva expresamente a la ley la regulación de una determinada materia, por lo que excluye la posibilidad de que los aspectos de esa reserva sean regulados por disposiciones de naturaleza distinta a la ley, esto es, por un lado, el legislador ordinario ha de establecer por sí mismo la regulación de la materia determinada y, por el otro, la materia reservada no puede regularse por otras normas secundarias, en especial el reglamento. El segundo principio, el de jerarquía normativa, consiste en que el ejercicio de la facultad reglamentaria no puede modificar o alterar el contenido de una ley, es decir, los reglamentos tienen como límite natural los alcances de las disposiciones que dan cuerpo y materia a la ley que reglamentan, detallando sus hipótesis y supuestos normativos de aplicación, sin que pueda contener mayores posibilidades o imponga distintas limitantes a las de la propia ley que va a reglamentar. Así, el ejercicio de la facultad reglamentaria debe realizarse única y exclusivamente dentro de la esfera de atribuciones propias del órgano facultado, pues la norma reglamentaria se emite por facultades explícitas o implícitas previstas en la ley o que de ella derivan, siendo precisamente esa zona donde pueden y deben expedirse reglamentos que provean a la exacta observancia de aquélla, por lo que al ser competencia exclusiva de la ley la determinación del qué, quién, dónde y cuándo de una situación jurídica general, hipotética y abstracta, al reglamento de ejecución competecerá, por consecuencia, el cómo de esos mismos supuestos jurídicos. En tal virtud, si el reglamento solo funciona en la zona del cómo, sus disposiciones podrán referirse a las otras preguntas (qué, quién, dónde y cuándo), siempre que estas ya estén contestadas por la ley; es decir, el reglamento desenvuelve la obligatoriedad de un principio ya definido por la ley y, por tanto, no puede ir más allá de ella, ni extenderla a supuestos distintos ni mucho menos contradecirla, sino que solo debe concretarse a indicar los medios para cumplirla y, además, cuando existe reserva de ley no podrá abordar los aspectos materia de tal disposición. (Semanario Judicial de la Federación y su Gaceta, Novena Época, Tomo XXV, Mayo de 2007, Tesis P./J. 30/2007, página 1515.)

¹⁵ **Artículo 116.** El poder público de los estados se dividirá, para su ejercicio, en Ejecutivo, Legislativo y Judicial, y no podrán reunirse dos o más de estos poderes en una sola persona o corporación, ni depositarse el legislativo en un solo individuo.

del cual los Ayuntamientos constituyen órganos de gobierno dotados de su propia facultad reglamentaria para regular las materias, procedimientos, funciones y servicios públicos de su competencia¹⁶, con apego a las bases generales establecidas por las legislaturas.

Al tenor de lo expuesto, la materia de la presente controversia constitucional consiste en determinar si los preceptos que se impugnan del Reglamento de la Ley sobre Operación y Funcionamiento de Establecimientos Destinados a la Producción, Distribución, Venta y Consumo de Bebidas Alcohólicas del Estado de Sinaloa, están debidamente subordinados a la ley que reglamentan, limitándose a desarrollarla o pormenorizarla, o si, por el contrario, van más allá de ella, la extienden a supuestos distintos, o la contradicen. De igual modo, deberá revisarse si el Reglamento impugnado se limita a regular el ámbito propio del Poder Ejecutivo Local o si abarca aspectos que la Ley de Alcoholes del Estado de Sinaloa reserva al ámbito competencial de los Municipios de la entidad.

Para ello, se procede al estudio de los preceptos impugnados, agrupándolos por temas:

1. Artículo 4o. Facultad exclusiva del Ejecutivo Local en la vigilancia del cumplimiento de la ley.

El artículo impugnado dice:

Artículo 4. Es facultad exclusiva del Ejecutivo del Estado, a través de la Secretaría y de la Dirección, vigilar todo lo concerniente al cumplimiento y aplicación de la Ley y de este Reglamento. (Énfasis añadido)

La parte actora argumenta que, al señalar que corresponde al Poder Ejecutivo Local en “exclusiva”, la facultad de vigilar el cumplimiento de la Ley de Alcoholes, el artículo impugnado va más allá de lo establecido en el artículo 3o. de dicho ordenamiento, el cual establece que la facultad de vigilancia es concurrente entre el Poder Ejecutivo Local y los Ayuntamientos.

El concepto de invalidez resulta **fundado**.

Para el cumplimiento de su objeto, la Ley de Alcoholes asigna diversas competencias y facultades tanto al Poder Ejecutivo del Estado como a los Ayuntamientos, en lo relativo al otorgamiento de licencias, permisos, revalidaciones, determinación de días y horarios de funcionamiento, así como cambios de domicilio y denominación de los establecimientos respectivos.

Así por ejemplo, el artículo 16¹⁷ faculta al Ejecutivo del Estado para expedir las licencias necesarias para establecer y operar los negocios a los que se refiere el propio ordenamiento; el artículo 31¹⁸, por su parte, lo faculta para modificar total o parcialmente los horarios y los días de funcionamiento de los respectivos giros.

En cambio, los artículos 27¹⁹ y 29²⁰ prevén que el otorgamiento de las revalidaciones de las licencias respectivas, serán competencia de los Ayuntamientos, mientras que el artículo 30²¹ señala como facultad de estos el otorgamiento de permisos para autorizar la venta y consumo de bebidas con contenido alcohólico en ferias, exposiciones, fiestas regionales, eventos deportivos u otros.

¹⁶ **MUNICIPIOS. CONTENIDO Y ALCANCE DE SU FACULTAD REGLAMENTARIA.** A raíz de la reforma constitucional de 1999 se amplió la esfera competencial de los Municipios en lo relativo a su facultad reglamentaria en los temas a que se refiere el segundo párrafo de la fracción II del artículo 115 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; derivado de aquella, los Ayuntamientos pueden expedir dos tipos de normas reglamentarias: a) el reglamento tradicional de detalle de las normas, que funciona similarmente a los derivados de la fracción I del artículo 89 de la Constitución Federal y de los expedidos por los Gobernadores de los Estados, en los cuales la extensión normativa y su capacidad de innovación está limitada, pues el principio de subordinación jerárquica exige que el reglamento esté precedido por una ley cuyas disposiciones desarrolle, complemente o pormenore y en las que encuentre su justificación y medida; y b) los reglamentos derivados de la fracción II del artículo 115 constitucional, que tienen una mayor extensión normativa, ya que los Municipios, respetando las bases generales establecidas por las legislaturas, pueden regular con autonomía aquellos aspectos específicos de la vida municipal en el ámbito de sus competencias, lo cual les permite adoptar una variedad de formas adecuadas para regular su vida interna, tanto en lo referente a su organización administrativa y sus competencias constitucionales exclusivas, como en la relación con sus gobernados, atendiendo a las características sociales, económicas, biogeográficas, poblacionales, culturales y urbanísticas, entre otras, pues los Municipios deben ser iguales en lo que es consustancial a todos -lo cual se logra con la emisión de las bases generales que emite la Legislatura del Estado-, pero tienen el derecho, derivado de la Constitución Federal de ser distintos en lo que es propio de cada uno de ellos, extremo que se consigue a través de la facultad normativa exclusiva que les confiere la citada fracción II. (Semana Judicial de la Federación y su Gaceta, Novena Época, Tomo XXII, Octubre de 2005, tesis P./J. 132/2005, página 2069.)

¹⁷ **Artículo 16.** Para establecer y operar los negocios a que se refiere esta Ley, se requiere de licencia expedida por el Ejecutivo del Estado, por conducto de la dependencia competente, la cual se otorgará cuando se cumplan los requisitos y el procedimiento que la misma establece y no se afecte el interés social.

Se consideran establecimientos clandestinos todos aquellos que expendan bebidas alcohólicas sin contar con la licencia a que se refiere el párrafo anterior. Al que realice este tipo de actividad se le sancionará conforme al Artículo 69 párrafo segundo de esta Ley, independientemente de las que señalen otras disposiciones legales.

¹⁸ **Artículo 31.** Es facultad del Ejecutivo del Estado por conducto de la Secretaría General de Gobierno, modificar total o parcialmente los horarios establecidos y los días de funcionamiento, cuando así convenga al orden público e interés de la sociedad. En tales casos, deberá darse a conocer con anticipación a través de los medios de comunicación o mediante disposiciones de tipo administrativo. Deberá tenerse especial cuidado para que estas disposiciones no afecten las actividades de los principales centros turísticos de la Entidad.

¹⁹ **Artículo 27.** Anualmente, los titulares de licencias o los representantes legales de los establecimientos a que se refiere la presente Ley, deberán realizar los trámites correspondientes para su revalidación, ante los Ayuntamientos.

La citada revalidación se llevará a cabo durante los meses de enero, febrero y marzo de cada año. Este plazo podrá ampliarse por acuerdo del Ayuntamiento, cuando las circunstancias económicas y sociales así lo justifiquen.

²⁰ **Artículo 29.** A quien cumpla con los requisitos que establece esta Ley y su Reglamento, los Ayuntamientos le otorgarán la revalidación de la licencia respectiva. En tanto se realiza el trámite de revalidación de la licencia el negocio podrá seguir funcionando.

²¹ **Artículo 30.** Los Ayuntamientos podrán autorizar la venta y consumo ocasional de bebidas con contenido alcohólico en ferias, exposiciones, fiestas regionales, eventos deportivos u otros, acordes con la idiosincrasia y costumbres de los habitantes de las distintas regiones del Estado, salvaguardando en forma invariable las disposiciones del artículo 156 de la Constitución Política Local.

Así, en la medida en que la Ley concede facultades en la materia tanto al Ejecutivo Local como a los Ayuntamientos del Estado, cobra sentido lo dispuesto en el artículo 3o., el cual establece que es facultad del Ejecutivo del Estado **y de los Ayuntamientos, en el ámbito de sus respectivas competencias**, vigilar todo lo concerniente al cumplimiento y aplicación de la Ley²².

En estas condiciones, el artículo 4o. del Reglamento impugnado, en la parte en que prevé la exclusividad de las facultades de vigilancia del Ejecutivo Estatal, contradice lo dispuesto en la Ley sobre Operación y Funcionamiento de Establecimientos Destinados a la Producción, Distribución, Venta y Consumo de Bebidas Alcohólicas del Estado de Sinaloa, la cual le da a los Ayuntamientos una esfera propia de atribuciones legales y facultades de vigilancia en ese ámbito.

No es obstáculo a lo anterior lo dispuesto en el artículo 51²³ de la Ley, el cual señala que la función de inspección y vigilancia estará a cargo del Gobierno del Estado, pues lo cierto es que dicho precepto se refiere concretamente a las facultades de inspección y vigilancia que se traducen en la práctica de visitas domiciliarias, como se desprende del artículo 52²⁴ del ordenamiento en cita, mientras que el artículo 3o. se refiere más ampliamente a la posibilidad de vigilar el cumplimiento de la Ley en los ámbitos de competencia de las distintas autoridades facultadas para aplicarla. Además, el mencionado artículo 52 prevé precisamente que también los Presidentes Municipales coadyuven en las labores de inspección y vigilancia en sus ámbitos de competencia, por lo que ni siquiera en ese ámbito existe la exclusividad que el Reglamento pretende imponer.

Ahora bien, el motivo de invalidez que este Pleno advierte deriva de la inclusión de la palabra “exclusiva” en el texto del artículo 4o., pues como se ha visto, la Ley contempla la posibilidad de que también los Ayuntamientos intervengan en la vigilancia de su cumplimiento, en sus respectivos ámbitos de atribuciones.

Por tanto, procede invalidar únicamente la porción normativa del artículo 4o. del Reglamento de la Ley sobre Operación y Funcionamiento de Establecimientos Destinados a la Producción, Distribución, Venta y Consumo de Bebidas Alcohólicas del Estado, que dice “exclusiva”.

2. Artículos 16, fracción I y 17. Autoridad competente para autorizar la revalidación de licencias.

Los artículos impugnados son del siguiente tenor literal:

Artículo 16. Para la revalidación de licencias se deberán cumplir los siguientes requisitos:

I. Solicitud por escrito dirigida a la Dirección y/o al Ayuntamiento que corresponda con copia para la Dirección;

Artículo 17. Revisada la solicitud para la revalidación de la licencia de que se trate, la Dirección y/o el Ayuntamiento correspondiente dictaminará la misma en un plazo no mayor de treinta días naturales, contados a partir de la fecha en que se recibió dicha solicitud.

La Dirección y/o el Ayuntamiento correspondiente, una vez dictaminada la solicitud de revalidación, emitirá orden de pago por concepto de revalidación de licencia, que se pagará en la Tesorería Municipal correspondiente. Posteriormente el Ayuntamiento remitirá el expediente completo a la Dirección, misma que podrá revocar la revalidación en términos de la ley y el reglamento de la materia.

Una vez autorizada la revalidación de licencia por la Dirección y/o el Ayuntamiento, la Tesorería Municipal correspondiente, por ningún motivo podrá negarse a recibir el pago por concepto de revalidación de licencia. Los Ayuntamientos no podrán exigir ningún requisito adicional a los ya establecidos para condicionar el trámite de revalidación de licencia, tampoco podrán cobrar cuotas y/o donativos no previstos en la Ley de la materia.

²² **Artículo 3o.** Es facultad del Ejecutivo del Estado **y de los Ayuntamientos en el ámbito de sus respectivas competencias**, vigilar todo lo concerniente al cumplimiento y aplicación de la presente Ley, sin perjuicio de las facultades que se le otorgan a otras autoridades.

²³ **Artículo 51.** La función de inspección y vigilancia para la estricta observancia y cumplimiento de las disposiciones contenidas en la presente Ley, estará a cargo del Gobierno del Estado, por conducto de la dependencia competente, quien designará los inspectores para tal efecto.

Los inspectores deberán tener una escolaridad mínima de nivel medio superior o su equivalente.

²⁴ **Artículo 52.** La dependencia competente del Gobierno del Estado, podrá ordenar y practicar visitas de inspección a los establecimientos que se dediquen a cualesquiera de los giros que considera esta Ley, en cualquier tiempo, para verificar el cumplimiento de las disposiciones legales en la materia.

Los Presidentes Municipales en su ámbito de competencia, coadyuvarán en el cumplimiento de dicha función por conducto de los servidores públicos que para tal efecto designen.

Las corporaciones policíacas estarán obligadas a prestar el apoyo que se requiera y, de igual manera, actuar en los casos que tengan conocimiento de alguna violación a la presente Ley y su Reglamento, para lo cual deberán levantar acta por escrito y turnarla a la dependencia competente.

En relación con el artículo 16, fracción I, la parte actora sostiene que al establecer que las solicitudes de revalidación se podrán presentar indistintamente ante la Dirección²⁵ o los Ayuntamientos, dicho precepto transgrede los artículos 27 y Octavo Transitorio de la Ley, la cual contempla a los Ayuntamientos como la única autoridad competente en el trámite de revalidación de licencias.

Respecto del artículo 17, se señala que también es inconstitucional por incluir a la citada Dirección en el procedimiento de revalidación, y por darle la facultad de revocar las licencias revalidadas por los Ayuntamientos, lo que invade la facultad exclusiva de estos en el otorgamiento de revalidaciones. Adicionalmente, se argumenta que la prohibición a los Ayuntamientos de cobrar cuotas y/o donativos no previstos en la Ley es inconstitucional, pues los artículos 102 y 120 de la Ley de Hacienda Municipal del Estado de Sinaloa autorizan al erario municipal a captar ingresos por concepto de donativos.

Son **fundados** los argumentos de la parte actora.

Los artículos 6o., 16, 17, 19, 27, 28, 29 y Octavo Transitorio²⁶ de la Ley sobre Operación y Funcionamiento de Establecimientos Destinados a la Producción, Distribución, Venta y Consumo de Bebidas Alcohólicas en el Estado de Sinaloa, regulan lo relativo al otorgamiento de licencias y revalidaciones, esencialmente en los siguientes términos:

-Los establecimientos destinados a la elaboración, envasamiento, distribución, almacenamiento, transportación, venta y consumo de bebidas alcohólicas deberán contar con licencia y su revalidación respectiva. (Artículo 6o.)

-La licencia para operar los negocios a que se refiere la Ley será expedida por el Ejecutivo del Estado, por conducto de la dependencia competente. Se otorgará cuando se cumplan los requisitos y el procedimiento que la Ley establece y no se afecte el interés social. (Artículo 16)

-El otorgamiento de la licencia estará condicionado a cumplir con la normatividad que señalan la Ley y su Reglamento y una vez entregada, quedará sujeta a revalidación anual. (Artículo 17)

-Las licencias tendrán vigencia anual y podrán ser revalidadas por los Ayuntamientos, previa presentación de la licencia original del año anterior y la verificación de que se están cumpliendo los requisitos de ley. (Artículo 19)

-Los titulares de licencias deberán realizar anualmente los trámites de revalidación de las mismas ante los Ayuntamientos. (Artículo 27)

-La revalidación se llevará a cabo durante los meses de enero, febrero y marzo de cada año, pudiendo ampliarse el plazo por acuerdo del Ayuntamiento respectivo, cuando las circunstancias económicas y sociales así lo justifiquen. (Artículo 27)

²⁵ En términos del artículo 3o., fracción III, del Reglamento, se trata de la Dirección de Inspección y Reglamentos de la Secretaría General de Gobierno del Estado de Sinaloa

²⁶ **Artículo 6o.** Los establecimientos destinados a la elaboración, envasamiento, distribución, almacenamiento, transportación, venta y consumo de bebidas alcohólicas, en envase cerrado o abierto, para operar, deberán contar previamente con la licencia y en su caso, la revalidación respectiva; las que se otorgarán en los términos y bajo las condiciones que establece la presente Ley y demás ordenamientos aplicables.

Artículo 16. Para establecer y operar los negocios a que se refiere esta Ley, se requiere de licencia expedida por el Ejecutivo del Estado, por conducto de la dependencia competente, la cual se otorgará cuando se cumplan los requisitos y el procedimiento que la misma establece y no se afecte el interés social.

Se consideran establecimientos clandestinos todos aquellos que expendan bebidas alcohólicas sin contar con la licencia a que se refiere el párrafo anterior. Al que realice este tipo de actividad se le sancionará conforme al Artículo 69 párrafo segundo de esta Ley, independientemente de las que señalen otras disposiciones legales.

Artículo 17. Para los alcances de esta Ley se entiende por licencia la autorización que otorga el Ejecutivo Estatal, por conducto de la dependencia competente, para establecer y operar locales destinados a la elaboración, envasamiento, almacenamiento, distribución, transportación, venta y consumo de bebidas con contenido alcohólico en las distintas modalidades de giros que la misma establece.

El otorgamiento de la licencia estará condicionada a cumplir con la normatividad que señalan esta Ley y su Reglamento. Una vez entregada quedará sujeta a la revalidación anual.

La licencia se cancelará cuando se vulnere el orden público o el interés general.

Artículo 19. Las licencias a que se refiere esta Ley, tendrán vigencia anual y podrán ser revalidadas por el Ayuntamiento, previa la presentación de la licencia original del año anterior y la verificación de que se están cumpliendo los requisitos de ley.

Artículo 27. Anualmente, los titulares de licencias o los representantes legales de los establecimientos a que se refiere la presente Ley, deberán realizar los trámites correspondientes para su revalidación, ante los Ayuntamientos.

La citada revalidación se llevará a cabo durante los meses de enero, febrero y marzo de cada año. Este plazo podrá ampliarse por acuerdo del Ayuntamiento, cuando las circunstancias económicas y sociales así lo justifiquen.

Artículo 28. En los trámites de revalidación de la licencia, se considerará vigente la anuencia sanitaria expedida, en tanto la autoridad correspondiente no la haya fundadamente revocado.

Artículo 29. A quien cumpla con los requisitos que establece esta Ley y su Reglamento, los Ayuntamientos le otorgarán la revalidación de la licencia respectiva. En tanto se realiza el trámite de revalidación de la licencia el negocio podrá seguir funcionando.

ARTÍCULO OCTAVO. Las disposiciones referidas a la facultad de los Ayuntamientos para otorgar la revalidación de las licencias, iniciarán su vigencia a partir del año de 1999.

-Los Ayuntamientos otorgarán la revalidación de la licencia respectiva a quien cumpla los requisitos que establece la Ley y su Reglamento. (Artículo 29)

-La facultad de los Ayuntamientos para otorgar la revalidación de las licencias entró en vigor en mil novecientos noventa y nueve. (Artículo Octavo Transitorio)

De lo anterior, se advierte que la Ley en cuestión no prevé ninguna intervención del Ejecutivo Estatal en el otorgamiento de las revalidaciones de licencia, sino que claramente le otorga a los Ayuntamientos la facultad exclusiva de autorizarlas, conforme al procedimiento y previo el cumplimiento de los requisitos que la misma contempla.

Por ello, la porción normativa del artículo 16, fracción I, del artículo impugnado, que permite que la solicitud sea dirigida a la Dirección y/o al Ayuntamiento que corresponda, en unión a lo dispuesto en el artículo 17, según el cual la Dirección y/o el Ayuntamiento correspondiente dictaminarán dicha solicitud y emitirán la orden de pago por concepto de revalidación, así como la facultad conferida a la Dirección, de revocar la revalidación expedida por el Ayuntamiento, contradicen frontalmente lo dispuesto por la Ley, al otorgar facultades al Ejecutivo Local en contravención a la distribución competencial contenida en la Ley, lo que constituye un ejercicio excesivo de la facultad reglamentaria del Gobernador del Estado.

Más aún, este Pleno advierte que, como quedó expuesto al inicio de este considerando, **el Ejecutivo Estatal no puede ejercer su facultad reglamentaria respecto de la esfera de las atribuciones municipales**, pues con ello se desnaturaliza la facultad que le otorga el artículo 65, fracción I, de la Constitución Local, que es la proveer a la exacta observancia de la ley en la esfera administrativa que le es propia.

La facultad reglamentaria puede ejercerse únicamente dentro de los límites de la función ejecutiva del Gobernador del Estado, ya que en atención al principio de división de poderes no se trata de una facultad normativa que pueda tener el alcance de regular el ejercicio de competencias de otros órganos, sino únicamente facilitar la ejecución de la ley en la medida en que dicha ejecución le corresponde. Esta facultad no puede, en particular, alcanzar al orden jurídico municipal, porque para la homogenización de los Municipios en cuestión administrativa, la Constitución General de la República establece una reserva a las legislaturas locales, a través de las leyes de bases generales.

Así, la facultad reglamentaria del Ejecutivo Estatal no puede desbordar de su ámbito de facultades, de manera que si lo relativo a las revalidaciones de licencia se encuentra fuera de la esfera competencial que la Ley de Alcoholes le confiere, el reglamento expedido por el Ejecutivo Local para proveer en la esfera administrativa que le pertenece, no puede regular tal cuestión.

Lo mismo debe decirse respecto de la prohibición de establecer requisitos adicionales para el otorgamiento de la revalidación y de cobrar cuotas y/o donativos no previstos en la Ley.

Por tanto, procede declarar la invalidez de los artículos 16, fracción I y 17 del Reglamento de la Ley sobre Operación y Funcionamiento de Establecimientos Destinados a la Producción, Distribución, Venta y Consumo de Bebidas Alcohólicas del Estado de Sinaloa.

3. Artículo 16, fracción VI. Requisito para la revalidación, consistente en una constancia expedida por la Dirección.

El referido precepto señala lo siguiente:

Artículo 16. Para la revalidación de licencias se deberán cumplir los siguientes requisitos:

...

VI. Constancia que expida la Dirección, de que en ese establecimiento no se haya vendido, exhibido, expuesto y/o reproducido música, videos, imágenes y/o espectáculos artísticos tendientes a enaltecer criminales, conductas antisociales y/o actividades ilícitas, durante el período comprendido desde le (sic) fecha en que se revalidó su licencia por última vez, hasta la fecha de la nueva solicitud de revalidación.

En relación con este precepto, el actor argumenta que el requisito de contar con una constancia expedida por una dependencia del Ejecutivo Local, en la que se señale que en el establecimiento solicitante no se hayan vendido, exhibido, expuesto y/o reproducido música, videos, imágenes y/o espectáculos artísticos tendientes a enaltecer criminales, constituye una exigencia que no se encuentra prevista en la Ley, y que, además, en la medida en que esa constancia será expedida por la Dirección respectiva, la autorización de revalidación quedará, de hecho, condicionada a su discrecionalidad.

El concepto de invalidez es esencialmente **fundado**.

En primer lugar, este Pleno advierte que el precepto impugnado prevé un requisito para el otorgamiento de las revalidaciones, las cuales conforme a la Ley de Alcoholes corresponde otorgar a los Ayuntamientos, por lo que en este aspecto el Reglamento aborda una cuestión ajena al ámbito competencial del Ejecutivo Local, excediendo por ello los límites de su facultad reglamentaria.

Al respecto, no pasa desapercibido que el artículo 29 de la Ley de Alcoholes prevé que para el otorgamiento de revalidaciones los titulares de licencias deberán cumplir con los requisitos establecidos en la propia ley **y su reglamento**. Sin embargo, ello no debe entenderse en el sentido de que el Ejecutivo Local está facultado para señalar los requisitos que deberán exigir los Ayuntamientos para el otorgamiento de revalidaciones, ya que ello resultaría contrario a la naturaleza de su facultad reglamentaria y prácticamente podría hacer nugatoria la facultad otorgada a los Ayuntamientos.

A juicio de este Pleno, la interpretación que debe hacerse del artículo 29, es en el sentido de que para otorgar las revalidaciones, los Ayuntamientos deberán cerciorarse de que los titulares de las licencias estén cumpliendo con las disposiciones legales para el funcionamiento de los establecimientos respectivos, **así como las normas reglamentarias emitidas en el ámbito de las facultades legales del Ejecutivo**. Por ejemplo, los Ayuntamientos deben cerciorarse de que se respeten los horarios de operación establecidos en el Reglamento, ya que en términos del artículo 32²⁷ corresponde fijarlos al Ejecutivo en el Reglamento respectivo.

En este sentido, en la medida en que el precepto impugnado establece un requisito encaminado al otorgamiento de las revalidaciones de licencia, lo cual pertenece al ámbito competencial que la ley asigna a los Ayuntamientos, resulta inconstitucional.

Ahora bien, si la obligación de contar con la constancia en cuestión no se interpreta como un requisito para el otorgamiento de revalidaciones, sino más ampliamente como una prohibición a los titulares de licencias, este Pleno encuentra que también desde esa perspectiva se exceden los límites de la facultad reglamentaria.

El artículo 45 de la Ley prevé las prohibiciones a las que están sujetos los propietarios, administradores, encargados o empleados de los negocios dedicados a expedir bebidas con contenido alcohólico en los siguientes términos:

Artículo 45. Queda prohibido a los propietarios, administradores, encargados o empleados de los negocios dedicados a expendir bebidas con contenido alcohólico, lo siguiente:

I. Establecer los negocios dentro de un radio de ciento cincuenta metros de los linderos de los edificios o casas destinadas a jardines de niños, instituciones educativas públicas o privadas, centros culturales, hospitales, sanatorios, hospicios, asilos, centros asistenciales, fábricas, edificios públicos, mercados, cuarteles militares, casetas de policía y templos religiosos. Esta disposición no regirá para agrupaciones organizadas como mutualidades o asociaciones civiles con fines sociales, deportivos o culturales, así como ultramarino, supermercado, restaurantes en cualquiera de sus modalidades, bodegas y almacenes, siempre que por sus características no se lesione el interés y el orden público y que además sean acordes con las definiciones de los giros que para cada caso establezca la presente Ley y su Reglamento.

Los Ayuntamientos y el Gobierno del Estado, no autorizarán el establecimiento de los giros a que se hace alusión en el párrafo anterior;

II. Vender o permitir el consumo de bebidas con contenido alcohólico a los menores de 18 años o personas con discapacidad mental;

III. Vender bebidas con contenido alcohólico a personas en notorio estado de ebriedad y a personas armadas;

²⁷ **Artículo 32.-** Todos los establecimientos dedicados a la venta o consumo de bebidas con contenido alcohólico, funcionarán los días y en los horarios que consten en su licencia respectiva, y los que se señalen en el Reglamento de la presente Ley.

IV. Vender bebidas alcohólicas a militares o miembros de la policía que se encuentren en servicio o uniformados, en este último caso se exceptúan los establecimientos de restaurante y supermercado;

V. Permitir la entrada a menores de edad en los negocios señalados en las fracciones I, III, V, VI, VII, VIII, IX, XI, XII y XVI del artículo 9 de esta Ley, exceptuando el giro de discotecas cuando se celebren eventos en que no se vendan y consuman bebidas con contenido alcohólico, debiendo el propietario o encargado inscribir en parte visible del interior y exterior del establecimiento esta prohibición;

VI. Operar el establecimiento en materia de ventas de bebidas con contenido alcohólico en forma distinta a la autorizada por la licencia correspondiente y a lo establecido en la presente Ley y su Reglamento;

VII. Permitir el consumo de bebidas alcohólicas dentro de los establecimientos a que se refieren las fracciones I, II, IV, XI, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XXIV y XXV del Artículo 9 de esta Ley;

VIII. Vender bebidas alcohólicas en envase abierto o cerrado o al copeo para su consumo fuera de los locales de los giros señalados en las fracciones III, V, VI, VII, VIII, IX, X, XII, XIX, XX, XXI, XXII y XXIII del artículo 9 de la presente Ley;

IX. Permitir juegos de cualquier especie con excepción del dominó y dados, siempre que las mesas para estos juegos se encuentren en el interior del mismo establecimiento y queda estrictamente prohibido cruzar apuestas en los juegos permitidos;

X. Instalar compartimientos o reservados que se encuentren cerrados o que impidan la libre comunicación interior del local;

XI. Recibir objetos personales o mercaderías en prenda o en pago por las bebidas que se consuman, así como exigir la suscripción de títulos de crédito en garantía del consumo;

XII. Que el local dedicado a la venta y consumo de bebidas con contenido alcohólico tenga comunicación hacia diferentes habitaciones, comercios o locales ajenos al sitio de consumo o se utilicen como tal;

XIII. Vender fuera de los horarios establecidos en la licencia o permiso respectiva y en el Reglamento de la presente Ley; y

XIV. Pintar o fijar en las paredes exteriores o interiores del local, cualquier imagen o leyenda que ofenda la moral y las buenas costumbres.

Pues bien, el artículo reglamentario impugnado, en la medida en que se entienda como que proscribe la venta, exhibición, exposición y/o reproducción de música, videos, imágenes y/o espectáculos artísticos tendientes a enaltecer criminales, extiende las prohibiciones de los sujetos obligados a supuestos no previstos expresamente por la Ley de Alcoholes, que es a la que compete establecer la política pública en la materia.

El precepto impugnado no detalla las hipótesis ni los supuestos normativos de aplicación de la ley. En particular, no puede decirse que el precepto esté reglamentando la prohibición contenida en la fracción XIV del artículo 45, que impide pintar o fijar en las paredes exteriores o interiores del local cualquier imagen o leyenda que ofenda la moral y las buenas costumbres, en tanto las acciones proscritas por el Reglamento no se circunscriben a pintar o fijar, sino que se extienden a otro tipo de conductas, además de que no solo se refieren a imágenes o leyendas, sino que incluyen otro tipo de expresiones o manifestaciones. Con lo anterior, el Reglamento sale del ámbito del cómo (cómo hacer cumplir la prohibición de pintar o fijar imágenes o leyendas ofensivas) y se interna en el ámbito de qué (qué pueden hacer los establecimientos en los que se expendan bebidas alcohólicas).

Más aún, la prohibición de exhibir, exponer y/o reproducir música, videos, imágenes o espectáculos tendientes a enaltecer criminales, **no constituye propiamente una medida de combate al alcoholismo**, sino que se inserta más bien en el ámbito de la moral pública y el respeto a las buenas costumbres, lo cual es materia de los bandos de policía y buen gobierno que corresponde expedir a los Ayuntamientos en términos de lo que dispone el artículo 115, fracción II, de la Constitución General de la República²⁸.

A este respecto, la Ley que Establece las Bases Normativas para la Expedición de los Bandos de Policía y Buen Gobierno del Estado de Sinaloa, señala en sus artículos 7 y 8²⁹ que la materia de dichos instrumentos normativos es la regulación de todas aquellas conductas que no constituyendo delitos, afecten la moral pública, la salud, la propiedad, la tranquilidad de las personas u ofendan las buenas costumbres, lo que sin duda podría comprender el tipo de conductas a que se refiere el artículo impugnado —sin que sea en este momento necesario determinar si una medida como esta, contenida en un bando municipal de policía y buen gobierno, sería respetuosa de los derechos fundamentales que consagra el orden jurídico mexicano.

Lo anterior pone de manifiesto que la disposición cuestionada excede los límites de la facultad reglamentaria también en la medida en que desborda del objeto de la Ley que le sirve de marco de referencia, y se adentra a regular aspectos de la convivencia social que en términos del artículo 115 constitucional y de la legislación local respectiva son del ámbito competencial de los municipios del Estado de Sinaloa.

Por lo anterior, debe invalidarse en su totalidad la fracción VI del artículo 16 del Reglamento de la Ley sobre Operación y Funcionamiento de Establecimientos Destinados a la Producción, Distribución, Venta y Consumo de Bebidas Alcohólicas del Estado de Sinaloa.

4. Artículos 21 y 23. Revocación de permisos eventuales para eventos especiales.

Los artículos impugnados señalan:

Artículo 21. Los Ayuntamientos podrán otorgar permisos eventuales, hasta por siete días, para venta y consumo de bebidas alcohólicas en lugares donde se realicen eventos especiales como bailes, ferias, exposiciones, fiestas regionales, eventos deportivos u otros; estos permisos deberán ser solicitados con al menos treinta (sic) hábiles de anticipación a la fecha de realización del evento en cuestión. No se otorgará permiso eventual cuando en el evento especial que se trate se pretenda vender, exhibir, exponer y/o reproducir música, videos, imágenes y/o espectáculos artísticos tendientes a enaltecer criminales, conductas antisociales y/o actividades ilícitas.

Cuando la dirección tenga conocimiento de que se otorgaron permisos eventuales en algún lugar específico, en el que puedan ocurrir hechos que pongan en riesgo la seguridad pública y/o afectar el interés público, podrá revocar el permiso respectivo aun cuando se hayan cumplido los requisitos de la ley y el reglamento.

Artículo 23. Los Ayuntamientos deberán remitir a la Dirección un informe que incluya información detallada de cada uno de los permisos eventuales otorgados, mínimo quince días antes de la realización del evento que se autorice, pudiendo la Dirección revocar dicho permiso eventual, en términos de la ley de la materia, para lo cual podrá al Ayuntamiento a más tardar el mismo día del evento de que se trate. En caso de que la Dirección no revoque dicho permiso eventual, quedan expeditas sus facultades discrecionales de inspección señaladas en el artículo 33, del presente reglamento.

²⁸ **Artículo 115.-...**

II.- ...

Los ayuntamientos tendrán facultades para aprobar, de acuerdo con las leyes en materia municipal que deberán expedir las legislaturas de los Estados, los bandos de policía y gobierno, los reglamentos, circulares y disposiciones administrativas de observancia general dentro de sus respectivas jurisdicciones, que organicen la administración pública municipal, regulen las materias, procedimientos, funciones y servicios públicos de su competencia y aseguren la participación ciudadana y vecinal.

²⁹ **Artículo 7.-** Se considera falta o infracción al Bando de Policía y Buen Gobierno, toda conducta antisocial, que no constituyendo delito, afecte la moral pública, la salud, la propiedad (sic), la tranquilidad de las personas u ofenda las buenas costumbres.

Artículo 8.- Las faltas susceptibles de ser sancionadas por los Bandos de Policía y Buen Gobierno, podrán ser:

I.- Contra la seguridad y tranquilidad de las personas;

II.- Contra la moral pública y las buenas costumbres;

III.- Contra la higiene y la salud pública;

IV.- Contra la propiedad; y

V.- Todas las relativas a la prevención de delitos.

El actor en sus conceptos de invalidez señala que la posibilidad de que la Dirección pueda revocar los permisos eventuales autorizados por el Ayuntamiento transgrede la facultad contenida en el artículo 30 y su relacionado 78 de la Ley de Alcoholes.

Dicho planteamiento es **fundado**.

El artículo 30 de la Ley de Alcoholes³⁰ establece que es facultad de los Ayuntamientos autorizar la venta y consumo ocasional de bebidas con contenido alcohólico en ferias, exposiciones, fiestas regionales, eventos deportivos u otros, acordes con la idiosincrasia y costumbre de los habitantes de las distintas regiones del Estado.

En tales condiciones, el Reglamento emitido por el Ejecutivo Local no puede regular el ejercicio de dicha facultad, ni mucho menos arrogarse la facultad de revocar los permisos que en ejercicio de su facultad legal expidan los Ayuntamientos.

Por estas razones, deben invalidarse en su totalidad los artículos 21 y 23 del Reglamento de la Ley sobre Operación y Funcionamiento de Establecimientos Destinados a la Producción, Distribución, Venta y Consumo de Bebidas Alcohólicas del Estado de Sinaloa.

5. Artículo 26. Ampliación de los horarios regulares de funcionamiento de los titulares de licencia.

El precepto combatido establece:

Artículo 26. Los titulares de licencias para operar establecimientos destinados a la venta y/o consumo de bebidas alcohólicas, podrán solicitar a la Dirección y/o al Ayuntamiento respectivo, la ampliación de sus horarios regulares de funcionamiento. Los Ayuntamientos podrán autorizar la ampliación de horarios hasta por un máximo de dos horas y por un período que no exceda de un mes conforme a lo señalado en el artículo 32, párrafo segundo, de la Ley.

El actor argumenta que el hecho de que la solicitud de ampliación de horarios pueda ser presentada ante la Dirección y/o el Ayuntamiento respectivo, contraviene el artículo 32 de la Ley de la materia que establece que dicha facultad corresponde a los Ayuntamientos.

Es **fundado** el argumento, por las mismas razones que se han venido exponiendo en este fallo. El artículo 32 de la Ley de Alcoholes³¹ prevé que los días y horarios de funcionamiento estarán previstos en el Reglamento **y que tales horarios podrán ampliarse por los Ayuntamientos con el acuerdo mayoritario de los integrantes del Cabildo**.

En la medida en que el artículo impugnado prevé que la solicitud de ampliación de horario pueda hacerse a una dependencia del Ejecutivo Local y, además, señala límites a la ampliación de horarios (máximo dos horas por un período de un mes), está regulando un aspecto de la Ley de Alcoholes, cuya ejecución no le corresponde, por estar conferida a los Ayuntamientos la facultad respectiva.

Por tanto, debe invalidarse en su totalidad el artículo 26 del Reglamento de la Ley sobre Operación y Funcionamiento de Establecimientos Destinados a la Producción, Distribución, Venta y Consumo de Bebidas Alcohólicas del Estado de Sinaloa.

6. Artículo 31. Cambio de domicilio y de denominación o razón social.

El artículo citado señala:

Artículo 31. El cambio de domicilio y de denominación o razón social de los establecimientos destinados a la producción, envasamiento, almacenamiento, distribución, venta y consumo de bebidas alcohólicas, deberá solicitarse por escrito ante la Dirección y/o el Ayuntamiento que corresponda, y una vez integrado el expediente se remitirá a la Secretaría, con las observaciones pertinentes, para que esta resuelva en definitiva.

³⁰ **Artículo 30.** Los Ayuntamientos podrán autorizar la venta y consumo ocasional de bebidas con contenido alcohólico en ferias, exposiciones, fiestas regionales, eventos deportivos u otros, acordes con la idiosincrasia y costumbres de los habitantes de las distintas regiones del Estado, salvaguardando en forma invariable las disposiciones del artículo 156 de la Constitución Política Local.

³¹ **Artículo 32.** Todos los establecimientos dedicados a la venta o consumo de bebidas con contenido alcohólico, funcionarán los días y en los horarios que consten en su licencia respectiva, y los que se señalen en el Reglamento de la presente Ley. Los horarios regulares podrán ampliarse por los Ayuntamientos con el acuerdo mayoritario de los integrantes del Cabildo. Para el caso de los que se dedican a prestar servicios de eventos sociales al público, se regirán por los horarios que establezca el permiso respectivo.

El actor argumenta que el precepto citado contraviene el último párrafo del artículo 36 de la Ley, en el que se exige, entre otros requisitos, que el cambio de domicilio sea aprobado por la mayoría de los integrantes del Ayuntamiento.

El concepto de invalidez resulta **parcialmente fundado**.

De acuerdo con los artículos 35 y 36 de la Ley de Alcoholes³², existen dos tipos de procedimiento para el cambio de domicilio de los establecimientos que regula: uno a solicitud de parte y otro que se inicia de oficio, existiendo en ambos casos participación tanto de las autoridades estatales como de las municipales.

El procedimiento a petición de parte, previsto en el artículo 35, contempla que el interesado acuda a la autoridad municipal, la cual deberá **acordar la reubicación** y turnar el expediente a la dependencia competente del Gobierno del Estado **para su aprobación y registro correspondiente**. El procedimiento de oficio del artículo 36, por su parte, puede iniciarse tanto por las autoridades municipales como por las estatales. En ambos casos, dice el último párrafo del artículo 36, el cambio de domicilio deberá ser aprobado por la mayoría de los integrantes de los Ayuntamientos.

Pues bien, de la lectura del artículo reglamentario impugnado, se advierte que este se refiere al procedimiento a petición de parte, en tanto regula, precisamente, la autoridad ante la cual deberá presentarse la solicitud correspondiente.

Por tanto, si en términos del artículo 35, fracción I, de la Ley de Alcoholes, la petición de cambio de domicilio debe iniciarse ante la autoridad municipal, la cual debe acordar favorablemente la solicitud **y remitir el expediente a la autoridad Gobierno Estatal para que sea esta la que apruebe y registre el cambio**, debe concluirse que el Reglamento puede válidamente incursionar en ese aspecto, en tanto es facultad del Ejecutivo Local resolver sobre los cambios de domicilio acordados por los Ayuntamientos.

Lo mismo debe decirse respecto de la facultad de resolver sobre las solicitudes de cambio de denominación, pues de conformidad con el artículo 37 de la Ley³³ dichas solicitudes deben hacerse ante el Ayuntamiento correspondiente el cual, de no tener inconveniente alguno, enviará el expediente a la dependencia estatal competente para que esta resuelva en definitiva.

En cambio, lo que no puede hacer el Reglamento es establecer la posibilidad de que las solicitudes de cambio de domicilio y de cambio de denominación puedan presentarse ante la Dirección, **pues en ambos casos la propia Ley establece que las solicitudes respectivas se deberán presentar ante el Ayuntamiento correspondiente**, el cual, tratándose del cambio de domicilio debe acordar favorablemente la solicitud y, tratándose del cambio de denominación, hacer las observaciones que considere oportunas.

En la medida en que el Reglamento autoriza la presentación de las solicitudes directamente ante la Dirección, contradice lo dispuesto en la Ley e impide que los Ayuntamientos intervengan en dichos procedimientos en los términos legalmente previstos.

³² **Artículo 35.** Los titulares de las licencias para operar los establecimientos a que se refiere la presente Ley, tendrán derecho o estarán obligados a solicitar la reubicación de su establecimiento en los siguientes casos:

a). Cuando por su ubicación sea a su juicio económicamente incosteable, el interesado deberá acudir ante la autoridad municipal correspondiente y expondrá los motivos por los cuales solicita la reubicación. Valorada la citada solicitud por la autoridad municipal, y en su caso, acordada la reubicación correspondiente, esta turnará el expediente a la dependencia competente del Gobierno del Estado para su aprobación y registro correspondiente.

b). Cuando por causa posterior a su establecimiento, los giros de cervcería, cantina, cabaret, bar, centro nocturno y depósito de cerveza se coloque en alguna de las hipótesis señaladas en el artículo 45 de esta Ley; y

c). Cuando su ubicación altere el orden público y las vías de comunicación.

En las anteriores hipótesis, los interesados deberán dar cumplimiento a las fracciones II, III, IV, VI, VII, IX, X y XII del artículo 21 de la presente Ley.

Artículo 36. Las autoridades municipales y estatales en el ámbito de sus respectivas competencias, podrán disponer el cambio de domicilio a los titulares de licencia cuando así lo requiera el orden público y el interés general de la sociedad. Para tal efecto se observará el procedimiento siguiente:

I. Se le notificará al titular de la licencia con 30 días naturales de anticipación a la fecha en que deba realizarse el cambio;

II. Que no exista inconveniente en la zona o lugar donde se establecerá el negocio;

III. Que no se afecten el orden público y el interés general de la sociedad. Se podrá conceder al titular de la licencia un plazo de 40 días naturales contados a partir del vencimiento de la notificación a que se refiere la fracción I de este artículo, para su reubicación;

IV. Si el titular de la licencia bajo cualquier circunstancia, no ha logrado su reubicación, se le concederá un nuevo plazo de máximo 40 días naturales, pero sin derecho a operar su establecimiento; y

V. Vencido el plazo señalado en la fracción anterior, se procederá a la cancelación definitiva de la licencia.

El cambio de domicilio a que se refieren los artículos 35 y 36 de esta Ley, deberán ser aprobados por la mayoría de los integrantes de los Ayuntamientos, una vez que se hayan cubierto todos los requisitos.

³³ **Artículo 37.** Los titulares de las licencias podrán solicitar el cambio de denominación del establecimiento ante el Ayuntamiento correspondiente, quien si no tiene inconveniente alguno en que se realice el citado cambio, enviará el expediente a la dependencia estatal competente, con las observaciones que considere oportunas, para que esta resuelva en definitiva; tratándose de personas físicas la solicitud se acompañará del acta de nacimiento y de copia del registro federal de contribuyentes; para el caso de personas morales, presentarán copia certificada del acta constitutiva y copia del registro federal de contribuyentes.

La violación a este precepto, se castigará conforme a lo que establecen los artículos 68 y 69 de esta Ley.

En estas condiciones, procede invalidar únicamente la porción normativa del artículo 31 del Reglamento de la Ley Sobre Operación y Funcionamiento de Establecimientos Destinados a la Producción, Distribución, Venta y Consumo de Bebidas Alcohólicas del Estado de Sinaloa, que dice: "la Dirección y/o".

7. Artículos 33 y 34. Facultad para practicar visitas de inspección.

Los preceptos combatidos señalan:

Artículo 33. La Dirección es la única facultada para ordenar en cualquier momento, la práctica de visitas de inspección a los establecimientos destinados a la producción, envasamiento, almacenamiento, distribución, venta y consumo de bebidas alcohólicas, así como a los lugares donde se realicen eventos especiales como para venta y consumo de bebidas alcohólicas en lugares donde se realicen eventos especiales como bailes, ferias, exposiciones, fiestas regionales, eventos deportivos y otros, con el objeto de verificar la observancia y cumplimiento de las disposiciones contenidas en la Ley y el presente Reglamento, y para comprobar la comisión de infracciones a los referidos ordenamientos. (sic)

Artículo 34. Únicamente los inspectores adscritos a la Dirección son los encargados y facultados para vigilar la estricta observancia y cumplimiento de las disposiciones contenidas en la Ley y este Reglamento. Los Ayuntamientos de ninguna manera podrán designar inspectores, supervisores, auditores, ni a persona alguna para realizar estas labores.

El Congreso del Estado de Sinaloa considera que al establecer que los inspectores y la Dirección son los únicos autorizados para realizar la inspección y vigilancia de los establecimientos regulados, los preceptos impugnados contravienen los artículos 3o. y 52 de la Ley de Alcoholes, pues en ellos se establece que el Poder Ejecutivo y los Municipios, en el ámbito de sus respectivas competencias, deben vigilar el cumplimiento de la Ley, y que los Presidentes Municipales coadyuvarán en el cumplimiento de la función de inspección y vigilancia.

Es **parcialmente fundado** el concepto de invalidez.

El artículo 52 de la Ley de Alcoholes prevé que la función de inspección y vigilancia estará a cargo del Gobierno del Estado por conducto de los inspectores que designe y que los Presidentes Municipales, en su ámbito de competencia, coadyuvarán en el cumplimiento de dicha función, también por conducto de los servidores públicos que para tal efecto designen.

Ahora bien, en la medida en que el artículo 33 del Reglamento establece que la Dirección es la "única" facultada para ordenar la práctica de visitas de inspección, ello puede válidamente entenderse como una cuestión limitada al ámbito de competencia del Ejecutivo, en el sentido de que, en el seno de la administración pública estatal, la Dirección es la única autoridad facultada para tal efecto.

En cambio, el artículo 34 del Reglamento, al establecer que los Ayuntamientos no podrán designar inspectores, supervisores, auditores ni a persona alguna para la práctica de visitas de inspección, no solo contradice el artículo 52 de la Ley, el cual autoriza a los funcionarios municipales a coadyuvar en las funciones de inspección y vigilancia, sino que también pretende establecer una prohibición a los Ayuntamientos, lo cual se encuentra fuera del ámbito competencial dentro del cual el Poder Ejecutivo Local puede ejercer su facultad reglamentaria.

Por tanto, debe reconocerse la validez del artículo 33 del Reglamento sobre Operación y Funcionamiento de Establecimientos Destinados a la Producción, Distribución, Venta y Consumo de Bebidas Alcohólicas del Estado de Sinaloa y, por el contrario, declarar la invalidez de su artículo 34, en su totalidad.

8. Artículo 41. Facultad exclusiva de la Dirección en materia de sanciones.

Artículo 41. La Dirección es la única autoridad facultada para imponer las sanciones establecidas en este reglamento y su ley. En la resolución que emita la Dirección, podrá:

I.- Imponer multas a cargo de los titulares de licencia, las que tendrán el carácter de créditos fiscales, mismos que de no cubrirse oportunamente, se harán efectivos por las autoridades fiscales mediante el procedimiento económico coactivo que establece el Código Fiscal del Estado de Sinaloa.

II.- Revocación del permiso eventual.

III.- Cancelar la extensión del horario.

IV.- Decretar la clausura provisional o definitiva del establecimiento de que se trate.

V.- Decretar la cancelación de la licencia respectiva.

El Congreso Local impugna la facultad exclusiva que se otorga a la Dirección por contravenir artículo 30. de la Ley, que establece la atribución conjunta del Ejecutivo y los Ayuntamientos para vigilar el cumplimiento de la normatividad legal. Asimismo, señala que la adición de dos tipos de sanción (la revocación del permiso eventual y la cancelación de la extensión del horario) no se encuentran contenidos en la Ley de la materia, por lo que las fracciones II y II del precepto impugnado transgreden el principio de derecho *nulla poena sine lege*.

Es **parcialmente fundado** el concepto de invalidez.

Por cuanto hace al señalamiento de que la Dirección es la única autoridad facultada para imponer las sanciones no se advierte que la facultad reglamentaria del Ejecutivo Local se haya ejercido en exceso, pues ello se encuentra en línea con lo dispuesto en los artículos 66 y 72 de la Ley de Alcoholes³⁴, los cuales señalan que la imposición de sanciones corresponde a la dependencia estatal correspondiente, entendiéndose como tal, en términos del artículo 79 de la Ley, a la Secretaría General de Gobierno, por conducto del órgano administrativo que señale el reglamento³⁵.

En cambio, por cuanto hace al establecimiento de las sanciones consistentes en revocación del permiso eventual y cancelación de la extensión de horario, el precepto impugnado desborda de los límites de la facultad reglamentaria del Ejecutivo Local. Esto es así, por un lado, porque los artículos 66 y 68 de la Ley³⁶ establecen, limitativamente, que las sanciones por violación a sus disposiciones consistirán en multa, clausura provisional, clausura definitiva del establecimiento y cancelación de la licencia, catálogo en el que no están comprendidas las sanciones en cuestión; y, por otro lado, porque tanto el otorgamiento de permisos eventuales como la autorización de extensiones de horario son cuestiones que la Ley asigna a la competencia de los Ayuntamientos, por lo que se trata de un ámbito en el cual —como se ha venido sosteniendo a lo largo de este fallo— no se puede ejercer la facultad reglamentaria del Ejecutivo Estatal.

Por tanto debe declararse la invalidez de las fracciones II y III del artículo 41 del Reglamento de la Ley sobre Operación y Funcionamiento de Establecimientos Destinados a la Producción, Distribución, Venta y Consumo de Bebidas Alcohólicas del Estado de Sinaloa.

9. Artículo Tercero Transitorio. Abrogación de disposiciones en contrario.

La disposición citada establece:

TERCERO. Se abrogan y dejan sin efecto cualquier decreto, reglamento y/o disposición que contravenga lo dispuesto en el presente.

El Congreso Local señala que el referido precepto transitorio, al establecer que la reforma deja sin efectos cualquier disposición contraria, trata de desplazar el contenido de la Ley de Alcoholes, la cual únicamente puede ser modificada mediante el mismo órgano y procedimiento por la que fue creada.

El concepto de invalidez resulta **infundado**.

Dado el principio de subordinación jerárquica del reglamento a la ley, lo dispuesto en el artículo transitorio impugnado no tiene, ni puede tener, el alcance de dejar sin efecto el contenido de la Ley sobre Operación y Funcionamiento de Establecimientos Destinados a la Producción, Distribución, Venta y Consumo de Bebidas Alcohólicas del Estado de Sinaloa, sino que debe necesariamente entenderse que los decretos, reglamentos y disposiciones a los que hace referencia, son aquellos que previamente se hayan expedido por el propio Ejecutivo Estatal, sin que incluso pueda tratarse de decretos, reglamentos o disposiciones emitidos por los Ayuntamientos del Estado de Sinaloa en esta materia.

OCTAVO. Efectos. Este Tribunal Pleno ha declarado la invalidez de los artículos 16, fracciones I y VI, 17, 21, 23, 26, 34, 41, fracciones II y III, del Reglamento de la Ley sobre Operación y Funcionamiento de Establecimientos Destinados a la Producción, Distribución, Venta y Consumo de Bebidas Alcohólicas del Estado de Sinaloa.

³⁴ **Artículo 72.** Corresponde a la dependencia estatal competente la imposición de multas, las cuales turnará a la autoridad encargada de hacerlas efectivas, de conformidad con el Código Fiscal del Estado de Sinaloa.

Artículo 66. La dependencia estatal competente, está facultada para clausurar provisional o definitivamente los establecimientos a que se refiere esta Ley y a cancelar la licencia respectiva, cuando dicha medida lo exija la salud pública, las buenas costumbres o medie algún motivo de interés general, informándole al Ayuntamiento correspondiente.

³⁵ **Artículo 79.** Se entiende como dependencia estatal competente a la Secretaría General de Gobierno por conducto del órgano administrativo que señale el Reglamento Orgánico de la Administración Pública del Estado de Sinaloa o el Reglamento Interior correspondiente.

Si durante la vigencia de la presente Ley, se da una denominación nueva a alguna dependencia cuyas funciones estén establecidas en este ordenamiento, dichas atribuciones se entenderán concedidas a la dependencia a la que se le dio nueva denominación.

³⁶ **Artículo 68.** Las sanciones por violación a las disposiciones de esta Ley, consistirán en multa, clausura provisional, clausura definitiva del establecimiento y la cancelación de la licencia en su caso, de los locales donde se elaboren, envasen, distribuyan, transporten, almacenen, vendan y/o consuman bebidas con contenido alcohólico.

Asimismo, se invalidó la porción normativa del artículo 4o. que dice “exclusiva”, por lo que dicho precepto deberá leerse de la siguiente manera:

Artículo 4o. Es facultad del Ejecutivo del Estado, a través de la Secretaría y de la Dirección, vigilar todo lo concerniente al cumplimiento y aplicación de la Ley y de este Reglamento.

De igual manera, se declaró la invalidez de la porción normativa del artículo 31 que dice: “la Dirección y/o”, por lo que esa disposición deberá leerse:

Artículo 31. El cambio de domicilio y de denominación o razón social de los establecimientos destinados a la producción, envasamiento, almacenamiento, distribución, venta y consumo de bebidas alcohólicas, deberá solicitarse por escrito ante el Ayuntamiento que corresponda, y una vez integrado el expediente se remitirá a la Secretaría, con las observaciones pertinentes, para que esta resuelva en definitiva.

De conformidad con los artículos 41, fracción IV y 73 de la Ley de la materia, la invalidez e inaplicación de los artículos declarados inválidos, surtirá sus efectos una vez que se notifiquen los puntos resolutive de esta ejecutoria al Poder Ejecutivo del Estado de Sinaloa.

Asimismo, a partir de la notificación de la presente resolución, las diversas oficinas de la Administración Pública del Gobierno del Estado de Sinaloa deberán eliminar el texto de las normas que han sido expulsadas del orden jurídico por virtud de la presente resolución, de todo tipo de publicaciones impresas o electrónicas en las que difunda el contenido del Reglamento de la Ley sobre Operación y Funcionamiento de Establecimientos Destinados a la Producción, Distribución, Venta y Consumo de Bebidas Alcohólicas del Estado de Sinaloa.

Por lo expuesto y fundado, se resuelve:

PRIMERO. Es parcialmente procedente y fundada la presente controversia constitucional.

SEGUNDO. Se sobresee en la controversia respecto de los actos precisados en el considerando segundo de este fallo.

TERCERO. Se reconoce la validez del artículo 33 del Reglamento de la Ley sobre Operación y Funcionamiento de Establecimientos Destinados a la Producción, Distribución, Venta y Consumo de Bebidas Alcohólicas del Estado de Sinaloa, así como del artículo Tercero Transitorio del Decreto de reformas a dicho ordenamiento, publicado en el Periódico Oficial “El Estado de Sinaloa”, de dos de mayo de dos mil once.

CUARTO. Se declara la invalidez de los artículos 4o., en la porción normativa que dice “exclusiva”, 16, fracciones I y VI, 17, 21, 23, 26, 31, en la porción normativa que dice “la Dirección y/o”, 34, y 41, fracciones II y III, del Reglamento de la Ley sobre Operación y Funcionamiento de Establecimientos Destinados a la Producción, Distribución, Venta y Consumo de Bebidas Alcohólicas del Estado de Sinaloa, en los términos del considerando séptimo y para los efectos precisados en el considerando octavo de este fallo, incluido el relativo a que esta declaración de invalidez surte efectos a partir de la notificación de estos puntos resolutive al Poder Ejecutivo del Estado de Sinaloa.

QUINTO. Publíquese esta resolución en el Diario Oficial de la Federación, en el Periódico Oficial del Estado de Sinaloa y en el Semanario Judicial de la Federación y su Gaceta.

Notifíquese; haciéndolo por medio de oficio a las partes y, en su oportunidad, archívese el expediente.

Así lo resolvió el Pleno de la Suprema Corte de Justicia de la Nación por unanimidad de nueve votos de los señores Ministros Gutiérrez Ortiz Mena, Cossío Díaz, Franco González Salas, Zaldívar Lelo de Larrea, Pardo Rebolledo, Aguilar Morales, Sánchez Cordero de García Villegas, Pérez Dayán y Presidente Silva Meza.

El señor Ministro Presidente Juan N. Silva Meza declaró que el asunto se resolvió en los términos precisados.

El señor Ministro Sergio A. Valls Hernández no asistió a la sesión celebrada el jueves catorce de febrero de dos mil trece, y la señora Ministra Margarita Beatriz Luna Ramos no participó en las votaciones de este asunto.

Firman los señores Ministros Presidente y Ponente, con el Secretario General de Acuerdos que autoriza y da fe.

El Presidente, Ministro **Juan N. Silva Meza.**- Rúbrica.- El Ponente, Ministro **Arturo Zaldívar Lelo de Larrea.**- Rúbrica.- El Secretario General de Acuerdos, **Rafael Coello Cetina.**- Rúbrica.

EL LICENCIADO **RAFAEL COELLO CETINA**, SECRETARIO GENERAL DE ACUERDOS DE LA SUPREMA CORTE DE JUSTICIA DE LA NACION, CERTIFICA: Que esta fotocopia constante de treinta y dos fojas útiles, concuerda fiel y exactamente con su original que corresponde a la sentencia del catorce de febrero de dos mil trece, dictada por el Tribunal Pleno en la controversia constitucional 68/2011, promovida por el Poder Legislativo del Estado de Sinaloa. Se certifica para su publicación en el Diario Oficial de la Federación.- México, Distrito Federal, a diecinueve de abril de dos mil trece.- Rúbrica.

BANCO DE MEXICO

TIPO de cambio para solventar obligaciones denominadas en moneda extranjera pagaderas en la República Mexicana.

Al margen un logotipo, que dice: Banco de México.

TIPO DE CAMBIO PARA SOLVENTAR OBLIGACIONES DENOMINADAS EN MONEDA

EXTRANJERA PAGADERAS EN LA REPÚBLICA MEXICANA

Con fundamento en los artículos 8o. de la Ley Monetaria de los Estados Unidos Mexicanos; 35 de la Ley del Banco de México, así como 8o. y 10 del Reglamento Interior del Banco de México, y según lo previsto en el Capítulo V del Título Tercero de la Circular 3/2012, dirigida a las instituciones de crédito y a la Financiera Rural, el Banco de México informa que el tipo de cambio obtenido el día de hoy fue de \$12.0851 M.N. (doce pesos con ochocientos cincuenta y un diezmilésimos moneda nacional) por un dólar de los EE.UU.A.

La equivalencia del peso mexicano con otras monedas extranjeras se calculará atendiendo a la cotización que rija para estas últimas contra el dólar de los EE.UU.A., en los mercados internacionales el día en que se haga el pago. Estas cotizaciones serán dadas a conocer, a solicitud de los interesados, por las instituciones de crédito del país.

Atentamente,

México, D.F., a 3 de mayo de 2013.- BANCO DE MÉXICO: El Director de Disposiciones de Banca Central, **Eduardo Aurelio Gómez Alcázar**.- Rúbrica.- El Gerente de Operaciones Nacionales, **Alfredo Sordo Janeiro**.- Rúbrica.

TASAS de interés interbancarias de equilibrio.

Al margen un logotipo, que dice: Banco de México.

TASAS DE INTERÉS INTERBANCARIAS DE EQUILIBRIO

El Banco de México, con fundamento en los artículos 8o. y 10 del Reglamento Interior del Banco de México y de conformidad con el procedimiento establecido en el Capítulo IV del Título Tercero de la Circular 3/2012 dirigida a las instituciones de crédito y a la Financiera Rural, informa que las Tasas de Interés Interbancarias de Equilibrio en moneda nacional (TIIE) a plazos de 28 y 91 días obtenidas el día de hoy, fueron de 4.3250 y 4.3325 por ciento, respectivamente.

Las citadas Tasas de Interés se calcularon con base en las cotizaciones presentadas por las siguientes instituciones de banca múltiple: HSBC México S.A., Banco Nacional de México S.A., IXE Banco S.A., Banco Inbursa S.A., Banco J.P. Morgan S.A., Banco Credit Suisse (México), S.A. y Banco Azteca S.A.

México, D.F., a 3 de mayo de 2013.- BANCO DE MÉXICO: El Director de Disposiciones de Banca Central, **Eduardo Aurelio Gómez Alcázar**.- Rúbrica.- El Gerente de Operaciones Nacionales, **Alfredo Sordo Janeiro**.- Rúbrica.

INSTITUTO FEDERAL ELECTORAL

ACUERDO del Consejo General del Instituto Federal Electoral, por el que se adiciona una autoridad electoral local al Acuerdo en el que se aprueban los criterios relativos a la asignación de tiempos en radio y televisión a las diversas autoridades electorales en las entidades que celebren procesos electorales locales no coincidentes con Proceso Electoral Federal durante el ejercicio 2013, identificado con la clave CG731/2012.

Al margen un sello con el Escudo Nacional, que dice: Estados Unidos Mexicanos.- Instituto Federal Electoral.- Consejo General.- CG96/2013.

ACUERDO DEL CONSEJO GENERAL DEL INSTITUTO FEDERAL ELECTORAL, POR EL QUE SE ADICIONA UNA AUTORIDAD ELECTORAL LOCAL AL ACUERDO EN EL QUE SE APRUEBAN LOS CRITERIOS RELATIVOS A LA ASIGNACIÓN DE TIEMPOS EN RADIO Y TELEVISIÓN A LAS DIVERSAS AUTORIDADES ELECTORALES EN LAS ENTIDADES QUE CELEBREN PROCESOS ELECTORALES LOCALES NO COINCIDENTES CON PROCESO ELECTORAL FEDERAL DURANTE EL EJERCICIO 2013, IDENTIFICADO CON LA CLAVE CG731/2012

ANTECEDENTES

- I. En sesión extraordinaria celebrada el veintiuno de noviembre de dos mil doce, el Consejo General aprobó el Acuerdo *"...por el que se aprueban los criterios relativos a la asignación de tiempos en radio y televisión a las diversas autoridades electorales en las entidades que celebren procesos electorales locales no coincidentes con Proceso Electoral Federal durante el ejercicio 2013"*, identificado con la clave CG731/2012.
- II. El dieciséis de enero de dos mil trece, se recibió en la Dirección Ejecutiva de Prerrogativas y Partidos Políticos el oficio IEE/PRESIDENCIA/006/2013, firmado por el Lic. Mario Ernesto Pfeiffer Islas, Consejero Presidente del Instituto Estatal Electoral de Hidalgo, mediante el cual informó que la campaña a celebrarse en el Estado de Hidalgo, correspondiente al Proceso Electoral Local dos mil trece, se realizará del quince de mayo al tres de julio; de igual forma, informó que el periodo de reflexión y Jornada Electoral se realizarán del cuatro al siete de julio.
- III. El veintisiete de marzo de dos mil trece, se recibió en la Dirección Ejecutiva de Prerrogativas y Partidos Políticos el oficio PGJH-03*1S/013/2013, firmado por el Lic. Sergio Antonio Priego Reséndiz, Subprocurador de Asuntos Electorales en el Estado de Hidalgo, mediante el cual solicitó la gestión y aprobación para el otorgamiento de espacios en radio y televisión local a partir de la etapa de campañas electorales y hasta la respectiva Jornada Electoral.

CONSIDERANDO

1. Que el Instituto Federal Electoral es la autoridad única para la administración del tiempo que corresponde al Estado en radio y televisión destinado a sus propios fines y a los de otras autoridades electorales y al ejercicio del derecho de los partidos políticos, siendo independiente en sus decisiones y funcionamiento, de conformidad con los artículos 41, Base III de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; 49, numeral 5; y 105, numeral 1, inciso h) del Código Federal de Instituciones y Procedimientos Electorales.
2. Que los artículos 51 del Código Comicial Federal y 4 del Reglamento de Radio y Televisión en Materia Electoral disponen que el Instituto ejercerá sus facultades en materia de radio y televisión a través del Consejo General, de la Junta General Ejecutiva, de la Dirección Ejecutiva de Prerrogativas y Partidos Políticos, del Comité de Radio y Televisión, de la Comisión de Quejas y Denuncias, y de los vocales ejecutivos y juntas ejecutivas en los órganos desconcentrados, locales y distritales, que tendrán funciones auxiliares.
3. Que es competencia del Consejo General aprobar la asignación de tiempos en radio y televisión a las autoridades electorales, federales o locales, fuera y dentro de los procesos electorales, en términos de lo dispuesto en los artículos 51, numeral 1, inciso a); 118, numeral 1, incisos l) y z), del Código Federal de Instituciones y Procedimientos Electorales; 4, numeral 2, inciso a); 6, numeral 1, inciso f); y 18, numeral 1 del Reglamento de Radio y Televisión en Materia Electoral.
4. Que de conformidad con los artículos 41, Base III, Apartado B, inciso b) de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; 64 del Código Electoral Federal; 12, numeral 1 del Reglamento de Radio y Televisión en Materia Electoral, para fines electorales en las entidades cuya jornada comicial tenga lugar en mes o año distinto al que corresponde a los procesos electorales federales, el Instituto administrará cuarenta y ocho minutos diarios en radio y televisión en las estaciones y canales de cobertura en la Entidad de que se trate, mismos que se utilizarán desde el inicio de la precampaña local hasta el término de la Jornada Electoral respectiva para sus fines y el de otras autoridades electorales, así como para el cumplimiento de la prerrogativa de los Partidos Políticos Nacionales y locales.

5. Que de lo señalado en los artículos 66, numeral 1; 68, numerales 1 y 3 del Código Comicial Federal y 27 del Reglamento de la materia, se desprende que durante el periodo que comprenden las campañas electorales locales con Jornada Electoral no coincidente con la federal, el Instituto Federal Electoral tendrá a su disposición treinta minutos diarios en cada estación de radio y canal de televisión de cobertura en la entidad de que se trate, para el cumplimiento de sus fines y los de otras autoridades electorales.
6. Que conforme a los artículos 64 del Código Federal de Instituciones y Procedimientos Electorales y 20, numeral 1 del Reglamento de Radio y Televisión en Materia Electoral se desprende que en el periodo comprendido a partir del día siguiente a la fecha en que concluyen las campañas locales y hasta el día de la Jornada Electoral respectiva, también conocido como periodo de reflexión, así como el día de la Jornada Electoral, el Instituto Federal Electoral dispondrá de cuarenta y ocho minutos diarios en cada estación de radio y canal de televisión. Dicho tiempo será destinado exclusivamente para el cumplimiento de los fines propios del Instituto y de otras autoridades electorales, federales o locales.
7. Que considerando el tiempo disponible para las distintas autoridades electorales, y dadas las necesidades de difusión de las autoridades electorales involucradas en los procesos electorales de carácter local, se consideró indispensable proporcionales espacios en radio y televisión para el cumplimiento de sus fines, razón por la cual este Consejo General estableció los criterios de asignación de tiempo entre las autoridades electorales locales que lo solicitasen, de conformidad con el Acuerdo CG731/2012 descrito en el Antecedente I del presente documento.
9. Que de conformidad con lo establecido en el artículo 18, numeral 2 del Reglamento de Radio y Televisión en Materia Electoral, las autoridades electorales deberán presentar a la Dirección Ejecutiva de Prerrogativas y Partidos Políticos las solicitudes de tiempo en radio y televisión que requieran para el cumplimiento de sus fines, con 30 días de anticipación al inicio de la etapa del Proceso Electoral de que se trate, debiendo, en la medida de lo posible, acompañar a su solicitud los materiales respectivos.
10. Que la Subprocuraduría de Asuntos Electorales en el Estado de Hidalgo, de conformidad al oficio descrito en el Antecedente III del presente Acuerdo, solicitó en tiempo y forma la asignación de tiempo en radio y televisión para el periodo de campaña, reflexión y Jornada Electoral durante el Proceso Electoral Local, no coincidente con el Proceso Electoral Federal, a celebrarse en el Estado de Hidalgo durante el año dos mil trece.

En razón de los Antecedentes y Considerandos expresados, y con fundamento en lo dispuesto por los artículos 41, Base III de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; 51, numeral 1, inciso a); 64; 68; 109 y 118, numeral 1, incisos l) y z) del Código Federal de Instituciones y Procedimientos Electorales; 4, numeral 2, inciso a); 6, numeral 1, incisos a) y f); 7, numeral 1; 12, numeral 1; 18, numeral 1; 19; y 20 del Reglamento de Radio y Televisión en Materia Electoral, el Consejo General del Instituto Federal Electoral emite el siguiente:

ACUERDO

PRIMERO. Se aprueba la adición del Acuerdo del Consejo General del Instituto Federal identificado con la clave CG731/2012, a efectos de asignar tiempo en radio y televisión a la Subprocuraduría de Asuntos Electorales en el Estado de Hidalgo para el periodo de campaña, reflexión y Jornada Electoral durante el Proceso Electoral Local, no coincidente con el Proceso Electoral Federal, a celebrarse en el estado de Hidalgo durante el año dos mil trece, ello de conformidad con las bases establecidas en el Acuerdo que se adiciona.

SEGUNDO. Se instruye al Secretario Ejecutivo, por conducto de la Dirección Ejecutiva de Prerrogativas y Partidos Políticos con auxilio de la Junta Local Ejecutiva en el Estado de Hidalgo, a que notifique el presente Acuerdo, así como el Acuerdo identificado con la clave CG731/2012 a la Subprocuraduría de Asuntos Electorales en el estado de Hidalgo.

TERCERO. El presente Acuerdo entrará en vigor una vez aprobado por el Consejo General del Instituto Federal Electoral.

El presente Acuerdo fue aprobado en sesión extraordinaria del Consejo General celebrada el 17 de abril de dos mil trece, por votación unánime de los Consejeros Electorales, Maestro Marco Antonio Baños Martínez, Doctor Lorenzo Córdova Vianello, Doctora María Macarita Elizondo Gasperín, Maestro Alfredo Figueroa Fernández, Doctora María Marván Laborde, Doctor Benito Nacif Hernández y el Consejero Presidente, Doctor Leonardo Valdés Zurita, no estando presente durante la votación el Consejero Electoral, Doctor Francisco Javier Guerrero Aguirre.

El Consejero Presidente del Consejo General, **Leonardo Valdés Zurita.**- Rúbrica.- El Secretario del Consejo General, **Edmundo Jacobo Molina.**- Rúbrica.

SECCION DE AVISOS

AVISOS JUDICIALES

**Estados Unidos Mexicanos
Poder Judicial de la Federación
Juzgado Primero de Distrito en el Estado
San Luis Potosí
EDICTO**

En el juicio de amparo número 720/2012-7, promovido por EDUARDO ENRIQUE RUBIO HERRERA, contra actos de la Junta Especial Número 34 de la Federal de Conciliación y Arbitraje de esta ciudad, con fecha cuatro de junio de dos mil doce, se dictó un auto en el que se ordena emplazar a juicio al tercero perjudicado Luis Mahbud Sarquis, para que comparezcan a defender sus derechos, haciéndole saber que en la demanda de garantías como acto reclamado se señala "...El acuerdo de fecha 14 de mayo de 2012"; en la inteligencia que para la celebración de la audiencia constitucional en el juicio de amparo al inicio anotado se encuentran señaladas las DIEZ HORAS DEL DOCE DE ABRIL DE DOS MIL TRECE.

Para publicarse conforme a lo ordenado por auto de trece de marzo de dos mil trece, por tres veces, de siete en siete días en el Diario Oficial de la Federación, en uno de los periódicos de mayor circulación en la República Mexicana y en otro de mayor circulación en esta ciudad, haciendo saber al tercero perjudicado Luis Mahbud Sarquis, que deberá presentarse ante este Juzgado Federal dentro del término de treinta días, contados a partir del siguiente al de la última publicación, para hacer valer los derechos que estime pertinentes, y que deberá señalar domicilio en esta ciudad de San Luis Potosí, para oír y recibir notificaciones, apercibido que las ulteriores notificaciones que se ordenen en este asunto, se le harán por medio de lista que se fije en los estrados del Juzgado y que deberá contener, en síntesis, la determinación judicial que ha de notificarse, quedando a su disposición en la Secretaría de este Juzgado copia de la demanda de garantías.

San Luis Potosí, S.L.P., a 13 de marzo de 2013.
Secretaría del Juzgado Primero de Distrito en el Estado
Antonia Medrano Reyther
Rúbrica.

(R.- 365767)

**Estados Unidos Mexicanos
Poder Judicial de la Federación
Juzgado Cuarto de Distrito en el Estado de Guerrero
Acapulco
EDICTO**

"Joel Clemente González y Carlos Ortigoza Martínez".

"Cumplimiento auto veintiocho de enero de dos mil trece, dictado por Juez Cuarto de Distrito Estado Guerrero, en el juicio amparo 1078/2012, promovido por Víctor Hugo Cortazar Bautista y otro, contra actos de la Segunda Junta Local de Conciliación y Arbitraje, con residencia en esta ciudad, se hace conocimiento resulta carácter terceros perjudicados, término artículo 5º, fracción III, inciso a) Ley de Amparo y 315 Código Federal Procedimiento Civiles aplicado supletoriamente, se les mandó emplazar por edictos a juicio, para que si a sus intereses convinieren se apersonen, debiéndose presentar ante este juzgado federal, ubicado Boulevard de las Naciones 640, Granja 39, Fracción "A", Fraccionamiento Granjas del Marqués, Código Postal 39890, Acapulco, Guerrero, deducir derechos dentro de término treinta días, contados a partir siguiente a última publicación del presente edicto; apercibidos de no comparecer lapso indicado, ulteriores notificaciones aún carácter personal surtirán efectos por lista se publique estrados este órgano control constitucional. En inteligencia que este juzgado ha señalado nueve horas con veinte minutos del diecinueve de febrero de dos mil trece, para celebración audiencia constitucional. Queda disposición en secretaría juzgado copia demanda amparo".

Para su publicación por tres veces de siete en siete días en el Diario Oficial de la Federación y en el Periódico de mayor circulación en la República Mexicana, se expide la presente en la ciudad de Acapulco, Guerrero, a los veintiocho días del mes de enero de dos mil trece. Doy fe.

El Secretario del Juzgado Cuarto de Distrito
Lic. Angel Pérez Peralta
Rúbrica.

(R.- 366014)

**Estados Unidos Mexicanos
Poder Judicial de la Federación
Juzgado Tercero de Distrito de Procesos Penales Federales en el Estado de Jalisco
Puente Grande, Jalisco**

EDICTO

En los autos del Juicio de Amparo 479/2012-III-A, promovido por Juan Manuel Mendiola Mancilla, se ordenó emplazar a María de Jesús López Agustín, toda vez que le resulta el carácter de tercera perjudicada en la causa penal 3078/2005, del índice del Juzgado Militar adscrito a la Quinta Región Militar, con residencia en Zapopan, Jalisco.

Así lo proveyó y firma el Juez Tercero de Distrito de Procesos Penales Federales en el Estado de Jalisco, Jaime Arturo Garzón Orozco, quien actúa en amparo con la competencia contemplada en el Apartado Tercero, del Acuerdo General 25/2011, del Pleno del Consejo de la Judicatura Federal, ante el secretario Gerardo Eduardo García Salgado, que autoriza y da fe.

Atentamente.

Puente Grande, Municipio de Juanacatlán, Jal., a 20 de marzo de 2013.

Secretario del Juzgado Tercero de Distrito de Procesos Penales Federales en el Estado de Jalisco

Lic. Gerardo Eduardo García Salgado

Rúbrica.

(R.- 365376)

Estados Unidos Mexicanos
Poder Judicial de la Federación
Juzgado Sexto de Distrito en Materia de Trabajo en el Distrito Federal
EDICTO

Emplazamiento de los Terceros Perjudicados
G.M.C. MUGO, SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE.
MAXIMO MUÑOZ MARTIN.

En el juicio de amparo 3102/2012, promovido por GUILLERMO LOPEZ LEON, contra el acto de la Junta Especial Número Trece de la Local de Conciliación y Arbitraje del Distrito Federal, consistente en la omisión de dictar auto de ejecución en el juicio laboral 583/2006, señalados como terceros perjudicados y desconocerse su domicilio, el trece de marzo de dos mil trece, se ordenó su emplazamiento por edictos, que se publicarán por tres veces, de siete en siete días, en el Diario Oficial de la Federación y en uno de los periódicos de mayor circulación en la República Mexicana, se les hace saber que deben presentarse dentro del término de treinta días, contados del siguiente al de la última publicación de tales edictos, ante este juzgado a hacer valer sus derechos y señalar domicilio para recibir notificaciones, apercibidos que de no hacerlo se continuará el juicio y que las subsecuentes notificaciones, aun las de carácter personal, se les harán por lista. Queda a su disposición en la Secretaría de este Organismo Jurisdiccional copia simple de la demanda de garantías.

México, D.F., a 25 de marzo de 2013.

Secretaria del Juzgado Sexto de Distrito en Materia de Trabajo en el Distrito Federal

Lic. Antonio Hernández García

Rúbrica.

(R.- 365577)

Estados Unidos Mexicanos
Poder Judicial de la Federación
Juzgado Decimoprimer de Distrito en el Estado de Tamaulipas
Ciudad Victoria, Tamaulipas
EDICTO

C. Julio César Alvarez Ramírez.

En los autos del juicio de amparo 1608/2012-III, promovido por Ma. Rosa Arguello Infante y Sixto Trejo Torres, contra actos del Juez de Primera Instancia Mixto del Décimo Distrito Judicial del Estado, con sede en Padilla, Tamaulipas, y Director de la Policía Ministerial del Estado, con asiento en esta ciudad, en el cual Julio César Alvarez Ramírez, tiene el carácter de tercero perjudicado, y tomando en consideración que no obstante que se han tomado las medidas pertinentes con el propósito de emplazarlo, sin que se haya logrado su localización, se ha ordenado emplazarlo por edictos, que deberán publicarse por tres veces de siete en siete días en el Diario Oficial de la Federación, y en uno de los periódicos diarios de mayor circulación en la República, de conformidad con lo dispuesto por los artículos 30, fracción II, de la ley de amparo y 315 del código federal de procedimientos civiles, quedando a su disposición en la secretaría de este Juzgado de Distrito copia cotejada de la demanda de garantías y se le hace saber además, que se han señalado las once

horas del nueve de mayo de dos mil trece; para la celebración de la audiencia constitucional en este asunto; en la inteligencia que deberá presentarse en el término de treinta días contados del siguiente al de la última publicación, apercibido de que si, pasado ese término, no comparece, se le harán las ulteriores notificaciones por medio de lista que se publique en los estrados de este juzgado.

Ciudad Victoria, Tamps., a 7 de marzo de 2013.
El Secretario del Juzgado Decimoprimer de Distrito en el Estado
Lic. Carlos Max Tovar Niño
Rúbrica.

(R.- 365295)

Estados Unidos Mexicanos
Poder Judicial de la Federación
Juzgado Primero de Distrito en el Estado de Baja California Sur
EDICTO

JUICIO DE AMPARO 749/2012, PROMOVIDO POR ALBERT LACOMTE, CONTRA ACTOS DE LA SEGUNDA SALA UNITARIA EN MATERIA CIVIL DEL TRIBUNAL SUPERIOR DE JUSTICIA DEL ESTADO, CON RESIDENCIA EN ESTA CIUDAD Y OTRA AUTORIDAD, A QUIEN RECLAMA LA SENTENCIA DEFINITIVA DICTADA POR LA SEGUNDA SALA UNITARIA EN MATERIA CIVIL DEL TRIBUNAL SUPERIOR DE JUSTICIA DEL ESTADO EL ONCE DE JULIO DE DOS MIL DOCE, ASI COMO LA INMINENTE EJECUCION DEL AUTO APORBATORIO DEL REMATE, CONFIRMADA POR LA SENTENCIA DE APELACION DICTADA POR LA SALA REFERIDA; SE ORDENA EMPLAZAR A LA TERCERA PERJUDICADA IAN WALKER, POR EDICTOS, PARA QUE COMPAREZCA EN TREINTA DIAS, A PARTIR DEL DIA SIGUIENTE DE LA ULTIMA PUBLICACION, SEÑALE DOMICILIO EN ESTA CIUDAD PARA OIR Y RECIBIR NOTIFICACIONES, APERCIBIDO QUE DE NO HACERLO, SE HARAN POR LISTA; ARTICULO 30 LEY DE AMPARO Y 315 CODIGO FEDERAL DE PROCEDIMIENTOS CIVILES DE APLICACION SUPLETORIA.

La Paz, B.C.S., a 1 de marzo de 2013.
El Secretario del Juzgado Primero de Distrito
en el Estado de Baja California Sur
Lic. Marco Antonio Ramírez de la Torre
Rúbrica.

(R.- 365731)

Estados Unidos Mexicanos
Juzgado Cuarto de Distrito en Materia de Trabajo en el Distrito Federal
EDICTO

AL MARGEN. EL ESCUDO NACIONAL QUE DICE: ESTADOS UNIDOS MEXICANOS.- PODER JUDICIAL DE LA FEDERACION.- JUZGADO CUARTO DE DISTRITO EN MATERIA DE TRABAJO EN EL DISTRITO FEDERAL.

JORGE JIMENEZ ORTIZ.

En los autos del juicio de amparo 107/2013-IV, promovido por María Vega Maldonado, contra actos del Presidente de la Junta Federal de Conciliación y Arbitraje y otras, al ser señalado como tercero perjudicado y desconocerse su domicilio actual, con fundamento en la fracción II del artículo 30 de la Ley de Amparo, así como en el artículo 315 del Código Federal de Procedimientos Civiles, aplicado supletoriamente a la Ley de Amparo, se ordena su emplazamiento al juicio de mérito por edictos, que se publicarán por tres veces, de siete en siete días, en el Diario Oficial de la Federación y en uno de los periódicos de mayor circulación en la República; haciendo de su conocimiento que en la secretaría de este juzgado queda a su disposición copia simple de la demanda de amparo y que cuenta con un término de treinta días, contados a partir de la última publicación de estos edictos, para que ocurra a este juzgado a hacer valer sus derechos.

Atentamente
México, D.F., a 4 de abril de 2013.
Secretaria del Juzgado Cuarto de Distrito en Materia de Trabajo en el Distrito Federal
Lic. Itzia Rangel Mendoza
Rúbrica.

(R.- 366093)

Estados Unidos Mexicanos
Poder Judicial de la Federación
Segundo Tribunal Colegiado del Décimo Quinto Circuito
Mexicali, B.C.

EDICTO

En el amparo directo 1077/2011 penal, promovido por José Alejandro Angeles Zamora, en contra de la sentencia dictada por la Tercera Sala del Tribunal Superior de Justicia del Estado, con residencia en esta ciudad, dentro del toca 713/2008, por auto de veinticinco de marzo de dos mil trece, el Magistrado Presidente del Segundo Tribunal Colegiado del Decimoquinto Circuito, ordenó se emplazara al tercero perjudicado IVAN ANTONIO RODRIGUEZ, por medio de EDICTOS para que dentro del término de treinta días contados a partir del día siguiente al de la última publicación, comparezca ante esta autoridad, en defensa de sus intereses si así lo estima conveniente, haciendo de su conocimiento que queda a su disposición en la Secretaría de Acuerdos, copia simple de la demanda de garantías.

Los presentes edictos deberán publicarse por tres veces, de siete en siete días, en el Diario Oficial de la Federación y en uno de los periódicos de mayor circulación de la República; se expide lo anterior en cumplimiento a lo dispuesto por los artículos 30 de la Ley de Amparo y 315 del Código Federal de Procedimientos Civiles de aplicación supletoria, a partir del veintinueve de abril de dos mil trece.

Mexicali, B.C., a 25 de marzo de 2013.

El Secretario de Acuerdos del Segundo Tribunal Colegiado del Decimoquinto Circuito

Lic. Raymundo López García

Rúbrica.

(R.- 366130)

Estados Unidos Mexicanos
Poder Judicial de la Federación
Juzgado Segundo de Distrito en el Estado de México
Naucalpan de Juárez
EDICTO

En cumplimiento a lo ordenado por auto de tres de abril de dos mil trece, dictado en el juicio de amparo 1222/2012-I, promovido por María Guadalupe Olmedo Cruz, contra actos del Juez Primero Civil de Primera Instancia del Distrito Judicial de Ecatepec de Morelos, Estado de México y otra autoridad; se emplaza por esta vía al tercero perjudicado Francisco Lara Tzonpantzi, a efecto de que comparezca al juicio de amparo antes referido que se tramita en el Juzgado Segundo de Distrito en el Estado de México, con sede en Naucalpan de Juárez, dentro del término de treinta días contados del siguiente a partir de la última publicación, apercibido que de no hacerlo, las subsecuentes notificaciones se harán por lista que se publica en los estrados de este órgano de control constitucional, en términos de lo dispuesto en la fracción III del artículo 28, de la Ley de Amparo.

Naucalpan de Juárez, Edo. de Méx., a 3 de abril de 2013.

La Secretaría del Juzgado Segundo
de Distrito en el Estado de México

Lic. María Lilia Hernández Villegas

Rúbrica.

(R.- 366294)

Estados Unidos Mexicanos
Poder Judicial de la Federación
Juzgado Segundo de Distrito en el Estado
Xalapa de Equez., Ver.
EDICTO

MARGARITA BLAS LOPEZ

En el lugar en que se encuentre, hago saber a Usted:

En los autos del Juicio de Amparo Indirecto 1185/2012, promovido por DANIEL RAMIREZ OLVERA Y SARA GOMEZ GUILLEN, contra actos de la Sala Constitucional del Tribunal Superior de Justicia del Estado en esta ciudad de Xalapa, Veracruz, y otra autoridad, radicado en este Juzgado Segundo de Distrito en el Estado de Veracruz, sito en avenida Culturas Veracruzanas, número ciento veinte, colonia Reserva Territorial, Edificio "B" primero piso, en la ciudad de Xalapa, Veracruz, se le ha reconocido el carácter de tercera perjudicada y, como se desconoce su domicilio actual, por acuerdo de doce de marzo de dos mil trece se ordenó emplazarla por edictos, que deberán publicarse por tres veces, de siete en siete días en el Diario Oficial de la Federación y en uno de los Diarios de mayor circulación en la República Mexicana, de conformidad con lo dispuesto en los artículos 30 fracción II, de la Ley de Amparo, y 315 del Código Federal de Procedimientos Civiles de aplicación supletoria a la citada ley, haciéndole saber que podrá presentarse dentro de treinta días en este Juzgado, contados a partir del siguiente al de la última publicación, apercibido que de no hacerlo las posteriores notificaciones se le harán por lista de acuerdos que se fije en los estrados de este Juzgado, quedando a su disposición en la Secretaría de este Juzgado Federal copia simple de la demanda de

amparo; asimismo, se hace de su conocimiento que el acto reclamado en el juicio de amparo de que se trata se hace consistir en: "(...) La resolución de fecha 29 de mayo del año 2012 dictada en el Toca 251/2012, que confirma la determinación de no ejercicio de la acción penal, en la indagatoria 059/2008/ESP/SAT/II, decretada por el Ministerio Público Investigador Especializado en Delitos contra la Libertad, la Seguridad Sexual y contra la Familia, en San Andrés Tuxtla, Veracruz (...)".

Atentamente

Xalapa, Ver., a 20 de marzo de 2013.

El Secretario del Juzgado Segundo de Distrito en el Estado de Veracruz

Felipe Blásquez Rivera

Rúbrica.

(R.- 365644)

Estados Unidos Mexicanos
Poder Judicial de la Federación
Juzgado Décimo de Distrito en el Estado de Sinaloa,
con residencia en Mazatlán
EDICTO

A LOS TERCEROS PERJUDICADOS

RUSSELL AUERHEIMER Y MARIA AUERHEIMER

Juez Décimo de Distrito en el Estado de Sinaloa, con residencia en Mazatlán, Sinaloa, ordena a usted (es) emplazarlo (s) como tercero (s) perjudicado (s) en el juicio de amparo 607/2012, promovido por JULIAN ALEJANDRO BATANI IBARRA, contra actos del Agente Segundo del Ministerio Público del Fuero Común, con residencia en esta ciudad, mediante edictos, por tres veces, de siete en siete días, para que comparezca a deducir derechos por el término de treinta días, a partir del siguiente día al en que se efectúe la última publicación. Haciendo consistir los actos reclamados en la negativa a proporcionar información en la Averiguación Previa Penal MAZTL/II/163/2012/AP, notificándole que la audiencia constitucional tendrá verificativo a las diez horas con cincuenta minutos del quince de abril de dos mil trece.

Mazatlán, Sin., a 9 de abril de 2013.

Secretaria del Juzgado Décimo de Distrito en el Estado de Sinaloa, con residencia en Mazatlán

Lic. Sonia Jumilla Zamudio

Rúbrica.

(R.- 366488)

Estados Unidos Mexicanos
Poder Judicial de la Federación
Juzgado Segundo de Distrito en el Estado con sede en Tuxtla Gutiérrez, Chiapas
EDICTO

Domingo J. Lucio Arturo Edwards

En su carácter de tercero perjudicado en donde se encuentre.

En el juicio de amparo número 1592/2012, promovido por Juan López Collazo, Domingo Ruiz López, Nicolás Santis Gómez, Alfonso Guadalupe Bolom Gutiérrez, Domingo Pérez López, Emilio López Pérez y Celso Salomón Pérez Mendoza, contra actos del Juez Primero de Ramo Penal para la Atención de Delitos No Graves, con residencia en San Cristóbal de las Casas, Chiapas y otras autoridades, por auto de ocho de marzo de dos mil trece, se ordenó a emplazar a usted como en efecto lo hago, por medio de edictos que se publicarán por tres veces de siete en siete días, en el Diario Oficial de la Federación y en un periódico de mayor circulación en la República Mexicana, para que en el término de treinta días siguientes al de la última notificación, se apersonen a este juicio en su carácter de tercero perjudicado, si así conviniere a sus intereses; apercibido que de no comparecer por si o por apoderado o gestor que pueda representarlo, se ordenará que las subsecuentes notificaciones aún las de carácter personal se le realicen por medio de lista que se publica diariamente en los estrados de este Tribunal, de conformidad con lo dispuesto por el artículo 28, fracción III, del ordenamiento legal en comento; en el entendido de que la copia de la demanda de garantías génesis de este expediente, queda a su disposición en la secretaría de este Juzgado.

Tuxtla Gutiérrez, Chis., a 12 de abril de 2013.

El Secretario del Juzgado Segundo de Distrito en el Estado de Chiapas

Lic. Pedro Hernández Coyote

Rúbrica.

(R.- 366492)

Estados Unidos Mexicanos
Poder Judicial de la Federación
Juzgado Décimo de Distrito en el Estado de Sinaloa,

con residencia en Mazatlán**EDICTO****AL TERCERO PERJUDICADO****RAUL ENRIQUE LIZARRAGA LOPEZ**

Juez Décimo de Distrito en el Estado de Sinaloa, con residencia en Mazatlán, Sinaloa, ordena a usted (es) emplazarlo (s) como tercero (s) perjudicado (s) en el juicio de amparo 31/2012, promovido por JAVIER SOTO VALENZUELA, contra actos del Juez Primero de Primera Instancia del Ramo Penal, con residencia en esta ciudad, mediante edictos, por tres veces, de siete en siete días, para que comparezca a deducir derechos por el término de treinta días, a partir del siguiente día al en que se efectúe la última publicación. Haciendo consistir los actos reclamados en la orden de aprehensión librada en su contra, notificándole que la audiencia constitucional tendrá verificativo a las diez horas con cincuenta minutos del quince de abril de dos mil trece.

Mazatlán, Sin., a 4 de abril de 2013.

Secretaria del Juzgado Décimo de Distrito en el Estado de Sinaloa, con residencia en Mazatlán

Lic. Sonia Jumilla Zamudio

Rúbrica.

(R.- 366496)**Estados Unidos Mexicanos****Poder Judicial de la Federación****Juzgado Séptimo de Distrito en el Estado, con sede en Tuxtla Gutiérrez, Chiapas****EDICTO****“CARLOS FERNANDO PERKINS CARDOSO Y FABIAN GUILLERMO CONTRERAS NARVAEZ”**

En los autos del juicio de amparo número 1598/2012, promovidos por ALBERTO RIVERA MARTINEZ, contra actos del Juez Primero del Ramo Penal del Distrito Judicial de Tuxtla, con sede en Cintalapa de Figueroa, Chiapas; al ser señalado como terceros perjudicados y desconocerse sus domicilios actuales, a pesar de que este Juzgado realizó diversas gestiones para obtenerlo, sin lograrlo; en consecuencia, con fundamento en el artículo 30, fracción II, de la Ley de Amparo, así como en el numeral 315 del Código Federal de Procedimientos Civiles, aplicado supletoriamente a la ley en cita, se ordena su emplazamiento al juicio de mérito por edictos, los que se publicarán por tres veces, de siete en siete días, en el Diario Oficial de la Federación y en uno de los periódicos de mayor circulación en la República Mexicana, haciéndoles de su conocimiento que en la Secretaría de este Juzgado queda a su disposición copia simple de la demanda de amparo, y que cuenta con un término de treinta días, contados a partir de la última publicación de tales edictos, para que ocurra al Juzgado a hacer valer sus derechos, con apercibimiento que en caso de no comparecer por sí, o por conducto de sus apoderados que lo representen, las subsecuentes notificaciones se le harán por lista aun las de carácter personal.

Atentamente

Tuxtla Gutiérrez, Chis., a 10 de abril de 2013.

El Secretario del Juzgado Séptimo de Distrito en el Estado de Chiapas

Lic. Javier Mariche de la Garza

Rúbrica.

(R.- 366503)**Estados Unidos Mexicanos****Poder Judicial de la Federación****Juzgado Cuarto de Distrito en el Estado de Veracruz****con residencia en Boca del Río****EDICTO**

EN LOS AUTOS DEL JUICIO DE AMPARO II-962/2012-2 Y SU ACUMULADO II-1050/2012-2, PROMOVIDOS POR SANDRA CORDERO MADRIGAL, ROBERTO MORALES MADRIGAL, MARIA ESTHER VELA SOLIS Y GEORGINA VELA SOLIS, CONTRA ACTOS DE LOS 1. MAGISTRADOS INTEGRANTES DE LA TERCERA SALA DEL TRIBUNAL SUPERIOR DE JUSTICIA EN EL ESTADO DE VERACRUZ, CON RESIDENCIA EN XALAPA, VERACRUZ, Y DE OTRAS AUTORIDADES, SE ORDENO EMPLAZAR POR EDICTOS A LOS TERCERO PERJUDICADOS 18. AGUSTIN RODRIGUEZ JIMENEZ Y 21. MARTHA ELBA SOTO, POR IGNORAR SU DOMICILIO, A QUIENES SE LES HACE SABER QUE DEBERAN PRESENTARSE EN ESTE JUZGADO CUARTO DE DISTRITO EN EL ESTADO, CON SEDE EN BOCA DEL RIO, VERACRUZ, DENTRO DEL TERMINO DE TREINTA DIAS, CONTADOS A PARTIR DEL SIGUIENTE AL DE LA ULTIMA PUBLICACION A EFECTO DE EMPLAZARLOS A JUICIO, YA QUE LA AUDIENCIA CONSTITUCIONAL ESTA SEÑALADA PARA LAS NUEVE HORAS CON VEINTE MINUTOS DEL VEINTIOCHO DE JUNIO DE DOS MIL TRECE, Y PARA SU PUBLICACION POR TRES VECES DE SIETE EN SIETE DIAS EN EL DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACION Y EN UNO DE LOS PERIODICOS DIARIOS

DE MAYOR CIRCULACION EN LA REPUBLICA MEXICANA, SE EXPIDE EL EDICTO; LO ANTERIOR EN CUMPLIMIENTO A LO DISPUESTO POR LOS ARTICULOS 30, FRACCION II, DE LA LEY DE AMPARO Y 315, DEL CODIGO FEDERAL DE PROCEDIMIENTOS CIVILES, DE APLICACION SUPLETORIA A LA LEY DE AMPARO, CON FUNDAMENTO EN LO DISPUESTO POR EL PRECEPTO SEGUNDO DE LA CITADA LEY, APERCIBIDOS QUE DE NO COMPARECER LAS SUBSECUENTES NOTIFICACIONES, AUN LAS DE CARACTER PERSONAL, SE LES HARAN POR LISTA DE ACUERDOS, EN TERMINOS DE LO DISPUESTO POR EL NUMERAL 30, FRACCION II, DE LA LEY DE AMPARO.

Atentamente

Boca del Río, Ver., a 20 de marzo de 2013.
El Secretario del Juzgado Cuarto de Distrito en el Estado
Ernesto García Rubio
Rúbrica.

(R.- 365730)

Estados Unidos Mexicanos
Poder Judicial de la Federación
Juzgado Sexto de Distrito en Materia de Trabajo en el Distrito Federal
EDICTO

Emplazamiento del Tercero Perjudicado
SINDICATO DE TRABAJADORES, EMPLEADOS Y SIMILARES AL SERVICIO DEL AUTOTRANSPORTE PUBLICO DE LA REPUBLICA MEXICANA.

En el juicio de amparo 98/2013, promovido por JUAN FLORES PEREZ, contra el acto de la Junta Especial Número Tres Bis de la Federal de Conciliación y Arbitraje y su Presidente, consistente la omisión de dictar el laudo, en el juicio laboral 265/2010, señalado como tercero perjudicado en proveído de dieciséis de enero de dos mil trece, y al desconocerse su domicilio el diez de abril del mismo año, se ordenó su emplazamiento por edictos, que se publicarán por tres veces, de siete en siete días, en el Diario Oficial de la Federación y en uno de los periódicos de mayor circulación en la República Mexicana, se le hace saber que debe presentarse dentro del término de treinta días, contados del siguiente al de la última publicación de tales edictos, ante este juzgado a hacer valer sus derechos y señalar domicilio para recibir notificaciones, apercibido que de no hacerlo se continuará el juicio y las subsecuentes notificaciones, aun las de carácter personal, se le harán por lista. Queda a su disposición en la Secretaría de este Organismo Jurisdiccional copia simple de la demanda de garantías.

México, D.F., a 10 de abril de 2013.
Secretaría del Juzgado Sexto de Distrito en Materia de Trabajo en el Distrito Federal
Lic. Lourdes Cristina Valadez Pérez
Rúbrica.

(R.- 366507)

Estados Unidos Mexicanos
Poder Judicial de la Federación
Juzgado Quinto de Distrito en el Estado
Tuxtla Gutiérrez, Chiapas
EDICTO

Pedro Ignacio Martínez Pérez
Donde se encuentre

En el juicio de amparo 1265/2012, promovido por Julio Cesar Medina de la Rosa, por auto de esta fecha se le mandó emplazar, como en efecto lo hago, por medio de edictos que se publicarán por tres veces, de siete en siete días naturales, en el Diario Oficial de la Federación y en uno de los periódicos cotidianos de mayor circulación en la República Mexicana, para que dentro del término de treinta días, contado a partir del día siguiente al de la última publicación, se apersona a este juicio en su carácter de parte tercero perjudicado en la secretaría de este juzgado, en la que además, quedará a su disposición copia simple de la demanda de garantías.

Y para su publicación por tres veces, de siete en siete días naturales, en el Diario Oficial de la Federación y en uno de los periódicos cotidianos de mayor circulación en la República Mexicana, expido el presente en la ciudad de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, a los veintiún días del mes de marzo de dos mil trece.

La Secretaria del Juzgado Quinto de Distrito
en el Estado de Chiapas
Lic. Laura Elena Romero Luna
Rúbrica.

(R.- 366513)

Estados Unidos Mexicanos
Poder Judicial de la Federación
Juzgado Cuarto de Distrito

Villahermosa, Tabasco
EDICTO

Al margen un sello con el escudo nacional que dice: Estados Unidos Mexicanos. Poder Judicial de la Federación, Juzgado Cuarto de Distrito en el Estado de Tabasco, con sede en Villahermosa, nueve de abril de dos mil trece: A Rubén Santana Santos Zentella y Joaquín de Jesús Cruz Brito.-En el juicio de amparo 2802/2012-I promovido por Carlos Cecilio Montejó Vázquez, contra el acto del Juez Cuarto Penal de Primera Instancia de Centro, Tabasco y del Director del Centro de Reinserción Social del Estado, consistente en el auto de formal prisión dictada en su contra, se dictó el auto que en lo conducente dice: "...emplácese a Rubén Santana Santos Zentella y Joaquín de Jesús Cruz Brito, por medio de edictos, por lo que procedase a su expedición para su publicación... en el Diario Oficial de la Federación y en uno de los Diarios de mayor circulación en la República Mexicana, por tres veces, de siete en siete días, haciéndose saber a los terceros interesados referidos, que deberán presentarse dentro del término de treinta días contado a partir del siguiente al de la última publicación de los edictos, al local de este Juzgado Cuarto de Distrito en el Estado de Tabasco, sito en Malecón Leandro Rovirosa Wade, esquina con Juan Jovito Pérez, colonia Gaviotas de esta ciudad de Villahermosa, Tabasco, para hacer valer lo que a sus intereses conviniere con relación a este juicio; debiendo contener dicho edicto una relación sucinta de la demanda y fijándose además en los estrados de este Juzgado copia íntegra de este proveído y de los edictos por todo el tiempo del emplazamiento..."

El Secretario del Juzgado Cuarto de Distrito en el Estado de Tabasco
Lic. Leopoldo Hilario Olvera Navarrete
Rúbrica.

(R.- 366546)

Estados Unidos Mexicanos
Poder Judicial de la Federación
Juzgado Tercero de Distrito
Villahermosa, Tabasco
EDICTO

Al margen un sello con el escudo nacional que dice: Estados Unidos Mexicanos.

C. Francisca Rodríguez Olán, representante de la menor Ruth Rodríguez Rodríguez:

Comunico a usted que tiene el carácter de tercera perjudicada dentro de los autos del juicio de amparo número 140/2013-VI-L, del índice de este juzgado, y se hace de su conocimiento que Miguel Ángel Velázquez Pérez, interpuso demanda de amparo contra actos del Juez Cuarto de lo Penal de Primera Instancia del Distrito Judicial de Centro, Tabasco, en el que señaló como acto reclamado, "El Auto de Formal Prisión de diecisiete de enero de dos mil trece, dictado en mi contra dentro de la causa penal número 07/2013, por su probable responsabilidad en la comisión del delito de delito de pederastia, cometido en agravio de la menor Ruth Rodríguez Rodríguez, representada por su madre Francisca Rodríguez Olán; por lo que se le previene para que se presente al juicio de garantías de mérito dentro de los treinta días siguientes al de la última publicación, y señale domicilio en esta ciudad para oír y recibir notificaciones, ya que en caso de no hacerlo, éste se seguirá conforme a derecho y las subsecuentes notificaciones se le harán por medio de lista que se fija en los estrados de este Juzgado, quedando a su disposición en la secretaría, la copia simple de la demanda de amparo para su traslado. El que se expide para su publicación en el periódico de mayor circulación a nivel nacional, y el Diario Oficial de la Federación, que deberá de efectuarse por tres veces consecutivas de siete en siete días.

Villahermosa, Tab., a 4 de abril de 2013.

La Secretaria del Juzgado Tercero de Distrito en el Estado de Tabasco
Marseye Sánchez Bautista
Rúbrica.

(R.- 366548)

Estados Unidos Mexicanos
Poder Judicial de la Federación
Juzgado Sexto de Distrito en Materia Civil en el Distrito Federal
EDICTO

AL MARGEN, EL ESCUDO NACIONAL QUE DICE: ESTADOS UNIDOS MEXICANOS.- PODER JUDICIAL DE LA FEDERACION. JUZGADO SEXTO DE DISTRITO EN MATERIA CIVIL EN EL DISTRITO FEDERAL.

Dentro de los autos del juicio de amparo número 923/2012-II, promovido por INMOBILIARIA RIO HONDO, SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE; contra actos de la CUARTA SALA CIVIL DEL TRIBUNAL SUPERIOR DE JUSTICIA DEL DISTRITO FEDERAL, no se cuenta con el domicilio cierto y actual en donde puedan ser emplazada a éste, la tercera perjudicada INMOBILIARIA Y CONSTRUCTORA STAR BUILDINGS, SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE, pese a que con anterioridad, y durante el trámite del mismo, se agotaron todas las investigaciones y gestiones a las que este juzgado tiene acceso para localizar el domicilio de dicha persona moral, sin haber tenido éxito; en consecuencia, se ha ordenado emplazarla por medio de edictos, los que tendrán que ser publicados por tres veces de siete en siete días hábiles en el Diario Oficial de la Federación y en uno de los periódicos de mayor circulación en toda la República, ello, con fundamento en el artículo 315 del Código Federal de Procedimientos Civiles de aplicación supletoria a la Ley de Amparo; quedando a su disposición de dicha corporación, en la Secretaría de este JUZGADO SEXTO DE DISTRITO EN MATERIA CIVIL EN EL DISTRITO FEDERAL, copia simple de la demanda respectiva;

asimismo, se hace de su conocimiento que cuenta con un término de treinta días, que se computarán a partir de la última publicación de los edictos de mérito, para que ocurra ante este órgano de control constitucional a hacer valer sus derechos si a su interés conviniere y señale domicilio para oír y recibir notificaciones en esta Ciudad de México, Distrito Federal, apercibida de que en caso de no hacerlo, las ulteriores notificaciones, aún las de carácter personal se le harán por medio de lista de acuerdos que se publica en este órgano jurisdiccional. Asimismo, se reserva por el momento señalar fecha para la audiencia constitucional respectiva, hasta en tanto transcurra el plazo de treinta días referido.

Atentamente

México, D.F., a 21 de febrero de 2013.

El Secretario del Juzgado Sexto de Distrito en Materia Civil en el Distrito Federal

Lic. Pablo César Pérez Negrete

Rúbrica.

(R.- 365923)

Estados Unidos Mexicanos
Poder Judicial de la Federación
Juzgado Cuarto de Distrito
Villahermosa, Tabasco
EDICTO

Al margen un sello con el escudo nacional que dice: Estados Unidos Mexicanos. Poder Judicial de la Federación, Juzgado Cuarto de Distrito en el Estado de Tabasco, con sede en Villahermosa, cuatro de abril de dos mil trece: A Raúl Avalos Isidro.-En el juicio de amparo 182/2013-I promovido por Agustín Suárez Sosa y Angel de Jesús Navarro Sosa, contra el acto del Juez Cuarto Penal de Primera Instancia de Centro, Tabasco, se dictó el auto que en lo conducente dice: "...emplácese a Raúl Avalos Isidro, por medio de edictos, por lo que procedase a su expedición para su publicación... en el Diario Oficial de la Federación y en uno de los Diarios de mayor circulación en la República Mexicana, por tres veces, de siete en siete días, haciéndose saber al tercero interesado referido, que deberá presentarse dentro del término de treinta días contado a partir del siguiente al de la última publicación de los edictos, al local de este Juzgado Cuarto de Distrito en el Estado de Tabasco, sito en Malecón Leandro Rovirosa Wade, esquina con Juan Jovito Pérez, colonia Gaviotas de esta ciudad de Villahermosa, Tabasco, para hacer valer lo que a sus intereses conviniere con relación a este juicio; debiendo contener dicho edicto una relación sucinta de la demanda y fijándose además en los estrados de este Juzgado copia íntegra de este proveído y de los edictos por todo el tiempo del emplazamiento...".

El Secretario del Juzgado Cuarto de Distrito en el Estado de Tabasco

Lic. Leopoldo Hilario Olvera Navarrete

Rúbrica.

(R.- 366549)

Estados Unidos Mexicanos
Poder Judicial de la Federación
Juzgado Cuarto de Distrito en el Estado
Villahermosa, Tabasco
EDICTO

Al margen un sello con el escudo nacional que dice: Estados Unidos Mexicanos. Poder Judicial de la Federación, Juzgado Cuarto de Distrito en el Estado de Tabasco, con sede en Villahermosa, doce de abril de dos mil trece: A Norma Gamas Fuentes, representante de Gustavo López Cortázar.-En el juicio de amparo 129/2013-IV promovido por Leopoldo Pérez López, contra el acto del Juez Quinto Penal de Primera Instancia de Centro, Tabasco y del Director del Centro de Reinserción Social del Estado, consistente en el auto de formal prisión dictada en su contra, se dictó el auto que en lo conducente dice: "...emplácese a Norma Gamas Fuentes, representante de Gustavo López Cortázar, por medio de edictos, por lo que procedase a su expedición para su publicación... en el Diario Oficial de la Federación y en uno de los Diarios de mayor circulación en la República Mexicana, por tres veces, de siete en siete días, haciéndose saber a la tercero interesada, que deberá presentarse dentro del término de treinta días contado a partir del siguiente al de la última publicación de los edictos, al local de este Juzgado Cuarto de Distrito en el Estado de Tabasco, sito en Malecón Leandro Rovirosa Wade, esquina con Juan Jovito Pérez, colonia Gaviotas de esta ciudad de Villahermosa, Tabasco, para hacer valer lo que a sus intereses conviniere con relación a este juicio; debiendo contener dicho edicto una relación sucinta de la demanda y fijándose además en el local de este Juzgado copia íntegra de este proveído y de los edictos por todo el tiempo del emplazamiento...".

La Secretaria del Juzgado Cuarto de Distrito en el Estado de Tabasco

Lic. Sandra Guzmán Gutiérrez

Rúbrica.

(R.- 366550)

Estados Unidos Mexicanos
Poder Judicial de la Federación
Juzgado Sexto de Distrito en Materia Penal en el Estado de Nuevo León

EDICTO

Estados Unidos Mexicanos

Poder Judicial de la Federación

Juzgado Sexto de Distrito en Materia Penal en el Estado de Nuevo León.

En acato al auto de siete de enero de dos mil trece, dictado en el juicio de amparo 696/2012, promovido por Miguel Angel Escalón Parga, contra actos del Magistrado de la Décima Cuarta Sala Penal y de Justicia para Adolescentes del Tribunal Superior de Justicia del Estado y otra autoridad; demanda donde se reclama la resolución de veintisiete de marzo de dos mil doce, dictada en el toca en artículo 23/2012; le resulto el carácter de tercero perjudicado a Héctor Javier González de la Garza, se ordenó emplazarlo por edictos, a publicarse por tres veces, de siete en siete días, en el Diario Oficial de la Federación y en periódico de mayor circulación nacional, para que se presente a este juzgado dentro de los treinta días siguientes a la última publicación; queda a su disposición en la secretaría, copia de la demanda, auto admisorio y demás dictados en el juicio; la audiencia constitucional se verificará a las nueve horas con diez minutos del trece de mayo de dos mil trece; se le requiere, señale domicilio para oír y recibir notificaciones en esta ciudad en el plazo de tres días siguiente al en que surta efecto la notificación, apercibido que de no hacerlo, las subsecuentes se le harán sin ulterior acuerdo, por medio de la lista que se publica en los estrados de este juzgado.

Monterrey, N.L., a 19 de marzo de 2013.

El Secretario

Lic. Jorge Armando Elizalde Herrera

Rúbrica.

(R.- 366553)

Estados Unidos Mexicanos

Poder Judicial de la Federación

**Juzgado Decimosegundo de Distrito en el Estado de México,
con residencia en Ciudad Nezahualcóyotl**

EDICTO

En los autos del Juicio ejecutivo mercantil 91/2009, promovido por Gregorio Ambríz González, en contra de Salvador Amador Santoyo; se dictó un auto en el que se señalan las once horas con treinta y un minutos del veinte de mayo de dos mil trece, para que tenga verificativo en primer almoneda la venta del bien embargado en autos consistente en el inmueble ubicado en; calle Poniente Diez, manzana veinte, lote veinticinco, colonia San Miguel Xico, Segunda Sección en Valle de Chalco, Solidaridad, Estado de México, inscrito en la partida número trescientos cincuenta y tres, volumen ciento treinta y nueve, libro primero, sección primera de fecha ocho de diciembre del año de mil novecientos noventa y dos, de acuerdo al certificado expedido por el Registrador de la Propiedad y del Comercio del Distrito Judicial de Chalco, Estado de México; sirviendo como base de remate la que cubra las dos terceras partes del precio \$448,641.69 (cuatrocientos cuarenta y ocho mil seiscientos cuarenta y un pesos 69/100 moneda nacional).

SE CONVOCAN POSTORES.

Para su publicación por tres veces dentro de nueve días en el Diario Oficial de la Federación y en la tabla de avisos de este juzgado, entregados en Nezahualcóyotl, Estado de México, a los veinticuatro días del mes de abril de dos mil trece.

Atentamente

El Secretario del Juzgado Decimosegundo de Distrito en el Estado de México

Carlos Fernando López Martínez

Rúbrica.

(R.- 366586)

Estados Unidos Mexicanos

Juzgado de lo Civil y de lo Familiar

Diligenciario

Distrito Judicial

Tepeaca, Pue.

EDICTO

POR DISPOSICION DEL JUEZ CIVIL Y DE LO FAMILIAR DEL DISTRITO JUDICIAL DE TEPEACA, PUEBLA, EXPEDIENTE 1155/2007, JUICIO EJECUTIVO CIVIL, PROMOVIDO POR GUADALUPE SUSANA VIEYRA CLAUDIO EN CONTRA DE FLAVIO RODRIGUEZ MORALES Y SOCORRO ORTIZ DE RODRIGUEZ. POR AUTOS DE TRECE DE MARZO Y TRES DE ABRIL AMBOS DE DOS MIL TRECE, SE DECRETA EL REMATE EN PRIMERA Y PUBLICA ALMONEDA DEL INMUEBLE IDENTIFICADO COMO TERRERO UBICADO EN LA SECCION SEGUNDA DEL MUNICIPIO DE ACATZINGO, PUEBLA, INSCRITO EN EL REGISTRO PUBLICO DE LA PROPIEDAD Y DEL COMERCIO DE TEPEACA, PUEBLA, BAJO LA PARTIDA 873, A FOJA 250 FRENTE, LIBRO I, TOMO 40, DE FECHA DIECINUEVE DE NOVIEMBRE DE MIL NOVECIENTOS SETENTA Y SEIS. SIENDO POSTURA LEGAL DOS TERCERAS PARTES DEL PRECIO DEL AVALUO, ESTO ES UN MILLON CIENTO CINCUENTA Y SEIS MIL SEISCIENTOS SESENTA

Y SEIS PESOS CON SETENTA CENTAVOS, SIENDO ESTE EL PRECIO BASE DEL REMATE. CONVOCANDOSE POSTORES Y HACIENDOLES SABER QUE LAS POSTURAS Y PUJAS, DEBERAN HACERSE AL DIA SIGUIENTE DE LA PUBLICACION DEL ULTIMO EDICTO, VENCIENDO EL TERMINO A LAS DOCE HORAS DEL DECIMO DIA, HACIENDOSE EL COMPUTO CORRESPONDIENTE POR CONDUCTO DE LA SECRETARIA DEL JUZGADO. TEPEACA, PUEBLA, A DOCE DE ABRIL DEL AÑO DOS MIL TRECE.

Para su publicación por DOS VECES, de cinco en cinco días, en el DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACION.

Diligenciario Non

Lic. Juan Carlos Paredes Tentle

Rúbrica.

(R.- 366447)

Estados Unidos Mexicanos

Poder Judicial de la Federación

Juzgado Décimo Primero de Distrito de Amparo en Materia Penal en el Distrito Federal

EDICTO

En los autos del juicio de garantías 753/2012-IV, mediante auto de doce de abril del año en curso, se ordenó emplazar a juicio mediante edictos, a los terceros perjudicados José Luis Becerril Espinoza y José Urbano Flores Ayala, el cual se publicará por tres veces de siete en siete días en el Diario Oficial de la Federación y en uno de los periódicos diarios de mayor circulación en la República, para el efecto de que, de estimarlo pertinente, comparezcan ante este Juzgado Décimo Primero de Distrito de Amparo en Materia Penal en el Distrito Federal, en el término de treinta días contados a partir del siguiente al de la última publicación, quedando en la secretaría la copia simple de la demanda de garantías para su traslado, en la inteligencia que de no presentarse, las subsecuentes notificaciones se efectuarán por medio de lista de acuerdos, con fundamento en el artículo 30, fracción II, última parte, de la Ley de Amparo.

Atentamente

México, D.F., a 18 de abril de 2013.

El Secretario del Juzgado Décimo Primero de Distrito de Amparo en Materia Penal en el Distrito Federal

Lic. Gabriel Hernández Solano

Rúbrica.

(R.- 366665)

Estados Unidos Mexicanos

Poder Judicial de la Federación

**Juzgado Primero de Distrito en el Estado de México,
con residencia en Naucalpan de Juárez**

EDICTO

Tercero perjudicado

José Luis Morales Cornejo.

Con fundamento en los artículos 30, fracción II, de la Ley de Amparo abrogada y 315 del Código Federal de Procedimientos Civiles de aplicación supletoria a la Ley de Amparo, por auto de diez de abril de dos mil trece, se ordena emplazar por medio de edictos al tercero perjudicado al rubro señalado, dentro del juicio de amparo 70/2013 del índice de este Juzgado Primero de Distrito, promovido por Juan Carmelo Domínguez Sánchez, contra actos de la Primera Sala Colegiada Civil de Tlalnepantla, con residencia en Ecatepec de Morelos, México; edictos que deberán publicarse por tres veces de siete en siete días en el Diario Oficial de la Federación; asimismo, el tercero perjudicado deberá apersonarse al presente juicio, dentro del término de treinta días contado a partir del día siguiente al de la última publicación.

Naucalpan de Juárez, Edo. de Méx., a 10 de abril de 2013.

La Secretaria

Vanesa Zárate Vergara

Rúbrica.

(R.- 366727)

Estados Unidos Mexicanos

Poder Judicial de la Federación

Juzgado Sexto de Distrito en Materia de Trabajo en el Distrito Federal
EDICTO

EMPLAZAMIENTO TERCERO PERJUDICADO
DIEGO MEDINA LOMELI.

En el juicio de amparo 432/2013, promovido por el INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA "ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES", por conducto de su apoderada Cristina Paola Marban Toxqui, contra el acto de la Junta Especial Número Once de la Federal de Conciliación y Arbitraje y su Presidente, consistente en la omisión de acordar el archivo del juicio laboral, por lo que hace a la ahora parte quejosa y desconocerse el domicilio del tercero perjudicado DIEGO MEDINA LOMELI, se ordenó su emplazamiento por edictos en proveído de dieciséis de abril de dos mil trece, que se publicarán por tres veces, de siete en siete días, en el Diario Oficial de la Federación y en uno de los periódicos de mayor circulación en la República Mexicana, se le hace saber que debe presentarse dentro del término de treinta días, contados del siguiente al de la última publicación de tales edictos, ante este juzgado a hacer valer sus derechos y señalar domicilio para recibir notificaciones, apercibido que de no hacerlo se continuará el juicio y las subsecuentes notificaciones, aun las de carácter personal, se les harán por lista. Queda a su disposición en la Secretaría de este Organismo Jurisdiccional copia simple de la demanda de garantías.

México, D.F., a 22 de abril de 2013.

Secretaría del Juzgado Sexto de Distrito en Materia de Trabajo en el Distrito Federal

Lic. Christian del Rosario Salinas Alvarez

Rúbrica.

(R.- 366730)

Estados Unidos Mexicanos
Poder Judicial de la Federación
Juzgado Séptimo de Distrito en Materia Civil en el Distrito Federal
EDICTO

En los autos del juicio de amparo número 1055/2012-I, promovido por Oscar Manuel González González, contra actos del Juez Décimo Octavo Civil del Distrito Federal, con fecha ocho de abril de dos mil trece, se dictó un auto que ordena emplazar al tercero perjudicado Reyes Rodríguez Rodríguez, por medio de edictos, que se publicaran por tres veces, de siete en siete días en el Diario Oficial de la Federación, y en un periódico de mayor circulación en esta ciudad, a fin de que comparezca a este juicio a deducir sus derechos en el término de treinta días contados, a partir del siguiente al en que se efectúe la última publicación, apercibido que de no apersonarse al presente juicio, las ulteriores notificaciones se harán en términos de lo dispuesto por la fracción II, del artículo 30 de la Ley de Amparo, asimismo, se señalaron las DOCE HORAS CON TREINTA MINUTOS DEL VEINTINUEVE DE ABRIL DE DOS MIL TRECE, para que tenga verificativo la audiencia constitucional. El quejoso señaló como terceros perjudicados a la Sucesión de Juana González Chávez, Lucio Hernández Rodríguez, Director del Registro Público de la Propiedad y de Comercio del Distrito Federal y Reyes Rodríguez Rodríguez, y precisó como acto reclamado la sentencia emitida en el expediente 599/2001, por el Juez Décimo Octavo Civil del Tribunal Superior de Justicia del Distrito Federal, lo anterior por no haber sido llamado a juicio, ni oído, ni vencido en el juicio.

Secretaría del Juzgado Séptimo de Distrito en Materia Civil en el Distrito Federal

Lic. Araceli Almogabar Santos

Rúbrica.

(R.- 366731)

Estados Unidos Mexicanos
Poder Judicial de la Federación
Juzgado Primero de Distrito en el Estado,
con sede en Tuxtla Gutiérrez, Chiapas
EDICTO

Al margen un sello con el Escudo Nacional, que dice Estados Unidos Mexicanos, Juzgado Primero de Distrito en el Estado de Chiapas.

C. CECILIO JAVIER RAMIREZ LEON.

TERCERO PERJUDICADO.

EN EL LUGAR EN QUE SE ENCUENTRE.

En el juicio de amparo número 111/2013, promovido por CARLOS ESTRADA CLEMENTE, contra actos del Juez Primero del Ramo Penal, con sede en Cintalapa de Figueroa, Chiapas y otras autoridades, radicado en este Juzgado Primero de Distrito en el Estado de Chiapas, sito en Palacio de Justicia Federal, Edificio "B", Planta Baja, Boulevard Angel Albino Corzo, número 2641, Colonia Las Palmas, código postal 29049, Tuxtla Gutiérrez, Chiapas en el que se dictó el acuerdo de fecha ocho de marzo de dos mil trece, mediante el cual se ordenó emplazarlo al presente juicio, en virtud de que se le ha señalado como tercero perjudicado y, como se desconoce su domicilio actual, se ha ordenado emplazarlo por edictos, que deberán publicarse por tres veces de siete en siete días en el Diario Oficial de la Federación; de conformidad con lo dispuesto en los

artículos 30 fracción II, de la Ley de Amparo y 315 del Código Federal de Procedimientos Civiles de aplicación supletoria a la ley en cita; haciéndole saber que podrá presentarse dentro de los TREINTA DIAS, contados a partir del siguiente al de la última publicación por sí o apoderado, apercibido que de no hacerlo, las ulteriores notificaciones le surtirán efectos por medio de lista en estrados de este Juzgado. Quedando a su disposición en este órgano judicial la demanda de garantías de que se trata; asimismo, se le hace de su conocimiento que la audiencia constitucional se encuentra prevista para las NUEVE HORAS DEL TREINTA DE MAYO DE DOS MIL TRECE. Fíjese en la puerta de este Tribunal un ejemplar de este edicto, por el término que dure la notificación.

Atentamente
Tuxtla Gutiérrez, Chis., a 9 de abril de 2013.
El Secretario del Juzgado Primero de Distrito en el Estado de Chiapas
Lic. Darinel de Jesús Rodríguez Moreno
Rúbrica.

(R.- 366489)

Estados Unidos Mexicanos
Juzgado Primero de Distrito en el Estado
San Andrés Cholula, Puebla
EDICTO

Al margen un sello con el Escudo Nacional que dice: Estados Unidos Mexicanos Poder Judicial de la Federación Juzgado Primero de Distrito en el Estado de Puebla.- Disposición: Juez Primero de Distrito en el Estado de Puebla, residente en San Andrés Cholula, Puebla. Amparo 1568/2012. Quejoso: LEONCIO ANDRADE BELLO. Autoridad Responsable: Juez de lo Penal de Tlatlauquitepec, Puebla. acto reclamado: la radicación del proceso 277/2006, del índice del Juzgado Sexto de lo Penal, residente en la ciudad de Puebla, al declararse incompetente el Juez de lo Penal de Tlatlauquitepec, Puebla, para continuar conociendo del proceso 111/2005, de su estadística, en virtud de haberse decretado la prorrogación de jurisdicción, emplácese mediante edictos a los terceros perjudicados Daniel Juan Valerdi, José Luis Juan Meneses, Yannet Juan Meneses y María Magdalena Juan Meneses, para que en el término de treinta días, contados a partir del siguiente a la última publicación, comparezcan ante este Juzgado Federal a deducir sus derechos. Edictos que serán publicados por tres veces consecutivas de siete en siete días en el Diario Oficial de la Federación y "Excelsior". Copias demanda disposición en Secretaría.

San Andrés Cholula, Pue., a 9 de abril de 2013.
El Secretario del Juzgado Primero de Distrito en el Estado
Lic. Martín Ricárdez Rueda
Rúbrica.

(R.- 366765)

Estados Unidos Mexicanos
Poder Judicial de la Federación
Juzgado Décimo de Distrito en el Estado
San Andrés Cholula, Puebla

Al margen un sello con el Escudo Nacional que dice: Estados Unidos Mexicanos. Poder Judicial de la Federación. Juzgado Décimo de Distrito en el Estado de Puebla, Oscar Aguirre Sáenz tercero perjudicado en el juicio de amparo 1692/2012, de este juzgado Décimo de Distrito en el Estado de Puebla, promovido por Juan Pablo Rodríguez de las Heras, en su carácter de mandatario de Adolfo Martínez Rodríguez, contra actos del Juez Décimo de lo Civil de la ciudad de Puebla; se ha ordenado emplazar por edictos al referido tercero perjudicado, que deberán publicarse por tres veces de siete en siete días en el "Diario Oficial de la Federación" y en cualquiera de los periódicos siguientes: "Reforma", "Excelsior", "El Financiero" o "El Universal", a elección del Consejo de la Judicatura Federal; de conformidad con lo dispuesto en los artículos 30 fracción II de la Ley de Amparo abrogada y 315 del Código Federal de Procedimientos Civiles, de aplicación supletoria a la ley citada y con el Acuerdo General 5/2013 emitido por el Pleno del Consejo de la Judicatura Federal. Queda a disposición en la actuario de este juzgado copia simple de la demanda de garantías, del auto admisorio y del proveído de diecinueve de marzo de dos mil trece, haciéndole saber que deberá presentarse dentro del término de treinta días, contados a partir del siguiente al de la última publicación.

Atentamente
San Andrés Cholula, Pue., a 11 de abril de 2013.
Juez Décimo de Distrito en el Estado de Puebla
Naela Márquez Hernández
Rúbrica.

(R.- 366766)

Estados Unidos Mexicanos
Juzgado Primero de Distrito en el Estado

San Andrés Cholula, Puebla
EDICTO

Al margen un sello con el Escudo Nacional que dice: Estados Unidos Mexicanos Poder Judicial de la Federación Juzgado Primero de Distrito en el Estado de Puebla.- Disposición: Juez Primero de Distrito en el Estado de Puebla, residente en San Andrés Cholula, Puebla. Amparo 1626/2012. Quejoso: LUIS ATENCO CUELLAR. Autoridad Responsable: Junta Especial Número Treinta y Tres de la Federal de Conciliación y Arbitraje, con residencia en la ciudad de Puebla, y otra autoridad. Acto Reclamado: acuerdo de veinticuatro de septiembre de dos mil doce; emplácese mediante edictos a los terceros perjudicados LA MUTUALIDAD NACIONAL DE TRABAJADORES DE LA INDUSTRIA TEXTIL DEL RAMO DEL ALGODON y/o LA MUTUALIDAD NACIONAL DE LA INDUSTRIA TEXTIL DEL RAMO DEL ALGODON, COMITE TECNICO DEL FIDEICOMISO BANAMEX 62-9, FABRICA SAN NICOLAS DE BARI, SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE, A TRAVES DE QUIEN LEGALMENTE LA REPRESENTA, EFREN HERNANDEZ HERNANDEZ SILVA, ROBERTO REAL DE LA MORA, JAVIER DEL VILLAR Y QUIEN RESULTE SER EL PROPIETARIO DEL INMUEBLE UBICADO EN TREINTA Y DOS NORTE, NUMERO CUATROCIENTOS TRECE DE LA COLONIA EL CRISTO DE LA CIUDAD DE PUEBLA, para que en el término de treinta días, contados a partir del siguiente a la última publicación, comparezcan ante este Juzgado Federal a deducir sus derechos. Edictos que serán publicados por tres veces consecutivas de siete en siete días en el Diario Oficial de la Federación y "Excelsior". Copias demanda disposición en Secretaría.

San Andrés Cholula, Pue., a 10 de abril de 2013.
El Secretario del Juzgado Primero de Distrito en el Estado
Lic. Heriberto Avelar Gutiérrez
Rúbrica.

(R.- 366768)

Estados Unidos Mexicanos
Poder Judicial de la Federación
Juzgado Sexto de Distrito en el Estado
San Andrés Cholula, Puebla

Al margen un sello con el escudo nacional que dice: Estados Unidos Mexicanos. Poder Judicial de la Federación. Juzgado Sexto de Distrito en el Estado de Puebla, María del Carmen Ramírez Rojas, tercera perjudicada en el amparo 1826/2012, se ordenó emplazarla a juicio acorde al artículo 30, fracción II, de la Ley de Amparo, en relación al 315 del Código Federal de Procedimientos Civiles, de aplicación supletoria a dicha ley, y se hace de su conocimiento que Arturo Dorantes Bueno, por propio derecho, interpuso demanda de amparo contra actos del Juez Octavo de lo Civil del Distrito Judicial de Puebla y otra, mismos que hace consistir en el auto de uno de octubre de dos mil doce, dentro del expediente 785/2002. Se le previene para que se presente al juicio dentro de los treinta días siguientes al de la última publicación, ya que de no hacerlo, éste se seguirá conforme a derecho y las subsecuentes notificaciones se le harán mediante lista que se publique en los estrados de este juzgado; queda a su disposición en la secretaría copia simple de la demanda. Publíquese en cualquier periódico de mayor circulación en la República Mexicana y en el Diario Oficial de la Federación, por tres veces consecutivas de siete en siete días.

San Andrés Cholula, Pue., a 9 de abril de 2013.
La Secretaria del Juzgado Sexto de Distrito en el Estado de Puebla
Lic. Catalina Alvarez Rames
Rúbrica.

(R.- 366769)

Estados Unidos Mexicanos
Poder Judicial de la Federación
Juzgado Séptimo de Distrito en el Estado,
con sede en Tuxtla Gutiérrez, Chiapas
EDICTO

AL MARGEN. EL ESCUDO NACIONAL QUE DICE: ESTADOS UNIDOS MEXICANOS.- PODER JUDICIAL DE LA FEDERACION.- JUZGADO SEPTIMO DE DISTRITO EN EL ESTADO DE CHIAPAS.

"KARINA JIMENEZ GARCIA, MARIANA HERNANDEZ RUIZ Y/O DERLY ANAI LARA MORALES, ANA LILIA GOMEZ PEREZ, ALEJANDRA RUIZ HERNANDEZ, GUADALUPE LEONIDES MARTINEZ ALVAREZ Y/O LEONARDO MARTINEZ GONZALEZ"

En los autos del juicio de amparo número 187/2013-V, promovido por Abraham Hernández Pérez, Rosendo Gómez López y Diego Hernández Aguilar, contra actos del Juez Primero del Ramo Penal del Distrito Judicial de Tuxtla, con sede en Cintalapa de Figueroa, Chiapas y otras autoridades; al ser señalados como terceros perjudicados y desconocerse su domicilio actual, a pesar de que este Juzgado realizó diversas gestiones para obtenerlo, sin lograrlo; en consecuencia, con fundamento en el artículo 30, fracción II, de la Ley de Amparo, vigente en la época de la presentación de la demanda, así como en el numeral 315 del

Código Federal de Procedimientos Civiles, aplicado supletoriamente a la ley en cita, se ordena su emplazamiento al juicio de referencia por edictos, los que se publicarán por tres veces, de siete en siete días, en el Diario Oficial de la Federación y en un periódico de mayor circulación en la República Mexicana, haciendo de su conocimiento que en la Secretaría de este Juzgado queda a su disposición copia simple de la demanda de amparo, y que cuentan con un término de treinta días, contados a partir de la última publicación de tales edictos, para que ocurran al Juzgado a hacer valer sus derechos, con apercibimiento que en caso de no comparecer por sí, o por conducto de su apoderado que los represente, las subsecuentes notificaciones se le harán por lista, aun las de carácter personal.

Atentamente

Tuxtla Gutiérrez, Chis., a 5 de abril de 2013.

El Secretario del Juzgado Séptimo de Distrito en el Estado de Chiapas

Lic. José Daniel Serrano Meléndez

Rúbrica.

(R.- 366490)

**Estados Unidos Mexicanos
Poder Judicial de la Federación
Juzgado Décimo de Distrito en el Estado
San Andrés Cholula, Puebla
EDICTO**

Al margen un sello con el escudo nacional que dice: Estados Unidos Mexicanos, Poder Judicial de la Federación. Juzgado Décimo de Distrito en el Estado de Puebla, en el juicio de amparo 1246/2012, promovido por JOSE TEODULO SANCHEZ BELLO, contra actos de la Segunda Sala en Materia Penal del Tribunal Superior de Justicia del Estado de Puebla y otras autoridades, se ha señalado como tercero perjudicado a GILBERTO RIVERA RIVERA y como se desconoce su domicilio actual, se ha ordenado emplazarlo por edictos, que deberán publicarse: en el "Diario Oficial de la Federación" y en cualquiera de los periódicos siguientes: "Reforma", "Excelsior", "El Financiero" o "El Universal", a elección del Consejo de la Judicatura Federal; de conformidad con lo dispuesto en los artículos 30 fracción II de la Ley de Amparo y 315 del Código Federal de Procedimientos Civiles, de aplicación supletoria a la ley citada. Queda a disposición en la actuario de este juzgado copia simple de la demanda de garantías, haciéndole saber que deberá presentarse dentro del término de treinta días, contado a partir del siguiente al de la última publicación, apercibida que de no hacerlo, las subsecuentes notificaciones aun las de carácter personal se le harán por lista de acuerdos. Igualmente se hace de su conocimiento que se señalaron las NUEVE HORAS CON SEIS MINUTOS DEL VEINTICINCO DE ABRIL DE DOS MIL TRECE, para la celebración de la audiencia constitucional.

Atentamente

San Andrés Cholula, Pue., a 26 de marzo de 2013.

Secretaria del Juzgado Décimo de Distrito en el Estado de Puebla

Lic. María del Carmen Ortega Reguera

Rúbrica.

(R.- 366771)

**Estados Unidos Mexicanos
Tribunal Superior de Justicia del Distrito Federal
México
Juzgado Cuadragésimo Tercero de lo Civil
EDICTO**

QUE EN EL EXPEDIENTE NUMERO 730/2004, RELATIVO AL JUICIO EJECUTIVO MERCANTIL PROMOVIDO POR AFIANZADORA SOFIMEX, GRUPO FINANCIERO SOFIMEX HOY AFIANZADORA SOFIMEX, S.A. EN CONTRA DE FRANCISCO JAVIER MAYA FUENTES Y RAQUEL MACKENZIE HERNANDEZ. EL C. JUEZ CUADRAGESIMO TERCERO DE LO CIVIL DEL DISTRITO FEDERAL manda a sacar a remate en PRIMERA ALMONEDA el inmueble consistente en: EL INMUEBLE UBICADO EN CALLE EJIDO DE TLALPAN, NUMERO 19, MANZANA 10, LOTE 8, FRACCION B, SECCION A, COLONIA ZONA SAN FRANCISCO CULHUACAN, COYOACAN, SECTOR TERCERO, DISTRITO FEDERAL y para tal efecto se señalan las DIEZ TREINTA HORAS DEL VEINTIUNO DE MAYO DEL AÑO EN CURSO,... sirviendo de base para la almoneda la cantidad de DOS MILLONES, CIEN MIL PESOS, valor mayor de avalúos... DOY FE.

SE CONVOCAN POSTORES:

EDICTOS, QUE DEBERAN PUBLICARSE POR TRES VECES DENTRO DE NUEVE DIAS, EN EL DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACION Y EN LA TABLA DE AVISOS O PUERTA DEL TRIBUNAL.

México, D.F., a 25 de abril de 2013.

La C. Secretaria de Acuerdos "B"

Lic. Janeth Orenday Ocadiz

Rúbrica.

(R.- 366851)

Estados Unidos Mexicanos
Juzgado Décimo Primero de Distrito de Amparo en Materia Penal
en el Distrito Federal
EDICTO

En los autos del juicio de garantías 844/2012-V, mediante auto de dieciocho de abril del año en curso, se ordenó emplazar a juicio mediante edictos, a los terceros perjudicados HUGO EDUARDO ARAGON MONCAYO y a la persona moral INSUMOS INTERNACIONALES BOGA, S. DE R.L. DE C.V. a través de quien legalmente la represente, el cual se publicará por tres veces de siete en siete días en el Diario Oficial de la Federación y en uno de los periódicos diarios de mayor circulación en la República, para el efecto de que, de estimarlo pertinente, comparezcan ante este Juzgado Décimo Primero de Distrito de Amparo en Materia Penal en el Distrito Federal, en el término de treinta días contados a partir del siguiente al de la última publicación, quedando en la secretaría la copia simple de la demanda de garantías para su traslado, en la inteligencia de que no presentarse, las subsecuentes notificaciones se efectuarán por medio de lista de acuerdos, con fundamento en el artículo 30, fracción II, última parte, de la Ley de Amparo.

Atentamente
México, D.F., a 24 de abril de 2013.
El Secretario del Juzgado Décimo Primero
de Distrito de Amparo en Materia
Penal en el Distrito Federal
Lic. Gabriel Hernández Solano
Rúbrica.

(R.- 366852)

Estados Unidos Mexicanos
Poder Judicial de la Federación
Tribunal Colegiado en Materia Penal del Decimosexto Circuito
Guanajuato
EDICTO

TERCEROS PERJUDICADOS: CENOBIO CARRILLO CISNEROS Y JOSE ROBERTO CARRILLO
Por este conducto, se ordena emplazar a los Terceros Perjudicados: Cenobio Carrillo Cisneros y José Roberto Carrillo, dentro de los juicios de amparo 178/2013, 179/2013 y 180/2013, promovidos por Roco Osorio Medina, César Daniel Rojas Cano y Miguel Alejandro Pérez Ramírez, respectivamente, contra actos del Magistrado de la Cuarta Sala Penal del Supremo Tribunal de Justicia del Estado y otra, en cuyas demandas de garantías se señalan:

IV.-Acto reclamado: las sentencias de 18 y 14 de Febrero de 2013, dictada en los tocas 23/2013 y 235/2012, respectivamente.

VI.-Preceptos constitucionales cuya violación se reclama: 1, 14, 16, 20 y 21.

Se hace saber a los terceros perjudicados de mérito que deben presentarse dentro del término de diez días contados a partir del día siguiente de la última publicación del presente, a defender sus derechos, apercibidos que de no comparecer, se continuará el juicio sin su presencia, haciéndose las ulteriores notificaciones en las listas que se fijan en los estrados de este tribunal.

Publíquese por tres veces, de siete en siete días, en el Diario Oficial y en uno de los periódicos diarios de mayor circulación en la República.

Atentamente
Guanajuato, Gto., a 12 de abril de 2013.
La Secretaria de Acuerdos del Tribunal Colegiado en Materia Penal del Decimosexto Circuito
Lic. Ma. Guadalupe Vega Cabrera
Rúbrica.

(R.- 366854)

Estados Unidos Mexicanos
Poder Judicial de la Federación
Juzgado Séptimo de Distrito en el Estado
San Andrés Cholula, Puebla
EDICTO

AL MARGEN UN SELLO CON EL ESCUDO NACIONAL QUE DICE: ESTADOS UNIDOS MEXICANOS. PODER JUDICIAL DE LA FEDERACION. JUZGADO SEPTIMO DE DISTRITO EN EL ESTADO, SAN ANDRES CHOLULA, PUEBLA; a usted, ROSALINDA GRAÑA LEAL DE BANDO, quien tiene el carácter de tercera perjudicada dentro de los autos del juicio de amparo 1652/2012, se ordenó emplazarla a juicio en términos de lo dispuesto por el artículo 30, fracción II, de la Ley de Amparo, en relación con el diverso 315 del Código Federal de Procedimientos Civiles supletorio a la Ley de la Materia y se hace de su conocimiento que la quejosa INES MARIA ARELLANO VAZQUEZ DE CAJICA, interpuso demanda de amparo contra actos de la

JUNTA ESPECIAL NUMERO UNO DE LA LOCAL DE CONCILIACION Y ARBITRAJE DEL ESTADO DE PUEBLA; se le previene para que se presente al juicio de garantías de mérito dentro de los treinta días siguientes al de la última publicación, ya que en caso de no hacerlo, éste se seguirá conforme a derecho proceda, y las subsecuentes notificaciones se harán por medio de lista que se fija en los estrados de este JUZGADO SEPTIMO DE DISTRITO EN EL ESTADO DE PUEBLA, quedando a su disposición en la Secretaría, las copias simples de la demanda y traslados. Para su publicación en el periódico EXCELSIOR y en el DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACION, que deberá de efectuarse por tres veces consecutivas de siete en siete días.

San Andrés Cholula, Pue., a 16 de abril de 2013.

La C. Actuaría Judicial del Juzgado Séptimo de Distrito en el Estado de Puebla

Lic. Jennifer Belsen Rosas Tenorio

Rúbrica.

(R.- 366777)

Estados Unidos Mexicanos
Juzgado Sexto de lo Civil del Estado de Puebla
El C. Diligenciario
EDICTO

Disposición Juez Sexto Civil Puebla, convóquese postores remate primera almoneda respecto de inmueble Marcado con el Núm. 9 de la Calle Manzano del Fraccionamiento Bosques de San Sebastián de Puebla, inscrito en el Registro Público de la Propiedad de Puebla, Bajo el índice de Predios Mayor 331880, propiedad de MANUEL RICARDO MUÑOZ CANO LOPEZ, sobre el cual se trabó ejecución citando postores legales para la venta por medio de Edictos que deberán fijarse en Puerta del Juzgado y publicarse en el Diario Oficial de la Federación, por tres veces en un término de 9 días, siendo postura legal las dos terceras partes del precio del avalúo por la cantidad de \$656,640.00 M.N., por lo que sirve de postura legal la cantidad de \$437,760.00 M.N., debiéndose presentar posturas y pujas, en los términos establecidos por la ley, entre la fecha de última publicación del Edicto referido y la fecha de la Almoneda, deberá mediar un término no menor de 5 días. Haciéndole saber al demandado que podrá liberar el Inmueble cuyo remate se ordena pagando íntegramente el monto de las prestaciones reclamadas. Juicio Ejecutivo Mercantil promueve Jesús Martínez Ramírez en procuración de Martha Elena Lozada Luna en contra de Manuel Ricardo Muñoz Cano López. Expediente 156/2008 Juzgado Sexto Civil.

25 de abril de 2013.

Diligenciario Juzgado Sexto Civil

Lic. Jessica Ariza Reyes

Rúbrica.

(R.- 366861)

Estados Unidos Mexicanos
Poder Judicial de la Federación
Juzgado Sexto de Distrito en Materia Civil en el Estado de Jalisco
EDICTO

EMPLAZAMIENTO A JUICIO DE LA TERCERA PERJUDICADA MARIA TERESA CORREA FREYRE. Juicio de Amparo 1145/2012 promovido por VICTOR VELAZQUEZ VALLADOLID Y LAURA SUSANA VENEGAS MENDOZA, contra actos del JUEZ Y SECRETARIOS EJECUTOR Y DE ACUERDOS ADSCRITOS AL JUZGADO SEXTO DE LO CIVIL DEL PRIMER PARTIDO JUDICIAL DEL ESTADO DE JALISCO. Por acuerdo de diecisiete de abril de dos mil trece, se ordenó por ignorarse domicilio de la tercera perjudicada: MARIA TERESA CORREA FREYRE, sea emplazada por edictos. Se encuentran señaladas las DIEZ HORAS CON VEINTE MINUTOS DEL TRES DE MAYO DE DOS MIL TRECE, para celebración audiencia constitucional, por lo que quedan a su disposición copias de la demanda de garantías y anexos en la secretaría del juzgado. Se le hace saber que deberá presentarse, si así es su voluntad, por sí, apoderado o gestor que pueda representarla, a deducir sus derechos ante este Juzgado Sexto de Distrito en Materia Civil en el Estado de Jalisco, en el procedimiento antes mencionado, dentro treinta días contados a partir última publicación; así mismo, en caso de no comparecer a señalar domicilio para recibir notificaciones se practicarán por lista, aún carácter personal, artículo 30, fracción II, de la Ley de Amparo. Para publicarse por tres veces de siete en siete días, tanto en el Diario Oficial de la Federación, como en periódico "Excelsior", de la Ciudad de México, Distrito Federal.

Atentamente

Zapopan, Jal., a 24 de abril de 2013.

La Secretaria del Juzgado Sexto de Distrito en Materia Civil en el Estado de Jalisco

Lic. Yatzi Julieta Corral Sánchez

Rúbrica.

(R.- 366910)

Estados Unidos Mexicanos
Poder Judicial de la Federación
Juzgado Sexto de Distrito de Amparo en Materia Penal en el Distrito Federal
EDICTO

Justino Angel Montes de Oca Contreras.
Tercero Perjudicado
Presente.

En los autos del juicio de amparo 46/2013, promovido por Bell Helicopter Textron Inc. por conducto de Pablo Hernández Romo Valencia, contra actos del Fiscal para la Investigación de los Delitos Cometidos por Servidores Públicos de la Procuraduría General de Justicia del Distrito Federal, a quien reclama la resolución del siete de agosto de dos mil doce, se ordena emplazar por este medio al tercero perjudicado Justino Angel Montes de Oca Contreras, conforme al artículo 30, fracción II de la Ley de Amparo, y el artículo 315 del Código Federal de Procedimientos Civiles, de aplicación supletoria.

Queda a su disposición en la secretaría encargada del trámite de este juicio copia íntegra de la demanda.

Se le hace saber al tercero perjudicado, que debe presentarse en el término de treinta días, contados a partir del día siguiente al de la última publicación a defender sus derechos; en caso, de no comparecer o nombrar autorizado para ello en el término referido, continuará el juicio y se le harán las ulteriores notificaciones, aún las de carácter personal por medio de lista.

Publíquese por tres veces, de siete en siete días, en el Diario Oficial de la Federación, y en uno de los periódicos de mayor circulación nacional.

Atentamente
México, D.F., a 11 de abril de 2013.
Secretaria del Juzgado Sexto de Distrito de Amparo en Materia Penal en el Distrito Federal
Lic. Adriana Juárez Soteno
Rúbrica.

(R.- 366252)

Estados Unidos Mexicanos
Poder Judicial de la Federación
Segundo Tribunal Colegiado en Materia de Trabajo del Primer Circuito
EDICTO

EMPLAZAMIENTO AL TERCERO PERJUDICADO:
VLADIMIR HERNANDEZ LOPEZ.

EN LOS AUTOS DEL JUICIO DE AMPARO DIRECTO 595/2012, PROMOVIDO POR VICTOR MANUEL RIOS NORIEGA, CONTRA EL LAUDO DE 6 DE OCTUBRE DE 2011, DE LA PRIMERA SALA DEL TRIBUNAL FEDERAL DE CONCILIACION Y ARBITRAJE, EN EL EXPEDIENTE LABORAL NUMERO 1718/2003, SE DICTO EL SIGUIENTE ACUERDO:

“...se ordena el emplazamiento del tercero perjudicado Vladimir Hernández López, por medio de edicto...”

“Notifíquese.

“Así lo acordó y firma la Magistrada Elisa Jiménez Aguilar, Presidenta del Segundo Tribunal Colegiado en Materia de Trabajo del Primer Circuito, ante el licenciado Gustavo Adolfo Talavera Campos, Secretario de Acuerdos que autoriza y da fe”.

Por lo anterior, se encuentra a su disposición en la Actuaría de este Tribunal, copia simple de la demanda de garantías, haciéndoles saber que cuentan con un plazo de treinta días naturales, contados a partir de la última publicación de tales edictos, para apersonarse en el juicio de referencia, y hacer valer sus derechos.

Así también, se le informa que deberá señalar domicilio para oír y recibir notificaciones en esta ciudad, apercibida que de no hacerlo, las subsecuentes, aún las de carácter personal, se le harán por medio de lista que se publican los acuerdos emitidos en los juicios de amparo del índice de éste órgano jurisdiccional, según lo dispone el artículo 30 de la Ley de Amparo.

LO QUE COMUNICO A USTED PARA SU CONOCIMIENTO Y EFECTOS LEGALES CONDUCENTES.

Atentamente
México, D.F., a 20 de marzo de 2013.
El Secretario de Acuerdos del Segundo Tribunal Colegiado en Materia de Trabajo del Primer Circuito
Lic. Gustavo Adolfo Talavera Campos
Rúbrica.

(R.- 366287)

Estados Unidos Mexicanos
Poder Judicial de la Federación
Juzgado Sexto de Distrito en el Estado
con sede en Tuxtla Gutiérrez, Chiapas
EDICTO

Bárbara López Arcos y Alejandro Gallegos Gutiérrez

Terceros perjudicados.

En el juicio de amparo VI.111/2013, promovido por José Juan Hernández López, contra actos del Juez Primero del Ramo Penal para la Atención de Delitos Graves, con sede en Cintalapa de Figueroa, Chiapas y otra autoridad, se ordenó emplazar a juicio, con el carácter de terceros perjudicados a Bárbara López Arcos y Alejandro Gallegos Gutiérrez, en el que se señaló como actos reclamados:

"...IV. Actos reclamados: de las autoridades responsables les reclamo:

A). De la autoridad ordenadora: Le reclamó la ilegalidad del nuevo auto de formal prisión de fecha 10 de noviembre del año 2012, derivado del expediente penal 68/2012, radicado en el Juzgado Primero del Ramo Penal para la Atención de Delitos Graves del Distrito Judicial de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas..."

"....B). De la autoridad ejecutora: Le reclamó la ejecución y cumplimiento que están dando respecto del nuevo auto de formal prisión decretado en contra del suscrito..."

Asimismo, como garantías individuales violadas, las consagradas en los artículos 14, 16 19 y 20 constitucionales.

Por otra parte, hágase saber a los terceros perjudicados que la hora y la fecha para celebrar la audiencia constitucional será a las once horas con quince minutos del dieciséis de abril de dos mil trece.

La copia simple de la demanda queda a su disposición en la secretaría de este juzgado federal, en el entendido que tiene después de la última publicación treinta días para comparecer ante este órgano de control constitucional, con el apercibimiento que de no comparecer y señalar domicilio para oír y recibir notificaciones en esta ciudad, las subsecuentes notificaciones de carácter personal se practicarán por lista que se publicará en los estrados de este juzgado de distrito.

Tuxtla Gutiérrez, Chis., a 11 de abril de 2013.

El Secretario del Juzgado Sexto
de Distrito en el Estado de Chiapas

Lic. Carlos Javier Carmona Hernández

Rúbrica.

(R.- 366514)

Estados Unidos Mexicanos
Poder Judicial de la Federación
Juzgado Décimo de Distrito en Materia Civil en el Distrito Federal
EDICTO

AL MARGEN. EL ESCUDO NACIONAL QUE DICE: ESTADOS UNIDOS MEXICANOS.- PODER JUDICIAL DE LA FEDERACION.- JUZGADO DECIMO DE DISTRITO EN MATERIA CIVIL EN EL DISTRITO FEDERAL.

QUEJOSO: LUIS JAFET JASSO RODRIGUEZ.

TERCEROS PERJUDICADOS: MARIA DEL PILAR LUVIANO GARCIA, EDGAR ALBERTO REYES SERNA Y MARIA PATRICIA BARRAGAN BERNAL.

En los autos del amparo indirecto 1167/2012-III, promovido por Luis Jafet Jasso Rodríguez, por auto de quince de abril del año en curso, se decretó que se había agotado la investigación para emplazar a los terceros perjudicados María del Pilar Luviano García, Edgar Alberto Reyes Serna y María Patricia Barragán Bernal; en consecuencia, con fundamento en el artículo 30, fracción II, de la Ley de Amparo, en relación con el diverso 315 del Código Federal de Procedimientos Civiles, ordenamiento de aplicación supletoria a la ley primeramente citada, realícese el emplazamiento de los terceros perjudicados María del Pilar Luviano García, Edgar Alberto Reyes Serna y María Patricia Barragán Bernal, por medio de edictos a costa de la parte quejosa, los cuales deberán publicarse en el Diario Oficial de la Federación y en un periódico de circulación nacional, debiéndose publicar por tres veces, de siete en siete días, para dar a conocer por esos medios a los terceros perjudicados que tienen el término de treinta días, contado a partir del siguiente al de la última publicación para comparecer a juicio, apercibidos que de no hacerlo, las subsecuentes notificaciones se les harán por medio de lista que se fijará en los estrados de este juzgado, la cual contendrá en síntesis la determinación judicial que ha de notificarse.

Atentamente

México, D.F., a 23 de abril de 2013.

Secretario del Juzgado Décimo de Distrito en Materia
Civil en el Distrito Federal

Rafael Enrique Domínguez Bolaños

Rúbrica.

(R.- 366820)

Estados Unidos Mexicanos
Poder Judicial de la Federación
Juzgado Primero de Distrito en Materia Civil
México, D.F.
EDICTO

Al margen un sello con el Escudo Nacional que dice: Estados Unidos Mexicanos, Juzgado Primero de Distrito en Materia Civil en el Distrito Federal, a veinticinco de abril de dos mil trece.

Tercero Perjudicado: Guadalupe Cadena Torres.

En los autos del juicio de amparo 135/2013-V, promovido por Marla Fournier Pérez, por propio derecho contra actos del Juez Vigésimo Octavo de lo Civil del Tribunal Superior de Justicia del Distrito Federal y Actuario adscrito a dicho juzgado, se reclama: todo lo actuado en el juicio ejecutivo mercantil 397/2004, promovido por Emilio Abdala Velázquez (actualmente Daen Limón Cortes) en contra del Guadalupe Cadena Torres, del índice del Juzgado Vigésimo Octavo de lo Civil del Tribunal Superior de Justicia del Distrito Federal, y sus consecuencias que se traducen en la orden de remate del inmueble ubicado en calle Matías Romero número doscientos noventa, colonia Letrán Valle, delegación Benito Juárez, en esta ciudad; con fundamento en lo dispuesto por los artículos 30, fracción II, de la Ley de Amparo y 315 del Código Federal de Procedimientos Civiles de aplicación supletoria de la Ley de Amparo, se ordena notificar a la parte tercero perjudicada Guadalupe Cadena Torres, a fin de que comparezca a deducir sus derechos en el término de treinta días contados a partir del día siguiente al en que se efectúe la última publicación, quedando a su disposición en la secretaría de este juzgado copia simple del escrito inicial de demanda, auto admisorio, interrogatorio sobre el cual versará la prueba testimonial ofrecida en autos y del pliego de puntos en base al cual se desahogará la prueba de inspección ocular, mismo que será publicado por tres veces de siete en siete días, en el Diario Oficial de la Federación y en uno de los periódicos de mayor circulación de la República, apercibidos de que en caso de no apersonarse a este juicio de amparo, las ulteriores notificaciones se le harán por medio de lista, con fundamento en lo dispuesto por el artículo 30, fracción II de la Ley de Amparo.

El Secretario Judicial del Juzgado Primero de Distrito en Materia Civil en el Distrito Federal

Lic. Israel Esquivel Calzada

Rúbrica.

(R.- 366837)

Estados Unidos Mexicanos
Poder Judicial de la Federación
Juzgado Decimotercero de Distrito en Materia Civil en el Distrito Federal
EDICTO

AL MARGEN DE UN SELLO CON EL ESCUDO NACIONAL QUE DICE: ESTADOS UNIDOS MEXICANOS, JUZGADO DECIMOTERCERO DE DISTRITO EN MATERIA CIVIL EN EL DISTRITO FEDERAL, A VEINTISEIS DE MARZO DE DOS MIL TRECE.

EN LOS AUTOS DEL JUICIO DE AMPARO NUMERO 993/2012, PROMOVIDO POR JORGE SALVADOR VALDES GARCIA Y LUIS ALEJANDRO NAGY URBINA, CONTRA ACTOS DE LA SEPTIMA SALA CIVIL Y JUEZ DECIMO NOVENO DE LO CIVIL, AMBOS DEL TRIBUNAL SUPERIOR DE JUSTICIA DEL DISTRITO FEDERAL, SE DICTO UN AUTO POR EL QUE SE ORDENA EMPLAZAR A LOS TERCEROS PERJUDICADOS GRUPO UNICA TENEDORA SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE Y BANCO INTERNACIONAL SOCIEDAD ANONIMA INSTITUCION DE BANCA MULTIPLE GRUPO FINANCIERO BITAL DIVISION FIDUCIARIA, POR MEDIO DE EDICTOS, QUE SE PUBLICARAN POR TRES VECES, DE SIETE EN SIETE DIAS EN EL DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACION, Y EN EL PERIODICO "DIARIO DE MEXICO", A FIN DE QUE COMPAREZCA A ESTE JUICIO A DEDUCIR SUS DERECHOS EN EL TERMINO DE TREINTA DIAS CONTADOS, A PARTIR DEL DIA SIGUIENTE AL EN QUE SE EFECTUE LA ULTIMA PUBLICACION, QUEDANDO EN ESTA SECRETARIA A SU DISPOSICION, COPIA SIMPLE DE LA DEMANDA DE GARANTIAS, APERCIBIDO QUE DE NO APERSONARSE AL PRESENTE JUICIO, LAS ULTERIORES NOTIFICACIONES SE HARAN EN TERMINOS DE LO DISPUESTO POR LA FRACCION II, DEL ARTICULO 30 DE LA LEY DE AMPARO, ASIMISMO, SE SEÑALARON LAS DIEZ HORAS CON TREINTA MINUTOS DEL DIA NUEVE DE ABRIL DE DOS MIL TRECE, PARA QUE TENGA VERIFICATIVO LA AUDIENCIA CONSTITUCIONAL, ESTO EN ACATAMIENTO AL AUTO DE QUINCE DE MARZO DEL PRESENTE AÑO, SE PROCEDE A HACER UNA RELACION SUSCINTA DE LA DEMANDA DE GARANTIAS, EN EL QUE LA PARTE QUEJOSA SEÑALO COMO AUTORIDAD RESPONSABLE A LA SEPTIMA SALA CIVIL Y JUEZ DECIMO NOVENO DE LO CIVIL, AMBOS DEL TRIBUNAL SUPERIOR DE JUSTICIA DEL DISTRITO FEDERAL, Y COMO TERCEROS PERJUDICADOS A GRUPO UNICA

TENEDORA SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE Y BANCO INTERNACIONAL SOCIEDAD ANONIMA INSTITUCION DE BANCA MULTIPLE GRUPO FINANCIERO BITAL DIVISION FIDUCIARIA, Y PRECISA COMO ACTO RECLAMADO, LA SENTENCIA DE FECHA DOCE DE OCTUBRE DE DOS MIL DOCE, DICTADA POR LA SEPTIMA SALA CIVIL DEL TRIBUNAL SUPERIOR DE JUSTICIA DEL DISTRITO FEDERAL EN EL TOCA NUMERO 1438/2012 FORMADO CON MOTIVO DEL RECURSO DE APELACION INTERPUESTO EN CONTRA DE LA SENTENCIA INTERLOCUTORIA DE VEINTICINCO DE JUNIO DE DOS MIL DOCE PRONUNCIADA POR EL JUEZ DECIMO NOVENO DE LO CIVIL DEL TRIBUNAL SUPERIOR DE JUSTICIA DEL DISTRITO FEDERAL EN EL EXPEDIENTE 160/1998.

El Secretario del Juzgado Décimo Tercero de Distrito
en Materia Civil en el Distrito Federal
Lic. Humberto Coria Martínez
Rúbrica.

(R.- 365655)

Estados Unidos Mexicanos
Poder Judicial de la Federación
Juzgado Sexto de Distrito en el Estado de Morelos
EDICTO

Al margen un sello con el escudo Nacional que dice Estados Unidos Mexicanos, Juzgado Sexto de Distrito en el Estado de Morelos.

Seguridad Privada Shamar Sociedad Anónima de Capital Variable, Ismael Rodríguez Carreño y Rodolfo Ydrec García, en el lugar donde se encuentre:

En los autos del juicio de amparo 1683/2012-III, promovido por Gerardo García, contra actos de la Junta Especial Número Uno de la Local de Conciliación y Arbitraje en el Estado de Morelos, reclamando: "La omisión en que ha incurrido la autoridad responsable, en el expediente número 01/566/11, al no dictar la resolución en forma de laudo, dentro de los límites y términos legales establecidos para ello en los artículos 885, 886, 888, 889, 890 de la Ley Federal de Trabajo, pues de forma incompetente ha omitido dictar el laudo correspondiente, contraviniendo así con las disposiciones que regulan los términos para la emisión del laudo y su ejecución correspondiente" juicio de garantías que se radicó en este Juzgado Sexto de Distrito en el Estado de Morelos, ubicado en Boulevard del lago número 103, edificio "B", nivel 4, colonia Villas Deportivas, Delegación Miguel Hidalgo, Cuernavaca, Morelos, código postal 62370, y en el cual se les han señalado con el carácter de parte tercero perjudicada y al desconocerse su domicilio actual, se ha ordenado su emplazamiento por edictos, que deberán publicarse por tres veces de siete en siete días en el Diario Oficial de la Federación y en uno de los diarios de mayor circulación en la República Mexicana, de conformidad con lo dispuesto en los artículos 30 fracción II de la Ley de Amparo y 315 del Código Federal de Procedimientos Civiles, de aplicación supletoria a la Ley de la Materia, haciéndoles saber que deberá presentarse dentro de TREINTA DIAS, contados a partir del siguiente al de la última publicación, por sí o por apoderado; apercibida que de no hacerlo, las ulteriores notificaciones, sin necesidad de acuerdo, se le harán por lista que se publique en los estrados de este Juzgado Federal. Queda a su disposición en este Organismo Judicial copia de la demanda de garantías de que se trata; asimismo se hace de su conocimiento que la audiencia constitucional se encuentra prevista para las NUEVE HORAS CON TREINTA MINUTOS DEL VEINTIUNO DE JUNIO DE DOS MIL TRECE. Fíjese en la puerta de este Tribunal Federal un ejemplar.

Atentamente
Cuernavaca, Mor., a 21 de febrero de 2013.
La Secretaria del Juzgado Sexto de
Distrito en el Estado de Morelos
Lic. Ana María Jiménez Rivera
Rúbrica.

(R.- 365816)

Estados Unidos Mexicanos
Poder Judicial de la Federación
Cuarto Tribunal Colegiado del Decimoquinto Circuito
Mexicali, B.C.
EDICTO

TERCERO PERJUDICADO, JESUS EMETERIO ORTIZ FELIX.

En virtud de la demanda de amparo directo promovida por JOSE ANTONIO MENDOZA REYES, contra el acto reclamado a la autoridad responsable Magistrados Integrantes de la Cuarta Sala del Tribunal Superior de Justicia del Estado de Baja California, con residencia en esta ciudad, consistente en la sentencia definitiva dictada en su contra el catorce de julio de dos mil seis, dentro del toca penal 1321/2006, por la comisión del delito de HOMICIDIO CALIFICADO CON VENTAJA EN GRADO DE TENTATIVA, en agravio del tercero perjudicado JESUS EMETERIO ORTIZ FELIX, por auto de treinta y uno de enero de dos mil trece, se radicó la demanda de amparo directo bajo el número 95/2013 y de conformidad con el artículo 5º, fracción III, inciso b) de la Ley de Amparo, este Cuarto Tribunal Colegiado del Decimoquinto Circuito, consideró que al ofendido dentro de la causa penal 328/2005, de origen, le asiste el carácter de tercero perjudicado en el presente juicio de garantías; por tanto, se reservó proveer respecto a la admisión o rechazo de la demanda en cuestión, y se ordenó la búsqueda del citado tercero perjudicado en los domicilios donde pudiese ser emplazado, con fundamento en el artículo 30, fracción II, de la Ley de Amparo, se agotaron los medios de investigación para su localización, sin haber obtenido resultado alguno; por lo que, en proveído de diecinueve de marzo de dos mil trece, este Tribunal ordenó su emplazamiento, por medio de edictos, en términos del artículo 315, del Código Federal de Procedimientos Civiles, de aplicación supletoria a la Ley de Amparo.

Los edictos deberán publicarse por tres veces, de siete en siete días, en el Diario Oficial de la Federación y en uno de los periódicos de mayor circulación en la República (Periódico Excelsior), para que dentro del término de treinta días, contados a partir del siguiente al de la última publicación, el tercero perjudicado JESUS EMETERIO ORTIZ FELIX, se apersona al presente juicio, con el apercibimiento de que de no hacerlo así, se le tendrá por emplazado y las subsecuentes notificaciones, aún las de carácter personal, se le realizarán por medio de lista que se publica en los estrados de este órgano colegiado, en términos de los artículos 29, fracción II, en relación con el diverso 28, fracción III de la Ley de Amparo; asimismo, hágase saber por medio del edicto en comento, que la copia de la demanda de garantías interpuesta, se encuentra a su disposición en la Secretaría de Acuerdos de este órgano colegiado.

Mexicali, B.C., a 19 de marzo de 2013.

La Secretaria de Acuerdos del Cuarto Tribunal Colegiado del Decimoquinto Circuito

Lic. Ana Luisa Araceli Pozo Meza

Rúbrica.

(R.- 366126)

Estados Unidos Mexicanos
Tribunal Superior de Justicia del Distrito Federal
México
Juzgado Quinto de lo Civil
Juzgado Quinto Civil
Exp. 905/2002
Sec. "A"
EDICTO

SE CONVOCAN POSTORES

La C. Juez Quinto Civil del Distrito Federal, señalo DIEZ HORAS DEL DIA VEINTICUATRO DE MAYO DEL AÑO EN CURSO, para que tenga verificativo la audiencia de remate en PRIMERA ALMONEDA, en el juicio ORDINARIO MERCANTIL promovido por BELLVER, S.A. DE C.V. en contra de CASA FERRER, S.A. DE C.V. con número de expediente 905/2002, respecto del inmueble embargado en el presente juicio ubicado en: CALLE DOCTOR FORTUNATO GONZALEZ ARCE (DR. ARCE), ESQUINA CON LA CALLE DOCTOR

ANDRADE, COLONIA DOCTORES, DELEGACION CUAUHTEMOC, DISTRITO FEDERAL, con una superficie, medidas y colindancias que obran en autos. Se tiene como base para el remate el inmueble que arrojó el avalúo emitido por el perito designado en rebeldía de la parte demandada por ser más alto que el emitido por el perito de la actora y que obra de fojas 166 a la 171 de los presentes autos, por la cantidad de \$2'788,000.00 (DOS MILLONES SETECIENTOS OCHENTA Y OCHO MIL PESOS 00/100 MONEDA NACIONAL), siendo postura legal la que cubra las dos terceras partes, esto es \$1'858,666.66 (UN MILLON OCHOCIENTOS CINCUENTA Y OCHO MIL SEISCIENTOS SESENTA Y SEIS PESOS 66/100 MONEDA NACIONAL) debiendo presentar los posibles postores el diez por ciento de la señalada como base para dicho remate, o sea \$278,800.00 (DOSCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL OCHOCIENTOS PESOS 00/100 MONEDA NACIONAL), debiéndose formular la postura por escrito en términos de lo dispuesto por el numeral 481 Código Federal de Procedimientos Civiles aplicado supletoriamente al Código de Comercio, mediante billete de depósito de BANCO DEL AHORRO NACIONAL Y SERVICIOS FINANCIEROS S.N.C. (BANSEFI), apercibidos que de no hacerlo, no podrán fungir como posibles postores. Sin que sea de tomarse en consideración el peritaje emitido por el perito tercero en discordia en virtud de que emite su avalúo por la cantidad de \$5'427,000.00 (CINCO MILLONES CUATROCIENTOS VEINTISIETE MIL PESOS 00/100 M.N.) sin precisar de dónde resulta dicha cantidad, ni tampoco justifica su monto, el cual se dispara desproporcionada de los avalúos rendidos por los peritos de las partes.

EDICTOS QUE SE PUBLICARAN POR TRES VECES DENTRO DE NUEVE DIAS, en los lugares de costumbre, en los estrados de este juzgado, en la Secretaría de Finanzas y en el DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACION.

México, D.F., a 22 de abril de 2013.

El C. Secretario Conciliador

En cumplimiento al acuerdo 50-09/2013, emitido en sesión plenaria ordinaria por el Consejo de la Judicatura del Distrito Federal de fecha veintiséis de febrero de dos mil trece

Lic. Hugo Felipe Salinas Sandoval

Rúbrica.

(R.- 366752)

Estados Unidos Mexicanos
Poder Judicial de la Federación
Juzgado Decimosexto de Distrito
Tijuana, B.C.
EDICTO

Emplazamiento a la empresa tercero perjudicada Cervezas Corona Tijuana, Sociedad Anónima de Capital Variable; al margen un sello con el Escudo Nacional que dice: Estados Unidos Mexicanos, Poder Judicial de la Federación.

Tijuana, Baja California, quince de marzo de dos mil trece

En el juicio de amparo número 553/2012-III, promovido por Juan Manuel Zendejas Guardado, contra actos del Gobernador del Estado de Baja California, con sede en Mexicali; Juez Segundo de lo Penal de Primera Instancia de Tijuana; Juez Quinto de lo Penal de Primera Instancia de Tijuana; Director de la Penitenciaría del Estado; Jefe de Grupo de la Policía Ministerial del Estado de la Delegación La Mesa; y, Director de Seguridad Pública y Tránsito Municipal, todas con sede en esta ciudad; consistentes en: "... el haber girado una orden de Aprehensión, detención, presentación o arresto en mi contra, fuera de todo procedimiento judicial, determinación que considero completamente ilegal, pues, como no he cometido delito alguno y considero que dicho acto de autoridad no se encuentra debidamente fundado y ni motivado, pues, las responsables con su actuación tratan ilegalmente de privarme de mi libertad personal, constituyendo su actuación un flagrante ataque a mis garantías de libertad. Lo anterior, en virtud de que tengo conocimiento, ya que así me lo han hecho saber vecinos y familiares, pero que afortunadamente, no me he encontrado en mi domicilio ubicado en calle esperanza, sin número del fraccionamiento García, de esta Ciudad de Tijuana, Baja California. Y porque las mismas responsables han manifestado que tienen órdenes de sus superiores de aprehenderme, sin embargo, al parecer intentan privarme de mi libertad personal, sin tener para ello, ninguna orden legal expresa, es decir, por escrito para ello, por lo que considero que de llevarse a cabo dicha ejecución ilegal me ocasionarían perjuicios de difícil reparación."; por auto de fecha uno de marzo de dos mil doce, se acordó emplazarla a usted, en su carácter de tercero perjudicada, por medio de edictos que deberán publicarse por tres veces de siete en siete días, en el Diario Oficial de la Federación y en el periódico "Excélsior" de la ciudad

de México, Distrito Federal, haciéndole saber que deberá presentarse ante el Juzgado Decimosexto de Distrito en el Estado, dentro del término de treinta días, contado a partir del siguiente de la última publicación, y si pasado dicho término no se apersona, las ulteriores notificaciones aun las de carácter personal, le surtirán efectos por medio de lista; en la inteligencia de que se han señalado las diez horas con diez minutos del día siete de junio de dos mil trece, para la celebración de la audiencia constitucional, en el juicio de garantías antes mencionado.

Atentamente.

Tijuana, B.C., a 15 de marzo de 2013.

El Juez Decimosexto de Distrito
en el Estado de Baja California

Lic. Erik Zabalgoitia Novales

Rúbrica.

(R.- 366764)

Estados Unidos Mexicanos
Poder Judicial de la Federación
Juzgado Decimotercero de Distrito
Tijuana, B.C.
Secretaría Amparo
EDICTO

Emplazamiento a Olga Lidia Martínez Serna. Al margen, sello Escudo Nacional, dice: Estados Unidos Mexicanos, Juzgado Decimotercero de Distrito, Tijuana, Baja California.

Juicio de amparo número 418/2012, promovido por Manuel de Anda, contra actos del juez Cuarto de lo Civil del Partido Judicial de Tijuana, con sede en esta ciudad y otras autoridades, de los cuales reclama lo siguiente:

“De las autoridades señaladas como responsables ordenadoras reclamo todas y cada una de las actuaciones dictadas a partir del auto admisorio, dentro del Juicio Ordinario Civil número 1018/2010, radicado en el Juzgado Cuarto de lo Civil de esta ciudad de Tijuana, Baja California, promovido por la hoy tercero perjudicada, OLGA LIDIA MARTINEZ SERNA en contra del suscrito quejoso; lo anterior en virtud del ILEGAL EMPLAZAMIENTO DEL QUE FUI OBJETO, mismo que fue practicado ilegalmente por edictos, los que fueron publicados el 1, 4 y 17 del año de 2010 en el periódico el Sol de Tijuana, así como el 8 y 13 de diciembre de 2010 y 10 de enero del 2011, en el BOLETIN JUDICIAL DEL ESTADO DE BAJA CALIFORNIA; por su parte del REGISTRADOR PUBLICO DE LA PROPIEDAD Y DEL COMERCIO, reclamo las anotaciones, modificaciones, o cancelación de la partida 5180173, DE LA SECCION CIVIL, DE FECHA 31 (TREINTA Y UNO) DE MAYO DE 1999 (MIL NOVECIENTOS NOVENTA Y NUEVE), ordenadas dentro del Juicio Ordinario Civil número 1018/2010, radicado en el Juzgado Cuarto de lo Civil de esta ciudad de Tijuana, Baja California.”

Por auto de esta fecha se acordó emplazar a la tercero perjudicada Olga Lidia Martínez Serna, por EDICTOS que deberán publicarse tres veces de siete en siete días, en el Diario Oficial de la Federación y en cualquiera de los siguientes diarios Excelsior, Reforma o Esto, todos de la ciudad de México, Distrito Federal, no obstante éste último sea de contenido deportivo, en virtud de que tienen de forma notoria gran circulación nacional, indistintamente a elección de la parte quejosa, haciéndole saber que podrá presentarse dentro de treinta días contados al siguiente de la última publicación, apercibido que de no hacerlo, las posteriores notificaciones le surtirán por lista en los estrados de este Tribunal. En la inteligencia de que se señalaron las nueve horas con cuarenta minutos del dos de mayo de dos mil trece, para la celebración de la audiencia constitucional en este juicio; sin que ello implique que llegada la fecha constituya un impedimento para la publicación de los edictos; ya que este juzgado vigilará que no se deje en estado de indefensión a la tercero perjudicada de referencia.

Atentamente

Tijuana, B.C., a 3 de abril de 2013.

Secretaria del Juzgado Decimotercero de Distrito en el Estado de Baja California

Georgina Suárez Corona

Rúbrica.

(R.- 366775)

Estados Unidos Mexicanos
Tribunal Superior de Justicia del Distrito Federal
México
Juzgado Décimo de lo Civil
EDICTO DE EMPLAZAMIENTO

C. JOSE FRANCISCO GUSTAVO GONZALEZ LOPEZ.

En los autos del juicio EJECUTIVO MERCANTIL promovido por AUTOFINANCIAMIENTO MEXICO, S.A. DE C.V. en contra de JOSE FRANCISCO GUSTAVO GONZALEZ LOPEZ Y OTRA, expediente 329/1997 la C. JUEZ DECIMO DE LO CIVIL dictaron los siguientes autos, los cuales ordenan:

México, Distrito Federal veintiuno de febrero del año dos mil doce.

A sus autos el escrito de cuenta de la parte actora, visto lo que solicita y atendiendo a las constancias de autos, elabórense los edictos ordenados en auto de fecha siete de agosto del dos mil seis, para efectos de emplazar al codemandado JOSE FRANCISCO GUSTAVO GONZALEZ LOPEZ. Se pone a disposición de la promovente el edicto y oficio para su diligenciación. NOTIFIQUESE. Lo proveyó y firma el C. JUEZ DECIMO DE LO CIVIL. ANTE EL C. SECRETARIO DE ACUERDOS CON QUIEN ACTUA, AUTORIZA Y DA FE. DOY FE.

México Distrito Federal a ocho de noviembre del año dos mil seis.

A sus autos el escrito de cuenta de la parte actora, como se solicita elabórense de nueva cuenta los edictos ordenados por auto de fecha siete de agosto del año en curso, debiéndose transcribir en su totalidad el citado proveído, y se aclara que el nombre correcto del codemandado es JOSE FRANCISCO GUSTAVO GONZALEZ LOPEZ. Notifíquese. Lo proveyó y firma la C. Juez Décimo de lo Civil por Ministerio de Ley, Licenciada Paulina Jaramillo Orea. Doy fe.

México, Distrito Federal a siete de agosto del dos mil seis.

A sus autos el escrito de cuenta de la parte actora, se tiene por hechas las manifestaciones del promover, para los efectos legales a que haya lugar, con fundamento en los artículos 122, fracción II del Código de Procedimientos Civiles de ampliación supletoria al de Comercio y 1070 del Código de Comercio, se ordena emplazar al demandado JOSE FRANCISCO GONZALEZ LOPEZ por edictos que se publiquen por tres veces de tres en tres días, en el Boletín Judicial y en el periódico EL MILENIO, y en el DIARIO OFICIAL, por tres veces consecutivas, haciéndoles saber la presente demanda y que dispone de un término de TREINTA DIAS para contestar la demanda contados a partir de la última publicación, quedando en la Secretaría del Juzgado las copias simples de traslado. Notifíquese. Lo proveyó y firma la C. Juez Décimo de lo Civil por Ministerio de Ley, Licenciada Paulina Jaramillo Orea. Doy fe.

México Distrito Federal a siete de marzo de mil novecientos noventa y siete.

Con el escrito de cuenta, documentos y copias que acompañan, fórmese expediente y regístrese. Téngase por presentado a RUBEN MAGAÑA LUNA, ANA MARIA PEREZ TORRES, MARCO ANTONIO RAMIREZ VELAZQUEZ, AIDA ALONSO OLMEDO Y MARIA DE LOS ANGELES SANCHEZ GUZMAN endosatarios en procuración de AUTOFINANCIAMIENTO MEXICO, S.A. DE C.V., demandando en la vía EJECUTIVA MERCANTIL de GONZALEZ LOPEZ JOSE FRANCISCO GUSTAVO, LOPEZ DEL VALE ALICIA el pago de la cantidad de \$192,409.52 (CIENTO NOVENTA Y DOS MIL CUATROCIENTOS NUEVE PESOS 52/100 M.N.) como suerte principal más accesorios legales. Se admite la demanda en la vía Ejecutiva Mercantil, con fundamento en lo dispuesto por los artículos 1,3,7,8,21,35,170,171 y demás relativos de la Ley General de Títulos y Operaciones de Crédito y del 1391 al 1414 del Código de Comercio en consecuencia se despacha auto de ejecución con efectos de mandamiento en forma a fin de que la parte deudora sea formalmente requerida del pago de la suma antes mencionada, en el momento de la diligencia y no haciéndolo se le embargaran bienes de su propiedad que basten a garantizar lo reclamado mandándose hacer deposito conforme a la Ley emplazándolo en los términos del artículo 1396 del Código de Comercio, para que dentro del término de CINCO DIAS haga pago de lo reclamado o se oponga a la ejecución, si tuviera alguna excepción para ello. Notifíquese. Lo proveyó y firma la C. Juez Décimo de lo Civil, Licenciada BARBARA AGUILAR MORALES. Doy fe.

Para su publicación por tres veces de tres en tres días en el Boletín Judicial, en el Periódico DIARIO IMAGEN y en el DIARIO OFICIAL.

México, D.F., a 28 de septiembre de 2012.

El C. Secretario de Acuerdos "A" del Juzgado Décimo de lo Civil

Lic. Edgar Iván Ramírez Juárez

Rúbrica.

(R.- 366202)

Estados Unidos Mexicanos
Poder Judicial de la Federación
Juzgado Quinto de Distrito en Materia Civil en el Distrito Federal
EDICTO

AL MARGEN, EL ESCUDO NACIONAL QUE DICE: ESTADOS UNIDOS MEXICANOS. PODER JUDICIAL DE LA FEDERACION. JUZGADO QUINTO DE DISTRITO EN MATERIA CIVIL EN EL DISTRITO FEDERAL. TERCERA PERJUDICADA: MARGARITA VELAZQUEZ COLIN.

En los autos del juicio de amparo, expediente 1071/2012-I, promovido por Alejandro Santamarina Navarro, por derecho propio y como apoderado de Servicio de Administración y Enajenación de Bienes (SAE), Liquidador del Organismo Descentralizado Luz y Fuerza del Centro, contra actos del Juez Sexto de lo Civil de Primera Instancia de Cuantía Mayor del Distrito Judicial de Toluca, Estado de México y del Director del Centro de Sanciones Administrativas y de Integración Social del Distrito Federal, como se desconoce el domicilio cierto y actual de la tercera perjudicada Margarita Velázquez Colín, conforme al proveído de cinco de marzo de dos mil trece, se ordena emplazarla al presente juicio de amparo por edictos, los que se publicaran por tres veces, de siete en siete días en el Diario Oficial de la Federación y en uno de los periódicos de mayor circulación en la República Mexicana, ello en atención a lo dispuesto por el artículo 315 del Código Federal de Procedimientos Civiles, de aplicación supletoria a la ley de Amparo. Queda a su disposición, en la Secretaría de este tribunal, copia simple de la demanda de garantías; asimismo, se le hace saber que cuenta con el término de treinta días, contados a partir de la última publicación de los edictos de mérito, para que ocurra ante el juzgado a hacer valer sus derechos si a sus intereses conviniere, y señale domicilio para oír y recibir notificaciones en esta ciudad capital, apercibida que de no hacerlo, las ulteriores notificaciones, aún las de carácter personal se le harán por lista de acuerdos de este Juzgado; asimismo, se hace de su conocimiento que mediante proveído de cuatro de marzo del presente año, se señalaron las diez horas veintidós minutos del veinticinco de marzo del dos mil trece, para que tenga verificativo la audiencia constitucional.

Atentamente
México, D.F., a 13 de marzo de 2013.
El Secretario del Juzgado Quinto de Distrito en
Materia Civil en el Distrito Federal
Lic. Jorge Luis Zárate Solís
Rúbrica.

(R.- 366881)

Estados Unidos Mexicanos
Juzgado Cuarto Distrito del Décimo Sexto Circuito
León, Guanajuato
EDICTO

Al margen un sello con el Escudo Nacional que dice:

Estados Unidos Mexicanos, Juzgado Cuarto de Distrito en el Estado de Guanajuato, con residencia en la Ciudad de León, Guanajuato.

EXPEDIENTE 1631/2012-III

En los autos del Juicio de Amparo número 1631/2012-III, promovido por Carlos Gustavo Juárez Martínez y Andrés García Hernández, contra actos del Juez Séptimo Penal de Partido y del Coordinador Regional "A" de la Policía Ministerial en el Estado, ambos con sede en esta ciudad, reclamando la orden de aprehensión dictada en su contra y su ejecución, radicándose el juicio constitucional con el número anotado al rubro, en este Juzgado Cuarto de Distrito en el Estado de Guanajuato, con residencia en la ciudad de León, donde se señaló a Juan Francisco Castro Rangel, con el carácter de tercero perjudicado y como se desconoce el domicilio del mismo, se ha ordenado emplazarlo por edictos, que deberán publicarse por tres veces, de siete en siete días, en el "Diario Oficial de la Federación" y en el periódico "El Universal", por ser uno de los de mayor circulación en la República Mexicana, de conformidad con lo dispuesto en los artículos 30, fracción II, de la Ley de Amparo y 315 del supletorio Código Federal de Procedimientos Civiles, haciéndole saber que deberá presentarse por sí o a través de persona autorizada ante este Juzgado Cuarto de Distrito en el Estado de Guanajuato, ubicado en Boulevard Adolfo López Mateos número 915, Oriente, esquina con callejón del Toro, colonia Coecillo, en la ciudad de León, dentro del término de treinta días, contados a partir del día siguiente al de la última publicación; además, se fijará en la puerta de este Tribunal una copia íntegra del

edicto, por todo el tiempo del emplazamiento, quedando a su disposición copias fotostáticas simples de la demanda en la actuario de este Juzgado. Si pasado este término, no compareciere por sí, por apoderado o por gestor que pueda representarlo, se seguirá el juicio, haciéndole las subsecuentes notificaciones por lista que se fijará en los estrados de este Juzgado.

Atentamente

León, Gto., a 10 de abril de 2013.

La Secretaria del Juzgado Cuarto de Distrito

en el Estado de Guanajuato

Lic. Rafaela Madrid Padilla

Rúbrica.

(R.- 366487)

AVISOS GENERALES

Estados Unidos Mexicanos

Poder Legislativo Federal

México

Auditoría Superior de la Federación

Cámara de Diputados

Unidad de Asuntos Jurídicos

Dirección General de Responsabilidades

EDICTO

GUSTAVO OROZCO ARROYO, de conformidad con el acuerdo de cuatro de marzo de dos mil trece, presunto responsable en el procedimiento para el fincamiento de responsabilidades resarcitorias DGR/C/03/2013/R/09/002, quien en su desempeño como Director de Recursos Materiales y Servicios, de la Dirección Ejecutiva de Administración, del Instituto Federal Electoral, en infracción a lo dispuesto en la Cláusula Novena, fracción III del Contrato Plurianual para la Adquisición de la Solución Integral para la Verificación y Monitoreo de la Transmisión de los Tiempos Oficiales en Materia Electoral número 094/2008, y en el Punto 8 Administración de su Anexo Unico, realizó la conducta presuntamente irregular consistente en haber hecho el cálculo para la aplicación de deducciones que estipula la Cláusula Novena del propio Contrato Plurianual, sin calcular deducciones al proveedor por la cantidad de \$2'838,640.00 (DOS MILLONES OCHOCIENTOS TREINTA Y OCHO MIL SEISCIENTOS CUARENTA PESOS 00/100 M.N.), por no haber entregado dos informes mensuales, lo que ocasionó que el Instituto Federal Electoral no aplicara esas deducciones al proveedor en el Convenio de Reconocimiento de Adeudo, Pago y Finiquito correspondiente y originó un probable perjuicio al patrimonio de dicho Instituto, por la misma cantidad; por lo que con fundamento en los artículos 57, fracción I de la Ley de Fiscalización y Rendición de Cuentas de la Federación; 35, fracción III, 37 y 38, último párrafo, de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo, de aplicación supletoria; y 20., en lo relativo a la Dirección General de Responsabilidades, 15, fracción LIII y 35, fracción III del Reglamento Interior de la Auditoría Superior de la Federación, en razón de que se desconoce su domicilio, por acuerdo de fecha diez de abril de dos mil trece, se determinó procedente citarlo por edictos, mediante publicaciones por tres días consecutivos, a efecto de que comparezca personalmente, ante esta autoridad, a la audiencia a celebrarse en las oficinas de esta Dirección General de Responsabilidades, sitas en avenida Coyoacán 1501, primer piso, colonia Del Valle, Delegación Benito Juárez, código postal 03100, México, Distrito Federal, a las 11:00 horas, del veintidós de mayo de dos mil trece, y manifieste lo que a su interés convenga, ofrezca pruebas y formule alegatos, pudiendo asistir acompañado de su abogado o persona de su confianza; apercibido de que de no comparecer sin justa causa, se tendrán por ciertos los hechos que se le imputan y precluido su derecho para ofrecer pruebas y formular alegatos y se resolverá con los elementos que obren en el expediente respectivo. Para los efectos conducentes, se le pone a la vista para su consulta el expediente mencionado, en días hábiles de 9:00 a 18:30 horas, en el domicilio citado.

México, D.F., a 22 de abril de 2013.

El Director General

Lic. Víctor José Lazcano y Beristain

Rúbrica.

(R.- 366847)

**Estados Unidos Mexicanos
Poder Legislativo Federal
México
Auditoría Superior de la Federación
Cámara de Diputados
Unidad de Asuntos Jurídicos
Dirección General de Responsabilidades
EDICTO**

GUSTAVO OROZCO ARROYO, de conformidad con el acuerdo de cuatro de marzo de dos mil trece, presunto responsable en el procedimiento para el fincamiento de responsabilidades resarcitorias DGR/C/03/2013/R/09/004, quien en su desempeño como Director de Recursos Materiales y Servicios, de la Dirección Ejecutiva de Administración, del Instituto Federal Electoral, en infracción a las Cláusulas Primera y Sexta del Contrato Plurianual para la Adquisición de la Solución Integral para la Verificación y Monitoreo de la Transmisión de los Tiempos Oficiales en Materia Electoral número 094/2008, realizó la conducta presuntamente irregular consistente en haber recibido mediante acta, 300 servidores de la marca IBM, registrados como CONCEPTO DE VENTA en la Relación de equipos adjunta a la factura número 10303, de fecha 3 de febrero de 2009, con un valor de USD 1'335,487.41 (UN MILLON TRESCIENTOS TREINTA Y CINCO MIL CUATROCIENTOS OCHENTA Y SIETE DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA 41/100) equivalentes a \$19'935,488.30 (DIECINUEVE MILLONES NOVECIENTOS TREINTA Y CINCO MIL CUATROCIENTOS OCHENTA Y OCHO PESOS 30/100 M.N.), como parte de la solución integral a la que se comprometió el proveedor en el mencionado Contrato Plurianual; los cuales, según su cantidad y número de serie, eran los mismos que le habían sido donados previamente de manera onerosa, fuera de contrato, por el propio proveedor al Instituto Federal Electoral, según factura número 10239 y su anexo, de fecha 31 de diciembre de 2008; así como haber autorizado la erogación del pago al proveedor de la citada factura 10303, sin deducir el costo de los indicados 300 servidores que no fueron aportados a la solución integral por el proveedor, en tanto que ya pertenecían al mencionado Instituto, lo que ocasionó un probable daño al patrimonio del Instituto Federal Electoral por la citada cantidad; por lo que con fundamento en los artículos 57, fracción I de la Ley de Fiscalización y Rendición de Cuentas de la Federación; 35, fracción III, 37 y 38, último párrafo, de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo, de aplicación supletoria; y 2º, en lo relativo a la Dirección General de Responsabilidades, 15, fracción LIII y 35, fracción III del Reglamento Interior de la Auditoría Superior de la Federación, en razón de que se desconoce su domicilio, por acuerdo de fecha diez de abril de dos mil trece, se determinó procedente citarlo por edictos, mediante publicaciones por tres días consecutivos, a efecto de que comparezca personalmente, ante esta autoridad, a la audiencia a celebrarse en las oficinas de esta Dirección General de Responsabilidades, sitas en Avenida Coyoacán 1501, primer piso, colonia del Valle, Delegación Benito Juárez, código postal 03100, México, Distrito Federal, a las 13:00 horas, del veintidós de mayo de dos mil trece, y manifieste lo que a su interés convenga, ofrezca pruebas y formule alegatos, pudiendo asistir acompañado de su abogado o persona de su confianza; apercibido de que de no comparecer sin justa causa, se tendrán por ciertos los hechos que se le imputan y precluido su derecho para ofrecer pruebas y formular alegatos y se resolverá con los elementos que obren en el expediente respectivo. Para los efectos conducentes, se le pone a la vista para su consulta el expediente mencionado, en días hábiles de 9:00 a 18:30 horas, en el domicilio citado.

México, D.F., a 22 de abril de 2013.

El Director General

Lic. Víctor José Lazcano y Beristain

Rúbrica.

(R.- 366849)

**Estados Unidos Mexicanos
Tribunal Federal de Justicia Fiscal y Administrativa
Sala Regional en Materia de Propiedad Intelectual
Sala Especializada en Materia de Propiedad Intelectual
Expediente: 800/12-EPI-01-10
Actor: Alfredo Tinajero Fontan
EDICTO**

MARIA LILY TELLEZ GARCIA.

En los autos del juicio contencioso administrativo número 800/12-EPI-01-10, promovido por el C. ALFREDO TINAJERO FONTAN, en contra del Coordinador Departamental de Procedimientos Legales,

del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial, en el que se demanda la nulidad de la resolución contenida en el oficio número de folio: 30337 a la cual le correspondió el código de barras PI/S/2011/030337, de fecha 30 de noviembre de 2011; se dictó un acuerdo de fecha 05 de febrero de 2013, en donde se ordenó emplazar al TERCERO INTERESADO, la persona física MARIA LILY TELLEZ GARCIA, al juicio antes citado, por medio de edictos, con fundamento en los artículos 14, penúltimo párrafo reformado y 18 de la Ley Federal de Procedimiento Contencioso Administrativo, reforma publicada el 10 de diciembre de 2010 en el Diario Oficial de la Federación y 315 del Código Federal de Procedimientos Civiles, de aplicación supletoria, para lo cual se le hace saber que tiene un término de cuarenta y cinco días contados a partir del día hábil siguiente de la última publicación del Edicto ordenado, para que comparezca ante este Sala Especializada en Materia de Propiedad Intelectual del Tribunal Federal de Justicia Fiscal y Administrativa, ubicada en Insurgentes Sur 881, Colonia Nápoles, Delegación Benito Juárez, C.P. 03810, México, Distrito Federal, apercibida de que en caso contrario, las siguientes notificaciones se realizarán por boletín electrónico, como lo establece el artículo 315 en cita, en relación con el 67 reformado de la Ley Federal de Procedimiento Contencioso Administrativo.

Para su publicación por tres veces, de siete en siete días, en el Diario Oficial de la Federación y en uno de los periódicos diarios de mayor circulación en la República Mexicana, de la elección de la parte actora.

México, D.F., a 5 de febrero de 2013.

La C. Magistrada Instructora de la Sala Especializada en Materia de Propiedad Intelectual
Tribunal Federal de Justicia Fiscal y Administrativa

Lic. Luz María Anaya Domínguez

Rúbrica.

La C. Secretaria de Acuerdos

Lic. Carolina Chuayffet Soto

Rúbrica.

(R.- 366825)

Secretaría de Comunicaciones y Transportes

Centro SCT Quintana Roo

EDICTO

Visto el contenido del inicio de procedimiento administrativo de revocación y/o sanción contenido en el oficio S.C.T.6.22.413.270 de fecha 1 de abril de 2013, en contra de "AARON RENTERAL CAMPOS" permisionario del Servicio Público Federal de Carga en su modalidad de Carga General; derivado de lo anterior, esta autoridad procede a informar lo siguiente: de la revisión de las constancias del expediente formado con motivo de la visita de inspección ordenada en el oficio S.C.T.6.22.1.132/2013, se desprende que el permisionario del Servicio de Autotransporte Federal "AARON RENTERAL CAMPOS", se encuentra contraviniendo lo previsto en los artículos 17 fracciones I y XIV de la Ley de Caminos Puentes y Autotransporte Federal; 99 de la Ley General de Vías de Comunicaciones; 13 del Reglamento de Autotransporte Federal y Servicios Auxiliares; y por lo tanto, esta autoridad declara INICIAR DE OFICIO EL PROCEDIMIENTO ADMINISTRATIVO DE REVOCACION Y/O SANCION EN CONTRA DEL PERMISIONARIO "AARON RENTERAL CAMPOS". Por lo que con fundamento en el artículo 79 fracción I de la Ley de Caminos, Puentes y Autotransporte Federal en relación con los artículos 14 y 38 último párrafo de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo y 99 párrafo segundo de la Ley General de Vías de Comunicaciones, se le otorga un término de quince (15) días hábiles, contados a partir del día siguiente de la última publicación en el Diario Oficial de la Federación, así como de la última publicación del periódico de mayor circulación en el Territorio del Estado de Quintana Roo, para que manifieste lo que a su derecho corresponda, ofrezca las pruebas y defensas que estime pertinentes, con el apercibimiento de que si transcurrido el término señalado, no manifiesta nada en su defensa, se dictará la resolución correspondiente en términos de la fracción II del artículo 79 de la Ley de Caminos, Puentes y Autotransporte Federal. No omito manifestarle que el escrito que contenga las manifestaciones que estime pertinentes respecto del presente inicio de procedimiento, deberán presentarse en las oficinas que ocupa el Centro SCT, Quintana Roo, ubicadas en la avenida Insurgentes número 410 de la colonia 20 de Noviembre de la ciudad de Chetumal, Quintana Roo, con horario de oficina de lunes a viernes, de 8:00 a.m. a 2:30 p.m. Con fundamento en lo dispuesto en los artículos 44, 75, 81 y 82 de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo, se adopta como medida de seguridad, la cancelación de todos y cada uno de los trámites que pretenda realizar el permisionario citado, en el Sistema Integral de Información de Autotransporte Federal; lo anterior hasta en tanto se presente a las oficinas del Centro SCT, Quintana Roo, a efectos de regularizar la situación jurídica respecto del domicilio registrado por el permisionario "AARON RENTERAL CAMPOS", ante esta dependencia del Ejecutivo Federal. Asimismo, con la finalidad de no dejar en estado de indefensión al permisionario antes citado, con fundamento en lo dispuesto en el artículo 33 de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo se pone a su disposición para su consulta el expediente formado con motivo del inicio de procedimiento administrativo contenido en el oficio S.C.T.6.22.413.270.2013, en las oficinas enunciadas en supralíneas.

Atentamente
Chetumal, Q. Roo, a 1 de abril de 2013.
Director General del Centro SCT Quintana Roo
Lic. Francisco Elizondo Garrido
Rúbrica.

(R.- 366870)

Secretaría de Comunicaciones y Transportes
Centro SCT Quintana Roo
EDICTO

Visto el contenido del inicio de procedimiento administrativo de revocación y/o sanción contenido en el oficio S.C.T.6.22.413.195 de fecha 1 de abril de 2013, en contra de "JAIME NAVA RODRIGUEZ", permisionario del Servicio Público Federal de Carga en su modalidad de Carga General; derivado de lo anterior, esta autoridad procede a informar lo siguiente: de la revisión de las constancias del expediente formado con motivo de la visita de inspección ordenada en el oficio SCT6.22.1.073/2013, se desprende que el permisionario del Servicio de Autotransporte Federal "JAIME NAVA RODRIGUEZ", se encuentra contraviniendo lo previsto en los artículos 17 fracciones I y XIV de la Ley de Caminos Puentes y Autotransporte Federal; 99 de la Ley General de Vías de Comunicaciones; 13 del Reglamento de Autotransporte Federal y Servicios Auxiliares; y por lo tanto, esta autoridad declara INICIAR DE OFICIO EL PROCEDIMIENTO ADMINISTRATIVO DE REVOCACION Y/O SANCION EN CONTRA DEL PERMISIONARIO "JAIME NAVA RODRIGUEZ". Por lo que con fundamento en el artículo 79 fracción I de la Ley de Caminos, Puentes y Autotransporte Federal en relación con los artículos 14 y 38 último párrafo de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo y 99 párrafo segundo de la Ley General de Vías de Comunicaciones, se le otorga un término de quince (15) días hábiles, contados a partir del día siguiente de la última publicación en el Diario Oficial de la Federación, así como de la última publicación del periódico de mayor circulación en el Territorio del Estado de Quintana Roo, para que manifieste lo que a su derecho corresponda, ofrezca las pruebas y defensas que estime pertinentes, con el apercibimiento de que si transcurrido el término señalado, no manifiesta nada en su defensa, se dictará la resolución correspondiente en términos de la fracción II del artículo 79 de la Ley de Caminos Puentes y Autotransporte Federal. No omito manifestarle que el escrito que contenga las manifestaciones que estime pertinentes respecto del presente inicio de procedimiento, deberán presentarse en las oficinas que ocupa el Centro SCT, Quintana Roo, ubicadas en la avenida Insurgentes número 410 de la colonia 20 de Noviembre de la ciudad de Chetumal, Quintana Roo, con horario de oficina de lunes a viernes, de 8:00 a.m. a 2:30 p.m. Con fundamento en lo dispuesto en los artículos 44, 75, 81 y 82 de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo, se adopta como medida de seguridad, la cancelación de todos y cada uno de los trámites que pretenda realizar el permisionario citado, en el Sistema Integral de Información de Autotransporte Federal; lo anterior hasta en tanto se presente a las oficinas del Centro SCT, Quintana Roo, a efectos de regularizar la situación jurídica respecto del domicilio registrado por el permisionario "JAIME NAVA RODRIGUEZ", ante esta dependencia del Ejecutivo Federal. Asimismo, con la finalidad de no dejar en estado de indefensión al permisionario antes citado, con fundamento en lo dispuesto en el artículo 33 de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo se pone a su disposición para su consulta el expediente formado con motivo del inicio de procedimiento administrativo contenido en el oficio S.C.T.6.22.413.195.2013, en las oficinas enunciadas en supralíneas.

Atentamente
Chetumal, Q. Roo, a 1 de abril de 2013.
Director General del Centro SCT Quintana Roo
Lic. Francisco Elizondo Garrido
Rúbrica.

(R.- 366873)

Secretaría de Comunicaciones y Transportes
Centro SCT Quintana Roo
EDICTO

Visto el contenido del inicio de procedimiento administrativo de revocación y/o sanción contenido en el oficio S.C.T.6.22.413.196 de fecha 1 de abril de 2013, en contra de "JOSE GALVAN AVILA" permisionario del Servicio Público Federal de Carga en su modalidad de Carga General; derivado de lo anterior, esta autoridad procede a informar lo siguiente: de la revisión de las constancias del expediente formado con motivo de la

visita de inspección ordenada en el oficio SCT6.22.1.077/2013, se desprende que el permisionario del Servicio de Autotransporte Federal "JOSE GALVAN AVILA", se encuentra contraviniendo lo previsto en los artículos 17 fracciones I y XIV de la Ley de Caminos Puentes y Autotransporte Federal; 99 de la Ley General de Vías de Comunicaciones; 13 del Reglamento de Autotransporte Federal y Servicios Auxiliares; y por lo tanto, esta autoridad declara INICIAR DE OFICIO EL PROCEDIMIENTO ADMINISTRATIVO DE REVOCACION Y/O SANCION EN CONTRA DEL PERMISIONARIO "JOSE GALVAN AVILA". Por lo que con fundamento en el artículo 79 fracción I de la Ley de Caminos, Puentes y Autotransporte Federal en relación con los artículos 14 y 38 último párrafo de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo y 99 párrafo segundo de la Ley General de Vías de Comunicaciones, se le otorga un término de quince (15) días hábiles, contados a partir del día siguiente de la última publicación en el Diario Oficial de la Federación, así como de la última publicación del periódico de mayor circulación en el Territorio del Estado de Quintana Roo, para que manifieste lo que a su derecho corresponda, ofrezca las pruebas y defensas que estime pertinentes, con el apercibimiento de que si transcurrido el término señalado, no manifiesta nada en su defensa, se dictará la resolución correspondiente en términos de la fracción II del artículo 79 de la Ley de Caminos, Puentes y Autotransporte Federal. No omito manifestarle que el escrito que contenga las manifestaciones que estime pertinentes respecto del presente inicio de procedimiento, deberán presentarse en las oficinas que ocupa el Centro SCT, Quintana Roo, ubicadas en la avenida Insurgentes número 410 de la colonia 20 de Noviembre de la ciudad de Chetumal, Quintana Roo, con horario de oficina de lunes a viernes, de 8:00 a.m. a 2:30 p.m. Con fundamento en lo dispuesto en los artículos 44, 75, 81 y 82 de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo, se adopta como medida de seguridad, la cancelación de todos y cada uno de los trámites que pretenda realizar el permisionario citado, en el Sistema Integral de Información de Autotransporte Federal; lo anterior hasta en tanto se presente a las oficinas del Centro SCT, Quintana Roo, a efectos de regularizar la situación jurídica respecto del domicilio registrado por el permisionario "JOSE GALVAN AVILA", ante esta dependencia del Ejecutivo Federal. Asimismo, con la finalidad de no dejar en estado de indefensión al permisionario antes citado, con fundamento en lo dispuesto en el artículo 33 de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo se pone a su disposición para su consulta el expediente formado con motivo del inicio de procedimiento administrativo contenido en el oficio S.C.T.6.22.413.196.2013, en las oficinas enunciadas en supralíneas.

Atentamente

Chetumal, Q. Roo, a 1 de abril de 2013.

Director General del Centro SCT Quintana Roo

Lic. Francisco Elizondo Garrido

Rúbrica.

(R.- 366874)

ALTA GASTRONOMIA EN LINEA S.A. DE C.V.

BALANCE FINAL DE LIQUIDACION AL 31 DE ENERO DE 2013

PARA LOS EFECTOS DEL ARTICULO 247 DE LA LEY GENERAL DE SOCIEDADES MERCANTILES

ACTIVO		PASIVO Y CAPITAL	
Caja y Bancos	0.00	Pasivo	0.00
		Capital	0.00
Total Activo	0.00	Total Pasivo y Capital	0.00

No existe remanente a favor de accionistas.

México, D.F., a 1 de abril de 2013.

El Administrador Unico

Edmundo Ortiz Mendoza

Rúbrica.

(R.- 365780)

GASODUCTO DE AGUAPRIETA S. DE R.L. DE C.V.

LISTA DE PRECIOS Y TARIFAS

(cifras en pesos, moneda nacional)

Publicación en cumplimiento a lo establecido en el permiso de transporte de gas natural G/125/TRA/2002 otorgado el 19 de julio de 2002 y de conformidad con la sección D, párrafo 21.1 de la Directiva de Precios y Tarifas publicada por la Comisión Reguladora de Energía.

Concepto	Pesos/Gjoule	Pesos/Gcal	Pesos/Mmbtu
Cargo por servicio en base firme			

Capacidad	1.1161	4.6728	1.1775
Uso	0.1351	0.5655	0.1425

Nota: precios no incluyen IVA.

México, D.F., a 26 de abril de 2013.

Representante Legal

Gerardo De Santiago Tona

Rúbrica.

(R.- 366848)

GASODUCTO ROSARITO, S. DE R.L. DE C.V.

LISTA DE PRECIOS Y TARIFAS

(cifras en pesos, moneda nacional)

Publicación en cumplimiento a lo establecido en el permiso de transporte de gas natural G/100/TRA/2000 otorgado el 15 de diciembre de 2000 y de conformidad con la sección D, párrafo 21.1 de la Directiva de Precios y Tarifas publicada por la Comisión Reguladora de Energía.

ALGODONES-INTERCONEXION CON TGN (EL FLORIDO)

SUBTRAMOS 1: ALGODONES-INTERCONEXION LATERAL ENSENADA TECATE (EL CARRIZO)

Concepto	Pesos/Gjoule	Pesos/Gcal	Pesos/Mmbtu
Cargo por servicio en base firme			
Capacidad	1.3632	5.7072	1.4382
Uso	0.0684	0.2861	0.0721
Cargo por servicio en base interrumpible	1.2811	5.3635	1.3516

ALGODONES-INTERCONEXION CON TGN (EL FLORIDO)

SUBTRAMOS 2: INTERCONEXION LATERAL ENSENADA TECATE (EL CARRIZO)-TGN

Concepto	Pesos/Gjoule	Pesos/Gcal	Pesos/Mmbtu
Cargo por servicio en base firme			
Capacidad	0.1729	0.7235	0.1824
Uso	0.0087	0.0362	0.0092
Cargo por servicio en base interrumpible	0.1625	0.6800	0.1714

TERMINAL GNL ENERGIA COSTA AZUL-ESTACION DE MEDICION TECATE (EL CARRIZO)

Concepto	Pesos/Gjoule	Pesos/Gcal	Pesos/Mmbtu
Cargo por servicio en base firme			
Capacidad	0.4164	1.7430	0.4393
Uso	0.0197	0.0819	0.0207
Cargo por servicio en base interrumpible	0.3956	1.6561	0.4174

ALGODONES-YUMA (LATERAL YUMA)

Concepto	Pesos/Gjoule	Pesos/Gcal	Pesos/Mmbtu
Cargo por servicio en base firme			
Capacidad	0.3935	1.6476	0.4152
Uso	0.0186	0.0774	0.0196
Cargo por servicio en base interrumpible	0.3739	1.5656	0.3945

ESTACION DE COMPRESION ALGODONES

Concepto	Pesos/Gjoule	Pesos/Gcal	Pesos/Mmbtu
Servicios de compresión			
Capacidad	0.7895	3.3054	0.8329
Uso	0.0308	0.1291	0.0325

Nota: precios no incluyen IVA.

México, D.F., a 26 de abril de 2013.

Representante Legal

Gerardo De Santiago Tona

Rúbrica.

(R.- 366841)

TRANSPORTADORA DE GAS NATURAL DE BAJA CALIFORNIA, S. DE R.L. DE C.V.

LISTA DE PRECIOS Y TARIFAS

(cifras en pesos, moneda nacional)

Publicación en cumplimiento a lo establecido en el permiso de transporte de gas natural G/051/TRA/1998 otorgado el 16 de diciembre de 1998 y de conformidad con la sección D, párrafo 21.1 de la Directiva de Precios y Tarifas publicada por la Comisión Reguladora de Energía.

Concepto	Pesos/Gjoule	Pesos/Gcal	Pesos/MMBtu
Servicio de Transporte			
Cargo por Capacidad	\$0.3503	\$1.4664	\$0.3695
Cargo por Uso	\$0.0316	\$0.1321	\$0.0333
Cargo por servicio en base interrumpible	\$0.3781	\$1.5826	\$0.3988
Servicio de Compresión			
Cargo por Capacidad	\$0.3255	\$1.3624	\$0.3433
Cargo por Uso	\$0.0128	\$0.0532	\$0.0134
Cargo por servicio en base interrumpible	\$0.3348	\$1.4014	\$0.3532

Nota: precios no incluyen IVA.

México, D.F., a 26 de abril de 2013.

Representante Legal

Gerardo De Santiago Tona

Rúbrica.

(R.- 366843)

IMPRESOS RAMIREZ, S.A. DE C.V.
BALANCE GENERAL (pesos mexicanos)
31 DE DICIEMBRE DE 2012

* ACTIVO *	
ACTIVO CIRCULANTE	0
BANCOS	0
CUENTAS POR PAGAR	0
CLIENTES	0
SUMA TOTAL DE ACTIVOS	0
* PASIVO*	
SUMA TOTAL DE PASIVOS	3,524,580
CAPITAL	
CAPITAL SOCIAL	130,000
CAPITAL VARIABLE	493,176
PERDIDAS ACUMULADAS	(5,567,582)
UTILIDADES ACUMULADA	1,419,826
+ RESULTADO DEL EJERCICIO+	0
SUMA TOTAL DE CAPITAL	(3,524,580)
SUMA PASIVO Y CAPITAL	0

11 de abril de 2013.

Representante Legal

Lic. Ernesto López Juárez

Rúbrica.

(R.- 366262)

GRUPO DE VIGILANCIA NET S.A. DE C.V.

BALANCE DE LIQUIDACION

AL 20 DE ABRIL DE 2013

Activo

Efectivo en caja \$ 0

Pasivo

Capital \$ 0

México, D.F., a 23 de abril de 2013.

Liquidador

Pérez Díaz José de Jesús

Rúbrica.

(R.- 366400)

AVISO AL PUBLICO

Se informa al público en general que los costos por suscripción semestral y ejemplar del Diario Oficial de la Federación, son los siguientes:

Suscripción semestral al público: \$ 1,237.00

Ejemplar de una sección del día: \$ 12.00

El precio se incrementará \$4.00 por cada sección adicional.

Atentamente

Diario Oficial de la Federación

FIBRA UNO

SEGUNDA CONVOCATORIA A LA ASAMBLEA GENERAL EXTRAORDINARIA DE TENEDORES DE CERTIFICADOS BURSATILES FIDUCIARIOS INMOBILIARIOS O CBFis EMITIDOS POR DEUTSCHE BANK MEXICO, S.A., INSTITUCION DE BANCA MULTIPLE, ACTUANDO COMO FIDUCIARIA EN EL FIDEICOMISO F/1401 "FIBRA UNO", CON CLAVE DE PIZARRA "FUNO11" A CELEBRARSE EL 20 DE MAYO DE 2013

De conformidad con lo dispuesto por los artículos 68 de la Ley de Mercado de Valores, 217, 218, 219, 220 y 221 de la Ley General de Títulos y Operaciones de Crédito, Cláusula 8.1 del Fideicomiso F/1401 (el "Fideicomiso"), se convoca en SEGUNDA CONVOCATORIA a los Tenedores de los Certificados Bursátiles Fiduciarios Inmobiliarios ("CBFIs"), con clave de pizarra "FUNO11", emitidos por el Fideicomiso (los "Tenedores"), a la ASAMBLEA GENERAL EXTRAORDINARIA DE TENEDORES a celebrarse a las 10:00 horas, del día 20 de mayo de 2013, en avenida Antonio Dovalí Jaime 70, torre B, piso 11, colonia Zedec Santa Fe, Delegación Alvaro Obregón, código postal 01210, México, Distrito Federal, para tratar y resolver los asuntos contenidos en el siguiente:

ORDEN DEL DIA

I. Presentación, discusión y, en su caso, aprobación del proyecto de reforma a las cláusulas novena, décima, décima primera y trigésima del Fideicomiso y cualquier otro término aplicable, a fin de que las inversiones del Fideicomiso, sean aprobadas por: (i) el Administrador del Fideicomiso hasta por un monto que no exceda de USD\$250'000,000.00 (doscientos cincuenta millones de dólares), o del 5% (cinco por ciento) del valor del patrimonio del Fideicomiso, por inmueble, lo que resulte menor; (ii) el Comité Técnico por inversiones que excedan de USD\$250'000,000.00 (doscientos cincuenta millones de dólares) o del 5% (cinco por ciento) del valor del patrimonio del Fideicomiso, por inmueble, lo que resulte menor y hasta el 20% (veinte por ciento) del valor del patrimonio del Fideicomiso; y (iii) la Asamblea de Tenedores por inversiones mayores al 20% (veinte por ciento) del valor del patrimonio del Fideicomiso.

II. Presentación, discusión y, en su caso, aprobación del proyecto de reforma a las cláusulas del Fideicomiso que sean aplicables, a efecto de que el Fideicomiso de Control que sea titular del 10% (diez por ciento) de los CBFIs en circulación, pueda tener influencia significativa en la toma de decisiones del Fideicomiso.

III. Designación de delegados especiales de la Asamblea General Extraordinaria de Tenedores.

Con fundamento en el artículo 221 de la Ley General de Títulos y Operaciones de Crédito, para poder asistir a la Asamblea General Extraordinaria, los Tenedores deberán presentar las tarjetas de admisión correspondientes a sus CBFIs, expedidas por el Representante Común, por lo que previamente los Tenedores deberán exhibir en las oficinas de The Bank of New York Mellon, S.A., Institución de Banca Múltiple, ubicadas en Paseo de la Reforma número 115, piso 23, colonia Lomas de Chapultepec, Delegación Miguel Hidalgo, código postal 11000, México, Distrito Federal, a la atención de Mónica Jiménez Labora Sarabia (monica.jimenez@bnymellon.com), los títulos o las respectivas constancias de depósito expedidas por el S.D. Ineval Institución para el Depósito de Valores, S.A. de C.V., en los términos de las disposiciones aplicables de la Ley del Mercado de Valores, dentro del horario comprendido entre las 9:00 y 18:00 horas, de lunes a viernes, a partir de la fecha de publicación de la presente convocatoria y hasta cuando menos un día hábil de anticipación a la fecha fijada para la celebración de la Asamblea General Extraordinaria. Contra entrega de las constancias, se expedirán los respectivos pases de asistencia, en la que constarán el nombre del Tenedor y el número de CBFIs que representen, y sin los cuales no podrán participar en la Asamblea General Extraordinaria.

Los Tenedores podrán ser representados en la Asamblea General Extraordinaria por apoderados que acrediten su personalidad mediante carta poder o mediante cualquier otra forma de poder otorgado conforme a derecho, que reúnan los requisitos establecidos en el artículo 49 fracción III de la Ley del Mercado de Valores.

La información y los documentos relacionados con cada uno de los puntos del Orden del Día de la Asamblea General Extraordinaria, se encuentran a disposición de los Tenedores y del público en general, con anterioridad a la publicación de la presente convocatoria, en las oficinas del Fideicomiso, ubicadas en avenida Antonio Dovalí Jaime 70, torre B, piso 11, colonia Zedec Santa Fe, Delegación Alvaro Obregón, código postal 01210, México, D.F., y también podrá ser consultado en la página de Internet en el portal de la Bolsa Mexicana de Valores, S.A.B. de C.V.: www.bmv.com.mx, en el portal de la Comisión Nacional Bancaria y de Valores: www.cnbv.gob.mx, así como en el portal del Fideicomiso: www.fibra-uno.com.

México, D.F., a 6 de mayo de 2013.

Representante Común de los Tenedores

The Bank of New York Mellon, S.A., Institución de Banca Múltiple

Delegada Fiduciaria

Mónica Jiménez Labora Sarabia

Rúbrica.

(R.- 366822)

REUSSITE ADECCO, S.A. DE C.V.

SERVICIOS ESPECIALIZADOS ADECCO, S.A. DE C.V.

AVISO DE FUSION

En Asambleas Generales Extraordinarias de Accionistas de las sociedades Reussite Adecco, S.A. de C.V. (la "Fusionante") y Servicios Especializados Adecco, S.A. de C.V. (la "Fusionada"), de fecha 8 de abril de

2013, ambas sociedades resolvieron fusionarse (la "Fusión"). Con base en dichas resoluciones, los apoderados de la Fusionante y la Fusionada, en este acto publican los siguientes:

ACUERDOS DE FUSION

1. La Fusionante y la Fusionada acuerdan en fusionarse en el entendido que la Fusionante subsistirá y la Fusionada desaparecerá.

2. La Fusionante y la Fusionada acuerdan que la Fusión se llevará a cabo y surtirá efectos de acuerdo a las cifras y resultados que aparecen en los Balances de Fusión de cada una de las sociedades al 31 de marzo de 2013.

3. La Fusionada transmite a la Fusionante, a título universal, su patrimonio, el cual comprende todos y cada uno de sus activos y pasivos sin reserva ni limitación alguna. En consecuencia, la Fusionante se subroga en todos y cada uno de los derechos, obligaciones, acciones y garantías de cualquier índole que correspondan o puedan corresponder a la Fusionada bajo cualquier título, con todo cuanto de hecho y por derecho le corresponda. Así mismo, la Fusionante deberá continuar realizando las mismas actividades que realizaba antes de la Fusión, es decir, la prestación de servicios en materia de recursos humanos.

4. La Fusión surtirá efectos entre las partes y para efectos fiscales a partir del 31 de marzo de 2013, incluyendo el aviso que se presentará ante las autoridades fiscales de conformidad con el Artículo 14-B del Código Fiscal de la Federación. Sin embargo, frente a terceros la Fusión surtirá plenos efectos, a partir de la inscripción de los acuerdos de fusión de la Fusionante y Fusionada en el Registro Público de Comercio del domicilio social de las sociedades.

5. En cumplimiento a lo dispuesto por el artículo 223 de la Ley General de Sociedades Mercantiles, se publican los anteriores Acuerdos de Fusión, los Balances de Fusión de la Fusionante y la Fusionada al 31 de marzo de 2013 y el sistema de extinción del pasivo de la Fusionada.

México, D.F., a 10 de abril de 2013.

La Fusionante
Reussite Adecco, S.A. de C.V.
Apoderado
Claudia Gutiérrez Moreno
Rúbrica.

La Fusionada
Servicios Especializados Adecco, S.A. de C.V.
Apoderado
Karina Román Alcántara
Rúbrica.

REUSSITE ADECCO, S.A. DE C.V. (FUSIONANTE) BALANCE DE FUSION AL 31 DE MARZO DE 2013 cifras en pesos

ACTIVO	
Total Activo	\$52'616,190.00
PASIVO	
Total Pasivo	\$41'546,694.00
CAPITAL CONTABLE	
Total Capital Contable	\$11'069,496.00
Suma Pasivo y Capital	\$52'616,190.00

Reussite Adecco, S.A. de C.V.
Director Financiero
Benito Aguilar Fraga
Rúbrica.

SERVICIOS ESPECIALIZADOS ADECCO, S.A. DE C.V. (FUSIONADA) BALANCE DE FUSION AL 31 DE MARZO DE 2013 cifras en pesos

ACTIVO	
Total Activo	\$3'159,815.00
PASIVO	
Total Pasivo	\$409,920.00
CAPITAL CONTABLE	
Total Capital Contable	\$2'749,895.00
Suma Pasivo y Capital	\$3'159,815.00

Servicios Especializados Adecco, S.A. de C.V.
Director Financiero
Benito Aguilar Fraga
Rúbrica.

SERVICIOS ESPECIALIZADOS ADECCO, S.A. DE C.V. SISTEMA DE EXTINCION DE PASIVO

En cumplimiento a lo dispuesto en el artículo 223 de la Ley General de Sociedades Mercantiles y como resultado de la fusión (la "Fusión") de Servicios Especializados Adecco, S.A. de C.V. ("SEA" o la "Sociedad

Fusionada”) con y en Reussite Adecco, S.A. de C.V. (“Reussite” o la “Sociedad Fusionante”), subsistiendo Reussite como sociedad fusionante y dejando de existir SEA como sociedad fusionada, a continuación se establece el sistema establecido para la extinción de los pasivos de SEA:

En virtud de que como resultado de la Fusión, Reussite será la sociedad que subsistirá como Sociedad Fusionante, Reussite se convertirá en propietaria de todo el patrimonio de SEA, por lo que adquirirá a título universal, sin reserva ni limitación alguna, la totalidad de los activos, propiedades, partes sociales y asumirá a título universal, y sin reserva ni limitación alguna, los pasivos, obligaciones y responsabilidades de cualquier índole de SEA. Por lo anterior, la totalidad del patrimonio de SEA pasará a formar parte del patrimonio de Reussite, con todo cuanto de hecho o por derecho le corresponda.

En consecuencia, al consumarse la Fusión, Reussite se subrogará en todos los derechos de SEA, dará cumplimiento a todas y cada una de las obligaciones que correspondan a SEA, y la sustituirá en todas las garantías otorgadas u obligaciones contraídas por ella, derivadas de contratos, convenios, licencias, permisos, concesiones y, en general, de todos los actos u operaciones realizadas por SEA, o en los que ésta haya intervenido, con todo cuanto de hecho y por derecho le corresponda.

El presente documento contiene el sistema para la extinción del pasivo de la Sociedad Fusionada con base en el cual se llevará a cabo la Fusión (el “Sistema de Extinción de Pasivo”). Dicho Sistema de Extinción de Pasivo, al igual que un extracto del Convenio de Fusión y el Balance de Fusión, se publicarán en el Diario Oficial de la Federación, de conformidad con lo previsto en el Artículo 223 de la Ley General de Sociedades Mercantiles.

Servicios Especializados Adecco, S.A. de C.V.
Apoderada
Karina Román Alcántara
Rúbrica.

Reussite Adecco, S.A. de C.V.
Apoderada
Claudia Gutiérrez Moreno
Rúbrica.

(R.- 366806)

BARING LATIN AMERICA PARTNERS, S.C.

HOMERO 440, 9o. PISO/COL. POLANCO/11560, MEXICO, D.F./MEXICO

	ALTA AI 31-XII-2012	BARING AI 31-XII-2012	BALANCE DE FUSION
CAJA Y BANCOS	\$ -	\$218,044	\$218,044
DEUDORES DIVERSOS	71,671	304,920	376,591
DEPOSITOS EN GARANTIA		143,175	143,175
EQUIPO DE OFICINA		164,233	164,233
EQUIPO TELEFONICO		43,796	43,796
EQUIPO DE COMPUTO		459,215	459,215
DEPRECIACIONES ACUMULADAS		-544,304	-544,304
CUENTAS POR PAGAR		-350,344	-350,344
CAPITAL SOCIAL	-3,000	-2,063,500	-2,066,500
RESULTADOS EJERCICIOS ANTERIORES	68,671	1,742,800	1,811,471
RESULTADOS 2012	-	-118,035	-206,184
ESTADO DE RESULTADOS			
INGRESOS ORDINARIOS		\$15,392,404	
INGRESOS DIVERSOS		20,453	
		15,412,857	
GASTOS DE ADMINISTRACION		11,322,439	
GASTOS DE VIAJE		45,536	
GASTOS DE OFICINA		929,653	
GASTOS OPERACION SISTEMAS		2,594	
GASTOS DE COMUNICACION		313,865	
SERVICIOS DE OFICINA		52,438	
GASTOS DE ADMINISTRACION		1,902,233	
DEPRECIACIONES		81,759	
OTROS GASTOS		545,804	
IMPUESTO EMPRESARIAL		98,501	
SUMAN LOS GASTOS		<u>\$15,294,822</u>	
UTILIDAD NETA		<u>\$118,035</u>	

Los presentes Estados Financieros han sido obtenidos de los libros de contabilidad de ambas empresas, formulados con base en Normas de Información Financiera.

Ciudad Satélite, Edo. de Méx., a 18 de abril de 2013.
Director General

C.P. Alberto Escobedo y Escobedo

Cédula Profesional 73979

Rúbrica.

BARING LATIN AMERICA PARTNERS, S.C.

HOMERO 440, 9o. PISO/COL. POLANCO/11560, MEXICO, D.F./MEXICO

CONVENIO DE FUSION QUE CELEBRAN BARING LATIN AMERICA PARTNERS, S.C. (EN LO SUCESIVO "BARING LATIN AMERICA PARTNERS"), Y ALTA GROWTH CAPITAL, S.C. (EN LO SUCESIVO "ALTA GROWTH") DE ACUERDO CON LAS SIGUIENTES:

CLAUSULAS

PRIMERA. Baring Latin America Partners y Alta Growth convienen en fusionarse de acuerdo con los términos y condiciones establecidos en las siguientes cláusulas, para que como resultado de la fusión subsista Baring Latin America Partners como fusionante y se extinga Alta Growth como fusionada.

SEGUNDA. La fusión se llevará a cabo con base en las cifras que aparecen en los estados financieros al 31 de diciembre de 2012 de Baring Latin America Partners y Alta Growth. Como resultado de la fusión regirán los estatutos sociales de Baring Latin America Partners.

TERCERA. Baring Latin America Partners adquirirá la totalidad de los activos y asumirá todos los pasivos de Alta Growth, sin reserva ni limitación alguna.

CUARTA. Para los efectos del artículo 224 de la Ley General de Sociedades Mercantiles, la fusión surtirá efectos entre las partes a partir del 22 de marzo de 2013 y frente a terceros tres meses después de haberse inscrito estos acuerdos en el Registro Público de Comercio del domicilio de las sociedades.

QUINTA. El capital social de Baring Latin America Partners actualmente asciende a la cantidad de \$2'063,499.99 (dos millones sesenta y tres mil cuatrocientos noventa y nueve pesos 99/100) M.N., representado por 3 partes sociales cada una con un valor de \$687,833.33 (seiscientos ochenta y siete mil ochocientos treinta y tres pesos 33/100) M.N.

Como consecuencia de la fusión, se aprueba que se aumente el capital social de la Fusionante por la cantidad de \$3,000.00 (tres mil pesos 00/100) M.N. que representa el capital social de Alta Growth. De acuerdo con lo anterior el capital social de Baring Latin America Partners asciende a la cantidad de \$2'066,499.99 (dos millones sesenta y seis mil cuatrocientos noventa y nueve pesos 99/100) M.N., representado por 3 partes sociales cada una con valor de \$688,833.33 (seiscientos ochenta y ocho mil ochocientos treinta y tres pesos 33/100) M.N., en el entendido de que las partes sociales representan el importe del capital social de la Fusionada.

SEXTA. Las partes convienen que, en la fecha en que surta efectos la fusión, el capital social de la Fusionante, quedará establecido en la cantidad de \$2'066,499.99 (dos millones sesenta y seis mil cuatrocientos noventa y nueve pesos 99/100) M.N., representado por 3 partes sociales cada una con valor de \$688,833.33 (seiscientos ochenta y ocho mil ochocientos treinta y tres pesos 33/100) M.N., y distribuido como sigue:

Socios	Partes sociales	Valor de la participación
Francisco Rafael Payró Cravioto	1	\$688,833.33
Eric Carlberg González de la Vega	1	\$688,833.33
Scott Wilkinson McDonough	1	\$688,833.33
Total	3	\$2'066,499.99

SEPTIMA. De conformidad con el artículo 223 de la Ley General de Sociedades Mercantiles se publicarán por una sola vez en el Diario Oficial de la Federación los balances de Baring Latin America Partners y Alta Growth al 31 de diciembre de 2012 aprobados anteriormente, así como el acuerdo de fusión firmado.

OCTAVA. En lo no previsto en este convenio se aplicarán las disposiciones de la Ley General de Sociedades Mercantiles y demás leyes aplicables en su caso, sometiéndose las partes para su interpretación y cumplimiento del mismo a los tribunales de la Ciudad de México, Distrito Federal.

El presente convenio se otorga por duplicado en la Ciudad de México, D.F., el día 22 de marzo de 2013.

Alta Growth Capital, S.C.
Delegado
Scott Wilkinson McDonough
Rúbrica.

Baring Latin America Partners, S.C.
Delegado
Erik Carlberg González de la Vega
Rúbrica.

(R.- 366855)**PROFUTURO GNP FONDOS, S.A. DE C.V.**

SOCIEDAD DISTRIBUIDORA DE ACCIONES DE SOCIEDADES DE INVERSION
BALANCES GENERALES
(cifras en miles de pesos)

	Al 31 de diciembre de	
	2012	2011
Activo		
Disponibilidades		
Bancos	\$26,305	\$31,196
Inversiones en valores		
Títulos para negociar	<u>6,854</u>	<u>6,654</u>
	<u>33,159</u>	<u>37,850</u>
Cuentas por cobrar	8,827	8,371
Mobiliario y equipo, neto	176	303
Impuesto diferido, neto	6,710	13,419
Cargos diferidos, pagos anticipados e intangibles, neto	<u>168</u>	<u>208</u>
Total activo	<u>\$49,040</u>	<u>\$60,151</u>
Pasivo		
Acreedores diversos y otras cuentas por pagar	<u>\$323</u>	<u>\$1,951</u>
Total pasivo	323	1,951
Capital contable		
Capital contribuido		
Capital social	<u>143,578</u>	<u>143,578</u>
Capital ganado		
Reserva legal	152	-
Resultado de ejercicios anteriores	(85,530)	(88,406)
Resultado neto	<u>(9,483)</u>	<u>3,028</u>
	<u>(94,861)</u>	<u>(85,378)</u>
Total capital contable	<u>48,717</u>	<u>58,200</u>
Total pasivo y capital contable	<u>\$49,040</u>	<u>\$60,151</u>
Cuentas de orden		
Bienes de terceros en administración	\$1,755,935	\$1,588,805

Al 31 de diciembre de 2012 y 2011, el saldo del capital social histórico de la Compañía asciende a \$139,000.

Los presentes balances generales se formularon de conformidad con los Criterios de Contabilidad aplicables a la Sociedad, emitidos por la Comisión Nacional Bancaria y de Valores con fundamento en lo dispuesto por el artículo 76 de la Ley de Sociedades de Inversión, de observancia general y obligatoria, aplicados de manera consistente, encontrándose reflejadas las operaciones efectuadas por la Sociedad hasta las fechas arriba mencionadas, las cuales se realizaron y valoraron con apego a sanas prácticas y a las disposiciones legales y administrativas aplicables.

Los presentes balances generales fueron aprobados por el Consejo de Administración, bajo la responsabilidad del directivo que los suscribe.

Director General
Lic. Eduardo Mouret Ramírez
 Rúbrica.

PROFUTURO GNP FONDOS, S.A. DE C.V.
 SOCIEDAD DISTRIBUIDORA DE ACCIONES DE SOCIEDADES DE INVERSION
 ESTADOS DE RESULTADOS
 (cifras en miles de pesos)

	Al 31 de diciembre de	
	2012	2011
Comisiones y tarifas cobradas	<u>\$21,712</u>	<u>\$22,676</u>
Ingresos por servicios	21,712	22,676
Margen integral de financiamiento	1,583	1,491
Otros ingresos de la operación	<u>1,446</u>	<u>-</u>
Ingresos totales de la operación	24,741	24,167
Gastos de administración	<u>27,515</u>	<u>21,139</u>
(Pérdida) utilidad antes de impuesto a la utilidad	(2,774)	3,028
Impuesto a la utilidad	<u>(6,709)</u>	<u>-</u>
(Pérdida) utilidad del ejercicio	<u>\$(9,483)</u>	<u>\$3,028</u>

Los presentes estados de resultados se formularon de conformidad con los Criterios de Contabilidad aplicables a la Sociedad, emitidos por la Comisión Nacional Bancaria y de Valores con fundamento en lo dispuesto por el artículo 76 de la Ley de Sociedades de Inversión, de observancia general y obligatoria, aplicados de manera consistente, encontrándose reflejados todos los ingresos y egresos derivados de las

operaciones efectuadas por la Sociedad durante los periodos arriba mencionados, las cuales se realizaron y valoraron con apego a sanas prácticas y a las disposiciones legales y administrativas aplicables.

Los presentes estados de resultados fueron aprobados por el Consejo de Administración, bajo la responsabilidad del directivo que los suscribe.

Director General
Lic. Eduardo Mouret Ramírez
Rúbrica.

PROFUTURO GNP FONDOS, S.A. DE C.V.
SOCIEDAD DISTRIBUIDORA DE ACCIONES DE SOCIEDADES DE INVERSION
ESTADOS DE VARIACIONES EN EL CAPITAL CONTABLE
POR LOS AÑOS TERMINADOS EL 31 DE DICIEMBRE DE 2012 Y 2011
(cifras en miles de pesos)

	Capital pagado		Capital ganado Resultado de ejercicios anteriores	Resultado neto	Total capital contable
	Capital social	Reserva Legal			
Saldo al 31 de diciembre de 2010	\$143,578		\$(78,821)	\$(9,585)	\$55,172
Movimientos por decisiones de los accionistas					
Traspaso de la pérdida del ejercicio a resultados de ejercicios anteriores			(9,585)	9,585	-
Movimientos que pertenecen al resultado integral					
Utilidad del ejercicio				<u>3,028</u>	<u>3,028</u>
Saldo al 31 de diciembre de 2011	143,578	—	(88,406)	3,028	58,200
Movimientos por decisiones de los accionistas					
Incremento de la reserva legal		\$152	(152)		-
Traspaso de la utilidad del ejercicio a resultados de ejercicios anteriores			3,028	(3,028)	-
Movimientos que pertenecen al resultado integral					
Utilidad del ejercicio				<u>(9,483)</u>	<u>(9,483)</u>
Saldo al 31 de diciembre de 2012	<u>\$143,578</u>	<u>\$152</u>	<u>\$(85,530)</u>	<u>\$(9,483)</u>	<u>\$48,717</u>

Los presentes estados de variaciones en el capital contable se formularon de conformidad con los Criterios de Contabilidad aplicables a la Sociedad, emitidos por la Comisión Nacional Bancaria y de Valores con fundamento en lo dispuesto por el artículo 76 de la Ley de Sociedades de Inversión, de observancia general y obligatoria, aplicados de manera consistente, encontrándose reflejados los movimientos en las cuentas de capital contable derivadas de las operaciones efectuadas por la Sociedad durante los periodos arriba mencionados, las cuales se realizaron y valoraron con apego a sanas prácticas y a las disposiciones legales y administrativas aplicables.

Los presentes estados de variaciones en el capital contable fueron aprobados por el Consejo de Administración, bajo la responsabilidad del directivo que los suscribe.

Director General
Lic. Eduardo Mouret Ramírez
Rúbrica.

PROFUTURO GNP FONDOS, S.A. DE C.V.
SOCIEDAD DISTRIBUIDORA DE ACCIONES DE SOCIEDADES DE INVERSION
ESTADOS DE FLUJOS DE EFECTIVO
(cifras en miles de pesos)

	Por los años terminados el 31 de diciembre de	
	2012	2011
Resultado neto	\$(9,483)	\$3,028
Ajuste por partidas que no implican flujo de efectivo		
Depreciación	109	116
Amortización	40	327
Impuesto a la utilidad diferido	<u>6,709</u>	<u>—</u>
	(2,625)	3,471
Actividades de operación		

Cambio en inversiones en valores	(200)	26,451
Cambio en cuentas por cobrar	(456)	(880)
Cambio en cuentas por pagar	<u>(1,628)</u>	<u>1,370</u>
Flujos netos de efectivo de actividades de operación	<u>(4,909)</u>	<u>30,412</u>
Actividades de inversión		
Baja de activo fijo	18	1
Adquisición de activos intangibles	<u>-</u>	<u>(312)</u>
Flujos netos de efectivo de actividades de inversión	<u>18</u>	<u>(311)</u>
Flujos netos de efectivo de actividades de financiamiento	<u>-</u>	<u>-</u>
Disminución o incremento neto de efectivo y equivalentes de efectivo	(4,891)	30,101
Efectivo y equivalentes de efectivo al inicio del periodo	<u>31,196</u>	<u>1,095</u>
Efectivo y equivalentes de efectivo al final del periodo	<u>\$26,305</u>	<u>\$31,196</u>

Los presentes estados de flujos de efectivo se formularon de conformidad con los Criterios de Contabilidad aplicables a la Sociedad, emitidos por la Comisión Nacional Bancaria y de Valores con fundamento en lo dispuesto por el artículo 76 de la Ley de Sociedades de Inversión, de observancia general y obligatoria, aplicados de manera consistente, encontrándose reflejadas todas las entradas de efectivo y salidas de efectivo derivadas de las operaciones efectuadas por la Sociedad durante los periodos arriba mencionados, las cuales se realizaron y valoraron con apego a sanas prácticas y a las disposiciones legales y administrativas aplicables.

Los presentes estados de flujos de efectivo fueron aprobados por el Consejo de Administración, bajo la responsabilidad del directivo que lo suscribe.

Director General

Lic. Eduardo Mouret Ramírez

Rúbrica.

PROFUTURO GNP FONDOS, S.A. DE C.V.

INFORME DEL COMISARIO

H. Asamblea de Accionistas

Presente.

En mi carácter de Comisario de Profuturo GNP Fondos, S.A. de C.V., rindo a ustedes mi dictamen sobre la veracidad, razonabilidad y suficiencia de los estados financieros por el ejercicio terminado el 31 de diciembre de 2012, que ha presentado a ustedes el Consejo de Administración.

Como parte de mis responsabilidades de Comisario efectué entre otros, los siguientes procedimientos:

i) asistí a las Asambleas de Accionistas y Juntas del Consejo de Administración a las que fui convocado, ii) obtuve de los directores y administradores la información sobre las operaciones, documentación y registros que consideré necesario examinar, iii) revisé con el alcance que determine necesario en las circunstancias, el dictamen que sin salvedades rindieron en esta fecha los auditores externos de la sociedad, en relación con los estados financieros mencionados en el párrafo anterior, así como los papeles de trabajo del despacho Mancera, S.C. relacionados con la auditoría que realizaron a los mismos.

En mi opinión, los criterios contables y de información empleados por la Institución y considerados por los administradores para preparar los estados financieros que se presentan en esta asamblea, son adecuados y suficientes y se aplicaron en forma consistente con el ejercicio anterior; por lo tanto, también en mi opinión, los estados financieros antes mencionados reflejan en forma veraz, razonable y suficiente, en todos los aspectos materiales, la situación financiera de Profuturo GNP Fondos, S.A. de C.V. al 31 de diciembre de 2012: han sido preparados, en todos los aspectos materiales, de conformidad con el marco normativo contable aplicable a las sociedades distribuidoras de acciones de sociedades de inversión emitido por la Comisión Nacional Bancaria y de Valores.

México, D.F., a 28 de febrero de 2013.

Comisario

C.P. Guillermo Babatz García

Rúbrica.

(R.- 366832)

CONSORCIO ARA, S.A.B. DE C.V.

INFORME DE LOS AUDITORES INDEPENDIENTES

Al Consejo de Administración y Accionistas

Hemos efectuado la auditoría de los estados financieros separados (no consolidados) adjuntos de Consorcio ARA, S.A.B. de C.V. (la Entidad), los cuales comprenden los estados de posición financiera al 31 de diciembre de 2012 y 2011, y los estados de resultados integrales, de variaciones en el capital contable y de flujos de efectivo por los años que terminaron el 31 de diciembre de 2012 y 2011, así como un resumen de las políticas contables significativas y otras notas explicativas.

Responsabilidad de la Administración sobre los estados financieros

La administración de la Entidad es responsable por la preparación y la presentación razonable de estos estados financieros de conformidad con las Normas Internacionales de Información Financiera, así como del control interno que la administración de la Entidad determina necesario para poder preparar los estados financieros para que se encuentren libres de errores importantes, debido a fraude o error.

Responsabilidad de los Auditores Independientes

Nuestra responsabilidad es la de expresar una opinión sobre estos estados financieros con base en nuestras auditorías. Hemos realizado las auditorías de acuerdo con las Normas Internacionales de Auditoría. Dichas normas requieren que cumplamos con requerimientos éticos y que planeemos y realicemos las auditorías de tal manera que permitan obtener una seguridad razonable de que los estados financieros están libres de errores importantes.

Una auditoría consiste en ejecutar procedimientos para obtener evidencia de auditoría que soporte las cifras y revelaciones de los estados financieros. Los procedimientos seleccionados dependen del juicio de los auditores, incluyendo la evaluación de los riesgos de errores importantes en los estados financieros, ya sea debido a fraude o error. Al efectuar dicha evaluación de riesgos, los auditores consideran el control interno para la preparación y presentación razonable de los estados financieros de la Entidad, con el propósito de diseñar procedimientos de auditoría que sean apropiados de acuerdo con las circunstancias, pero no con el propósito de emitir una opinión sobre la efectividad del control interno de la Entidad. Una auditoría también incluye la evaluación de lo adecuado de las políticas contables utilizadas y de la razonabilidad de las estimaciones contables efectuadas por la administración de la Entidad, así como la evaluación de la presentación en su conjunto de los estados financieros.

Creemos que la evidencia de auditoría que hemos obtenido es suficiente y adecuada para proporcionar una base para nuestra opinión de auditoría.

Opinión

En nuestra opinión, los estados financieros separados (no consolidados) antes mencionados de Consorcio ARA S.A.B. de C.V. al 31 de diciembre de 2011 y 2012 cumplen en todos los aspectos importantes con las Normas Internacionales de Información Financiera.

Otros asuntos

Como se menciona en la Nota 2c, los estados financieros separados (no consolidados) adjuntos han sido preparados para cumplir con las disposiciones legales que requieren la presentación de estados financieros separados (no consolidados). Por separado se presentan estados financieros consolidados, sobre los cuales emitimos una opinión sin salvedades el 29 de marzo de 2013, que deben ser consultados para la toma de decisiones.

Como se menciona en la nota 2, la administración de la Entidad decidió adoptar a partir del 1 de enero de 2012 las Normas Internacionales de Información Financiera; en consecuencia los estados financieros separados (no consolidados) por el año que terminó el 31 de diciembre de 2011 fueron modificados para hacerlos comparativos. Anteriormente, los estados financieros separados (no consolidados) de 2011 habían sido preparados con base en Normas de Información Financiera Mexicanas sobre los cuales emitimos previamente una opinión sin salvedades. Los efectos de la transición a Normas Internacionales de Información Financiera se muestran en la nota 9.

29 de marzo de 2013.

Galaz, Yamazaki, Ruiz Urquiza, S.C.

Miembro de Deloitte Touche Tohmatsu Limited

C.P.C. Rafael García Gómez

Rúbrica.

CONSORCIO ARA, S.A.B. DE C.V.

ESTADOS DE POSICION FINANCIERA

AL 31 DE DICIEMBRE DE 2012 Y 2011
(en miles de pesos)

Activo	Notas	2012	2011
Activo circulante:			
Efectivo y equivalentes de efectivo	5	\$3,857	\$7,812
Cuentas por cobrar a subsidiarias	8	7,837	9,622
Otras cuentas por cobrar		<u>2,752</u>	<u>2,210</u>
Total de activo circulante		<u>14,446</u>	<u>19,644</u>
Documentos por cobrar a Promotora y Desarrolladora de Centros Comerciales, S.A. de C.V. - Subsidiaria	8	738,835	684,112
Efectivo restringido		43,369	43,369
Terrenos para desarrollo a largo plazo		-	71
Inversión en acciones de subsidiarias	6	<u>725,962</u>	<u>725,962</u>
Total de activo a largo plazo		<u>1,508,166</u>	<u>1,453,514</u>
Total		<u>\$1,522,612</u>	<u>\$1,473,158</u>
Pasivo y capital contable			
Pasivo circulante:			
Impuestos por pagar		\$815	\$1,884
Gastos acumulados		<u>13,694</u>	<u>11,322</u>
Total del pasivo circulante		14,509	13,206
Cuentas y documentos por pagar a subsidiarias	8	<u>738,281</u>	<u>687,884</u>
Total del pasivo		<u>752,790</u>	<u>701,090</u>
Capital contable:			
Capital social	7	641,854	642,839
Prima en suscripción de acciones		328,854	337,396
Reserva para la adquisición de acciones propias		2,528	13,373
Prima en colocación de acciones recompradas		-	(8,929)
Utilidades retenidas	7	<u>(203,414)</u>	<u>(212,611)</u>
Total del capital contable		<u>769,822</u>	<u>772,068</u>
Total		<u>\$1,522,612</u>	<u>\$1,473,158</u>

Las notas adjuntas son parte de los estados financieros.

CONSORCIO ARA, S.A.B. DE C.V.
ESTADOS DE UTILIDAD INTEGRAL
POR LOS AÑOS QUE TERMINARON EL 31 DE DICIEMBRE DE 2012 Y 2011
(en miles de pesos, excepto datos por acción)

	Notas	2012	2011
Dividendo recibido de subsidiarias		\$-	\$128,223
Costos y gastos	8	12,712	12,132
Otros ingresos - Neto	8	<u>26,043</u>	<u>26,678</u>
Gastos (ingresos) financieros:			
Gasto por intereses	8	42,345	41,079
Ingreso por intereses	8	<u>(42,098)</u>	<u>(41,647)</u>
		<u>247</u>	<u>(568)</u>
Utilidad antes de impuestos a la utilidad		13,084	143,337
Impuestos a la utilidad	9	<u>3,887</u>	<u>5,903</u>
Utilidad neta		<u>\$9,197</u>	<u>\$137,434</u>
Utilidad básica por acción		<u>\$0.43</u>	<u>\$0.50</u>
Promedio ponderado de acciones en circulación		<u>1,300,036,034</u>	<u>1,301,606,179</u>

Las notas adjuntas son parte de los estados financieros.

CONSORCIO ARA, S.A.B. DE C.V.
ESTADOS DE VARIACIONES EN EL CAPITAL CONTABLE
POR LOS AÑOS QUE TERMINARON EL 31 DE DICIEMBRE DE 2012 Y 2011
(en miles de pesos, excepto datos por acción, que se expresan en pesos)

	Capital social	Prima en suscripción de acciones	Reserva para la adquisición de acciones propias	Prima en colocación de acciones recompradas	Utilidades retenidas	Capital contable
Saldos al 1 de enero de 2011 (fecha de transición)	\$643,078	\$337,396	\$(17,421)	\$23,631	\$(234,699)	\$751,985
Dividendos pagados \$0.0887 pesos por acción	-	-	-	-	(115,346)	(115,346)
Recompra de acciones propias	(239)	-	30,794	(32,560)	-	(2,005)
Utilidad neta	-	-	-	-	<u>137,434</u>	<u>137,434</u>
Saldos al 31 de diciembre de 2011	642,839	337,396	13,373	(8,929)	(212,611)	772,068
Recompra de acciones propias	(985)	(8,542)	(10,845)	8,929	-	(11,443)
Utilidad neta	-	-	-	-	<u>9,197</u>	<u>9,197</u>
Saldos al 31 de diciembre de 2012	<u>\$641,854</u>	<u>\$328,854</u>	<u>\$2,528</u>	<u>\$-</u>	<u>\$(203,414)</u>	<u>\$769,822</u>

Las notas adjuntas son parte de los estados financieros.

CONSORCIO ARA, S.A.B. DE C.V.
ESTADOS DE FLUJOS DE EFECTIVO
POR LOS AÑOS QUE TERMINARON EL 31 DE DICIEMBRE DE 2012 Y 2011
METODO INDIRECTO
(en miles de pesos)

	2012	2011
Actividades de operación:		
Utilidad antes de impuestos a la utilidad	\$13,084	\$143,337
Partida relacionada con actividades de inversión:		
Intereses a favor de Promotora y Desarrolladora de Centros Comerciales, S.A. de C.V. - Subsidiaria	(42,098)	(41,647)
Partida relacionada con actividades de financiamiento:		
Intereses a cargo	<u>42,345</u>	<u>41,079</u>
	13,331	142,769
(Aumento) disminución en:		
Cuentas por cobrar a subsidiarias	1,785	(466)
Terrenos para desarrollo a largo plazo	71	-
Otras cuentas por cobrar	(542)	(986)
Aumento (disminución) en:		
Cuentas por pagar a subsidiarias	(339)	455
Impuestos y gastos acumulados	2,110	4,662
Impuestos a la utilidad pagados	<u>(4,753)</u>	<u>(3,056)</u>
Flujos netos de efectivo de actividades de operación	11,673	143,378
Actividades de inversión:		
Documentos por cobrar Promotora y Desarrolladora de Centros Comerciales, S.A. de C.V. - Subsidiaria	(6,000)	(29,082)
Inversión en compañías subsidiarias	-	<u>(5,391)</u>
Flujos netos de efectivo de actividades de inversión	<u>(6,000)</u>	<u>(34,473)</u>
Efectivo excedente para aplicar en actividades de financiamiento	<u>5,673</u>	<u>108,905</u>
Actividades de financiamiento:		
Préstamo Consorcio de Ingeniería Integral, S.A. de C.V. - Subsidiaria	54,906	32,000
Pago de préstamo Consorcio de Ingeniería Integral, S.A. de C.V. - Subsidiaria	(30,500)	-
Intereses pagados a Consorcio de Ingeniería Integral, S.A. de C.V. Subsidiaria	(22,591)	(19,612)
Dividendos pagados	-	(115,346)
Reserva y prima en recolocación de acciones propias	(10,458)	(1,766)
Decremento en el capital social	<u>(985)</u>	<u>(239)</u>
Flujos netos de efectivo de actividades de financiamiento	<u>(9,628)</u>	<u>(104,963)</u>
Aumento neto de efectivo y equivalentes de efectivo	(3,955)	3,942
Efectivo y equivalentes de efectivo al principio del periodo	<u>51,181</u>	<u>47,239</u>
Efectivo y equivalentes de efectivo al final del periodo (incluye efectivo restringido por \$43,369)	<u>\$47,226</u>	<u>\$51,181</u>

Las notas adjuntas son parte de los estados financieros.

CONSORCIO ARA, S.A.B. DE C.V.
NOTAS A LOS ESTADOS FINANCIEROS
POR LOS AÑOS QUE TERMINARON EL 31 DE DICIEMBRE DE 2012 Y 2011
(en miles de pesos, excepto datos que se expresan en pesos)

1. Actividades

Consortio ARA, S.A.B. de C.V. (la Entidad), es tenedora de acciones. La Entidad junto con sus subsidiarias se dedican a la compra y venta de terrenos, el diseño de desarrollos habitacionales tanto de interés social, medio, residencial, industriales y turísticos, a la construcción, promoción y comercialización de los mismos, así como al arrendamiento de unicentros y minicentros comerciales en México.

Las subsidiarias de la Entidad llevan a cabo la construcción de sus desarrollos habitacionales mediante la contratación de servicios de construcción por medio de contratos de obra. Dichos contratos obligan al subcontratista a ejecutar por sí mismo o por medio de terceros la obra convenida de acuerdo a las especificaciones técnicas requeridas por la Entidad.

La Entidad no tiene empleados, por lo cual no tiene obligaciones de carácter laboral, los proyectos y su administración son ejecutados por medio de sus compañías subsidiarias.

La Entidad tiene una duración de 99 años y el domicilio principal de sus negocios es Arcos Bosques Marco II, Paseo de Tamarindos No. 90, torre I, piso 24, Bosques de las Lomas, C.P. 05120, México, D.F.

2. Bases de presentación

Adopción de las normas internacionales de información financiera.

A partir del 1 de enero de 2012 la Entidad adoptó las Normas Internacionales de Información Financiera (IFRS, por sus siglas en inglés, en adelante IFRS o IAS) y sus adecuaciones e interpretaciones emitidas por el Consejo de Normas Internacionales de Contabilidad (IASB, por sus siglas en inglés), en vigor al 31 de diciembre de 2012; consecuentemente aplica la IFRS 1, Adopción inicial de las Normas Internacionales de Información Financiera. Estos estados financieros separados han sido preparados de conformidad con las normas e interpretaciones emitidas y efectivas a la fecha de los mismos.

Transición a IFRS - Los estados financieros separados al 31 de diciembre de 2011 fueron los últimos preparados conforme a las Normas de Información Financiera Mexicanas (NIF). Dichas normas difieren en algunas áreas respecto a las IFRS. En la preparación de los estados financieros separados al 31 de diciembre de 2012 y 2011, la administración de la Entidad ha modificado ciertos métodos de aplicación contable y de valuación aplicados en las normas contables de los estados financieros de NIF para cumplir con IFRS. Las cifras comparativas correspondientes a 2011 fueron modificadas para reflejar estos ajustes.

Las conciliaciones y descripciones de los efectos de la transición de NIF a IFRS en el capital contable de la Entidad, así como en su resultado integral y flujos de efectivo se explican en la nota 10 a los estados financieros separados.

a. Costo histórico - Los estados financieros separados han sido preparados sobre la base de costo histórico. El costo histórico generalmente está basado en el valor razonable de la contraprestación entregada a cambio de activos.

b. Valor razonable - Se define como el precio que se recibiría por vender un activo o que se pagaría por transferir un pasivo en una transacción ordenada entre participantes en el mercado a la fecha de valuación.

c. Clasificación de costos y gastos - La Entidad ha elaborado sus estados de utilidad integral clasificándolos por la función de sus partidas, ya que al agrupar sus costos y gastos en forma general permite conocer los distintos niveles de utilidad.

d. Estados financieros como entidad jurídica - Los estados financieros separados adjuntos han sido preparados para cumplir con las disposiciones legales que requieren la presentación de estados financieros de la Entidad como entidad jurídica. Por separado se presentan estados financieros consolidados, los cuales fueron dictaminados sin salvedades el 29 de marzo de 2013 y deben ser consultados para la toma de decisiones.

La Entidad al 31 de diciembre de 2012 y 2011, es propietaria de las siguientes subsidiarias:

Grupo o Subsidiarias	Participación
Consortio de Ingeniería Integral, S.A. de C.V. (CIISA)	99.6%
Proyectos Urbanos Ecológicos, S.A. de C.V. (PUESA)	99.9%
Constructora y Urbanizadora ARA, S.A. de C.V. (CUARA)	99.9%
Inmobiliaria ACRE, S.A. de C.V. (ACRE)	99.1%
Asesoría Técnica y Administrativa GAVI, S.A. de C.V. (GAVI)	99.9%
Comercialización y Ventas, S.A. (COVENSA)	98.0%
Promotora y Desarrolladora de Centros Comerciales, S.A. de C.V. (PDCC) (1)	99.9%
Desarrollos Inmobiliarios Turísticos ARA, S.A. de C.V. (DITA)	100.0%
Consortio ARA, LLC (2)	100.0%
Inmobiliaria el Globo, S.A. de C.V. (3)	99.4%

(1) La Entidad constituyó a PDCC con una participación del 99.9% quien a su vez consolida con otras subsidiarias de quienes posee el 99.9% de las acciones. Dichas entidades son: Operadora de Unicentros y Locales Comerciales, S.A. de C.V., Servicios Administrativos ARADCD, S.A. de C.V., Operadora de Espacios las Américas, S. de R. L., Plaza Cañada Huehuetoca, S. de R.L., y Centro Veracruzano Rio Medio, S. de R.L. quienes se dedican al arrendamiento de unicentros y minicentros comerciales.

(2) La Entidad constituyó a Consortio ARA, LLC con oficinas de representación en las ciudades de Nueva York y Chicago en Estados Unidos de Norteamérica, con el objeto de promocionar y comercializar los desarrollos habitacionales en México para residentes mexicanos en ese país. Durante 2011 la Entidad decidió cerrar esas oficinas.

(3) A partir del mes de abril de 2011 la Entidad tiene una participación del 99.4% en Inmobiliaria el Globo, S.A. de C.V. misma que se dedica al diseño y construcción de desarrollos habitacionales.

e. Combinación de negocios - La adquisición de subsidiarias y negocios se contabiliza utilizando el método de compra. La contraprestación para cada adquisición se valúa al valor razonable (a la fecha de intercambio) de los activos cedidos, pasivos incurridos o asumidos y los instrumentos de capital emitidos por la Entidad a cambio del control de la adquirida. Los costos relacionados con la adquisición se reconocen en los resultados al ser incurridos.

Si aplica, la contraprestación para la adquisición incluye cualquier activo o pasivo originado por un acuerdo de contraprestación contingente, valuado a su valor razonable a la fecha de adquisición. Los cambios posteriores en dicho valor razonable se ajustan contra el costo de adquisición donde se clasifican como ajustes del periodo de valuación (ver párrafos siguientes). Todos los otros cambios en el valor razonable de la contraprestación contingente se clasifican como un activo o pasivo de conformidad con las IAS correspondientes. Los cambios en el valor razonable de la contraprestación contingente clasificada como capital, no se reconocen.

Los activos identificables, pasivos y pasivos contingentes de la adquirida que cumplen con las condiciones para reconocimiento de acuerdo a la NIIF 3 (2009) se reconocen a su valor razonable a la fecha de adquisición, excepto que:

- Los activos o pasivos por impuesto diferido se reconocen y valúan de conformidad con la NIC 12 Impuesto a las ganancias;
- Los pasivos o instrumentos de capital relacionados con el reemplazo por parte de la Entidad de incentivos de la adquirida de pagos basados en acciones, se valúan de conformidad con la NIIF 2 Pagos basados en acciones; y

Si el reconocimiento inicial de una combinación de negocios no se ha completado al final del periodo que se informa, en el cual ocurre la combinación, la Entidad reporta importes provisionales para las partidas cuyo reconocimiento está incompleto. Durante el periodo de valuación, la adquirente reconoce ajustes a los importes provisionales o reconoce activos o pasivos adicionales necesarios para reflejar la información nueva obtenida sobre hechos y circunstancias que existían en la fecha de adquisición y, que de conocerse, habrían afectado la valuación de los importes reconocidos en esa fecha.

El periodo de valuación es el periodo a partir de la fecha de adquisición hasta que la Entidad obtiene información completa sobre los hechos y circunstancias que existieron a la fecha de adquisición el cual está sujeto a un máximo de un año.

3. Resumen de las principales políticas contables

Los estados financieros separados adjuntos cumplen con las IFRS emitidas por el IASB. Su preparación requiere que la administración de la Entidad efectúe ciertas estimaciones y utilice determinados supuestos para valorar algunas de las partidas de los estados financieros separados y para efectuar las revelaciones que se requieren en los mismos. Sin embargo, los resultados reales pueden diferir de dichas estimaciones. Las principales políticas contables seguidas por la Entidad son las siguientes:

- a. Activos financieros** - Los activos financieros se valúan inicialmente a valor razonable, más los costos de transacción, excepto por aquellos activos financieros clasificados como valor razonable con cambios a través de resultados, los cuales se valúan inicialmente a valor razonable.

Se clasifican dentro de las siguientes categorías específicas: "activos financieros a valor razonable con cambios que afectan a resultados", "inversiones conservadas al vencimiento", "activos financieros disponibles para su venta" y "cuentas por cobrar". La clasificación depende de la naturaleza y propósito de los activos financieros y se determina al momento de su reconocimiento inicial.

Además del efectivo y equivalentes, los principales activos financieros que tiene la Entidad son clasificados como cuentas por cobrar, los cuales se valúan a costo amortizado mediante el método de tasa de interés efectiva, que se describe a continuación.

Método de la tasa de interés efectiva - El método de la tasa de interés efectiva es un método de cálculo del costo amortizado de un instrumento financiero y de asignación del ingreso financiero a lo largo del periodo pertinente. La tasa de interés efectiva es la tasa que descuenta los flujos estimados futuros de cobros en efectivo (incluyendo todos los honorarios y pagos o cobros que forman parte integral de la tasa de interés efectiva, costos de transacción y otras primas o descuentos) a lo largo de la vida esperada del instrumento financiero o (cuando sea adecuado) en un periodo más corto, con el importe neto en libros en su reconocimiento inicial.

El ingreso se reconoce sobre la base del interés efectivo para aquellos instrumentos financieros diferentes a los activos financieros clasificados como a valor razonable con cambios a través de resultados.

Efectivo y equivalentes de efectivo - Consisten principalmente en depósitos bancarios en cuentas de cheques e inversiones en valores a corto plazo, de gran liquidez, fácilmente convertibles en efectivo y sujetos a riesgos poco importantes de cambios en valor. El efectivo se presenta a valor nominal y los equivalentes se valúan a su valor razonable. Los equivalentes de efectivo están representados principalmente por inversiones en papel gubernamental y pagarés bancarios, con vencimiento menor a 30 días.

- b. Terrenos para desarrollo a largo plazo** - Se valúan a su costo de adquisición más el costo financiero.

c. Pasivos financieros

Otros pasivos financieros - Otros pasivos financieros, incluyendo los préstamos, se valúan inicialmente a valor razonable, neto de los costos de la transacción.

La Entidad valúa los préstamos con posterioridad al reconocimiento inicial a costo amortizado utilizando su tasa de interés efectiva. El método de tasa de interés efectiva se describió anteriormente

Baja de pasivos financieros - La Entidad da de baja los pasivos financieros si, y solo si, las obligaciones de la Entidad se cumplen, cancelan o expiran

- d. Impuestos a la utilidad** - El gasto por impuestos a la utilidad representa la suma del impuesto corriente y el impuesto diferido.

Impuesto corriente. El impuesto sobre la renta (ISR) y el impuesto empresarial a tasa única (IETU) se registran en los resultados del año en que se causan. La utilidad gravable difiere de la utilidad reportada en el estado de utilidad integral por los ingresos y gastos que son gravables o deducibles en otros años, por partidas que nunca serán gravables o deducibles y por partidas gravables o deducibles que nunca impactarán la utilidad integral. Los pasivos de la Entidad por concepto del impuesto corriente se calculan utilizando las tasas fiscales promulgadas o substancialmente aprobadas al final del periodo sobre el cual se informa.

Impuesto diferido. Para reconocer el impuesto diferido se determina si, con base en proyecciones financieras, la Entidad causará ISR o IETU. Los impuestos diferidos se calculan aplicando la tasa de ISR o IETU que corresponda a las diferencias temporales que resultan de la comparación de los valores contables y fiscales de los activos y pasivos, y en su caso, se incluyen los beneficios de las pérdidas fiscales por amortizar y de algunos créditos fiscales. Los impuestos diferidos pasivos se reconocen por todas las diferencias gravables. El impuesto diferido activo se registra sólo cuando existe alta probabilidad de que pueda recuperarse. Estos activos y pasivos por impuestos diferidos no se reconocen si las diferencias temporales surgen del crédito mercantil o del reconocimiento inicial (distinto al de la combinación de negocios) de otros activos y pasivos en una operación que no afecta la utilidad fiscal ni la utilidad contable.

El importe en libros del activo por impuestos diferidos se revisa al final de cada periodo y se reduce el importe del saldo del activo por impuestos diferidos, en la medida que estime probable que no dispondrá de suficiente utilidad fiscal, en el futuro, como para permitir que se recupere la totalidad o una parte del activo.

Los activos y pasivos por impuestos diferidos deben medirse empleando las tasas fiscales que se espera sean aplicables en el periodo en el que el activo se realice o el pasivo se liquide, basándose en las tasas (y leyes fiscales) que al final del periodo sobre el que se informa hayan sido aprobadas o substantivamente aprobadas. La medición de los pasivos por impuestos diferidos y los activos por impuestos diferidos reflejará las consecuencias fiscales que se derivarían de la forma en que la Entidad espera, al final del periodo sobre el que se informa, recuperar o liquidar el importe en libros de sus activos y pasivos.

Impuestos corrientes y diferidos. Los impuestos corrientes y diferidos, son reconocidos como ingreso o gasto, en el resultado del periodo, excepto en la medida en que hayan surgido de una transacción que se reconoce en otro resultado integral o directamente en el capital contable, en cuyo caso el impuesto también se reconoce en otro resultado integral o directamente en el capital contable, respectivamente. Cuando el impuesto corriente o diferido surge del registro inicial de una combinación de negocios, el efecto fiscal se considera dentro de la contabilización de la combinación de negocios.

e. Utilidad por acción - La utilidad básica por acción ordinaria se calcula dividiendo la utilidad neta entre el promedio ponderado de acciones ordinarias en circulación durante el ejercicio.

4. Juicios contables críticos y fuentes clave para la estimación de incertidumbres.

En la aplicación de las políticas contables de la Entidad, las cuales se describen en la nota 3, la administración debe hacer juicios, estimaciones y supuestos sobre los valores en libros de los activos y pasivos que no fácilmente aparecen en otras fuentes. Las estimaciones y supuestos relativos se basan en la experiencia y otros factores que se consideran pertinentes. Los resultados reales pueden diferir de estas estimaciones.

Los estimados y supuestos subyacentes se revisan sobre una base regular. Las revisiones a los estimados contables se reconocen en el periodo de la revisión y periodos futuros si la revisión afecta tanto al periodo actual como a periodos subsecuentes.

5. Efectivo y equivalentes de efectivo

	2012	2011
Efectivo y equivalentes de efectivo	\$657	\$812
Inversiones disponibles a la vista	<u>3,200</u>	<u>7,000</u>
	<u>\$3,857</u>	<u>\$7,812</u>
Efectivo restringido (1)	<u>\$43,369</u>	<u>\$43,369</u>

(1) La Entidad celebró un contrato de Fideicomiso con Nacional Financiera, S.N.C., con el objeto de fomentar el desarrollo de la micro, pequeña y mediana empresa, mediante la operación de un sistema de otorgamiento de apoyos financieros a los proveedores de la Entidad. Para estos fines se constituyó un patrimonio de reserva para pago, el cual sólo podrá ser utilizado en el caso de que exista un adeudo exigible e insoluto a cargo del fondo.

6. Inversión en acciones de subsidiarias

a. Las inversiones en acciones de entidades subsidiarias que se valúan a costo al 31 de diciembre de 2012 y 2011, son:

Subsidiaria	% de participación	Inversión
CIISA	99.6%	\$433,584
PUESA	99.9%	15,000
CUARA	99.9%	145,000
ACRE	99.1%	990
GAVI	99.9%	3,430

COVENSA	98.0%	1
PDCC	99.9%	117,794
DITA	100.0%	200
Consorcio ARA, LLC	100.0%	13
Inmobiliaria el Globo, S.A. de C.V.	99.4%	<u>9,950</u>
Total		<u>\$725,962</u>

En 2011 la Entidad recibió dividendos de su subsidiarias CIISA por \$128,223.

b. Por separado se emiten estados financieros consolidados que incluyen las cifras de la Entidad y de sus subsidiarias, señaladas en la Nota 2 d. La evaluación de la situación financiera y los resultados de operación de la Entidad como entidad económica debe basarse en dichos estados financieros consolidados, cuyos principales rubros al 31 de diciembre, se detallan a continuación:

	2012	2011
Estados de posición financiera consolidados		
Activo circulante	\$13,967,394	\$12,985,313
Inmuebles disponibles para venta	415,994	419,399
Efectivo restringido	43,369	43,369
Terrenos para desarrollo a largo plazo	1,446,278	1,622,294
Inversión en acciones de entidades asociadas	87,320	78,925
Instrumento financiero derivado (Equity Swap)	782	-
Inmuebles, maquinaria y equipo - Neto	<u>414,805</u>	<u>503,672</u>
Total	<u>\$16,375,942</u>	<u>\$15,652,972</u>
Pasivo circulante	\$2,659,028	\$2,560,092
Deuda a largo plazo	2,079,353	1,911,388
Obligaciones por contratos de arrendamiento financiero	6,723	20,936
Beneficios a los empleados	24,751	24,815
Otros pasivos a largo plazo	54,886	51,551
Impuesto sobre la renta diferido	1,859,568	1,950,390
Capital contable	9,638,546	9,084,990
Participación no controladora	<u>53,087</u>	<u>48,810</u>
Total	<u>\$16,375,942</u>	<u>\$15,652,972</u>
Estados de utilidad integral consolidados		
Ingresos	<u>\$6,514,653</u>	<u>\$6,837,486</u>
Utilidad de operación	<u>\$751,333</u>	<u>\$902,375</u>
Utilidad de la participación controladora	<u>\$567,406</u>	<u>\$655,776</u>

7. Capital contable

a. El capital social está representando por 1,312,847,496 acciones ordinarias nominativas, sin expresión de valor nominal, serie única, de suscripción libre, íntegramente suscritas y pagadas.

b. En Asamblea General Ordinaria anual de accionistas celebrada el 28 de abril de 2011, se decretó y autorizó el pago de un dividendo por \$115,346, equivalente a \$0.0887 por acción.

c. En Asamblea General Ordinaria de accionistas celebrada el 1 de octubre de 2009, se resolvió sobre la creación e implementación de un plan de asignación de acciones para ejecutivos y empleados. Al 31 de diciembre de 2011, no se ha ejercido dicho plan.

d. Al 31 de diciembre de 2012 y 2011, la Entidad efectuó operaciones de compra y venta de acciones propias y por las cuales incurrió en una prima de adquisición de \$(387) y \$(32,560), respectivamente. Al 31 de diciembre de 2012, la Entidad tenía 14,645,298 acciones recompradas, las cuales estaban pendientes de colocarse a esa fecha. El valor de mercado de las acciones de la Entidad al 31 de diciembre de 2012 fue de \$4.13 por acción.

e. Las utilidades retenidas incluyen la reserva legal. De acuerdo con la Ley General de Sociedades Mercantiles, de las utilidades netas del ejercicio debe separarse un 5% como mínimo para formar la reserva legal, hasta que su importe ascienda al 20% del capital social. La reserva legal puede capitalizarse, pero no debe repartirse a menos que se disuelva la sociedad, y debe ser reconstituida cuando disminuya por cualquier motivo. Al 31 de diciembre de 2012 y 2011, su importe asciende a \$212,937.

f. La distribución del capital contable, excepto por los importes actualizados del capital social aportado y de las utilidades retenidas fiscales, causará el ISR sobre dividendos a cargo de la Entidad a la tasa vigente al momento de la distribución. El impuesto que se pague por dicha distribución, se podrá acreditar contra el ISR del ejercicio. El capital de aportación y la utilidad fiscal, son como sigue:

	2012	2011
Cuenta de capital de aportación (CUCA)	\$1,750,353	\$1,690,182
Cuenta de utilidad fiscal neta (CUFIN)	<u>222,271</u>	<u>205,243</u>
Total	<u>\$1,972,624</u>	<u>\$1,895,425</u>

8. Saldos y operaciones con entidades subsidiarias

a. Las transacciones con subsidiarias efectuadas en el curso normal de sus operaciones, fueron como sigue:

	2012	2011
Ingresos por servicios en otros ingresos	<u>\$26,043</u>	<u>\$32,097</u>
Ingresos por intereses	<u>\$42,003</u>	<u>\$41,037</u>
Gasto por intereses	<u>\$42,173</u>	<u>\$40,830</u>
Servicios administrativos	<u>\$1,200</u>	<u>\$1,200</u>
Dividendos cobrados	<u>\$-</u>	<u>\$128,223</u>

b. Por los años que terminaron el 31 de diciembre de 2012 y 2011, los honorarios otorgados a miembros del consejo de administración por funciones propias de su actividad y emolumentos, \$5,185 y \$5,089, respectivamente.

c. Al 31 de diciembre de 2012 y 2011, la Entidad tiene documentos por cobrar a largo plazo a PDCC por \$530,582 y \$524,582, respectivamente, con vencimiento en septiembre de 2014. Dichos documentos generaron intereses a la Tasa de Interés Interbancaria de Equilibrio (TIIE) más 3 puntos porcentuales (tasa del 7.84% y 7.80% al 31 de diciembre de 2012 y 2011, respectivamente). Los intereses por cobrar al 31 de diciembre de 2012 y 2011 son de \$208,253 y \$159,530, respectivamente.

Cuentas por cobrar:

	2012	2011
CIISA	\$6,878	\$9,622
CUARA	304	-
Inmobiliaria el Globo, S.A. de C.V.	<u>655</u>	<u>-</u>
	<u>\$7,837</u>	<u>\$9,622</u>

	2012	2011
Cuentas y documentos por pagar:		
Documento por pagar a CIISA (1)	\$738,049	\$687,313
GAVI	<u>232</u>	<u>571</u>
	<u>\$738,281</u>	<u>\$687,884</u>

(1) La Entidad celebró un contrato de crédito con CIISA, el cual devenga intereses a la tasa de TIIE más 2 puntos porcentuales (tasa del 6.84% y 6.80% al 31 de diciembre de 2012 y 2011, respectivamente) y se pagará dependiendo de la recuperación de los documentos por cobrar descritos en el inciso c.

9. Impuestos a la utilidad

La Entidad está sujeta al ISR y determina sus resultados fiscales de manera individual, es decir, tanto la controladora como sus subsidiarias no consolidan para efectos fiscales. También la Entidad está sujeta al IETU.

ISR - La tasa fue 30% para los años 2012 y 2011.

IETU - Tanto los ingresos como las deducciones y ciertos créditos fiscales se determinan con base en flujos de efectivo de cada ejercicio. A partir de 2010 la tasa es 17.5%. Asimismo, al entrar en vigor esta ley se abrogó la Ley del IMPAC permitiendo, bajo ciertas circunstancias, la recuperación de este impuesto pagado en los diez ejercicios inmediatos anteriores a aquél en que por primera vez se pague ISR, en los términos de las disposiciones fiscales.

El impuesto a la utilidad causado es el que resulta mayor entre el ISR y el IETU.

a. Los principales conceptos que originan el saldo del activo por ISR diferido, al 31 de diciembre, son:

	2012	2011
ISR diferido activo (pasivo):		
IMPAC pagado por recuperar	\$7,905	\$8,661
Estimación para valuación del activo por ISR diferido (1)	(7,905)	(8,661)
Impuesto diferido neto	\$-	\$-

(1) En la determinación del ISR diferido al 31 de diciembre de 2012 y 2011, no se incluyeron los efectos del IMPAC porque no existe una alta probabilidad de que puedan recuperarse.

El beneficio del IMPAC puede recuperarse cumpliendo con ciertos requisitos. Los años de vencimiento y sus montos actualizados al 31 de diciembre de 2012 son:

Año de vencimiento	IMPAC recuperable
2013	1,451
2014	929
2015	1,009
2016	1,627
2017	2,889
	<u>\$7,905</u>

10. Explicación a la transición a IFRS

La fecha de transición a NIIF es el 1 de enero de 2011. En la preparación de los primeros estados financieros separados bajo NIIF se han aplicado las reglas de transición consideradas en la NIIF 1 "primera adopción de las NIIF", a las cifras que previamente fueron reportadas de conformidad con las NIF, la Entidad ha aplicado las excepciones obligatorias y ciertas exenciones opcionales como se describe a continuación:

Excepciones obligatorias y exenciones opcionales:

La Entidad ha elegido las siguientes exenciones opcionales a la aplicación retrospectiva de las NIIF como sigue:

Exenciones referidas a las combinaciones de negocios – La Entidad aplicó la exención de combinaciones de negocios. Por lo tanto, no ha reformulado combinaciones de negocios que ocurrieron antes de la fecha de transición.

Conciliación entre IFRS y NIF - Las siguientes conciliaciones proporcionan la cuantificación de los efectos de transición y el impacto en el capital contable a la fecha de transición (1 de enero de 2011) y al 31 de diciembre de 2011, y en la utilidad integral por el periodo del 1 de al 31 de diciembre de 2011 y por el ejercicio terminado el 31 de diciembre de 2011, como sigue:

Efectos de adopción en el estado de situación financiera:

Ajuste	Descripción	Fecha transición IFRS 1 de enero de 2011	31 de diciembre de 2011
	Capital contable bajo NIF	\$8,781,754	\$9,318,918
a.	Cancelación de los efectos de la inflación	(684,879)	(684,879)
b.	Cancelación del método de participación	(7,344,880)	(7,861,971)
	Subtotal de ajustes	(8,029,759)	(8,546,850)
	Capital contable bajo IFRS	<u>\$751,995</u>	<u>\$772,068</u>

Efectos de adopción en el estado de utilidad integral:

Ajuste	Descripción	Año que terminó el 31 de diciembre de 2011
	Utilidad neta bajo NIF	\$654,515
a.	Cancelación del método de participación	(645,304)
	Utilidad integral neta bajo IFRS	<u>\$9,211</u>

Explicación de los principales impactos por la adopción de las IFRS en las políticas contables de la Entidad:

a) De conformidad con la IAS 29, Información financiera en economías hiperinflacionarias, los efectos inflacionarios deben ser reconocidos en los estados financieros cuando la economía de la moneda utilizada por la Entidad califica como hiperinflacionaria. La economía mexicana dejó de ser hiperinflacionaria en 1999 y, en consecuencia, los efectos inflacionarios que fueron reconocidos por la Entidad hasta el 31 de diciembre de 2007 bajo NIF se revirtieron.

b) De conformidad con la NIC 27, Estados financieros separados, requiere que una entidad que prepare estados financieros separados contabilice las inversiones en subsidiarias, negocios conjuntos y asociadas al costo.

11. Las siguientes IFRS entrarán en vigor en los periodos que se mencionan, por lo cual sus efectos están siendo evaluados.

Modificaciones a la IFRS 7, Revelaciones – Compensación de Activos y Pasivos Financieros¹

Modificaciones a la IFRS 9 e IFRS 7, Fecha Efectiva de IFRS 9 y Revelaciones de Transición³

La IAS 27 (revisada en 2011), Estados Financieros Separados¹

La IAS 28 (revisada en 2011), Inversiones en Asociadas y Acuerdos Conjuntos¹

Modificaciones a la IAS 32, Revelaciones – Compensación de Activos y Pasivos Financieros²

Modificaciones a las IFRS, Mejoras Anuales a IFRS ciclo 2009-2011, Excepto por las Modificaciones a IAS 1¹

¹ Efectiva para los periodos anuales que comiencen a partir del 1 de enero de 2013.

² Efectiva para los periodos anuales que comiencen a partir del 1 de enero de 2014.

³ Efectiva para los periodos anuales que comiencen a partir del 1 de enero de 2015.

En mayo de 2011 se emitió un paquete de cinco normas sobre consolidación, coinversiones, asociadas y revelaciones, incluyendo la IFRS 10, IFRS 11, IFRS 12, IAS 27 (según revisión de 2011) e IAS 28 (según revisión de 2011).

Los principales requerimientos de estas cinco normas se describen a continuación:

IFRS 12, Revelación de Participaciones en Otras Entidades - La IFRS 12 es una norma de revelación y aplica a entidades que tienen participaciones en subsidiarias, acuerdos conjuntos, asociadas y/o entidades estructuradas no consolidadas. En general, los requerimientos de revelación de la IFRS 12 son más exhaustivos que los de las normas actuales.

Modificaciones a la IAS 32, Revelaciones - Compensación de Activos y Pasivos Financieros- Las modificaciones a IAS 32 clarifican la aplicación de los requerimientos existentes sobre la compensación de activos financieros y pasivos financieros. En específico, las modificaciones clarifican el significado de “tenga, en el momento actual, el derecho, exigible legalmente, de compensar los importes reconocidos” y “tenga la intención de liquidar por el importe neto, o de realizar el activo y liquidar el pasivo simultáneamente”.

Modificaciones a la IFRS 7, Revelaciones - Compensación de Activos y Pasivos Financieros- Las modificaciones a IFRS 7 requieren a las Entidades revelar información acerca de los derechos de compensar y acuerdos relacionados para instrumentos financieros reconocidos que están sujetos a un acuerdo maestro de compensación exigible o acuerdo similar.

La aplicación de estas modificaciones a la IFRS 7, son efectivas para periodos anuales que comiencen en o después del 1 de enero de 2013 y periodos intermedios dentro de esos periodos anuales. Las revelaciones deben ser mostradas retrospectivamente para todos los periodos comparativos. Sin embargo, las modificaciones a IAS 32 son efectivas para periodos anuales que inicien en o después del 1 de enero de 2014, y permiten su aplicación anticipada.

12. Autorización de la emisión de los estados financieros

Los estados financieros separados fueron autorizados para su emisión el 29 de marzo de 2013 por el C. P. J. Sacramento Soto Solís, Director de Administración y Finanzas de la Entidad y están sujetos a la aprobación de la asamblea ordinaria de accionistas de la Entidad, quien puede decidir su modificación de acuerdo con lo dispuesto en la Ley General de Sociedades Mercantiles.

CONSORCIO ARA, S.A.B. DE C.V. Y SUBSIDIARIAS
INFORME DE LOS AUDITORES INDEPENDIENTES

Consejo de Administración y Accionistas:

Hemos efectuado la auditoría de los estados financieros consolidados adjuntos de Consorcio ARA, S.A.B. de C.V. y Subsidiarias (la Entidad), los cuales comprenden los estados consolidados de posición financiera al 31 de diciembre de 2012 y 2011, y los estados consolidados de resultados integrales, de variaciones en el capital contable y de flujos de efectivo por los años que terminaron el 31 de diciembre de 2012 y 2011, así como un resumen de las políticas contables significativas y otras notas explicativas.

Responsabilidad de la Administración sobre los estados financieros consolidados

La administración de la Entidad es responsable por la preparación y la presentación razonable de estos estados financieros consolidados de conformidad con las Normas Internacionales de Información Financiera, así como del control interno que la Administración de la Entidad determina necesario para poder preparar los estados financieros consolidados para que se encuentren libres de errores importantes, debido a fraude o error.

Responsabilidad de los Auditores Independientes

Nuestra responsabilidad es la de expresar una opinión sobre estos estados financieros consolidados con base en nuestras auditorías. Hemos realizado las auditorías de acuerdo con las Normas Internacionales de Auditoría. Dichas normas requieren que cumplamos con requerimientos éticos y que planeemos y realicemos las auditorías de tal manera que permitan obtener una seguridad razonable de que los estados financieros están libres de errores importantes.

Una auditoría consiste en ejecutar procedimientos para obtener evidencia de auditoría que soporte las cifras y revelaciones de los estados financieros. Los procedimientos seleccionados dependen del juicio de los auditores, incluyendo la evaluación de los riesgos de errores importantes en los estados financieros, ya sea debido a fraude o error. Al efectuar dicha evaluación de riesgos, los auditores consideran el control interno para la preparación y presentación razonable de los estados financieros de la Entidad, con el propósito de diseñar procedimientos de auditoría que sean apropiados de acuerdo con las circunstancias, pero no con el propósito de emitir una opinión sobre la efectividad del control interno de la Entidad. Una auditoría también incluye la evaluación de lo adecuado de las políticas contables utilizadas y de la razonabilidad de las estimaciones contables efectuadas por la administración de la Entidad, así como la evaluación de la presentación en su conjunto de los estados financieros.

Creemos que la evidencia de auditoría que hemos obtenido es suficiente y adecuada para proporcionar una base para nuestra opinión de auditoría.

Opinión

En nuestra opinión, los estados financieros consolidados antes mencionados presentan razonablemente, en todos los aspectos importantes, la posición financiera de Consorcio ARA, S.A.B. de C.V. y Subsidiarias al 31 de diciembre de 2012 y 2011, así como su desempeño financiero y sus flujos de efectivo por los años que terminaron el 31 de diciembre de 2012 y 2011, de conformidad con las Normas Internacionales de Información Financiera.

Otros asuntos

Como se menciona en la nota 2, la Administración de la Entidad decidió adoptar a partir del 1 de enero de 2012 las Normas Internacionales de Información Financiera; en consecuencia los estados financieros por el año que terminó el 31 de diciembre de 2011 fueron modificados para hacerlos comparativos. Anteriormente, los estados financieros de 2011 habían sido preparados con base en Normas de Información Financiera Mexicanas sobre los cuales emitimos previamente una opinión sin salvedades. Los efectos de la transición a Normas Internacionales de Información financiera se muestran en la nota 24.

29 de marzo de 2013.

Galaz, Yamazaki, Ruiz Urquiza, S.C.

Miembro de Deloitte Touche Tohmatsu Limited

C.P.C. Rafael García Gómez

Rúbrica.

CONSORCIO ARA, S.A.B. DE C.V. Y SUBSIDIARIAS
ESTADOS DE POSICION FINANCIERA CONSOLIDADOS
AL 31 DE DICIEMBRE DE 2012 Y 2011
(en miles de pesos)

Activo	Notas	2012	2011
Activo circulante:			
Efectivo y equivalentes de efectivo	5	\$1,573,072	\$1,042,981
Clientes - Neto	6	703,817	699,985
Cuentas por cobrar a compañías asociadas		62,455	61,526
Inventarios	7	10,952,069	10,431,607
Acciones de club de golf disponibles para venta		207,044	209,718
Otros activos	9	<u>468,937</u>	<u>539,496</u>
Total de activo circulante		<u>13,967,394</u>	<u>12,985,313</u>

Inmuebles disponibles para venta	8	415,994	419,399
Efectivo restringido	5	43,369	43,369
Terrenos para desarrollo a largo plazo	7	1,446,278	1,622,294
Inversión en acciones de entidades asociadas	10	87,320	78,925
Instrumento financiero derivado (Equity Swap)	17	782	-
Inmuebles, maquinaria y equipo - Neto	11	<u>414,805</u>	<u>503,672</u>
Total de activo a largo plazo		<u>2,408,548</u>	<u>2,667,659</u>
Total		<u>\$16,375,942</u>	<u>\$15,652,972</u>
Pasivo y capital contable			
Pasivo circulante:			
Porción circulante de la deuda a largo plazo	13	\$1,075,155	\$1,110,589
Porción circulante de las obligaciones por contratos de arrendamiento financiero	14	18,613	27,726
Proveedores		326,608	463,195
Impuestos y gastos acumulados	12	1,172,210	880,509
Anticipos de clientes		<u>66,442</u>	<u>78,073</u>
Total de pasivo circulante		<u>2,659,028</u>	<u>2,560,092</u>
Deuda a largo plazo	13	2,079,353	1,911,388
Obligaciones por contratos de arrendamiento financiero	14	6,723	20,936
Beneficios a los empleados	15	24,751	24,815
Otros pasivos a largo plazo		54,886	51,551
Impuesto sobre la renta diferido	20	<u>1,859,568</u>	<u>1,950,390</u>
Total de pasivo a largo plazo		<u>4,025,281</u>	<u>3,959,080</u>
Total de pasivo		<u>6,684,309</u>	<u>6,519,172</u>
Compromisos (nota 22)			
Capital contable:			
Capital social	18	641,854	642,839
Prima en suscripción de acciones		328,854	337,396
Reserva para la adquisición de acciones propias		2,528	13,373
Prima en recolocación de acciones recompradas		-	(8,929)
Utilidades retenidas	18	<u>8,665,310</u>	<u>8,100,311</u>
Participación controladora		9,638,546	9,084,990
Participación no controladora		<u>53,087</u>	<u>48,810</u>
Total de capital contable		<u>9,691,633</u>	<u>9,133,800</u>
Total		<u>\$16,375,942</u>	<u>\$15,652,972</u>

Las notas adjuntas son parte de los estados financieros consolidados.

CONSORCIO ARA, S.A.B. DE C.V. Y SUBSIDIARIAS
ESTADOS DE UTILIDAD INTEGRAL CONSOLIDADOS
POR LOS AÑOS QUE TERMINARON EL 31 DE DICIEMBRE DE 2012 Y 2011
(en miles de pesos, excepto datos por acción que se expresan en pesos)

	Notas	2012	2011
Ingresos	21	\$6,514,653	\$6,837,486
Costos	21	<u>4,651,141</u>	<u>4,771,609</u>
Utilidad bruta		1,863,512	2,065,877
Gastos generales y de administración		1,085,914	1,145,197
Otros gastos - Neto		<u>26,265</u>	<u>18,305</u>
Utilidad de operación		<u>751,333</u>	<u>902,375</u>
Gastos (ingresos) financieros:			
Gasto por intereses		42,734	49,852
Ingreso por intereses		(48,888)	(46,227)
Pérdida por instrumentos financieros derivados		4,465	-
Pérdida (utilidad) cambiaria - Neta		<u>5,907</u>	<u>(14,049)</u>
		<u>4,218</u>	<u>(10,424)</u>
Participación en las utilidades de entidades asociadas	10	<u>68,771</u>	<u>59,181</u>
Utilidad antes de impuestos a la utilidad		815,886	971,980
Impuestos a la utilidad	20	<u>248,480</u>	<u>316,204</u>
Utilidad neta consolidada		<u>\$567,406</u>	<u>\$655,776</u>
Participación controladora		\$564,999	\$653,020
Participación no controladora		<u>2,407</u>	<u>2,756</u>
Utilidad neta consolidada		<u>\$567,406</u>	<u>\$655,776</u>
Utilidad básica por acción		<u>\$0.43</u>	<u>\$0.50</u>
Promedio ponderado de acciones en circulación		<u>1,300,036,034</u>	<u>1,301,606,179</u>

Las notas adjuntas son parte de los estados financieros consolidados.

CONSORCIO ARA, S.A.B. DE C.V. Y SUBSIDIARIAS
ESTADOS CONSOLIDADOS DE VARIACIONES EN EL CAPITAL CONTABLE
POR LOS AÑOS QUE TERMINARON EL 31 DE DICIEMBRE DE 2012 Y 2011
(en miles de pesos, excepto datos por acción que se expresan en pesos)

	Capital social	Prima en suscripción de acciones	Reserva para la adquisición de acciones propias	Prima en recolocación de acciones recompradas	Utilidades retenidas	Participación no controladora	Capital contable
Saldos al 1 de enero de 2011 (fecha de transición)	\$643,078	\$337,396	\$(17,421)	\$23,631	\$7,562,637	\$41,558	\$8,590,879
Dividendos pagados \$0.0887 pesos por acción	-	-	-	-	(115,346)	-	(115,346)
Recompra de acciones propias – Neto	(239)	-	30,794	(32,560)	-	-	(2,005)
Utilidad integral	-	-	-	-	<u>653,020</u>	<u>7,252</u>	<u>660,272</u>
Saldos al 31 de diciembre de 2011	642,839	337,396	13,373	(8,929)	8,100,311	48,810	9,133,800
Recompra de acciones propias – Neto	(985)	(8,542)	(10,845)	8,929	-	-	(11,443)
Utilidad integral	-	-	-	-	<u>564,999</u>	<u>4,277</u>	<u>569,276</u>
Saldos al 31 de diciembre de 2012	<u>\$641,854</u>	<u>\$328,854</u>	<u>\$2,528</u>	<u>\$-</u>	<u>\$8,665,310</u>	<u>\$53,087</u>	<u>\$9,691,633</u>

Las notas adjuntas son parte de los estados financieros consolidados.

CONSORCIO ARA, S.A.B. DE C.V. Y SUBSIDIARIAS
ESTADOS CONSOLIDADOS DE FLUJOS DE EFECTIVO
POR LOS AÑOS QUE TERMINARON EL 31 DE DICIEMBRE DE 2012 Y 2011
METODO INDIRECTO
(en miles de pesos)

	2012	2011
Actividades de operación:		
Utilidad antes de impuestos a la utilidad	\$815,886	\$971,980
Partidas relacionadas con actividades de inversión:		
Depreciación y amortización	101,449	121,083
Ingresos por intereses	(48,888)	(46,227)
Instrumento financiero derivados (Equity Swap)	(782)	-
Participación en las utilidades de entidades asociadas	(68,771)	(59,181)
Partida relacionada con actividades de financiamiento:		
Intereses a cargo	<u>248,885</u>	<u>242,065</u>
	1,047,779	1,229,720
(Aumento) disminución en:		
Clientes - Neto	(3,832)	299,459
Cuentas por cobrar a compañías asociadas	(929)	(54,515)
Inmuebles disponibles para venta	3,405	(129,309)
Inventarios y terrenos para desarrollo a largo plazo	(344,446)	(1,227,367)
Otros activos	70,559	153,019
Acciones de club de golf disponibles para venta	2,674	-
Aumento (disminución) en:		
Proveedores	(136,587)	(233,457)
Impuestos y gastos acumulados	294,203	(73,340)
Anticipos de clientes	(11,631)	(34,806)
Impuestos a la utilidad pagados	(337,432)	(261,285)
Beneficios a los empleados	(64)	7,610
Otros pasivos a largo plazo	<u>3,335</u>	<u>8,923</u>
Flujos netos de efectivo de actividades de operación	<u>587,034</u>	<u>(315,348)</u>
Actividades de inversión:		
Inversión en maquinaria y equipo	(35,908)	(30,600)
Intereses cobrados	48,888	46,227
Inversiones en compañías asociadas	13,376	4,384
Dividendos cobrados de compañías asociadas	47,000	66,900
Obligaciones por venta de contratos	-	<u>(284,813)</u>
Flujos netos de efectivo de actividades de inversión	<u>73,355</u>	<u>(197,902)</u>
Efectivo a excedente (obtener) para aplicar en actividades de financiamiento	<u>660,390</u>	<u>(513,250)</u>
Actividades de financiamiento:		
Porción circulante de la deuda a largo plazo	-	378,333
Deuda a largo plazo	1,540,750	2,106,500
Pagos de porción circulante de la deuda a largo plazo	(35,434)	(1,543,382)
Pagos de deuda a largo plazo	(1,372,785)	(195,833)
Dividendos pagados	-	(115,346)
Intereses pagados	(251,387)	(239,561)
Reserva y prima en recolocación de acciones propias	(10,458)	(1,766)
Recompra de acciones propias - Neto	<u>(985)</u>	<u>(239)</u>
Flujos netos de efectivo de actividades de financiamiento	<u>(130,299)</u>	<u>388,706</u>
Aumento (disminución) neto de efectivo y equivalentes de efectivo	530,091	(124,544)
Efectivo y equivalentes de efectivo al principio del periodo	<u>1,086,350</u>	<u>1,210,894</u>
Efectivo y equivalentes de efectivo al final del periodo (incluye efectivo restringido por \$43,369)	<u>\$1,616,441</u>	<u>\$1,086,350</u>

Durante 2012 y 2011 la Entidad adquirió maquinaria, mobiliario y equipo a través de arrendamiento financiero por \$4,853 y \$29,552 respectivamente, por lo que no llevó a cabo la utilización de efectivo.

Las notas adjuntas son parte de los estados financieros consolidados.

CONSORCIO ARA, S.A.B. DE C.V. Y SUBSIDIARIAS
NOTAS A LOS ESTADOS FINANCIEROS CONSOLIDADOS
POR LOS AÑOS QUE TERMINARON AL 31 DE DICIEMBRE DE 2012 Y 2011
(en miles de pesos, excepto datos que se indican)

1. Actividades

Consortio ARA, S.A.B. de C.V. y Subsidiarias (la Entidad), se dedica a la compra y venta de terrenos, el diseño de desarrollos habitacionales tanto de interés social, medio, residencial, industriales y turísticos, a la construcción, promoción y comercialización de los mismos, así como al arrendamiento de unicentros y minicentros comerciales en México.

La Entidad lleva a cabo la construcción de sus desarrollos habitacionales mediante la contratación de servicios de construcción por medio de contratos de obra. Dichos contratos obligan al subcontratista a ejecutar por sí mismo o por medio de terceros la obra convenida de acuerdo a las especificaciones técnicas requeridas por la Entidad.

La Entidad tiene una duración de 99 años y el domicilio principal de sus negocios es Arcos Bosques Marco II, Paseo de Tamarindos número 90, Torre I, piso 24, Bosques de las Lomas, código postal 05120, México, D.F.

2. Bases de presentación

Adopción de las normas internacionales de información financiera.

A partir del 1 de enero de 2012 la Entidad adoptó las Normas Internacionales de Información Financiera (IFRS, por sus siglas en inglés, en adelante IFRS o IAS) y sus adecuaciones e interpretaciones emitidas por el Consejo de Normas Internacionales de Contabilidad (IASB, por sus siglas en inglés), en vigor al 31 de diciembre de 2012; consecuentemente aplica la IFRS 1, Adopción inicial de las Normas Internacionales de Información Financiera. Estos estados financieros consolidados han sido preparados de conformidad con las normas e interpretaciones emitidas y efectivas a la fecha de los mismos.

Transición a IFRS - Los estados financieros consolidados al 31 de diciembre de 2011 fueron los últimos preparados conforme a las Normas de Información Financiera Mexicanas (NIF). Dichas normas difieren en algunas áreas respecto a las IFRS. En la preparación de los estados financieros consolidados al 31 de diciembre de 2012 y 2011, la Administración de la Entidad ha modificado ciertos métodos de aplicación contable y de valuación aplicados en las normas contables de los estados financieros consolidados de NIF para cumplir con IFRS. Las cifras comparativas correspondientes a 2011 fueron modificadas para reflejar estos ajustes.

Las conciliaciones y descripciones de los efectos de la transición de NIF a IFRS en el capital contable de la Entidad, así como en su resultado integral y flujos de efectivo se explican en la nota 24 a los estados financieros.

a. Costo histórico - Los estados financieros han sido preparados sobre la base de costo histórico, excepto por ciertos instrumentos financieros, los cuales se valúan a valor razonable. El costo histórico generalmente está basado en el valor razonable de la contraprestación entregada a cambio de activos.

b. Valor razonable - Se define como el precio que se recibiría por vender un activo o que se pagaría por transferir un pasivo en una transacción ordenada entre participantes en el mercado a la fecha de valuación.

c. Clasificación de costos, gastos, y utilidad de operación - La Entidad ha elaborado sus estados de utilidad integral clasificándolos por la función de sus partidas, ya que al agrupar sus costos y gastos en forma general permite conocer los distintos niveles de utilidad. Adicionalmente, para un mejor análisis de su situación financiera, la Entidad ha considerado necesario presentar el importe de la utilidad de operación por separado en el estado de utilidad integral, debido a que dicha información es una práctica común de revelación del sector al que pertenece la Entidad.

d. Consolidación de estados financieros - Los estados financieros consolidados incluyen los de Consortio ARA, S.A.B. de C.V. (ARA) y los de sus Subsidiarias, en las que tiene control, cuya participación accionaria en su capital social al 31 de diciembre de 2012 y 2011 se muestra a continuación:

Grupo o Subsidiarias	Participación
Consortio de Ingeniería Integral, S.A. de C.V. (CIISA)	99.6%
Proyectos Urbanos Ecológicos, S.A. de C.V. (PUESA)	99.9%
Constructora y Urbanizadora ARA, S.A. de C.V. (CUARA)	99.9%
Inmobiliaria ACRE, S.A. de C.V. (ACRE)	99.1%
Asesoría Técnica y Administrativa GAVI, S.A. de C.V. (GAVI)	99.9%
Comercialización y Ventas, S.A. (COVENSA)	98.0%
Promotora y Desarrolladora de Centros Comerciales, S.A. de C.V. (PDCC) (1)	99.9%
Desarrollos Inmobiliarios Turísticos ARA, S.A. de C.V. (DITA)	100.0%
Consortio ARA, LLC (2)	100.0%
Inmobiliaria el Globo, S.A. de C.V. (3)	99.4%

(1) La Entidad constituyó a PDCC con una participación del 99.9% quien a su vez consolida con otras subsidiarias de quienes posee el 99.9% de las acciones. Dichas compañías son: Operadora de Unicentros y Locales Comerciales, S.A. de C.V., Servicios Administrativos ARADCD, S.A. de C.V., Operadora de Espacios las Américas, S. de R.L., Plaza Cañada Huehuetoca, S. de R.L. y Centro Veracruzano Río Medio, S. de R.L., quienes se dedican al arrendamiento de unicentros y minicentros comerciales.

(2) La Entidad constituyó a Consorcio ARA, LLC con oficinas de representación en las ciudades de Nueva York y Chicago en Estados Unidos de Norteamérica, con el objeto de promocionar y comercializar los desarrollos habitacionales en México para residentes mexicanos en ese país. Durante 2010 la Entidad decidió cerrar esas oficinas.

(3) A partir del mes de abril de 2011 la Entidad consolida dentro de su información financiera a Inmobiliaria el Globo, S.A. de C.V. con una participación del 99.4% misma que se dedica al diseño y construcción de desarrollos habitacionales.

Las inversiones en asociadas en las cuales la Entidad tiene influencia significativa, pero no tiene control, se valúan de conformidad con lo indicado en el inciso e.

Los saldos y operaciones importantes entre las compañías consolidadas han sido eliminados.

e. Combinación de negocios - La adquisición de subsidiarias y negocios se contabiliza utilizando el método de compra. La contraprestación para cada adquisición se valúa al valor razonable (a la fecha de intercambio) de los activos cedidos, pasivos incurridos o asumidos y los instrumentos de capital emitidos por la Entidad a cambio del control de la adquirida. Los costos relacionados con la adquisición se reconocen en los resultados al ser incurridos.

Si aplica, la contraprestación para la adquisición incluye cualquier activo o pasivo originado por un acuerdo de contraprestación contingente, valuado a su valor razonable a la fecha de adquisición. Los cambios posteriores en dicho valor razonable se ajustan contra el costo de adquisición donde se clasifican como ajustes del periodo de valuación (ver párrafos siguientes). Todos los otros cambios en el valor razonable de la contraprestación contingente se clasifican como un activo o pasivo de conformidad con las IAS correspondientes. Los cambios en el valor razonable de la contraprestación contingente clasificada como capital, no se reconocen.

Los activos identificables, pasivos y pasivos contingentes de la adquirida que cumplen con las condiciones para reconocimiento de acuerdo a la NIIF 3 (2009) se reconocen a su valor razonable a la fecha de adquisición, excepto que:

- Los activos o pasivos por impuesto diferido y los pasivos o activos relacionados con los acuerdos de beneficios a los empleados se reconocen y valúan de conformidad con la NIC 12 Impuesto a las ganancias y NIC 19 Beneficios a los empleados, respectivamente;
- Los pasivos o instrumentos de capital relacionados con el reemplazo por parte de la Entidad de incentivos de la adquirida de pagos basados en acciones, se valúan de conformidad con la NIIF 2 Pagos basados en acciones; y
- Los activos (grupo de activos para su venta) que son clasificados como mantenidos para su venta de conformidad con la NIIF 5 Activos No Corrientes Mantenidos para la Venta y Operaciones Discontinuas, se valúan de conformidad con dicha Norma.

Si el reconocimiento inicial de una combinación de negocios no se ha completado al final del periodo que se informa, en el cual ocurre la combinación, la Entidad reporta importes provisionales para las partidas cuyo reconocimiento está incompleto. Durante el periodo de valuación, la adquirente reconoce ajustes a los importes provisionales o reconoce activos o pasivos adicionales necesarios para reflejar la información nueva obtenida sobre hechos y circunstancias que existían en la fecha de adquisición y, que de conocerse, habrían afectado la valuación de los importes reconocidos en esa fecha.

El periodo de valuación es el periodo a partir de la fecha de adquisición hasta que la Entidad obtiene información completa sobre los hechos y circunstancias que existieron a la fecha de adquisición el cual está sujeto a un máximo de un año.

f. Inversión en acciones de entidades asociadas - Una entidad asociada es una entidad sobre la cual la Entidad tiene influencia significativa, y que no constituye una subsidiaria ni participación en un negocio conjunto. Influencia significativa es el poder de participar en decidir políticas financieras y de operación de la entidad en la que se invierte, pero no implica un control o control conjunto sobre esas políticas.

Los resultados y los activos y pasivos de las entidades asociadas son incorporados a los estados financieros utilizando el método de participación, excepto si la inversión es clasificada como mantenida para su venta, en cuyo caso se contabiliza conforme a la NIIF 5 Activos No Corrientes Mantenidos para la Venta y Operaciones Discontinuas. Conforme al método de participación, las inversiones en entidades asociadas se contabilizan en el estado consolidado de posición financiera al costo, ajustado por cambios posteriores a la adquisición por la participación de la Entidad en los activos netos de la compañía asociada, menos cualquier deterioro en el valor de las inversiones en lo individual. Las pérdidas de una entidad asociada en exceso a la participación de la Entidad en la misma (la cual incluye cualquier inversión a largo plazo que, en sustancia, forme parte de la inversión neta de la Entidad en la entidad asociada) se reconocen siempre y cuando la Entidad haya contraído alguna obligación legal o implícita o haya hecho pagos en nombre de la asociada.

Si una entidad de la Entidad efectúa una transacción con una entidad asociada de la Entidad, se eliminan las utilidades y pérdidas no realizadas de manera proporcional respecto a la participación de la Entidad en dicha entidad.

3. Resumen de las principales políticas contables

Los estados financieros consolidados adjuntos cumplen con las IFRS emitidas por el IASB. Su preparación requiere que la administración de la Entidad efectúe ciertas estimaciones y utilice determinados supuestos para valorar algunas de las partidas de los estados financieros consolidados y para efectuar las revelaciones que se requieren en los mismos. Sin embargo, los resultados reales pueden diferir de dichas estimaciones. Las principales políticas contables seguidas por la Entidad son las siguientes:

a. Activos financieros - Los activos financieros se valúan inicialmente a valor razonable, más los costos de transacción, excepto por aquellos activos financieros clasificados como valor razonable con cambios a través de resultados, los cuales se valúan inicialmente a valor razonable.

Se clasifican dentro de las siguientes categorías específicas: "activos financieros a valor razonable con cambios que afectan a resultados", "inversiones conservadas al vencimiento", "activos financieros disponibles para su venta" y "cuentas por cobrar". La clasificación depende de la naturaleza y propósito de los activos financieros y se determina al momento de su reconocimiento inicial.

Además del efectivo y equivalentes, los principales activos financieros que tiene la Entidad son clasificados como cuentas por cobrar, los cuales se valúan a costo amortizado mediante el método de tasa de interés efectiva, que se describe a continuación.

Método de la tasa de interés efectiva - El método de la tasa de interés efectiva es un método de cálculo del costo amortizado de un instrumento financiero y de asignación del ingreso financiero a lo largo del periodo pertinente. La tasa de interés efectiva es la tasa que descuenta los flujos estimados futuros de cobros en efectivo (incluyendo todos los honorarios y pagos o cobros que forman parte integral de la tasa de interés efectiva, costos de transacción y otras primas o descuentos) a lo largo de la vida esperada del instrumento financiero o (cuando sea adecuado) en un periodo más corto, con el importe neto en libros en su reconocimiento inicial.

El ingreso se reconoce sobre la base del interés efectivo para aquellos instrumentos financieros diferentes a los activos financieros clasificados como a valor razonable con cambios a través de resultados.

Efectivo y equivalentes de efectivo - Consisten principalmente en depósitos bancarios en cuentas de cheques e inversiones en valores a corto plazo, de gran liquidez, fácilmente convertibles en efectivo y sujetos a riesgos poco importantes de cambios en valor. El efectivo se presenta a valor nominal y los equivalentes se valúan a su valor razonable. Los equivalentes de efectivo están representados principalmente por inversiones en papel gubernamental y pagarés bancarios, con vencimiento menor a 30 días.

Cuentas por cobrar - Las cuentas por cobrar a clientes y otras cuentas por cobrar con pagos fijos o determinables que no se negocian en un mercado activo, se valúan al costo amortizado usando el método de interés efectivo, menos cualquier deterioro.

Deterioro de activos financieros - Los activos financieros distintos a los activos financieros a valor razonable con cambios a través de resultados, se sujetan a pruebas para efectos de deterioro al final de cada periodo sobre el cual se informa. Se considera que los activos financieros están deteriorados, cuando existe evidencia objetiva de que como consecuencia de uno o más eventos que hayan ocurrido después del reconocimiento inicial del activo financiero, los flujos de efectivo futuros estimados del activo financiero han sido afectados.

Para los instrumentos de capital cotizados y no cotizados clasificados como disponibles para su venta, un descenso significativo o prolongado del valor razonable de los valores por debajo de su costo, se considera que es evidencia objetiva de deterioro.

Para ciertas categorías de activos financieros, como cuentas por cobrar a clientes, los activos que se han sujetado a pruebas para efectos de deterioro y que no han sufrido deterioro en forma individual, se incluyen en la evaluación de deterioro sobre una base colectiva. Entre la evidencia objetiva de que una cartera de cuentas por cobrar podría estar deteriorada, se incluye la experiencia pasada de la Entidad con respecto a la cobranza.

El valor en libros del activo financiero se reduce por la pérdida por deterioro directamente para todos los activos financieros, excepto para las cuentas por cobrar a clientes, donde el valor en libros se reduce a través de una cuenta de estimación para cuentas de cobro dudoso. Cuando se considera que una cuenta por cobrar es incobrable, se elimina contra la estimación. La recuperación posterior de los montos previamente eliminados se convierte en créditos contra la estimación. Los cambios en el valor en libros de la cuenta de la estimación se reconocen en los resultados.

Cuando se considera que un activo financiero disponible para la venta está deteriorado, las ganancias o pérdidas acumuladas previamente reconocidas en utilidad integral se reclasifican a los resultados del periodo.

Baja de activos financieros - La Entidad da de baja un activo financiero únicamente cuando expiran los derechos contractuales sobre los flujos de efectivo del activo financiero, y transfiere de manera sustancial los riesgos y beneficios inherentes a la propiedad del activo financiero. Si la Entidad no transfiere ni retiene substancialmente todos los riesgos y beneficios inherentes a la propiedad y continúa reteniendo el control del activo transferido, la Entidad reconoce su participación en el activo y la obligación asociada por los montos que tendría que pagar. Si la Entidad retiene substancialmente todos los riesgos y beneficios inherentes a la propiedad de un activo financiero transferido, continúa reconociendo el activo financiero y también reconoce un préstamo colateral por los recursos recibidos.

b. Inventarios y terrenos para desarrollo a largo plazo:

Los inventarios son mantenidos al menor del costo o el valor neto de realización para lo cual la Entidad revisa el valor en libros de los inventarios y terrenos para desarrollo a largo plazo con la finalidad de verificar que el valor de dichos inventarios, no exceda su costo o valor de mercado.

i. Los materiales para construcción se registran a su costo de adquisición incluyendo todos los gastos incurridos inherentes. Las obras en proceso se valúan de igual forma al costo de adquisición más el costo financiero. El saldo de obras y terrenos en proceso de desarrollo, representa el costo real incurrido, y corresponde a las viviendas por las cuales la Entidad no ha transferido a sus clientes la propiedad.

ii. Los terrenos en proceso de desarrollo y los terrenos para desarrollo a largo plazo se valúan a su costo de adquisición más el costo financiero.

c. Acciones de club de golf disponibles para venta - Se registran al costo de adquisición o al valor neto de realización, el menor.

d. Inmuebles disponibles para venta - Los activos a largo plazo se clasifican como mantenidos para su venta si su valor en libros será recuperable a través de una operación de venta y no mediante su uso continuo. Esta condición se considera cumplida únicamente cuando la venta es altamente probable y el activo está disponible para su venta inmediata en su estado actual. La Administración de la Entidad debe comprometerse con la venta, la cual debería esperarse que califique para ser reconocida como una venta finalizada dentro del periodo. Los activos a largo plazo clasificados como mantenidos para su venta se valúan a su valor en libros o a su valor neto de realización, el menor.

e. Inmuebles, maquinaria y equipo - Los terrenos y edificios mantenidos para su uso en la operación de la Entidad o para fines administrativos, se presentan en el estado de posición financiera al costo de adquisición. Los saldos que provienen de adquisiciones realizadas hasta el 31 de diciembre de 2007 se actualizaron aplicando factores derivados del Índice Nacional de Precios al Consumidor (INPC) hasta esa fecha, conforme a las opciones permitidas en la transición a IFRS. La depreciación se calcula conforme al método de línea recta con base en la vida útil remanente de los componentes de los activos como sigue:

	31 de diciembre 2012	31 de diciembre 2011
Edificio	37	38
Adaptaciones a oficinas arrendadas	3	4
Maquinaria y equipo	5	5
Equipo de Transporte	3	3
Equipo de Oficina	3	5

La vida útil estimada, el posible valor residual y el método de depreciación de los activos en este rubro se revisan al final de cada año, y el efecto de cualquier cambio en la estimación registrada se reconoce sobre una base prospectiva.

f. Deterioro de activos de larga duración en uso - La Entidad revisa el valor en libros de los activos de larga duración en uso, ante la presencia de algún indicio de deterioro que pudiera indicar que el valor en libros pudiera no ser recuperable, considerando el mayor entre el valor razonable menos el costo de venderlo y el valor de uso. Al evaluar el valor de uso, los flujos de efectivo futuros estimados se descuentan a su valor presente utilizando una tasa de descuento antes de impuestos que refleje la evaluación actual del mercado respecto al valor del dinero en el tiempo y los riesgos específicos del activo para el cual no se han ajustado las estimaciones de flujos de efectivo futuros. El deterioro se registra si el valor en libros excede al mayor de los valores antes mencionados. Los indicios de deterioro que se consideran para estos efectos, son entre otros, las pérdidas de operación o flujos de efectivo negativos en el periodo si es que están combinados con un historial o proyección de pérdidas, depreciaciones y amortizaciones cargadas a resultados que en términos porcentuales, en relación con los ingresos, sean substancialmente superiores a las de ejercicios anteriores, efectos de obsolescencia, reducción en la demanda de los productos que se construyen, competencia y otros factores económicos y legales.

g. Instrumentos financieros - La Entidad contrata instrumentos financieros derivados de cobertura para cubrir ciertos riesgos financieros y bajo ciertas circunstancias puede adquirir instrumentos financieros de negociación para obtener algún beneficio económico.

La Entidad reconoce todos los activos o pasivos que surgen de las operaciones con instrumentos financieros en el balance general a valor razonable, independientemente del propósito de su tenencia. El valor razonable se determina con base en precios de mercados reconocidos y cuando no cotizan en un mercado, se determina con base en técnicas de valuación aceptadas en el ámbito financiero.

Los instrumentos financieros designados como cobertura reconocen los cambios en valuación de acuerdo al tipo de cobertura de que se trate: (1) cuando son de valor razonable, las fluctuaciones tanto del instrumento como de la partida cubierta se valúan a valor razonable y se reconocen en resultados; (2) cuando son de flujo de efectivo, la porción efectiva se reconoce temporalmente en la utilidad integral y se aplica a resultados cuando la partida cubierta los afecta; la porción inefectiva se reconoce de inmediato en resultados.

Generalmente, los instrumentos financieros, aunque son contratados con fines de cobertura desde una perspectiva económica, por no cumplir con todos los requisitos que exige la normatividad, para efectos contables, se han designado como de negociación. La fluctuación en el valor razonable de esos instrumentos se reconoce en el gasto por intereses.

h. Pasivos financieros

Clasificación como deuda o capital - La Entidad evalúa la clasificación de los instrumentos que emite ya sea como instrumentos de deuda o capital de conformidad con la sustancia del acuerdo contractual y sus características.

Pasivos financieros a valor razonable con cambios a través de resultados - Un pasivo financiero a valor razonable con cambios a través de resultados es un pasivo financiero que se clasifica para fines de negociación o se designa a su valor razonable con cambios a través de resultados:

Se clasifican con fines de negociación los instrumentos financieros derivados excepto los que son designados y son efectivos como cobertura. La Entidad valúa sus instrumentos financieros derivados de cobertura a valor razonable. La Entidad no tiene pasivos financieros designados con cambios a través de resultados.

Otros pasivos financieros - Otros pasivos financieros, incluyendo los préstamos, se valúan inicialmente a valor razonable, neto de los costos de la transacción.

La Entidad valúa los préstamos con posterioridad al reconocimiento inicial a costo amortizado utilizando su tasa de interés efectiva. El método de tasa de interés efectiva se describió anteriormente.

Baja de pasivos financieros - La Entidad da de baja los pasivos financieros si, y sólo si, las obligaciones de la Entidad se cumplen, cancelan o expiran.

i. Provisiones - Se reconocen cuando se tiene una obligación presente como resultado de un evento pasado que probablemente resulte en una salida de recursos económicos y pueda ser estimada razonablemente.

El importe reconocido como provisión es la mejor estimación de los recursos necesarios para liquidar la obligación presente al final del periodo, teniendo en cuenta los riesgos y las incertidumbres asociadas con dicha obligación. Cuando se valúa una provisión usando el flujo de efectivo estimado para liquidar la obligación presente, su importe en libros representa el valor presente de dicho flujo de efectivo (sólo cuando el valor del dinero en el tiempo es material).

j. Beneficios directos a los empleados - Se valúan en proporción a los servicios prestados, considerando los sueldos actuales y se reconoce el pasivo conforme se devengan. Incluye principalmente Participación de los trabajadores en las utilidades (PTU) por pagar, ausencias compensadas, como vacaciones y prima vacacional, e incentivos.

k. Participación de los trabajadores en las utilidades (PTU) - La PTU se registra en los resultados del año en que se causa y se presenta en el rubro de otros ingresos y gastos en el estado de resultados.

l. Beneficios a los empleados al retiro - El pasivo por primas de antigüedad y pensiones se registra conforme se devenga y se calcula por actuarios independientes con base en el método de crédito unitario proyectado utilizando tasas de interés nominales.

m. Reconocimiento de ingresos y costos, anticipos de clientes - Los ingresos se reconocen cuando la Entidad transfiere a sus clientes los riesgos y beneficios significativos inherentes a la propiedad de los bienes inmuebles y se cumplen otras condiciones, lo cual normalmente ocurre al momento de la escrituración. Por otra parte, en el pasivo circulante se muestra el saldo de anticipos de clientes que representa los recursos recibidos en efectivo de los clientes, antes de la escrituración de los bienes inmuebles, por concepto de enganche, gastos y pagos recibidos durante la etapa de preventa.

En los contratos de construcción y prestación de servicios de construcción, la Entidad reconoce los ingresos a través del método de por ciento de obra ejecutada, por referencia a la etapa de terminación de conformidad con la NIC 11, Contratos de Construcción, identificando los ingresos en proporción a los costos incurridos, mediante la aprobación del avance de obra por parte de los clientes.

Los costos de construcción, prestación de servicios de construcción y venta de bienes inmuebles, de desarrollos inmobiliarios, incluyen el terreno, los materiales, subcontratos, y todos los costos indirectos relacionados con dichos desarrollos, tales como mano de obra indirecta, compras, reparaciones y depreciación. Los gastos generales y de administración son cargados a resultados cuando se incurren.

n. Arrendamientos - Los arrendamientos se clasifican como financieros cuando los términos del arrendamiento transfieren sustancialmente a los arrendatarios todos los riesgos y beneficios inherentes a la propiedad. Todos los demás arrendamientos se clasifican como operativos.

La Entidad como arrendatario - Los activos que se mantienen bajo arrendamientos financieros se reconocen como activos de la Entidad a su valor razonable, al inicio del arrendamiento, o si éste es menor, al valor presente de los pagos mínimos del arrendamiento. El pasivo correspondiente al arrendador se incluye en el estado de posición financiera como obligaciones por contratos de arrendamiento financiero.

Los pagos por arrendamiento se distribuyen entre los gastos financieros y la reducción de las obligaciones por arrendamiento a fin de alcanzar una tasa de interés constante sobre el saldo remanente del pasivo. Los gastos financieros se cargan directamente a resultados, a menos que puedan ser directamente atribuibles a activos calificables, en cuyo caso se capitalizan conforme a la política general de la Entidad para los costos por préstamos. Las rentas contingentes se reconocen como gastos en los periodos en los que se incurren.

Los pagos por rentas de arrendamientos operativos se cargan a resultados empleando el método de línea recta, durante el plazo correspondiente al arrendamiento, salvo que resulte más representativa otra base sistemática de reparto por reflejar más adecuadamente el patrón de los beneficios del arrendamiento para el usuario. Las rentas contingentes se reconocen como gastos en los periodos en los que se incurren.

La Entidad como arrendador - Los ingresos y costos por arrendamiento de unicentros y minicentros comerciales se reconocen conforme se devengan.

o. Impuestos a la utilidad - El gasto por impuestos a la utilidad representa la suma del impuesto corriente y el impuesto diferido.

Impuesto corriente. El impuesto sobre la renta (ISR) y el impuesto empresarial a tasa única (IETU) se registran en los resultados del año en que se causan. La utilidad gravable difiere de la utilidad reportada en el estado de utilidad integral por los ingresos y gastos que son gravables o deducibles en otros años, por partidas que nunca serán gravables o deducibles y por partidas gravables o deducibles que nunca impactarán la utilidad integral. Los pasivos de la Entidad por concepto del impuesto corriente se calculan utilizando las tasas fiscales promulgadas o substancialmente aprobadas al final del periodo sobre el cual se informa.

Impuesto diferido. Para reconocer el impuesto diferido se determina si, con base en proyecciones financieras, la Entidad causará ISR o IETU. Los impuestos diferidos se calculan aplicando la tasa de ISR o IETU que corresponda a las diferencias temporales que resultan de la comparación de los valores contables y fiscales de los activos y pasivos, y en su caso, se incluyen los beneficios de las pérdidas fiscales por amortizar y de algunos créditos fiscales. Los impuestos diferidos pasivos se reconocen por todas las diferencias gravables. El impuesto diferido activo se registra sólo cuando existe alta probabilidad de que pueda recuperarse. Estos activos y pasivos por impuestos diferidos no se reconocen si las diferencias temporales surgen del crédito mercantil o del reconocimiento inicial (distinto al de la combinación de negocios) de otros activos y pasivos en una operación que no afecta la utilidad fiscal ni la utilidad contable.

El importe en libros del activo por impuestos diferidos se revisa al final de cada periodo y se reduce el importe del saldo del activo por impuestos diferidos, en la medida que estime probable que no dispondrá de suficiente utilidad fiscal, en el futuro, como para permitir que se recupere la totalidad o una parte del activo.

Los activos y pasivos por impuestos diferidos deben medirse empleando las tasas fiscales que se espera sean aplicables en el periodo en el que el activo se realice o el pasivo se liquide, basándose en las tasas (y leyes fiscales) que al final del periodo sobre el que se informa hayan sido aprobadas o substantivamente aprobadas. La medición de los pasivos por impuestos diferidos y los activos por impuestos diferidos reflejará las consecuencias fiscales que se derivarían de la forma en que la Entidad espera, al final del periodo sobre el que se informa, recuperar o liquidar el importe en libros de sus activos y pasivos.

Impuestos corrientes y diferidos. Los impuestos corrientes y diferidos, son reconocidos como ingreso o gasto, en el resultado del periodo, excepto en la medida en que hayan surgido de una transacción que se reconoce en otro resultado integral o directamente en el capital contable, en cuyo caso el impuesto también se reconoce en otro resultado integral o directamente en el capital contable, respectivamente. Cuando el impuesto corriente o diferido surge del registro inicial de una combinación de negocios, el efecto fiscal se considera dentro de la contabilización de la combinación de negocios.

p. Transacciones en moneda extranjera - Los estados financieros individuales de cada subsidiaria de la Entidad se preparan en la moneda del ambiente económico primario en el cual opera la Entidad (su moneda funcional). Para fines de estos estados financieros consolidados, los resultados y la posición financiera de cada entidad están expresados en pesos mexicanos, la cual es la moneda funcional de la Entidad, y la moneda de presentación de los estados financieros consolidados.

Las transacciones en moneda extranjera se registran al tipo de cambio vigente a la fecha de su celebración. Los activos y pasivos monetarios en moneda extranjera se valúan en moneda nacional al tipo de cambio vigente a la fecha de los estados financieros. Las fluctuaciones cambiarias no relacionadas con el financiamiento de la compra de terrenos se registran en los resultados.

q. Utilidad por acción - La utilidad básica por acción ordinaria se calcula dividiendo la utilidad neta mayoritaria entre el promedio ponderado de acciones ordinarias en circulación durante el ejercicio.

4. Juicios contables críticos y fuentes clave para la estimación de incertidumbres.

En la aplicación de las políticas contables de la Entidad, las cuales se describen en la nota 3, la Administración debe hacer juicios, estimaciones y supuestos sobre los valores en libros de los activos y pasivos que no fácilmente aparecen en otras fuentes. Las estimaciones y supuestos relativos se basan en la experiencia y otros factores que se consideran pertinentes. Los resultados reales pueden diferir de estas estimaciones.

Los estimados y supuestos subyacentes se revisan sobre una base regular. Las revisiones a los estimados contables se reconocen en el periodo de la revisión y periodos futuros si la revisión afecta tanto al periodo actual como a periodos subsecuentes.

a. Juicios esenciales al aplicar las políticas contables - A continuación se presentan juicios esenciales, aparte de aquellos que involucran las estimaciones (ver nota 4.b.), hechos por la Administración durante el proceso de aplicación de las políticas contables de la entidad y que tienen un efecto significativo en los montos reconocidos en los estados financieros.

Clasificación de contratos de arrendamiento - La administración ha determinado que ciertos contratos de arrendamiento deben ser clasificados como arrendamientos capitalizables. La clasificación de arrendamientos depende de la medida en que los riesgos y beneficios inherentes a la propiedad del bien arrendado son transferidos al arrendatario, considerando la substancia de la transacción y no la forma de los contratos. La Entidad ha determinado, basado en los términos y condiciones del contrato, que tiene sustancialmente todos los riesgos y beneficios respecto de ciertos activos arrendados.

b. Fuentes clave de incertidumbre en las estimaciones - A continuación se discuten los supuestos básicos respecto al futuro y otras fuentes clave de incertidumbre en las estimaciones al final del periodo sobre el cual se informa, que tienen un riesgo significativo de provocar ajustes importantes en los valores en libros de los activos y pasivos durante el próximo año.

Costo - La Administración determina una estimación de los costos que planea incurrir por cada desarrollo de vivienda. Con base en dicha estimación se asigna una proporción de los costos a incurrir a cada unidad y se determina el costo. La estimación está basada en un análisis técnico.

Reserva de lento movimiento de viviendas - La Administración registra una reserva por la totalidad del costo de viviendas de lento movimiento, basada en un análisis que considera la antigüedad de las viviendas y las características especiales del desarrollo.

Vida útil de activos fijos - La Administración revisa la vida útil estimada de inmuebles, maquinaria y equipo al final de cada periodo anual.

Estimación de cuentas de cobro dudoso - La administración ha creado una reserva por todas aquellas cuentas por cobrar que por sus características específicas ha determinado que son incobrables.

Valuación de instrumentos financieros - Como se describe en la nota 3.g. la Entidad usa técnicas de valuación que incluyen información que no se obtiene de mercados observables para estimar el valor razonable de ciertos instrumentos financieros. La Administración cree que las técnicas de valuación seleccionadas y los supuestos son apropiados para la determinación del valor razonable de instrumentos financieros.

Beneficios a los empleados - La valuación de otros beneficios al retiro a los empleados está basada en cálculos actuariales que utilizan supuestos relativos a tasas de descuento, incremento de salarios, entre otros. Los supuestos son actualizados en forma anual. Cambios en estos supuestos pueden tener un efecto significativo en el monto de las obligaciones y en los resultados de la Entidad.

5. Efectivo y equivalentes de efectivo

	2012	2011
Efectivo y equivalentes de efectivo	\$152,274	\$146,471
Inversiones disponibles a la vista	<u>1,420,798</u>	<u>896,510</u>
	<u>\$1,573,072</u>	<u>\$1,042,981</u>
Efectivo restringido (1)	<u>\$43,369</u>	<u>\$43,369</u>

(1) La Entidad celebró un contrato de Fideicomiso con Nacional Financiera, S.N.C., con el objeto de fomentar el desarrollo de la micro, pequeña y mediana empresa, mediante la operación de un sistema de otorgamiento de apoyos financieros a los proveedores de la Entidad. Para estos fines se constituyó un patrimonio de reserva para pago, el cual sólo podrá ser utilizado en el caso de que exista un adeudo exigible e insoluto a cargo del fondo.

6. Clientes

	2012	2011
Como promotor:		
Clientes por escrituración	\$715,670	\$711,046
Clientes como constructor	9,009	7,892
Clientes por arrendamiento de locales comerciales	<u>640</u>	<u>4,596</u>
	725,319	723,534
Estimación para cuentas de cobro dudoso	<u>(21,502)</u>	<u>(23,549)</u>
	<u>\$703,817</u>	<u>\$699,985</u>

Los clientes por escrituración de acuerdo con la institución otorgante del crédito hipotecario son como sigue:

	2012	2011
INFONAVIT (incluye esquemas de Cofinanciamiento)		
	\$363,676	\$286,470
FOVISSSTE, SHF, y banca comercial	<u>351,994</u>	<u>424,576</u>
	<u>\$715,670</u>	<u>\$711,046</u>

Cuentas por cobrar a clientes

Las cuentas por cobrar a clientes que se presentan se valúan al costo amortizado. El plazo de crédito promedio sobre la venta de bienes es de 40 días. No se hace ningún cargo por intereses sobre las cuentas por cobrar a dichas instituciones.

La Entidad usa procesos rigurosos para integrar la información que será enviada a las instituciones. Adicionalmente, esto se complementa con los procesos que las entidades que otorgan los créditos hipotecarios utilizan para aceptar a los clientes. El apego estricto a los procesos de cada institución es el único medio existente que permite a la Entidad vender, escriturar y cobrar los productos a través de ellas.

Las cuentas por cobrar, incluyen los montos que están vencidos al final del periodo sobre el que se informa (ver análisis de antigüedad), para los cuales la Entidad ha reconocido una estimación basada en el probable riesgo.

Análisis de antigüedad de saldos

	2012	2011
30 días	\$528,842	\$601,210
60-90 días	32,563	84,578
Más de 90-120 días	<u>163,914</u>	<u>37,746</u>
	<u>\$725,319</u>	<u>\$723,534</u>
Antigüedad promedio (días)	<u>40</u>	<u>36</u>

Cambio en la estimación para cuentas de cobro dudoso:

	2012	2011
Saldos al inicio del año:	\$23,549	\$41,038
Incremento	6,277	-
Cancelación	<u>(8,324)</u>	<u>(17,489)</u>
Saldos al final del año	<u>\$21,502</u>	<u>\$23,549</u>

7. Inventarios**a.** Los inventarios se analizan como sigue:

	2012	2011
Obras en proceso (1)	\$6,919,056	\$6,319,829
Terrenos en proceso de desarrollo	2,379,926	2,297,404
Terrenos para desarrollo a corto plazo	1,154,804	1,276,822
Almacén de materiales para construcción	342,767	307,782
Costo de préstamos	<u>155,516</u>	<u>229,769</u>
	10,952,069	10,431,606
Terrenos para desarrollo a largo plazo	<u>1,446,278</u>	<u>1,622,294</u>
	<u>\$12,398,347</u>	<u>\$12,053,900</u>

(1) Al 31 de diciembre de 2012 y 2011, en el saldo de obras en proceso se tienen 1,640 y 1,842 viviendas terminadas, respectivamente.

b. La Entidad sigue la política de localizar y adquirir terrenos cada año para la apertura de nuevos desarrollos, clasificando dentro del corto plazo los inventarios de los proyectos que actualmente se están desarrollando o que se estima se van a desarrollar en el ciclo de operaciones de la Entidad y a largo plazo aquellos terrenos por los cuales aún no existen planes para su desarrollo.

c. La capitalización de los costos de préstamos se calcula con base en el promedio ponderado de las adquisiciones en obras y terrenos en proceso que se tienen como activos calificables y que aún no han finalizado. Al 31 de diciembre de 2012 y 2011, el promedio de activos calificables ascendió a \$2,665,154 y \$2,761,389, respectivamente.

Asimismo, al 31 de diciembre de 2012 y 2011 se capitalizaron costos de préstamos por \$201,686 y \$192,214 en el saldo de inventarios y fueron transferidos al costo \$277,911 y \$201,327, respectivamente.

La tasa promedio de capitalización anualizada al 31 de diciembre de 2012 y 2011 fue del 7.16% y 6.59%, respectivamente.

8. Inmuebles disponibles para venta

	2012	2011
Edificio para arrendamiento	\$226,250	\$248,059
Comisiones por contratos de arrendamiento	<u>1,722</u>	<u>805</u>
	227,972	248,864
Depreciación acumulada	<u>(17,324)</u>	<u>(12,410)</u>
	210,648	236,454
Terrenos	193,380	182,945
Construcción en proceso	<u>11,966</u>	-
	<u>\$415,994</u>	<u>\$419,399</u>

9. Otros activos

	2012	2011
Otras cuentas por cobrar	\$36,025	\$52,786
Impuestos por recuperar, principalmente ISR	90,963	132,909
Pagos anticipados	23,548	23,704
Anticipos a proveedores	203,386	223,239
Depósitos en garantía	<u>115,015</u>	<u>106,858</u>
	<u>\$468,937</u>	<u>\$539,496</u>

10. Inversión en acciones de entidades asociadas

Las inversiones en acciones de entidades asociadas que se valúan a través del método de participación son:

Entidad asociada	% de participación	Valor contable de la participación		Participación en los resultados	
		2012	2011	2012	2011
Centro San Miguel, S. de R.L. (1) (2) (CSM)	50.00	\$5,887	\$6,891	\$8,351	\$6,736
Centro Regional las Américas, S. de R.L. (1) (2) (CRAS)	50.00	29,844	21,456	57,311	55,604
Centro San Francisco, S. de R.L. (1) (2) Exhibidora Cinematográfica San Francisco, S. de R.L. (3)	50.00	-	-	30	(4,638)
Fideicomiso-738 (4)	50.00	-	-	(1,899)	(2,945)
		<u>51,589</u>	<u>50,578</u>	<u>4,978</u>	<u>4,424</u>
		<u>\$87,320</u>	<u>\$78,925</u>	<u>\$68,771</u>	<u>\$59,181</u>

(1) El objeto principal de estas inversiones es la construcción, comercialización, arrendamiento y administración, de todo tipo de proyectos inmobiliarios incluyendo centros comerciales.

(2) Al 31 de diciembre de 2012 y 2011, se han registrado eliminaciones contra la inversión en entidades asociadas por la venta de terreno, intereses y prestación de servicios administrativos capitalizados por \$66,474 y \$67,315, respectivamente.

(3) El objeto principal de esta inversión es la compra, venta, uso o explotación, de establecimientos comerciales destinados a la operación de salas cinematográficas.

(4) El 29 de enero de 2010, Plaza Cañada Huehuetoca, S. de R.L. subsidiaria de PDCC, celebró un contrato de fideicomiso irrevocable de administración con MRP Huehuetoca, S. de R.L., con una participación del 50%. El objeto de este fideicomiso es de llevar a cabo la planeación, diseño, construcción y operación de un centro comercial, el cual fue inaugurado en diciembre de 2010.

11. Inmuebles, maquinaria y equipo

La conciliación entre los valores en libros al inicio y al final del ejercicio 2012 y 2011, es como sigue:

	Saldos al 1 de enero de 2011	Adiciones	Bajas	Saldos al 31 de diciembre de 2011	Adiciones	Bajas	Saldos al 31 de diciembre de 2012
Inversión:							
Edificios	\$68,029	\$323	\$30,491	\$37,861	\$428	\$1,312	\$36,977
Adaptaciones a oficinas arrendadas	60,231	-	-	60,231	3,131	-	63,362
Unicentros y minicentros para arrendamiento	30,083	-	-	30,083	-	-	30,083
Maquinaria y equipo	1,004,029	32,981	41,314	995,696	3,681	850	998,527
Equipo de transporte	146,265	11,279	32,595	124,949	3,214	9,270	118,893
Mobiliario y equipo de oficina	80,746	6,863	3,818	83,791	1,776	106	85,461
Terreno	37,999	-	1,982	36,017	570	39	36,548
Mejoras y adaptaciones en proceso	<u>7,692</u>	<u>5,182</u>	<u>-</u>	<u>12,874</u>	<u>715</u>	<u>3,722</u>	<u>9,867</u>
Total de inversión	1,435,074	56,628	110,200	1,381,502	13,515	15,299	1,379,718
Depreciación:							
Edificios	(22,900)	(1,101)	(14,960)	(9,041)	(172)	(424)	(8,789)
Adaptaciones a oficinas arrendadas	(17,105)	(8,552)	-	(25,657)	(8,933)	-	(34,590)
Unicentros y minicentros para arrendamiento	(12,070)	(427)	-	(12,497)	(546)	-	(13,043)
Maquinaria y equipo	(685,150)	(81,486)	(30,848)	(735,788)	(63,900)	(278)	(799,410)
Equipo de transporte	(75,101)	(16,431)	(29,458)	(62,074)	(10,480)	(7,547)	(65,007)
Mobiliario y equipo de oficina	<u>(27,673)</u>	<u>(12,761)</u>	<u>(7,661)</u>	<u>(32,773)</u>	<u>(11,341)</u>	<u>(40)</u>	<u>(44,074)</u>
Total de depreciación acumulada	<u>(839,999)</u>	<u>(120,758)</u>	<u>(82,927)</u>	<u>(877,830)</u>	<u>(95,372)</u>	<u>(8,289)</u>	<u>(964,913)</u>
Inversión neta	<u>\$595,075</u>	<u>\$(64,130)</u>	<u>\$27,273</u>	<u>\$503,672</u>	<u>\$(81,857)</u>	<u>\$7,010</u>	<u>\$414,805</u>

Lunes 6 de mayo
2012

DIANIO CORTIAR

Revisión Contable 111

	2012	2011
Maquinaria, equipo y mobiliario adquiridos mediante contratos de arrendamiento financiero – neto de depreciación acumulada de \$532,295 y \$472,452 al 31 de diciembre de 2012 y 2011, respectivamente.	<u>\$78,427</u>	<u>\$147,840</u>

12. Impuestos y gastos acumulados

	2012	2011
Impuestos, excepto IETU e ISR	\$137,290	\$111,772
Gastos acumulados	143,921	197,576
Factoraje sin recurso	523,001	227,214
Intereses por pagar	3,870	6,372
Fondos retenidos en garantía	354,843	324,408
Beneficios directos a empleados	<u>9,285</u>	<u>13,167</u>
	<u>\$1,172,210</u>	<u>\$880,509</u>

13. Deuda a largo plazo

	2012	2011
Préstamo simple sin garantía con BBVA Bancomer, S.A. por \$500,000, el cual devenga intereses mensuales a una tasa del 7.18%, la cual se fijó mediante contrato Swap, el principal es pagadero trimestralmente y los intereses mensualmente, con vencimiento el 23 de agosto de 2015.	\$458,334	\$-
Préstamo simple sin garantía con BBVA Bancomer, S.A. por \$500,000, el cual devenga intereses mensuales a la Tasa de Interés Interbancario de Equilibrio (TIIE) más 0.50 puntos porcentuales, sin que dicha tasa sea mayor al 9.00%; el principal es pagadero trimestralmente y los intereses mensualmente, con vencimiento el 9 de junio de 2013, al 31 de diciembre de 2012 fue liquidado anticipadamente (tasa efectiva de interés del 5.31% al 31 de diciembre de 2011).	-	150,000
Préstamo simple sin garantía con BBVA Bancomer, S.A. por \$500,000, el cual devenga intereses mensuales a la tasa TIIE más 1 punto porcentual, sin que dicha tasa sea mayor al 9.00%; el principal e intereses son pagaderos mensualmente y con vencimiento el 26 de mayo de 2016 (tasa efectiva de interés del 5.85% y 5.81% al 31 de diciembre de 2012 y 2011, respectivamente).	170,833	220,833
Préstamo simple sin garantía con Banco Santander México, S.A. por \$500,000, el cual devenga intereses mensuales a una tasa del 7.59% la cual se fijó mediante contrato Swap, al 31 de diciembre de 2011 los intereses mensuales se devengaron a la tasa TIIE más 0.97 puntos porcentuales; el principal e intereses son pagaderos semestralmente y con vencimiento el 30 de mayo de 2015 (tasa efectiva de interés 6.77% al 31 de diciembre de 2011).	76,530	107,143
Préstamo simple sin garantía con BBVA Bancomer, S.A. por \$500,000, el cual devenga intereses mensuales a la tasa TIIE más 0.50 puntos porcentuales, sin que dicha tasa sea mayor al 8.00%; el principal es pagadero trimestralmente y los intereses mensualmente, con vencimiento el 14 de junio de 2012, (tasa efectiva de interés del 5.31% al 31 de diciembre de 2011).	-	50,000
Préstamo simple sin garantía con Banco Santander México, S.A. por \$500,000, el cual devenga intereses trimestrales a una tasa del 7.59% la cual se fijó mediante contrato Swap, al 31 de diciembre de 2011 los intereses trimestrales se devengaron a la tasa TIIE más 2.25 puntos porcentuales; el principal es pagadero trimestralmente y los intereses mensualmente, con vencimiento el 7 de julio de 2015 (tasa efectiva de interés del 7.05% al 31 de diciembre de 2011).	196,429	291,667

Préstamo simple sin garantía con Banco Nacional de México, S.A. por \$500,000, el cual devenga intereses trimestrales a la tasa TIIE más 2.25 puntos porcentuales, sin que dicha tasa sea mayor al 7.50%; el principal es pagadero trimestralmente y los intereses mensualmente, con vencimiento el 20 de septiembre de 2013, al 31 de diciembre de 2012 fue liquidado anticipadamente (tasa efectiva de interés del 7.06% al 31 de diciembre de 2011).	-	291,667
Préstamo simple sin garantía con Banco Nacional de México, S.A. por \$350,000, el cual devenga intereses mensuales a la tasa TIIE más 2.25 puntos porcentuales, sin que dicha tasa sea mayor al 8.00%; el principal es pagadero trimestralmente con un año de gracia y los intereses mensualmente, con vencimiento el 10 de marzo de 2014, al 31 de diciembre de 2012 fue liquidado anticipadamente (tasa efectiva de interés del 7.06% al 31 de diciembre de 2011).	-	350,000
Préstamo simple sin garantía con Banco Nacional de México, S.A. por \$960,000, el cual devenga intereses mensuales a la tasa del 7.59% la cual se fijó mediante contrato Swap, el principal es pagadero trimestralmente con un año de gracia, y los intereses mensualmente con vencimiento el 26 de enero de 2015.	960,000	-
Préstamo simple sin garantía con Banco Santander México, S.A. por \$600,000, el cual devenga intereses mensuales a una tasa del 7.68% la cual se fijó mediante contrato Swap, al 31 de diciembre de 2011 los intereses mensuales se devengaron a la tasa TIIE más 2.25 puntos porcentuales; el principal es pagadero semestralmente y los intereses mensualmente con vencimiento el 30 de marzo de 2016 (tasa efectiva de interés del 6.80% al 31 de diciembre de 2011).	388,889	500,000
Préstamo simple sin garantía con Banco Santander México, S.A. por \$200,000, el cual devenga intereses mensuales a una tasa del 7.68% la cual se fijó mediante contrato de Swap, al 31 de diciembre de 2011 los intereses mensuales se devengaron a la tasa TIIE más 2.25 puntos porcentuales; el principal es pagadero semestralmente y los intereses mensualmente con vencimiento el 31 de marzo de 2016 (tasa efectiva de interés del 6.80% al 31 de diciembre de 2011).	129,630	166,667
Préstamo simple sin garantía con Banco Nacional de México, S.A. por \$150,000, el cual devenga intereses mensualmente a la tasa TIIE más 2.25 puntos porcentuales, sin que dicha tasa sea mayor al 8.0%; el principal es pagadero trimestralmente con un año de gracia y los intereses mensualmente con vencimiento el 8 de agosto de 2014, al 31 de diciembre de 2012 fue liquidado anticipadamente (tasa efectiva de interés del 7.04% al 31 de diciembre de 2011).	-	150,000
Préstamo simple sin garantía con Banco Mercantil de Norte, S.A. por \$500,000, el cual devenga intereses mensualmente a la tasa TIIE más 2.50 puntos porcentuales, el 48% del principal es pagadero mensualmente y con un año de gracia, y el 52% restante del principal es pagadero al vencimiento, los intereses serán pagaderos mensualmente con vencimiento el 15 de diciembre de 2014 (tasa efectiva de interés del 7.34% y 7.31% al 31 de diciembre de 2012 y 2011, respectivamente).	500,000	500,000
Préstamo simple sin garantía con Banco Regional de Monterrey, S.A. por \$200,000, el cual devenga intereses mensuales a una tasa de 7.26% la cual se fijó mediante contrato Swap, al 31 de diciembre de 2011 los intereses mensuales se devengaron a la tasa TIIE más 2.25 puntos porcentuales; el principal y los intereses serán pagaderos mensualmente, con vencimiento el 28 de septiembre de 2015 (tasa efectiva de interés del 7.05% al 31 de diciembre de 2011).	137,500	187,500

Préstamo simple con garantía con Banco Mercantil del Norte, S.A. por \$66,000, el cual devenga intereses mensualmente a la tasa TIIE más 3.50 puntos porcentuales, sin que dicha tasa sea mayor al 10% aproximadamente el 17% del principal es pagadero mensualmente con un año de gracia, y el 83% restante al vencimiento, los intereses serán pagaderos mensualmente con vencimiento el 25 de julio de 2020 (tasa efectiva de interés de 7.27% y 8.29% al 31 de diciembre de 2012 y 2011, respectivamente).

56,093 56,500

Préstamo simple con garantía de derechos de copropiedad y cobro con Banco Scotiabank Inverlat, S.A. por \$80,750, el cual devenga intereses mensualmente a la tasa TIIE más 3.25 puntos porcentuales, el principal y los intereses serán pagaderos mensualmente con vencimiento el 16 de diciembre de 2016 (tasa efectiva de interés del 8.04% al 31 de diciembre de 2012).

80,270 -
3,154,508 3,021,977

Menos – Porción circulante del pasivo a largo plazo

(1,075,155) (1,110,589)

Pasivo a largo plazo

\$2,079,353 \$1,911,388

Los vencimientos de la deuda a largo plazo al 31 de diciembre de 2012, son:

2014	\$1,325,268
2015	543,038
Años posteriores	<u>211,047</u>
	<u>\$2,079,353</u>

Los contratos de los préstamos de instituciones financieras contienen cláusulas restrictivas, las cuales obligan a la Entidad, entre otras cosas, a mantener ciertas razones financieras y a cumplir con otras obligaciones de hacer y no hacer, durante la vigencia de los mismos. Al 31 de diciembre de 2012 y 2011, la Entidad ha cumplido dichas restricciones y obligaciones.

Durante 2012 la Entidad decidió aumentar los tiempos de vencimiento de los préstamos contratados con Banco Santander México, S.A., en los cuales aumentaron por dos años más de los originalmente contratados.

Durante 2012 y 2011, la Entidad utilizó líneas de crédito disponiendo de un importe de \$1,540,750 y \$2,484,833, de las cuales se liquidaron \$1,408,219 y \$1,739,215, en cada año, respectivamente.

Adicionalmente, al 31 de diciembre de 2012 la Entidad cuenta con líneas de crédito vigentes con diversas instituciones financieras por un total de \$1,659,157.

14. Obligaciones por contratos de arrendamiento financiero

a. Obligaciones por contratos de arrendamiento financiero de equipo con una tasa anual de interés promedio ponderada del 7.30% al 31 de diciembre de 2012.

b. Al 31 de diciembre de 2012 y 2011, los compromisos mínimos de pago por arrendamientos capitalizables son:

	2012	2011
Acreeedores por contratos de arrendamiento	\$25,336	\$48,662
Porción circulante de las obligaciones	(18,613)	(27,726)
Porción a largo plazo de arrendamiento capitalizable	<u>\$6,723</u>	<u>\$20,936</u>

El pasivo por contratos de arrendamiento capitalizable vence como sigue:

Año que terminará el 31 de diciembre de	
2014	\$5,926
2015	<u>797</u>
	<u>\$6,723</u>

15. Beneficios a los empleados

El costo neto del período por las obligaciones derivadas del plan de pensiones y primas de antigüedad, ascendió a \$5,593 y \$7,421 al 31 de diciembre de 2012 y 2011, respectivamente. El pasivo por estos conceptos al 31 de diciembre de 2012 y 2011 fue de \$24,751 y \$24,815, respectivamente. Otras revelaciones que requieren las disposiciones contables se consideran poco importantes.

16. Administración de riesgo**a. Políticas contables significativas**

Los detalles de las políticas contables significativas y métodos adoptados (incluyendo los criterios de reconocimiento, bases de valuación y las bases de reconocimiento de ingresos y egresos) para cada clase de activo financiero, pasivo financiero e instrumentos de capital se revelan en la nota 3.

b. Categorías de instrumentos financieros y políticas de administración de riesgos

Las principales categorías de los instrumentos financieros son:

		2012	2011
Efectivo y equivalentes de efectivo	(i)	\$1,573,072	\$1,042,981
Efectivo restringido	(i)	43,369	43,369
Cuentas por cobrar			
Clientes – Neto	(i)	703,817	699,985
Cuentas por cobrar a compañías asociadas	(i)	62,455	61,526
Otros pasivos financieros			
Cuentas por pagar a proveedores	(ii)	326,608	463,195
Deuda bancaria	(iii)	3,154,508	3,021,977
Obligaciones por contratos de arrendamiento financiero	(iii)	25,336	48,662

Los activos y pasivos de la Entidad están expuestos a diversos riesgos económicos que incluyen:

- (i) Riesgo de crédito
- (ii) Riesgo de liquidez, y
- (iii) Riesgos financieros de mercado (tasa de interés y divisas)

La Entidad busca minimizar los efectos negativos potenciales de los riesgos antes mencionados en su desempeño financiero a través de diferentes estrategias, las cuales se describen a continuación.

c. Administración del riesgo de crédito

El riesgo de crédito se refiere al riesgo de que las contrapartes incumplan sus obligaciones contractuales resultando en una pérdida para la Entidad. En el caso de la Entidad, el principal riesgo de crédito surge del efectivo y equivalentes de efectivo y de las cuentas por cobrar a clientes. Respecto al efectivo y equivalentes de efectivo, la Entidad tiene como política únicamente llevar a cabo transacciones con instituciones de reconocida reputación y alta calidad crediticia. Respecto a las cuentas por cobrar, la Entidad tiene políticas de crédito que le permiten manejar adecuadamente el riesgo de crédito. Las mismas se describen en la nota 6.

d. Administración del riesgo de liquidez

El riesgo de liquidez se refiere al riesgo de que la Entidad encuentre dificultad para cubrir sus obligaciones asociadas con pasivos financieros que son cubiertos a través de la entrega de efectivo u otro activo financiero. La Entidad administra el riesgo de liquidez a través del establecimiento de políticas apropiadas para el seguimiento del capital de trabajo, lo que permite que la gerencia pueda administrar los requerimientos de financiamiento. Los excedentes de efectivo son invertidos en papel gubernamental principalmente. El 100% de dichos excedentes es regularmente invertido a un plazo menor a 30 días. La política de la Entidad permite que los excedentes puedan invertirse también en papel bancario siempre y cuando se cumplan ciertos requerimientos de riesgo y retorno sobre la inversión.

La Entidad tiene vigilancia continua de flujos de efectivo proyectados y reales, y cuenta con opciones de factoraje financiero y líneas de crédito para capital de trabajo.

Adicionalmente, la Entidad controla el flujo de efectivo asignado a las líneas de negocio con el fin de optimizar la recuperación de la inversión, manteniendo un balance entre la venta y el programa de construcción.

Los vencimientos de la deuda a largo plazo se presentan en la nota 13.

La siguiente tabla muestra los vencimientos contractuales de los pasivos financieros de la Entidad con base en los periodos de pago son:

Al 31 de diciembre de 2012	Menos de 1 año	Más de 1 año y menos de 3	Más de 3 años	Total
Cuentas por pagar a proveedores	\$326,608	\$-	\$-	\$326,608
Deuda bancaria	1,264,652	1,432,963	808,512	3,505,127
Obligaciones por contratos de arrendamiento financiero	<u>19,843</u>	<u>6,236</u>	<u>825</u>	<u>26,904</u>
	<u>\$1,611,103</u>	<u>\$1,439,199</u>	<u>\$809,337</u>	<u>\$3,858,639</u>

Al 31 de diciembre de 2011	Menos de 1 año	Más de 1 año y menos de 3	Más de 3 años	Total
Cuentas por pagar a proveedores	\$463,195	\$-	\$-	\$463,195
Deuda bancaria	1,282,074	1,522,976	614,210	3,419,260
Obligaciones por contratos de arrendamiento financiero	30,517	22,791	-	53,308
	<u>\$1,775,786</u>	<u>\$1,545,767</u>	<u>\$614,210</u>	<u>\$3,935,763</u>

e. Riesgo financiero de mercado

Las actividades de la Entidad la exponen principalmente a riesgos financieros de cambios en tasas de interés y de tipo de cambio.

Administración de riesgo de la tasa de interés - La Entidad se encuentra expuesta a riesgos en la tasa de interés, debido a que tiene contratada deuda a tasa variable (TIIE). Con el fin de mitigar este probable riesgo, la Entidad tiene la política de contratar Swap los cuales protegen los movimientos de la tasa de referencia TIIE (Ver nota 17).

El análisis de sensibilidad que determina la Entidad se prepara con base en la exposición a las tasas de interés de la deuda no cubierta, sostenida en tasas variables. Para ello, se prepara un análisis asumiendo que el importe del pasivo pendiente al final del período sobre el que se informa ha sido el pasivo pendiente para todo el año.

Si la tasa de interés TIIE hubiera tenido un incremento/decremento de 59 puntos base en cada periodo que se informa y todas las otras variables hubieran permanecido constantes, el cargo por interés al 31 de diciembre de 2012 y 2011 se hubiera incrementado en \$3,190 y \$5,312, respectivamente, el cual hubiera sido capitalizado en obra en proceso.

Administración de riesgo cambiario - La Entidad mantiene inversiones en moneda extranjera principalmente a corto plazo como parte de la estrategia de diversificación, así como servir de soporte a las necesidades de la operación. Aun cuando la Entidad está expuesta a fluctuaciones en el tipo de cambio, éstas son marginales debido a la proporción que guardan los activos y pasivos en moneda extranjera.

La posición monetaria en moneda extranjera al 31 de diciembre de 2012 y 2011 es:

	2012	2011
Miles de dólares estadounidenses:		
Activos monetarios	7,503	4,220
Pasivos monetarios	(93)	(247)
Posición activa, neta	<u>7,410</u>	<u>3,973</u>
Equivalente en pesos	<u>\$96,108</u>	<u>\$55,423</u>

Las operaciones en moneda extranjera fueron como sigue:

	2012	2011
	(En miles de dólares estadounidenses)	
Adquisición de equipo	<u>28</u>	<u>512</u>
Renta de inmuebles	<u>2,665</u>	<u>2,194</u>

Los tipos de cambio vigentes a la fecha de los estados financieros y a la fecha de su emisión fueron como sigue:

	31 de diciembre de 2012	31 de diciembre de 2011
Dólar estadounidense	\$12.97	\$13.95

a. Valor razonable de los instrumentos financieros

El valor razonable de los instrumentos financieros presentados a continuación ha sido determinado por la Entidad usando la información disponible en el mercado u otras técnicas de valuación que requieren de juicio para desarrollar e interpretar las estimaciones de valores razonables, asimismo utiliza supuestos que se basan en las condiciones de mercado existentes a cada una de las fechas de los estados consolidados de posición financiera. Consecuentemente, los montos estimados que se presentan no necesariamente son indicativos de los montos que la Entidad podría realizar en un intercambio de mercado actual. El uso de diferentes supuestos y/o métodos de estimación podrían tener un efecto material en los montos estimados de valor razonable.

Los instrumentos financieros que se miden luego del reconocimiento inicial al valor razonable, son agrupados en los niveles que se muestran a continuación, que abarcan el grado al cual se observa el valor razonable.

Nivel 1, las valuaciones del valor razonable son aquellas derivadas de los precios cotizados (no ajustados) en los mercados activos para pasivos o activos idénticos;

Nivel 2, las valuaciones del valor razonable son aquellas derivadas de indicadores distintos a los precios cotizados incluidos dentro del Nivel 1, pero que incluyen indicadores que son observables para un activo o pasivo, ya sea directamente a precios cotizados o indirectamente, es decir, derivados de estos precios; y

Nivel 3, las valuaciones del valor razonable son aquellas derivadas de las técnicas de valuación que incluyen los indicadores para los activos o pasivos que no se basan en información observable del mercado (indicadores no observables).

Los importes de efectivo y equivalentes de efectivo de la Entidad, así como las cuentas por cobrar y por pagar de terceros y partes relacionadas, se aproximan a su valor razonable porque tienen vencimientos a corto plazo. La deuda a largo plazo de la Entidad se registra a su costo amortizado y, consiste en deuda que genera intereses a tasas fijas y variables que están relacionadas a indicadores de mercado. Para obtener y revelar el valor razonable de la deuda a largo plazo se utilizan los precios de cotización del mercado o las cotizaciones de los operadores para instrumentos similares.

17. Instrumentos financieros derivados

a. Con el objeto de cambiar el perfil de la tasa de interés de variable a fija, en 2012 la Entidad contrató Swap de tasa de interés para ciertos préstamos en el cual las fechas de liquidación son las mismas que las fechas de pago de los intereses. Los créditos devengan intereses a la tasa TIIE más 2.5 puntos porcentuales y mediante el instrumento financiero derivado dichas tasas van de 7.18% a 7.68%. Los instrumentos en cuestión tienen un vencimiento en las mismas fechas de los contratos de crédito y establecen fechas de ejercicios mensuales.

El costo financiero por la adquisición de estos instrumentos financieros está implícito en la tasa fija pactada mismo que es reconocido en el gasto financiero, al 31 de diciembre de 2012 el pago neto por dicho costo asciende a \$3,028. Dadas las características de contratación de los derivados, la Entidad no requiere de fuentes de liquidez y no espera cambios en la situación financiera que impliquen variaciones relevantes en el flujo de efectivo de tal forma que la liquidez de la misma, se vea afectada o en riesgo.

b. Al 31 de diciembre de 2012, la Entidad lleva pagado por concepto de prima neta un importe de \$8,395; la disminución en el valor razonable del instrumento se reconoció en el gasto financiero. Dadas las características de contratación de los instrumentos financieros, la Entidad no requiere fuentes de liquidez; la prima pagada protege los movimientos de la tasa de referencia TIIE por arriba del 7.0%, 7.5%, 8.0%, y 10.0%, y en algunos créditos cobra una prima por ejercer su derecho en la opción de venta a la fecha de liquidación por los movimientos de la tasa de referencia TIIE por abajo del 4.8%. No hubo cambios en su situación financiera que implicaran variaciones relevantes en el flujo de efectivo, de tal forma que la liquidez de la misma, no se verá afectada o en riesgo.

La Entidad contrató durante 2011 y 2010 créditos con vencimiento entre 2013 y 2020 a los cuales contrato instrumentos financieros derivados para cubrir el riesgo en la volatilidad de tasa como sigue:

Créditos		Tasa TIIE +	CAP%	FLOOR%
800,000	(2)	2.00	7.5	4.8
350,000	(1)	2.25	8.0	N/A
56,500		3.50	10.0	N/A
500,000	(2)	2.25	7.0	N/A
500,000	(1)	2.25	7.5	N/A

(1) Al 31 de diciembre de 2011 estos créditos fueron liquidados anticipadamente.

(2) Al 31 de diciembre de 2012 estos créditos forman parte de los contratos Swap de tasa de interés, por lo que quedan sin surtir efecto los CAPS y FLOOR anteriormente asignados (ver nota 13).

* Swap - Contrato por el cual dos partes se comprometen a intercambiar cantidades de dinero en fechas futuras, normalmente los intercambios de dinero futuros están referenciados a tasas de interés.

c. Equity Swap - El 14 de agosto de 2012, la Entidad, celebró un contrato para Operaciones Financieras Derivadas de intercambio de acciones, en el cual se establece el intercambio de acciones hasta por un monto nominal que no exceda de \$155,000 y a la fecha de su vencimiento será liquidado en efectivo, pagando el diferencial entre el valor de la acción de compra contra el valor de la acción a la fecha de liquidación. El costo financiero por este instrumento es la tasa TIIE más 2.5 porcentuales sobre el monto de las operaciones, al 31 de diciembre de 2012 asciende a \$2,522 y es reconocido en el rubro de otros gastos en el estado de utilidad integral.

Dadas las características de contratación dicho instrumento es denominado de negociación y como se menciona en la nota 3 g, la Entidad reconoce todos los activos o pasivos que surgen de las operaciones en el estado de posición financiera consolidado a valor razonable, mismo que al 31 de diciembre de 2012 es de \$782.

18. Capital contable

d. El capital social está representando por 1,312,847,496 acciones ordinarias nominativas, sin expresión de valor nominal, serie única, de suscripción libre, íntegramente suscritas y pagadas.

e. En la Asamblea General Ordinaria Anual de Accionistas celebrada el 28 de abril de 2011, se decretó y autorizó el pago de un dividendo por \$115,346 equivalente a \$0.0887 por acción.

f. En Asamblea General Ordinaria de accionistas celebrada el 1 de octubre de 2009, se resolvió sobre la creación e implementación de un plan de asignación de acciones para ejecutivos y empleados. Al 31 de diciembre de 2012, no se ha ejercido dicho plan.

g. Al 31 de diciembre de 2012 y 2011, la Entidad efectuó operaciones de compra y venta de acciones propias y por las cuales incurrió en una prima de adquisición de \$(387) y \$(32,560), respectivamente.

Al 31 de diciembre de 2012, la Entidad tenía 14,645,298 acciones recompradas, las cuales estaban pendientes de colocarse a esa fecha. El valor de mercado de las acciones de la Entidad al 31 de diciembre de 2012 fue de \$4.13 por acción.

h. Las utilidades retenidas incluyen la reserva legal. De acuerdo con la Ley General de Sociedades Mercantiles, de las utilidades netas del ejercicio debe separarse un 5% como mínimo para formar la reserva legal, hasta que su importe ascienda al 20% del capital social. La reserva legal puede capitalizarse, pero no debe repartirse a menos que se disuelva la sociedad, y debe ser reconstituida cuando disminuya por cualquier motivo. Al 31 de diciembre de 2012 y 2011, su importe asciende a \$212,937.

i. La distribución del capital contable, excepto por los importes actualizados del capital social aportado y de las utilidades retenidas fiscales, causará el ISR sobre dividendos a cargo de la Entidad a la tasa vigente al momento de la distribución. El impuesto que se pague por dicha distribución, se podrá acreditar contra el ISR del ejercicio. El capital de aportación y la utilidad fiscal consolidada, son como sigue:

	2012	2011
Cuenta de capital de aportación	\$1,750,353	\$1,690,182
Cuenta de utilidad fiscal neta	<u>5,187,009</u>	<u>4,046,536</u>
	<u>\$6,937,362</u>	<u>\$5,736,718</u>

19. Transacciones con partes relacionadas

a. La Entidad efectuó transacciones con sus compañías asociadas durante el curso normal de sus operaciones, como sigue:

	2012	2011
Administración de desarrollos comerciales	<u>\$4,655</u>	<u>\$3,661</u>
Servicios administrativos	<u>\$6,308</u>	<u>\$6,419</u>
Comisiones	<u>\$1,517</u>	<u>\$23</u>
Intereses	<u>\$2,375</u>	<u>\$1,106</u>

b. La Entidad efectuó transacciones con otras partes relacionadas durante el curso normal de sus operaciones, como sigue:

	2012	2011
Ingresos:		
Personal gerencial clave o directivos relevantes:		
Venta de viviendas	<u>\$16,918</u>	<u>\$9,800</u>
Costos:		
Personal gerencial clave o directivos relevantes:		
Beneficios directos	<u>\$92,789</u>	<u>\$109,283</u>
Miembros del consejo administración:		
Honorarios por funciones propias de su actividad	<u>\$2,568</u>	<u>\$2,425</u>
Emolumentos	<u>\$2,617</u>	<u>\$2,664</u>
Arrendamiento de inmuebles	<u>\$501</u>	<u>\$1,400</u>
Arrendamiento de infraestructura telefónica	<u>\$-</u>	<u>\$165</u>
Publicidad	<u>\$626</u>	<u>\$626</u>

20. Impuestos a la utilidad

La Entidad está sujeta al ISR y determina sus resultados fiscales de manera individual, es decir, tanto la controladora como sus subsidiarias no consolidan para efectos fiscales. También la Entidad está sujeta al IETU.

ISR - La tasa fue 30% para los años 2012 y 2011.

IETU - Tanto los ingresos como las deducciones y ciertos créditos fiscales se determinan con base en flujos de efectivo de cada ejercicio. A partir de 2010 la tasa es 17.5%. Asimismo, al entrar en vigor esta ley se abrogó la Ley del IMPAC permitiendo, bajo ciertas circunstancias, la recuperación de este impuesto pagado en los diez ejercicios inmediatos anteriores a aquél en que por primera vez se pague ISR, en los términos de las disposiciones fiscales.

El impuesto a la utilidad causado es el que resulta mayor entre el ISR y el IETU.

Para efectos fiscales del ISR, a partir de 2005 se deduce el costo de ventas en lugar de las adquisiciones de inventarios y en dicho año se permitió optar por acumular el saldo del inventario al 31 de diciembre de 2004 en un periodo de 11 a 12 años, determinados con base en las reglas fiscales de acuerdo con su rotación. El saldo del inventario antes mencionado neto al 31 de diciembre de 2012 y 2011 asciende a \$1,385,721 y \$1,759,054, respectivamente. También se disminuye en su totalidad la PTU que se paga.

a. Los impuestos a la utilidad se integran como sigue:

	2012	2011
ISR:		
Causado	\$339,302	\$264,447
Diferido	<u>(90,822)</u>	<u>51,757</u>
	<u>\$248,480</u>	<u>\$316,204</u>

La tasa efectiva del ISR al 31 de diciembre de 2012 y 2011 difiere de la tasa legal, debido principalmente a ciertas diferencias permanentes como gastos no deducibles, efectos de la inflación y el incremento en la tasa de ISR como sigue:

	2012	2011
	%	%
Tasa legal	30.0%	30.0%
Más (menos) efecto de diferencias permanentes:		
Efecto de la inflación	1.2%	3.0%
Gastos no deducibles	2.4%	4.5%
Crédito IETU	-	(11.2)%
3% acumulación de terrenos	4.8%	15.8%
Otros	<u>(7.9)%</u>	<u>(9.6)%</u>
Tasa efectiva	<u>30.5%</u>	<u>32.5%</u>

b. Los principales conceptos que originan el saldo del pasivo por impuesto sobre la renta diferido, son:

	2012	2011
Impuesto sobre la renta diferido activo (pasivo):		
Inventarios y terrenos para desarrollo a largo plazo	\$(1,876,419)	\$(1,923,237)
Inmuebles, maquinaria y equipo	(32,503)	(75,504)
Anticipos de clientes	5,405	3,825
Estimación para cuentas de cobro dudoso	3,218	3,738
Otros, neto	<u>3,793</u>	<u>9,986</u>
ISR diferido de diferencias temporales	(1,896,506)	(1,981,192)
Efecto de pérdidas fiscales por amortizar	99,116	80,425
Impuesto al activo pagado por recuperar	<u>15,038</u>	<u>17,277</u>
	114,154	97,702
Estimación para valuación del activo por impuesto sobre la renta diferido (1)	<u>(77,216)</u>	<u>(66,900)</u>
Pasivo a largo plazo neto	<u>\$(1,859,568)</u>	<u>\$(1,950,390)</u>

(1) La estimación para valuación corresponde al impuesto sobre la renta diferido activo de ARA y PDCC generado en forma individual, cuyo beneficio no se registró debido a la incertidumbre de su recuperación.

c. Los beneficios de las pérdidas fiscales pendientes de amortizar y el IMPAC por recuperar por los que ya se ha reconocido parcialmente el activo por ISR diferido y un pago anticipado por ISR, respectivamente, pueden recuperarse cumpliendo con ciertos requisitos. Los años de vencimiento y sus montos actualizados al 31 de diciembre de 2012 son:

Año de vencimiento	Pérdidas amortizables	IMPAC recuperable
2013	\$-	\$3,123
2014	28,605	2,292
2015	17,365	2,617
2016	30,376	4,117
2017	13,356	2,889
2018	22,151	-
2019	44,362	-
2020	84,483	-
2021	78,434	-
2022	<u>11,257</u>	<u>-</u>
	<u>\$330,389</u>	<u>\$15,038</u>

21. Información por actividades de negocio

La información por actividades de negocio se presenta con base en el enfoque gerencial, y adicionalmente se presenta información por línea de negocio y zona geográfica:

a. Información por actividades de negocio - La Entidad opera como promotor, constructor y arrendador, como se explica en la nota 1. Cierta información respecto a ingresos y costos relativos a tal actividad, es la siguiente

	2012	2011
Ingresos:		
Como promotor	\$6,388,843	\$6,579,414
Como constructor	-	75,664
Como prestador de servicios	18,202	28,292
Venta de terrenos	86,707	142,061
Arrendamiento de centros y locales comerciales (1)	<u>20,901</u>	<u>12,055</u>
	<u>\$6,514,653</u>	<u>\$6,837,486</u>
Costos:		
Como promotor	\$4,558,356	\$4,585,127
Como constructor	-	58,927
Como prestador de servicios	13,195	20,905
Venta de terrenos	58,494	96,515
Arrendamiento de centros y locales comerciales	<u>21,096</u>	<u>10,135</u>
	<u>\$4,651,141</u>	<u>\$4,771,609</u>

(1) El importe de la rentas proviene de arrendamientos de unicentros y minicentros comerciales, las cuales se establecieron al inicio del contrato y se incrementan conforme a la inflación del año, renovables en forma anual.

Los ingresos y costos como promotor se integran de acuerdo al tipo de hipoteca, como sigue:

	2012	2011
Ingresos:		
INFONAVIT (Incluye esquemas de cofinanciamiento)	\$ 2,872,654	\$ 3,307,172
FOVISSSTE, SHF y banca comercial	<u>3,516,189</u>	<u>3,272,242</u>
	<u>\$ 6,388,843</u>	<u>\$ 6,579,414</u>
Costos:		
INFONAVIT (Incluye esquemas de cofinanciamiento)	\$ 2,071,968	\$ 2,340,839
FOVISSSTE, SHF, y banca comercial	<u>2,486,388</u>	<u>2,244,288</u>
	<u>\$ 4,558,356</u>	<u>\$ 4,585,127</u>

Los ingresos como promotor, contratista y por arrendamiento de centros y locales comerciales de la Entidad son realizados en su totalidad en México.

No existen transacciones importantes realizadas entre los segmentos de negocio.

b. Información general por líneas de negocio

	2012	2011
Ingresos:		
Progresiva	\$1,206,856	\$1,336,210
Interés social	1,709,439	1,924,299
Medio	2,441,581	2,381,758
Residencial	1,030,967	937,147
Como constructor	-	75,664
Otros proyectos inmobiliarios	<u>125,810</u>	<u>182,408</u>
	<u>\$6,514,653</u>	<u>\$6,837,486</u>

c. Información general por zona geográfica

	2012	2011
Ingresos:		
Estado de México	\$2,770,142	\$2,280,666
Morelos	611,049	680,377
Distrito Federal	394,838	272,868
Nuevo León	365,058	432,420

Puebla	341,291	335,864
Querétaro	305,607	414,006
Quintana Roo	290,995	437,710
Guerrero	279,601	214,689
Baja California	211,285	291,788
Nayarit	189,566	128,775
Hidalgo	154,090	238,897
Veracruz	147,761	492,237
Jalisco	106,731	284,721
Guanajuato	105,900	66,632
Sonora	70,665	1,751
Michoacán	33,673	47,539
Tamaulipas	2,215	20,477
Chihuahua	<u>8,376</u>	<u>13,661</u>
	6,388,843	6,655,078
Otros proyectos inmobiliarios	<u>125,810</u>	<u>182,408</u>
Total	<u>\$6,514,653</u>	<u>\$6,837,486</u>

22. Compromisos

a. Fideicomiso de Garantía y Administración - En octubre de 2003, la Entidad llevó a cabo un contrato de Fideicomiso de Garantía y Administración para el desarrollo y comercialización de un conjunto habitacional de 2,308 casas habitación destinado a los trabajadores del Gobierno del Estado de Michoacán y de locales comerciales en Capula, Morelia. El desarrollo se divide en el proyecto ARA, el proyecto SARE, un Área Comercial Básica, un Área Comercial y Tierra Breña. Las principales características del Fideicomiso son:

Participantes - Los participantes son: Instituto de Vivienda del Estado de Michoacán de Ocampo (Fideicomitente y Fideicomisaria A) IVEMO; Consorcio de Ingeniería Integral, S.A. de C.V. (Fideicomitente y Fideicomisaria B) CIISA; FISARE, S. A. de C. V. (Fideicomitente y Fideicomisaria C) FISARE y Banco Azteca, S.A. (Fiduciaria) Banco Azteca.

Aportaciones - Las aportaciones al fideicomiso de cada uno de los participantes son como sigue: IVEMO aporta el terreno en Capula, Morelia (el "inmueble") y la concesión de los derechos de agua, CIISA y SARE aportan cada uno el 50% de la urbanización, edificación y obras internas en los proyectos ARA y SARE, respectivamente.

Contraprestación - Por la venta o transmisión de las unidades habitacionales en los proyectos ARA y SARE, IVEMO recibe el 8% del precio de venta de cada vivienda, y CIISA y SARE reciben cada uno el 92%, respectivamente.

El área comercial, Tierra Breña y área comercial básica serán revertidas a IVEMO.

Vigencia - El fideicomiso tendrá la duración necesaria para el cumplimiento de sus finalidades. IVEMO se reserva la facultad para revertir parte o la totalidad del inmueble siempre y cuando éste no haya sido comprometido con terceros adquirentes y restituir los gastos en inversiones que CIISA y SARE hubieren realizado en las obras de urbanización. Al 31 de diciembre de 2012 se han registrado 2,061 viviendas escrituradas por un importe de \$291 por vivienda.

b. La Entidad arrienda oficinas donde realiza sus actividades administrativas y de venta. Los gastos por renta ascendieron a \$37,682 y \$37,986 al 31 de diciembre de 2012 y 2011, respectivamente y los contratos de arrendamiento son renovables en forma anual. En 2012 la Entidad tiene un contrato de arrendamiento en dólares estadounidenses por 3 años cuya renta será de 2,000,000 dólares estadounidenses por año.

c. CIISA celebró un contrato de fideicomiso traslativo de dominio y de administración el 18 de agosto de 2004 con una tienda departamental y Banco J.P. Morgan, S.A. Institución de Banca Múltiple, J.P. Morgan Grupo Financiero, División Fiduciario, mediante el cual se transmite una parte del terreno las Américas a la tienda departamental, en el que se desarrolló el Centro Comercial las Américas.

d. Las obligaciones para CIISA o su afiliada Centro Regional las Américas, S. de R.L. son entre otras, a) la obligación llevar a cabo a su cargo y por su cuenta la construcción y mejoras del Centro Comercial (excepto la tienda departamental), su estacionamiento incluyendo el de la tienda departamental, de conformidad con el proyecto ejecutivo respectivo; b) y operar el Centro Comercial (excepto por el Almacén de la tienda departamental).

e. PDCC celebró un contrato denominado Framework Agreement en el que se establecen los lineamientos a seguir para llevar a cabo una coinversión en futuros proyectos de construcción y operación de centros comerciales.

f. Convenio para firma de fideicomiso. En julio de 2006, la Entidad celebró un convenio de acuerdo de voluntades con Fomento Metropolitano de Monterrey (Fomerrey), quien cuenta con el consentimiento para la substanciación y trámite de la expropiación de un terreno (el inmueble), para lo cual celebró un convenio de ocupación previa con los integrantes del Comisariado Ejidal del Núcleo Agrario San Miguel de los Garza, ubicado en el Municipio de Escobedo, Nuevo León.

A la firma del convenio, la Entidad entregó a Fomerrey la cantidad de \$5,000 y se obliga a entregar a Fomerrey la cantidad de \$25,749, una vez que se cumpla lo siguiente:

a) Se haya promulgado el decreto expropiatorio que convierta a Fomerrey en legítimo propietario del inmueble.

- b) Sea posible legal y físicamente desarrollar vivienda de interés social en el inmueble, que se obtenga un uso de suelo habitacional con una densidad mínima de 50 viviendas por hectárea.
- c) Se obtengan las factibilidades de agua, drenaje sanitario y energía eléctrica.
- d) El Comité Técnico de Fomerrey haya autorizado la celebración del contrato de fideicomiso.

Una vez que se suscriba el contrato de fideicomiso, se cubrirá a Fomerrey, como contraprestación única por la aportación de la tierra al patrimonio del futuro fideicomiso el equivalente al 2% del valor total por la enajenación individual de las viviendas que se edifiquen en el inmueble.

En el año de 2009, se dieron las condiciones establecidas en el convenio para que la Entidad liquidara el monto acordado en el mismo, sin embargo, Fomerrey rescindió el convenio. A la fecha de emisión de estos estados financieros, la Entidad presentó una demanda para exigir el cumplimiento del convenio.

g. La Entidad tiene litigios derivados del curso normal de sus operaciones los cuales en la opinión de la Entidad y sus asesores legales no afectarán en forma importante la situación financiera y el resultados de las operaciones, por lo tanto, no ha creado una provisión para cubrir dichas contingencias.

h. CIISA celebró un acuerdo marco el 10 de agosto de 2010 con Crystal Lagoons Corporation, LLC, sociedad legalmente constituida en el estado de Delaware, Estados Unidos de América, mediante el cual se lleva a cabo un acuerdo de licencia y uso de tecnología para el desarrollo y construcción de lagunas. Consecuentemente, CIISA tiene la imperiosa necesidad de contar con el apoyo tecnológico de una empresa altamente especializada en el ramo.

Participantes – Crystal Lagoons Corporation, LLC. (CL) y Consorcio de Ingeniería Integral, S.A. de C.V. (CIISA)

Compromiso - CL otorga a CIISA, un derecho exclusivo para suscripción contratos de licencias sobre la tecnología para su uso en los proyectos dentro de zonas geográficas determinadas por CIISA, dicho acuerdo tiene por objeto determinar los términos, condiciones y requisitos que CIISA deberá cumplir para mantener los derechos exclusivos sobre las zonas geográficas, con la finalidad de suscribir futuros contratos de licencia con CL para el uso de la tecnología.

Asimismo, CL no podrá licenciar la tecnología a ningún tercero durante el plazo de exclusividad en las zonas geográficas, sin previa autorización de CIISA.

Por cada proyecto adicional se llevará a cabo la suscripción de un contrato de licencia de uso de tecnología.

Vigencia - El acuerdo tendrá una vigencia de 24 meses a partir de la fecha de la firma. La terminación del acuerdo no afectará la vigencia de los contratos de licencia suscritos en virtud del acuerdo, asimismo, la exclusividad otorgada por el periodo indicado en el plazo de exclusividad para cada zona geográfica en particular. Una vez terminado el plazo de exclusividad y habiéndose suscrito el respectivo contrato de licencia de tecnología para el desarrollo de un proyecto de acuerdo con el "Business Plan", CIISA mantendrá derechos exclusivos únicamente sobre la zona de exclusión correspondiente al proyecto el cual es por un periodo de 4 años contados desde el fin del plazo de exclusividad.

23. Hecho posterior

El 11 de febrero de 2013, la Presidencia de la República anunció la Política Nacional de Vivienda, la cual se basa en cuatro estrategias: (i) lograr una mejor coordinación interinstitucional, (ii) transitar hacia un modelo de desarrollo urbano sustentable e inteligente, (iii) reducir el rezago de vivienda y (iv) procurar una vivienda digna para todos los mexicanos.

La política antes señalada indica que se establecerá un periodo de transición de hasta 24 meses a partir de la fecha de publicación de las reglas que se espera se den a conocer en julio de 2013, para que todos los actores puedan realizar los cambios necesarios, en su caso.

En consecuencia, a la fecha de este informe la administración de la Entidad espera conocer las acciones y efectos de dicha política.

24. Explicación a la transición a IFRS

La fecha de transición a IFRS es el 1 de enero de 2011. En la preparación de los primeros estados financieros consolidados bajo IFRS se han aplicado las reglas de transición consideradas en la IFRS 1, Adopción Inicial de las Normas de Internacionales de Información Financiera, a las cifras que previamente fueron reportadas de conformidad con las NIF (Normas de Información Financiera Mexicanas), la Entidad ha aplicado las excepciones obligatorias y ciertas exenciones opcionales como se describe a continuación:

Excepciones obligatorias y exenciones opcionales:

Le fueron aplicables a la Entidad las siguientes excepciones obligatorias en la transición a IFRS:

Cálculo de estimaciones – Las estimaciones a la fecha de transición son consistentes con las estimaciones a esa misma fecha bajo las NIF.

Contabilidad de coberturas – La Entidad aplicó contabilidad de coberturas a la fecha de transición, solamente si la relación de cobertura cumple con los criterios establecidos en la IAS 39.

La Entidad ha elegido las siguientes exenciones opcionales a la aplicación retrospectiva de las IFRS como sigue:

Exenciones referidas a las combinaciones de negocios – La Entidad aplicó la exención de combinaciones de negocios. Por lo tanto, no ha reformulado combinaciones de negocios que ocurrieron antes de la fecha de transición.

Costo asumido – La Entidad aplicó esta exención, por lo que utilizó el monto registrado bajo NIF como costo asumido de sus plantas, instalaciones y equipos, así como de sus propiedades de inversión a la fecha de transición.

Beneficios a empleados – La Entidad aplicó esta exención, por lo que reconoció todas las ganancias y pérdidas actuariales acumuladas a la fecha de transición.

Conciliación entre IFRS y NIF - Las siguientes conciliaciones proporcionan la cuantificación de los efectos de transición y el impacto en el capital contable a la fecha de transición (1 de enero de 2011) y al 31 de diciembre de 2011, y en la utilidad integral por el período del 1 de al 31 de diciembre de 2011 y por el ejercicio terminado el 31 de diciembre de 2011, como sigue:

Efectos de adopción en el estado de situación financiera:

Ajuste	Descripción	Fecha transición IFRS	
		1 de enero de 2011	31 de diciembre de 2011
	Capital contable bajo NIF	\$8,824,336	\$9,368,801
a.	Cancelación de los efectos de la inflación en terrenos	(358,303)	(358,303)
b.	Depreciación por componentes del activo fijo	-	(17,426)
c.	Pasivo por obligaciones laborales	17,355	28,009
d.	Efecto de impuestos diferidos	<u>107,491</u>	<u>112,719</u>
	Subtotal de ajustes	<u>(233,457)</u>	<u>(235,001)</u>
	Capital contable bajo IFRS	<u>\$8,590,879</u>	<u>\$9,133,800</u>

Efectos de adopción en el estado de utilidad integral:

Ajuste	Descripción	Año que terminó el 31 de diciembre de 2011
	Utilidad neta bajo NIF	\$657,320
a.	Depreciación por componentes de activo fijo	(17,426)
b.	Costo de obligaciones laborales	10,654
c.	Efecto de impuestos diferidos	<u>5,228</u>
	Utilidad integral neta bajo IFRS	<u>\$655,776</u>

Explicación de los principales impactos por la adopción de las IFRS en las políticas contables de la Entidad:

a) De conformidad con la IAS 29, Información financiera en economías hiperinflacionarias, los efectos inflacionarios deben ser reconocidos en los estados financieros cuando la economía de la moneda utilizada por la Entidad califica como hiperinflacionaria. La economía mexicana dejó de ser hiperinflacionaria en 1999 y, en consecuencia, los efectos inflacionarios que fueron reconocidos por la Entidad hasta el 31 de diciembre de 2007 bajo NIF se revirtieron.

b) De conformidad con la IAS 16, Propiedad, planta y equipo, la Entidad determinó los componentes significativos de su maquinaria y equipo y ajustó sus vidas útiles y su correspondiente efecto en la depreciación acumulada y del ejercicio.

c) Conforme a la IAS 19, Beneficios a empleados el gasto por PTU reconocida se refiere únicamente a la causada, porque requiere, entre otros requisitos, que el empleado haya prestado sus servicios a la Entidad, y que la obligación presente, legal o asumida, para realizar dicho pago, sea resultado de eventos pasados. Por lo anterior, la Entidad eliminó el saldo por PTU Diferida a partir de la fecha de transición de los estados financieros.

d) La Entidad registró de conformidad con IAS 19, Beneficios a empleados, las obligaciones laborales al 31 de diciembre de 2011. Por lo tanto, el pasivo por indemnizaciones registrado conforme a NIF fue eliminado.

e) La Entidad recalculó sus impuestos diferidos, de acuerdo con la IAS 12, Impuestos a la utilidad, con los valores ajustados de los activos y pasivos según las IFRS.

25. Las siguientes IFRS entrarán en vigor en los periodos que se mencionan, por lo cual sus efectos están siendo evaluados.

IFRS 9, Instrumentos Financieros³

IFRS 10, Estados Financieros Consolidados¹

IFRS 11, Acuerdos Conjuntos¹

IFRS 12, Información a Revelar sobre Participaciones en Otras Entidades¹

IFRS 13, Medición del Valor Razonable¹

Modificaciones a la IFRS 7, Revelaciones – Compensación de Activos y Pasivos Financieros¹

Modificaciones a la IFRS 9 e IFRS 7, Fecha Efectiva de IFRS 9 y Revelaciones de Transición³

Modificaciones a la IFRS 10, IFRS 11 e IFRS 12, Estados Financieros Consolidados, Acuerdos Conjuntos y Revelaciones sobre Participaciones en Otras Entidades: Guías de Transición⁴

La IAS 19 (revisada en 2011), Beneficios a los Empleados¹

La IAS 27 (revisada en 2011), Estados Financieros Separados¹

La IAS 28 (revisada en 2011), Inversiones en Asociadas y Acuerdos Conjuntos¹

Modificaciones a la IAS 32, Revelaciones – Compensación de Activos y Pasivos Financieros²

Modificaciones a las IFRS, Mejoras Anuales a IFRS ciclo 2009-2011, Excepto por las Modificaciones a IAS 1¹

¹ Efectiva para los periodos anuales que comiencen a partir del 1 de enero de 2013.

² Efectiva para los periodos anuales que comiencen a partir del 1 de enero de 2014.

³ Efectiva para los periodos anuales que comiencen a partir del 1 de enero de 2015.

Los principales requerimientos de la IFRS 9 se describen a continuación:

1. La IFRS 9 requiere que todos los activos financieros reconocidos que estén dentro del alcance de IAS 39, Instrumentos Financieros: Reconocimiento y Medición sean medidos posteriormente a costo amortizado o a valor razonable. Específicamente, las inversiones de deuda en un modelo de negocios cuyo objetivo es cobrar los flujos de efectivo contractuales y que tengan flujos de efectivo contractuales que sean exclusivamente pagos de capital e intereses sobre el capital en circulación generalmente se miden a costo amortizado al final de los periodos contables posteriores. Todas las demás inversiones de deuda y de capital se miden a sus valores razonables al final de los periodos contables posteriores. Adicionalmente, bajo IFRS 9, las Entidades pueden hacer la elección irrevocable de presentar los cambios posteriores en el valor razonable de una inversión de capital (que no es mantenida con fines de negociación) en otras partidas de la utilidad integral, con ingresos por dividendos generalmente reconocidos en el resultado del año.

2. El efecto más significativo de la IFRS 9 con respecto a la clasificación y medición de activos financieros se relaciona con el tratamiento contable de cambios en el valor razonable de un pasivo financiero (designado como a valor razonable a través de utilidad o pérdida) atribuible a cambios en el riesgo crediticio de dicho pasivo. Específicamente, bajo la IFRS 9, para los pasivos financieros designados como a valor razonable a través de utilidad o pérdida, el monto de los cambios en el valor razonable del pasivo financiero que es atribuible a cambios en el riesgo crediticio de dicho pasivo se presenta bajo otros resultados integrales, salvo que el reconocimiento de los efectos de los cambios en el riesgo crediticio del pasivo dentro de otros resultados integrales creara o incrementara una discrepancia contable en el estado de resultados. Los cambios en el valor razonable atribuibles al riesgo crediticio del pasivo financiero no se clasifican posteriormente al estado de resultados. Anteriormente, conforme a IAS 39, el monto completo del cambio en el valor razonable del pasivo financiero designado como a valor razonable a través de utilidad o pérdida se presentó en el estado de resultados.

En mayo de 2011 se emitió un paquete de cinco normas sobre consolidación, coinversiones, asociadas y revelaciones, incluyendo la IFRS 10, IFRS 11, IFRS 12, IAS 27 (según revisión de 2011) e IAS 28 (según revisión de 2011).

Los principales requerimientos de estas cinco normas se describen a continuación:

IFRS 10, Estados Financieros Consolidados - La IFRS 10 reemplaza las partes de IAS 27, Estados Financieros Consolidados y Separados que tratan sobre los estados financieros consolidados. La SIC-12 Consolidación – Entidades con Propósitos Especiales ha sido retirada con la emisión de la IFRS 10. Conforme a la IFRS 10, sólo existe una base para consolidación que es el control. Adicionalmente, la IFRS 10 incluye una nueva definición de control que contiene tres elementos: (a) el poder ejercido sobre la empresa receptora de la inversión, (b) exposición o derechos a retornos variables por su involucramiento con la empresa receptora de la inversión y (c) la capacidad de utilizar su poder sobre dicha empresa para afectar el monto de los retornos del inversionista. Se han agregado una gran cantidad de lineamientos en la IFRS 10 para tratar los escenarios complejos.

Adicionalmente, las coinversiones conforme a la IFRS 11 se deben contabilizar utilizando el método de participación, mientras que las entidades bajo control conjunto conforme al IAS 31 se pueden contabilizar utilizando el método de participación o contabilidad proporcional.

IFRS 12, Revelación de Participaciones en Otras Entidades - La IFRS 12 es una norma de revelación y aplica a entidades que tienen participaciones en subsidiarias, acuerdos conjuntos, asociadas y/o entidades estructuradas no consolidadas. En general, los requerimientos de revelación de la IFRS 12 son más exhaustivos que los de las normas actuales.

IFRS 13, Medición del Valor Razonable - La IFRS 13 establece una única fuente de lineamientos para las mediciones de valor razonable y las revelaciones correspondientes. La norma define el valor razonable, establece un marco para medir el valor razonable y requiere revelaciones sobre las mediciones de valor razonable. El alcance de la IFRS 13 es amplio; aplica tanto a partidas de instrumentos financieros como a partidas que no son de instrumentos financieros por las cuales otras IFRS requieren o permiten mediciones de valor razonable y revelaciones sobre las mediciones de valor razonable, excepto en circunstancias específicas. En general, los requerimientos de revelación en la IFRS 13 son más exhaustivos que los que se requieren en las normas actuales. Por ejemplo, las revelaciones cuantitativas y cualitativas basadas en la jerarquía de valor razonable de tres niveles requerida actualmente para instrumentos financieros únicamente bajo la IFRS 7 Instrumentos Financieros: Revelaciones se extenderán por la IFRS 13 para cubrir todos los activos y pasivos dentro de su alcance.

La IFRS 13 aplica para ejercicios que inicien en o después del 1 de enero de 2013, aunque se permite la aplicación anticipada.

Modificaciones a la IAS 32, Revelaciones – Compensación de Activos y Pasivos Financieros - Las modificaciones a IAS 32 clarifican la aplicación de los requerimientos existentes sobre la compensación de activos financieros y pasivos financieros. En específico, las modificaciones clarifican el significado de “tenga, en el momento actual, el derecho, exigible legalmente, de compensar los importes reconocidos” y “tenga la intención de liquidar por el importe neto, o de realizar el activo y liquidar el pasivo simultáneamente”.

Modificaciones a la IFRS 7, Revelaciones – Compensación de Activos y Pasivos Financieros - Las modificaciones a IFRS 7 requieren a las Entidades revelar información acerca de los derechos de compensar y acuerdos relacionados para instrumentos financieros reconocidos que están sujetos a un acuerdo maestro de compensación exigible o acuerdo similar.

La aplicación de estas modificaciones a la IFRS 7, son efectivas para periodos anuales que comiencen en o después del 1 de enero de 2013 y periodos intermedios dentro de esos periodos anuales. Las revelaciones deben ser mostradas retrospectivamente para todos los periodos comparativos. Sin embargo, las modificaciones a IAS 32 son efectivas para periodos anuales que inicien en o después del 1 de enero de 2014, y permiten su aplicación anticipada.

La IAS 19 (revisada en 2011), Beneficios a los empleados - Las modificaciones a IAS 19 cambian el tratamiento contable de los planes de beneficios definidos y beneficios por terminación de la relación laboral. El cambio más importante se refiere al tratamiento contable de cambios en obligaciones de beneficios definidos y activos del plan. Las modificaciones requieren el reconocimiento de cambios en las obligaciones de beneficios definidos y en el valor razonable de los activos del plan cuando ocurren y, por tanto, eliminan el 'enfoque de corredor' permitido bajo la versión anterior de IAS 19 y aceleran el reconocimiento de costos de servicio anterior. Las modificaciones requieren que todas las ganancias y pérdidas actuariales se reconozcan inmediatamente a través de otros resultados integrales para que el activo o pasivo por pensiones neto reconocido en el estado de situación financiera consolidado refleje el valor total del déficit o superávit del plan. Adicionalmente, el costo por interés y el retorno esperado de los activos del plan utilizados en la versión anterior de IAS 19 son remplazados con el importe del interés neto, el cual es calculado aplicando la tasa de descuento la misma tasa de descuento al pasivo o activo por beneficios definidos neto.

Las modificaciones a IAS 19 aplican para ejercicios que inicien en o después del 1 de enero de 2013 y se requiere la aplicación retrospectiva con ciertas excepciones. Los directores esperan que las modificaciones a IAS 19 sean adoptadas en los estados financieros consolidados de la Entidad para el ejercicio que inicia el 1 de enero de 2013 y que la aplicación de las modificaciones a IAS 19 pueda tener un impacto en los montos reportados con respecto al plan de beneficios definidos de la Entidad. Sin embargo, los directores aún no han realizado un análisis detallado del impacto de la aplicación de las modificaciones y, por tanto, aún no han cuantificado el alcance del impacto.

Modificaciones a las IFRS, Mejoras anuales a IFRS ciclo 2009-2011 excepto por las modificaciones a IAS 1 - Las modificaciones anuales a IFRS ciclo 2009-2011 incluyen modificaciones a varias IFRS. Las modificaciones son efectivas para periodos anuales que comiencen en o después del 1 de enero de 2013. Las modificaciones a IFRS incluyen:

3. Modificaciones a IAS 16, Propiedad, Planta y Equipo; y
4. Modificaciones a IAS 32, Instrumentos Financieros: Presentación.

Las modificaciones a IAS 16 clarifican que las piezas de repuesto importantes y el equipo de mantenimiento permanente deben ser clasificados como Propiedad, Planta y Equipo, cuando cumplan la definición de Propiedad, Planta y Equipo de IAS 16 y como inventarios en caso contrario.

Las modificaciones a IAS 32 clarifican que el impuesto a la utilidad relacionado con distribuciones a los tenedores de un instrumento de capital y los costos de las transacciones de una transacción de capital, debe ser contabilizada de acuerdo con IAS 12, Impuestos a la utilidad.

26. Autorización de la emisión de los estados financieros

Los estados financieros consolidados fueron autorizados para su emisión el 29 de marzo de 2013 por el C.P. J. Sacramento Soto Solís, Director de Administración y Finanzas de la Entidad y están sujetos a la aprobación de la asamblea ordinaria de accionistas de la Entidad, quien puede decidir su modificación de acuerdo con lo dispuesto en la Ley General de Sociedades Mercantiles.

SEGUNDA SECCION
PODER EJECUTIVO
SECRETARIA DE ENERGIA

NORMA Oficial Mexicana NOM-041-NUCL-2013, Límites anuales de incorporación y concentraciones en liberaciones.

Al margen un sello con el Escudo Nacional, que dice: Estados Unidos Mexicanos.- Secretaría de Energía.

NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-041-NUCL-2013, LÍMITES ANUALES DE INCORPORACIÓN Y CONCENTRACIONES EN LIBERACIONES.

La Secretaría de Energía, por conducto de la Comisión Nacional de Seguridad Nuclear y Salvaguardias, con fundamento en los artículos 17 y 33 fracción XIII de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 1, 4, 18 fracción III, y 50 fracciones I y XI de la Ley Reglamentaria del Artículo 27 Constitucional en Materia Nuclear; 1, 38 fracciones II y III, 40 fracciones I y XVII, 41, 43, 47 fracción IV y 51 de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 28 y 34 del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 1, 2, 3, 4, 7, 14, 20, 25, 37, 39, 130, 131, 211, 212 y 213 del Reglamento General de Seguridad Radiológica, y 2 inciso F, fracción II, 27 y 29 fracciones VIII y XII del Reglamento Interior de la Secretaría de Energía, y

CONSIDERANDO

Primero. Que con fecha 8 de octubre de 2012, el Comité Consultivo Nacional de Normalización de Seguridad Nuclear y Salvaguardias, publicó en el Diario Oficial de la Federación el Proyecto de modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-006-NUCL-1994, Criterios para la aplicación de los límites anuales de incorporación para grupos críticos del público, a efecto de recibir comentarios de los interesados.

Segundo. Que transcurrido el plazo de 60 días a que se refiere el artículo 47 fracción I de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización para recibir los comentarios mencionados en el considerando anterior, el Comité Consultivo Nacional de Normalización de Seguridad Nuclear y Salvaguardias analizó los comentarios recibidos y, en los casos que estimó procedente, realizó las modificaciones al proyecto en cita.

Tercero. Que con fecha 26 de marzo de 2013, se publicaron en el Diario Oficial de la Federación las respuestas a los comentarios antes referidos, en cumplimiento a lo previsto por el artículo 47 fracción III de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización.

Cuarto. Que en atención a lo expuesto en los considerandos anteriores y toda vez que el Comité Consultivo Nacional de Normalización de Seguridad Nuclear y Salvaguardias otorgó la aprobación respectiva, se expide la siguiente:

**NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-041-NUCL-2013, LÍMITES ANUALES DE
INCORPORACIÓN Y CONCENTRACIONES EN LIBERACIONES**

PREFACIO

En la elaboración de la presente Norma Oficial Mexicana, participaron representantes de las siguientes dependencias, instituciones, asociaciones y empresas:

SECRETARÍA DE ENERGÍA.

- Dirección General de Recursos Energéticos y Radiactivos.
- Unidad de Asuntos Jurídicos / Dirección de Estudios y Consultas.

SECRETARÍA DE SALUD.

- Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.

SECRETARÍA DE SALUD

- Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ismael Cosío Villegas.

SECRETARÍA DE GOBERNACIÓN.

- Dirección General de Protección Civil.

SECRETARÍA DE COMUNICACIONES Y TRANSPORTE.

- Dirección General de Autotransporte Federal.

SECRETARÍA DEL MEDIO AMBIENTE Y RECURSOS NATURALES.

- Dirección General de Gestión Integral de Materiales y Actividades Riesgosas.

SECRETARÍA DEL TRABAJO Y PREVISIÓN SOCIAL.

- Dirección General de Seguridad y Salud en el Trabajo.

COMISIÓN FEDERAL DE ELECTRICIDAD.

- Gerencia de Centrales Nucleoeléctricas.

INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES.

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO.

- Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos.

ASOCIACIÓN MEXICANA DE EMPRESAS DE ENSAYOS NO DESTRUCTIVOS, A.C.

ASOCIACIÓN MEXICANA DE FÍSICA MÉDICA, A.C.

SOCIEDAD MEXICANA DE MEDICINA NUCLEAR, A.C.

SOCIEDAD MEXICANA DE RADIOTERAPEUTAS, A.C.

SOCIEDAD MEXICANA DE SEGURIDAD RADIOLÓGICA, A.C.

SOCIEDAD NUCLEAR MEXICANA, A.C.

ACCESOFARM, S.A. DE C.V.

CONTROL DE RADIACIONES E INGENIERÍA, S.A. DE C.V.

PROVEDEREM COMYSER, S.A. DE C.V.

SERVICIOS DE APLICACIÓN INTEGRAL, S.A. DE C.V.

SERVICIOS INTEGRALES PARA LA RADIACIÓN, S.A. DE C.V.

SERVICIOS A LA INDUSTRIA NUCLEAR Y CONVENCIONAL (SEINCO)

**NOM-041-NUCL-2013, LÍMITES ANUALES DE INCORPORACIÓN Y
CONCENTRACIONES EN LIBERACIONES**

ÍNDICE

0. Introducción
1. Objetivo
2. Campo de aplicación
3. Referencias
4. Definiciones
5. Abreviaturas
6. Criterios
7. Bibliografía
8. Concordancia con normas internacionales y normas mexicanas.
9. Evaluación de la conformidad
10. Observancia
11. Vigencia

0. Introducción

Durante la operación normal de instalaciones nucleares y radiactivas que utilizan fuentes radiactivas abiertas (líquidos, vapores, polvos, etc.), el personal ocupacionalmente expuesto puede verse expuesto a contaminación radiactiva tanto de forma interna (por inhalación, absorción, ingestión o a través de heridas) como externa; por otro lado, en las referidas instalaciones se permite el vertimiento al drenaje de cantidades residuales del material radiactivo utilizado. Por lo anterior, la presente norma establece los límites de actividad incorporada y los límites para la concentración de cada radionúclido en el ambiente laboral, así como los límites derivados para la incorporación de material radiactivo por individuos del público.

1. Objetivo

Establecer los Límites Anuales de Incorporación para el personal ocupacionalmente expuesto y las Concentraciones Derivadas en Aire para zonas controladas, con el fin de dar cumplimiento al sistema de limitación de dosis establecido en el Reglamento General de Seguridad Radiológica; establecer los límites derivados para las liberaciones de cantidades residuales de material radiactivo de las instalaciones radiactivas y nucleares, así como limitar el equivalente de dosis debido a la incorporación de material radiactivo en un grupo crítico.

2. Campo de aplicación

Los Límites Anuales de Incorporación y las Concentraciones Derivadas en Aire, establecidas en esta norma, deben adoptarse para cumplir con el sistema de limitación de dosis para el personal ocupacionalmente expuesto de instalaciones nucleares y radiactivas en las que exista el riesgo de exposiciones internas. Los límites derivados establecidos en esta norma son aplicables a situaciones en las que existen vertimientos de cantidades residuales de materiales radiactivos dispersables, con motivo de la operación normal de las instalaciones nucleares y radiactivas que los utilizan.

3. Referencias

3.1 Norma Oficial Mexicana NOM-001-NUCL-1994, Factores para el cálculo del equivalente de dosis.

4. Definiciones

4.1 Concentración Derivada en Aire (CDA): Es la concentración de un radionúclido en aire, expresada en unidades de actividad por cada unidad de volumen de aire (Bq/m^3), tal que la estancia del hombre de referencia en un ambiente ocupacional con dicha concentración, respirando bajo un régimen de esfuerzo físico ligero ($1.2 \text{ m}^3/\text{h}$), durante un año laboral de 2000 horas, resultaría en la inhalación del límite anual de incorporación para dicho radionúclido.

4.2 Clase D: Tiempo de retención de una partícula de $1 \mu\text{m}$ en la región del pulmón, menor a 10 días.

4.3 Clase W: Tiempo de retención de una partícula de $1 \mu\text{m}$ en la región del pulmón, de 10 a 100 días.

4.4 Clase Y: Tiempo de retención de una partícula de $1 \mu\text{m}$ en la región del pulmón, mayor a 100 días.

4.5 Equivalente de dosis comprometido: Es el equivalente de dosis que se imparte a un tejido en forma integrada durante el periodo de 50 años que sigue a la incorporación de un radionúclido en el cuerpo. Se denota mediante: $H_{50,T}$. La unidad de equivalente de dosis comprometido es el sievert (Sv).

4.6 Equivalente de dosis efectivo comprometido: Es el equivalente de dosis que se imparte a un individuo en forma integrada durante el periodo de 50 años que sigue a la incorporación de un radionúclido en su cuerpo. Se denota mediante $H_{E,50}$ y se obtiene a través de la ecuación:

$$H_{E,50} = \sum_T W_T H_{50,T}$$

donde $H_{50,T}$ son los equivalentes de dosis comprometidos por tejido y W_T son los factores de ponderación por tejido, establecidos en la norma NOM-001-NUCL-1994 vigente o la que la sustituya.

4.7 Grupo crítico: Es el conjunto de individuos del público que reciben el equivalente de dosis más alto, considerando una exposición razonablemente homogénea, con motivo de la operación normal de una determinada instalación radiactiva o nuclear.

4.8 Hombre de referencia: Es un adulto hipotético con una edad entre 20 y 30 años, peso de 70 kg y 1.70 m de altura.

4.9 Límite Anual de Incorporación (LAI): Es la cantidad de un radionúclido, expresada en términos de su actividad, tal que incorporada en el hombre de referencia en el transcurso de un año, se traduciría ya sea en un equivalente de dosis efectivo comprometido de 50 mSv, o bien en un equivalente de dosis comprometido de 500 mSv a un órgano o tejido. De las actividades que para un radionúclido cumplan con dichas condiciones, se elige el valor más pequeño como límite anual de incorporación.

4.10 Límite derivado: Límite de una magnitud establecido sobre la base de un modelo, de tal forma que puede considerarse que el cumplimiento del límite derivado asegura el cumplimiento del límite primario.

4.11 Miembro del público: Cualquier persona de la población, que con motivo de su ocupación no esté expuesto a radiación ionizante o a incorporación de material radiactivo. Las personas no ocupacionalmente expuestas, que laboren en la proximidad de zonas controladas, o que ocasionalmente en el curso de su trabajo entren en una zona controlada, son considerados como individuos del público.

4.12 Zona controlada: Es la zona sujeta a supervisión y controles especiales con fines de protección radiológica.

5. Abreviaturas

5.1	Bq:	becquerel.
5.2	CDA:	concentración derivada en aire.
5.3	Estom:	estómago.
5.4	$H_{50,T}$:	equivalente de dosis comprometido.
5.5	$H_{E,50}$:	equivalente de dosis efectivo comprometido.
5.6	IGI:	intestino grueso inferior.
5.7	LAI:	límite anual de incorporación.
5.8	sup.:	superficie.
5.9	Sv:	sievert.
5.10	W_T :	factor de ponderación por tejido.

6. Criterios

6.1 En la Tabla 1 se establecen los Límites Anuales de Incorporación (LAI) en Bq, y las Concentraciones Derivadas en Aire (CDA) en Bq/m³; para cada radionúclido se especifica la vía de entrada al organismo (ingestión o inhalación) y se indica para qué clases de compuesto se aplican los valores.

6.2 Los valores de LAI mostrados entre paréntesis, corresponden al valor de incorporación anual que resultaría en un equivalente de dosis comprometida de 500 mSv, indicándose el órgano o tejido implicados.

6.3 Los valores de los LAI son aplicables al control dosimétrico del Personal Ocupacionalmente Expuesto (POE), y los de las CDA aplicables a las respectivas zonas controladas en las instalaciones donde existe riesgo de incorporación de radionúclidos y exposición interna para dicho personal.

6.4 Los valores de CDA y LAI establecidos en las tablas no son de aplicación en los siguientes casos: cuando el trabajador ingiera e inhale al mismo tiempo el radionúclido en cuestión, cuando esté expuesto a una mezcla de radionúclidos, ya sea por inhalación o ingestión, o bien, cuando esté expuesto a irradiación externa e interna a la vez. En este caso, se evaluará la dosis adicionando las contribuciones de dosis por todas las vías.

6.5 Las concentraciones promedio de material radiactivo: a) en aire; b) en cuerpos de agua adyacentes, y c) en líquidos, previamente a su vertimiento hacia el drenaje, en la frontera de la zona controlada de instalaciones en las que se manejen radionúclidos individuales en la forma de fuentes radiactivas abiertas, nunca deben ser mayores a los valores establecidos en las columnas 4, 5 y 6, respectivamente, de la Tabla 1.

Las concentraciones referidas en los incisos a), b) y c) anteriores, en la frontera de la zona controlada de instalaciones en las que se manejen mezclas de radionúclidos, deben cumplir con la siguiente relación:

$$\sum_i \frac{C_i}{L_i} < 1$$

Donde:

C_i es la concentración del i-ésimo radionúclido, y

L_i es el correspondiente valor límite (de la Tabla 1) para el mismo radionúclido.

6.6 Los valores de las columnas 4 y 5 establecidos en la Tabla 1 son las concentraciones promedio de radionúclidos las cuales, si se inhalan o ingieren continuamente durante un año, producirán un equivalente de dosis total de 0.5 mSv al grupo crítico.

Los valores de la columna 6 son las concentraciones de efluente liberado al drenaje tal que si éste fuera la única fuente de agua ingerida por una persona durante un año, resultaría en un equivalente de dosis comprometida de 5 mSv.

6.7 En relación con los vertimientos hacia el drenaje, además de lo establecido en 6.5, 6.6, y 6.8 a ese respecto, los totales vertidos en un año nunca deben exceder los siguientes valores:

^3H : 185 GBq

^{14}C : 37 GBq

y para el resto de los radionúclidos combinados: 37 GBq

6.8 El material a liberar al drenaje debe ser fácilmente soluble en agua. La cantidad de material radiactivo liberado al drenaje en un mes, dividido entre el volumen mensual promedio liberado al drenaje, no excederá la concentración dada en la columna 6 de la Tabla 1.

6.9 Cumplimiento con los límites de equivalente de dosis para el grupo crítico.

6.9.1 Si el permisionario permite el acceso de miembros del público a zonas controladas, se seguirán aplicando los límites de equivalente de dosis para público.

6.9.2 El permisionario puede solicitar la autorización de límites de descarga mayores a los establecidos en la tabla 1, para ello debe demostrar que éstos cumplen con el límite de equivalente de dosis anual para el grupo crítico utilizado para la obtención de los valores de la tabla 1, que es de 0.5 mSv/año, o en su defecto debe cumplir con los límites derivados de la Tabla 1 para ello puede realizar lo siguiente:

6.9.2.1 Un análisis del equivalente de dosis que recibirá el grupo crítico, aplicando un modelo genérico ambiental a la instalación radiactiva o nuclear, utilizando los factores de dispersión de material radiactivo en el ambiente obtenidos con las condiciones meteorológicas del sitio y la metodología de cálculo necesaria, y estableciendo las rutas de incorporación y exposición, de acuerdo con los hábitos de consumo y actividades del grupo crítico, o

6.9.2.2 Demostrando que la concentración anual promedio de material radiactivo liberado en liberaciones líquidas a cuerpos de agua adyacentes, y gaseosos a la frontera de la zona controlada no excede los valores especificados en la Tabla 1; y que si un miembro del grupo crítico estuviera presente continuamente en la frontera de la zona controlada, la dosis por fuentes externas no excedería de 0.02 mSv/h o 0.5 mSv/año.

6.10 Los registros de las liberaciones gaseosas y líquidas de material radiactivo de las instalaciones radiactivas y nucleares deben contener:

6.10.1 La composición isotópica del efluente.

6.10.2 La forma química y física de los radionúclidos, particularmente si ésta es relevante desde el punto de vista de su comportamiento ambiental o metabólico;

6.10.3 Los puntos y vías de descarga;

6.10.4 La cantidad total, mensual y anual, de radionúclido descargado, incluyendo la concentración en el efluente liberado.

6.10.5 Demostración del cumplimiento del punto 6.9.2.

Tabla 1. Límites ocupacionales y concentraciones en liberaciones.

No. Atómico	Radionúclido	Clase	LAI Ingestión (Bq) Col. 1	LAI Inhalación (Bq) Col. 2	CDA Inhalación (Bq/m ³) Col. 3	Efluente Aire (Bq/m ³) Col. 4	Efluente Agua (Bq/m ³) Col. 5	Concentraciones promedio mensuales (Bq/m ³) Col. 6
89	Actinio-224	D, todos los compuestos excepto los señalados en W y Y	7.40x10 ⁷ Pared IGI	1.11x10 ⁶ Sup. ósea	3.70x10 ²	-	-	-
			(7.40x10 ⁷)	(1.48x10 ⁶)	-	1.85	1.11x10 ⁶	1.11x10 ⁷
		W, haluros y nitratos	-	1.85x10 ⁶	7.40x10 ²	2.59	-	-
		Y, óxidos e hidróxidos	-	1.85x10 ⁶	7.40x10 ²	2.22	-	-
89	Actinio-225	D, ver ²²⁴ Ac	1.85x10 ⁶ Pared IGI	1.11x10 ⁴ Sup. ósea	3.70	-	-	-
			(1.85x10 ⁶)	(1.85x10 ⁴)	-	2.59x10 ⁻²	2.59x10 ⁴	2.59x10 ⁵
		W, ver ²²⁴ Ac	-	2.22x10 ⁴	1.11x10 ¹	3.33x10 ⁻²	-	-
		Y, ver ²²⁴ Ac	-	2.22x10 ⁴	1.11x10 ¹	3.33x10 ⁻²	-	-
89	Actinio-226	D, ver ²²⁴ Ac	3.70x10 ⁶ Pared IGI	1.11x10 ⁵ Sup. ósea	3.70x10 ¹	-	-	-
			(3.70x10 ⁶)	(1.48x10 ⁵)	-	1.85x10 ⁻¹	7.40x10 ⁴	7.40x10 ⁵
		W, ver ²²⁴ Ac	-	1.85x10 ⁵	7.40x10 ¹	2.59x10 ⁻¹	-	-
		Y, ver ²²⁴ Ac	-	1.85x10 ⁵	7.40x10 ¹	2.22x10 ¹	-	-
89	Actinio-227	D, ver ²²⁴ Ac	7.40x10 ³ Sup. ósea	1.48x10 ¹ Sup. ósea	7.40x10 ⁻³	-	-	-
			(1.48x10 ⁴)	(2.96x10 ¹)	-	3.70x10 ⁻⁵	1.85x10 ²	1.85x10 ³
		W, ver ²²⁴ Ac	-	7.40x10 ¹ Sup. ósea	2.59x10 ⁻²	-	-	-
			-	(1.11x10 ²)	-	1.48x10 ⁻⁴	-	-
89	Actinio-228	Y, ver ²²⁴ Ac	-	1.48x10 ²	7.40x10 ⁻²	2.22x10 ⁻⁴	-	-
		D, ver ²²⁴ Ac	7.40x10 ⁷	3.33x10 ⁵ Sup. ósea	1.48x10 ²	-	1.11x10 ⁶	1.11x10 ⁷
			-	(7.40x10 ⁵)	-	7.40x10 ⁻¹	-	-
		W, ver ²²⁴ Ac	-	1.48x10 ⁶ Sup. ósea	7.40x10 ²	-	-	-
13	Aluminio-26		-	(2.22x10 ⁶)	-	2.96	-	-
		Y, ver ²²⁴ Ac	-	1.48x10 ⁶	7.40x10 ²	2.22	-	-
		D, todos los compuestos excepto los señalados en W	1.48x10 ⁷	2.22x10 ⁶	1.11x10 ³	3.33	2.22x10 ⁵	2.22x10 ⁶
		W, óxidos, hidróxidos, carburos, haluros y nitratos	-	3.33x10 ⁶	1.48x10 ³	3.70	-	-
95	Americio-237 ²	W, todos los compuestos	2.96x10 ⁹	1.11x10 ¹⁰	3.70x10 ⁶	1.48x10 ⁴	3.70x10 ⁷	3.70x10 ⁸
95	Americio-238 ²	W, todos los compuestos	1.48x10 ⁹	1.11x10 ⁸ Sup. ósea	3.70x10 ⁴	-	1.85x10 ⁷	1.85x10 ⁸
			-	(2.22x10 ⁸)	-	3.33x10 ²	-	-
95	Americio-239	W, todos los compuestos	1.85x10 ⁸	3.7x10 ⁸	1.85x10 ⁵	7.4x10 ²	2.95x10 ⁶	2.59x10 ⁷
95	Americio-240	W, todos los compuestos	7.40x10 ⁷	1.11x10 ⁸	3.70x10 ⁴	1.48x10 ²	1.11x10 ⁶	1.11x10 ⁷
95	Americio-241	W, todos los compuestos	2.96x10 ⁴ Sup. ósea	2.22x10 ² Sup. ósea	1.11x10 ⁻¹	-	-	-
			(3.70x10 ⁴)	(3.70x10 ²)	-	7.40x10 ⁻⁴	7.40x10 ²	7.40x10 ³
95	Americio-242	W, todos los compuestos	1.48x10 ⁸	2.96x10 ⁶ Sup. ósea	1.48x10 ³	-	1.85x10 ⁶	1.85x10 ⁷
			-	(3.33x10 ⁶)	-	3.70	-	-
95	Americio-242m	W, todos los compuestos	2.96x10 ⁴ Sup. ósea	2.22x10 ² Sup. ósea	1.11x10 ⁻¹	-	-	-
			(3.70x10 ⁴)	(3.70x10 ²)	-	7.40x10 ⁻⁴	7.40x10 ²	7.40x10 ³
95	Americio-243	W, todos los compuestos	2.96x10 ⁴ Sup. ósea	2.22x10 ² Sup. ósea	1.11x10 ⁻¹	-	-	-
			(3.70x10 ⁴)	(3.70x10 ²)	-	7.40x10 ⁻⁴	7.40x10 ²	7.40x10 ³
95	Americio-244	W, todos los compuestos	1.11x10 ⁸	7.40x10 ⁶ Sup. ósea	2.96x10 ³	-	1.48x10 ⁶	1.48x10 ⁷
			-	(1.11x10 ⁷)	-	1.48x10 ¹	-	-

95	Americio-244m ²	W, todos los compuestos	2.22x10 ⁹ Pared Estom.	1.48x10 ⁸ Sup. ósea	7.40x10 ⁴	-	-	-
			(2.96x10 ⁹)	(2.59x10 ⁸)	-	3.70x10 ²	3.70x10 ⁷	3.70x10 ⁸
95	Americio-245	W, todos los compuestos	1.11x10 ⁹	2.96x10 ⁹	1.11x10 ⁶	3.70x10 ³	1.48x10 ⁷	1.48x10 ⁸
95	Americio-246 ²	W, todos los compuestos	1.11x10 ⁹	3.70x10 ⁹	1.48x10 ⁶	3.70x10 ³	1.48x10 ⁷	1.48x10 ⁸
95	Americio-246m ²	W, todos los compuestos	1.85x10 ⁹ Pared Estom.	7.40x10 ⁹	2.96x10 ⁶	1.11x10 ⁴	-	-
			(2.22x10 ⁹)	-	-	-	2.96x10 ⁷	2.96x10 ⁸
51	Antimonio-115 ²	D, todos los compuestos exceptos aquellos señalados en W	2.96x10 ⁹	7.40x10 ⁹	3.70x10 ⁶	1.11x10 ⁴	3.7x10 ⁷	3.70x10 ⁸
		W, óxidos, hidróxidos, haluros, sulfitos, sulfatos y nitratos	-	1.11x10 ¹⁰	3.70x10 ⁶	1.48x10 ⁴	-	-
51	Antimonio-116 ²	D, ver ¹¹⁵ Sb	2.59x10 ⁹ Pared Estom.	1.11x10 ¹⁰	3.70x10 ⁶	1.48x10 ⁴	-	-
			(3.33x10 ⁹)	-	-	-	3.70x10 ⁷	3.70x10 ⁸
		W, ver ¹¹⁵ Sb	-	1.11x10 ¹⁰	3.70x10 ⁶	1.85x10 ⁴	-	-
51	Antimonio-116m ²	D, ver ¹¹⁵ Sb	7.40x10 ⁸	2.59x10 ⁹	1.11x10 ⁶	3.70x10 ³	1.11x10 ⁷	1.11x10 ⁸
		W, ver ¹¹⁵ Sb	-	3.70x10 ⁹	2.22x10 ⁶	7.40x10 ³	-	-
51	Antimonio-117	D, ver ¹¹⁵ Sb	2.59x10 ⁹	7.40x10 ⁹	3.33x10 ⁶	1.11x10 ⁴	3.33x10 ⁷	3.33x10 ⁸
		W, ver ¹¹⁵ Sb	-	1.11x10 ¹⁰	3.70x10 ⁶	1.48x10 ⁴	-	-
51	Antimonio-118m	D, ver ¹¹⁵ Sb	2.22x10 ⁸	7.40x10 ⁸	2.96x10 ⁵	1.11x10 ³	2.59x10 ⁶	2.59x10 ⁷
		W, ver ¹¹⁵ Sb	1.85x10 ⁸	7.40x10 ⁸	3.33x10 ⁵	1.11x10 ³	-	-
51	Antimonio-119	D, ver ¹¹⁵ Sb	7.40x10 ⁸	1.85x10 ⁹	7.40x10 ⁵	2.22x10 ³	7.40x10 ⁶	7.40x10 ⁷
		W, ver ¹¹⁵ Sb	7.40x10 ⁸	1.11x10 ⁹	3.70x10 ⁵	1.48x10 ³	-	-
51	Antimonio-120	D, ver ¹¹⁵ Sb	3.70x10 ⁷	7.40x10 ⁷	3.33x10 ⁴	1.11x10 ²	3.70x10 ⁵	3.70x10 ⁶
		W, ver ¹¹⁵ Sb	3.33x10 ⁷	3.70x10 ⁷	1.85x10 ⁴	7.40x10 ¹	-	-
51	Antimonio-122	D, ver ¹¹⁵ Sb	2.96x10 ⁷ Pared IGI	7.40x10 ⁷	3.70x10 ⁴	1.11x10 ²	-	-
			(2.96x10 ⁷)	-	-	-	3.70x10 ⁵	3.70x10 ⁶
		W, ver ¹¹⁵ Sb	2.59x10 ⁷	3.70x10 ⁷	1.48x10 ⁴	7.40x10 ¹	-	-
51	Antimonio-124	D, ver ¹¹⁵ Sb	2.22x10 ⁷	3.33x10 ⁷	1.48x10 ⁴	3.70x10 ¹	2.59x10 ⁵	2.59x10 ⁶
		W, ver ¹¹⁵ Sb	1.85x10 ⁷	7.40x10 ⁶	3.70x10 ³	1.11x10 ¹	-	-
51	Antimonio-124m ²	D, ver ¹¹⁵ Sb	1.11x10 ¹⁰	2.96x10 ¹⁰	1.48x10 ⁷	3.70x10 ⁴	1.11x10 ⁸	1.11x10 ⁹
		W, ver ¹¹⁵ Sb	7.40x10 ⁹	2.22x10 ¹⁰	7.40x10 ⁶	2.96x10 ⁴	-	-
51	Antimonio-125	D, ver ¹¹⁵ Sb	7.40x10 ⁷	7.40x10 ⁷	3.70x10 ⁴	1.11x10 ²	1.11x10 ⁶	1.11x10 ⁷
		W, ver ¹¹⁵ Sb	-	1.85x10 ⁷	7.40x10 ³	2.59x10 ¹	-	-
51	Antimonio-126	D, ver ¹¹⁵ Sb	2.22x10 ⁷	3.70x10 ⁷	1.85x10 ⁴	7.40x10 ¹	2.59x10 ⁵	2.59x10 ⁶
		W, ver ¹¹⁵ Sb	1.85x10 ⁷	1.85x10 ⁷	7.40x10 ³	2.59x10 ¹	-	-
51	Antimonio-126m ²	D, ver ¹¹⁵ Sb	1.85x10 ⁹ Pared Estom.	7.40x10 ⁹	2.96x10 ⁶	1.11x10 ⁴	-	-
			(2.59x10 ⁹)	-	-	-	3.33x10 ⁷	3.33x10 ⁸
		W, ver ¹¹⁵ Sb	-	7.40x10 ⁹	2.96x10 ⁶	1.11x10 ⁴	-	-
51	Antimonio-127	D, ver ¹¹⁵ Sb	2.96x10 ⁷ Pared IGI	7.40x10 ⁷	3.33x10 ⁴	1.11x10 ²	-	-
			(2.96x10 ⁷)	-	-	-	3.70x10 ⁵	3.70x10 ⁶
		W, ver ¹¹⁵ Sb	2.59x10 ⁷	3.33x10 ⁷	1.48x10 ⁴	3.70x10 ¹	-	-
51	Antimonio-128 ² (10.4min)	D, ver ¹¹⁵ Sb	2.96x10 ⁹ Pared Estom.	1.48x10 ¹⁰	7.40x10 ⁶	1.85x10 ⁴	-	-
			(3.70x10 ⁹)	-	-	-	3.70x10 ⁷	3.70x10 ⁸
		W, ver ¹¹⁵ Sb	-	1.48x10 ¹⁰	7.40x10 ⁶	2.22x10 ⁴	-	-
51	Antimonio-128 (9.01h)	D, ver ¹¹⁵ Sb	3.70x10 ⁷	1.48x10 ⁸	7.40x10 ⁴	2.22x10 ²	7.40x10 ⁵	7.40x10 ⁶
		W, ver ¹¹⁵ Sb	-	1.11x10 ⁸	3.70x10 ⁴	1.85x10 ²	-	-
51	Antimonio-129	D, ver ¹¹⁵ Sb	1.11x10 ⁸	3.33x10 ⁸	1.48x10 ⁵	3.70x10 ²	1.48x10 ⁶	1.48x10 ⁷
		W, ver ¹¹⁵ Sb	-	3.33x10 ⁸	1.48x10 ⁵	3.70x10 ²	-	-
51	Antimonio-130	D, ver ¹¹⁵ Sb	7.40x10 ⁸	2.22x10 ⁹	1.11x10 ⁶	3.33x10 ⁰ ₃	1.11x10 ⁷	1.11x10 ⁸
		W, ver ¹¹⁵ Sb	-	2.96x10 ⁹	1.11x10 ⁶	3.70x10 ³	-	-

51	Antimonio-131 ²	D, ver ¹¹⁵ Sb	3.70x10 ⁸ Tiroide	7.40x10 ⁸ Tiroide	3.70x10 ⁵	-	-	-
			(7.40x10 ⁸)	(1.48x10 ⁹)	-	2.22x10 ³	7.40x10 ⁶	7.40x10 ⁷
		W, ver ¹¹⁵ Sb	-	7.40x10 ⁸ Tiroide	3.70x10 ⁵	-	-	-
			-	(1.48x10 ⁹)	-	2.22x10 ³	-	-
18	Argón-37	Sumersión ¹	-	-	3.70x10 ¹⁰	2.22x10 ⁸	-	-
18	Argón-39	Sumersión ¹	-	-	7.40x10 ⁶	2.96x10 ⁴	-	-
18	Argón-41	Sumersión ¹	-	-	1.11x10 ⁵	3.70x10 ²	-	-
33	Arsénico-69 ²	W, todos los compuestos	1.11x10 ⁹ Pared Estom.	3.70x10 ⁹	1.85x10 ⁶	7.40x10 ³	-	-
			(1.48x10 ⁹)	-	-	-	2.22x10 ⁷	2.22x10 ⁸
33	Arsénico-70 ²	W, todos los compuestos	3.70x10 ⁸	1.85x10 ⁹	7.40x10 ⁵	2.59x10 ³	7.40x10 ⁶	7.40x10 ⁷
33	Arsénico-71	W, todos los compuestos	1.48x10 ⁸	1.85x10 ⁸	7.40x10 ⁴	2.22x10 ²	1.85x10 ⁶	1.85x10 ⁷
33	Arsénico-72	W, todos los compuestos	3.33x10 ⁷	3.70x10 ⁷	2.22x10 ⁴	7.40x10 ¹	3.70x10 ⁵	3.70x10 ⁶
33	Arsénico-73	W, todos los compuestos	2.96x10 ⁸	7.40x10 ⁷	2.59x10 ⁴	7.40x10 ¹	3.70x10 ⁶	3.70x10 ⁷
33	Arsénico-74	W, todos los compuestos	3.70x10 ⁷	2.96x10 ⁷	1.11x10 ⁴	3.70x10 ¹	7.40x10 ⁵	7.40x10 ⁶
33	Arsénico-76	W, todos los compuestos	3.70x10 ⁷	3.70x10 ⁷	2.22x10 ⁴	7.40x10 ¹	3.70x10 ⁵	3.70x10 ⁶
33	Arsénico-77	W, todos los compuestos	1.48x10 ⁸ Pared IGI	1.85x10 ⁸	7.40x10 ⁴	2.59x10 ²	-	-
			(1.85x10 ⁸)	-	-	-	2.22x10 ⁶	2.22x10 ⁷
33	Arsénico-78 ²	W, todos los compuestos	2.96x10 ⁸	7.40x10 ⁸	3.33x10 ⁵	1.11x10 ³	3.70x10 ⁶	3.70x10 ⁷
85	Astat-207 ²	D, haluros	2.22x10 ⁸	1.11x10 ⁸	3.70x10 ⁴	1.48x10 ²	2.96x10 ⁶	2.96x10 ⁷
		W	-	7.40x10 ⁷	3.33x10 ⁴	1.11x10 ²	-	-
85	Astat-211	D, haluros	3.70x10 ⁶	2.96x10 ⁶	1.11x10 ³	3.70	7.40x10 ⁴	7.40x10 ⁵
		W	-	1.85x10 ⁶	7.40x10 ²	2.96	-	-
16	Azufre-35	Vapor	-	3.70x10 ⁸	2.22x10 ⁵	7.40x10 ²	-	-
		D, sulfitos y sulfatos excepto los señalados en W	3.70x10 ⁸ Pared IGI	7.40x10 ⁸	2.59x10 ⁵	7.40x10 ²	-	-
			(2.96x10 ²)	-	-	-	3.70x10 ⁶	3.70x10 ⁷
		W, Azufre elemental Sulfuros de Sr, Ba, Ge, Sn, Pb, As, Sb, Bi, Cu, Ag, Au, Zn, Cd, Hg, W, y Mo, sulfatos de Ca, Sr, Ba, Ra, As, Sb, y Bi	2.22x10 ⁸	-	-	-	-	-
56	Bario-126 ²	D, todos los compuestos	2.22x10 ⁸	7.40x10 ⁸	2.22x10 ⁵	7.40x10 ²	2.96x10 ⁶	2.96x10 ⁷
56	Bario-128	D, todos los compuestos	1.85x10 ⁷	7.40x10 ⁷	2.59x10 ⁴	7.40x10 ¹	2.59x10 ⁵	2.59x10 ⁶
56	Bario-131	D, todos los compuestos	1.11x10 ⁸	2.96x10 ⁸	1.11x10 ⁵	3.70x10 ²	1.48x10 ⁶	1.48x10 ⁷
56	Bario-131m ²	D, todos los compuestos	1.48x10 ¹⁰ Pared Estom.	3.70x10 ¹⁰	2.22x10 ⁷	7.40x10 ⁴	-	-
			(1.85x10 ¹⁰)	-	-	-	2.59x10 ⁸	2.59x10 ⁹
56	Bario-133	D, todos los compuestos	7.40x10 ⁷	2.59x10 ⁷	1.11x10 ⁴	3.33x10 ¹	7.40x10 ⁵	7.40x10 ⁶
56	Bario-133m	D, todos los compuestos	7.40x10 ⁷ Pared IGI	3.33x10 ⁸	1.48x10 ⁵	3.70x10 ²	-	-
			(1.11x10 ⁸)	-	-	-	1.48x10 ⁶	1.48x10 ⁷
56	Bario-135m	D, todos los compuestos	1.11x10 ⁸	3.70x10 ⁸	1.85x10 ⁵	7.40x10 ²	1.48x10 ⁶	1.48x10 ⁷
56	Bario-139 ²	D, todos los compuestos	3.70x10 ⁸	1.11x10 ⁹	3.70x10 ⁵	1.48x10 ³	7.40x10 ⁶	7.40x10 ⁷
56	Bario-140	D, todos los compuestos	1.85x10 ⁷ Pared IGI	3.70x10 ⁷	2.22x10 ⁴	7.40x10 ¹	-	-
			(2.22x10 ⁷)	-	-	-	2.96x10 ⁵	2.96x10 ⁶
56	Bario-141 ²	D, todos los compuestos	7.40x10 ⁸	2.59x10 ⁹	1.11x10 ⁶	3.70x10 ³	1.11x10 ⁷	1.11x10 ⁸
56	Bario-142 ²	D, todos los compuestos	1.85x10 ⁹	3.70x10 ⁹	2.22x10 ⁶	7.40x10 ³	2.59x10 ⁷	2.59x10 ⁸
4	Berilio-7	W, todos los compuestos, excepto los señalados en Y	1.48x10 ⁹	7.40x10 ⁸	3.33x10 ⁵	1.11x10 ³	2.22x10 ⁷	2.22x10 ⁸
		Y, óxidos, haluros y nitratos	-	7.40x10 ⁸	2.96x10 ⁵	1.11x10 ³	-	-

4	Berilio-10	W, ver ^7Be	3.70×10^7 Pared IGI	7.40×10^6	2.22×10^3	7.40	-	-
			(3.70×10^7)	-	-	-	7.40×10^5	7.40×10^6
		Y, ver ^7Be	-	3.70×10^5	2.22×10^2	7.40×10^1	-	-
97	Berquelio-245	W, todos los compuestos	7.40×10^7	3.70×10^7	1.85×10^4	7.40×10^1	1.11×10^6	1.11×10^7
97	Berquelio-246	W, todos los compuestos	1.11×10^8	1.11×10^8	3.70×10^4	1.48×10^2	1.48×10^6	1.48×10^7
97	Berquelio-247	W, todos los compuestos	1.85×10^4 Sup. ósea	1.48×10^2 Sup. ósea	7.40×10^{-2}	-	-	-
			(3.70×10^4)	(3.33×10^2)	-	3.70×10^{-4}	7.40×10^2	7.40×10^3
97	Berquelio-249	W, todos los compuestos	7.40×10^6 Sup. ósea	7.40×10^4 Sup. ósea	2.59×10^1	-	-	-
			(1.85×10^7)	(1.48×10^5)	-	1.85×10^{-1}	2.22×10^5	2.22×10^6
97	Berquelio-250	W, todos los compuestos	3.33×10^8	1.11×10^7 Sup. ósea	3.70×10^3	-	3.70×10^6	3.70×10^7
			-	(2.59×10^7)	-	3.70×10^1	-	-
83	Bismuto-200 ²	D, nitratos	1.11×10^9	2.96×10^9	1.48×10^6	3.70×10^3	1.48×10^7	1.48×10^8
		W, todos los demás compuestos	-	3.70×10^9	1.48×10^6	3.70×10^3	-	-
83	Bismuto-201 ²	D, ver ^{200}Bi	3.70×10^8	1.11×10^9	3.70×10^5	1.48×10^3	7.40×10^6	7.40×10^7
		W, ver ^{200}Bi	-	1.48×10^9	7.40×10^5	1.85×10^3	-	-
83	Bismuto-202 ²	D, ver ^{200}Bi	3.70×10^8	1.48×10^9	7.40×10^5	2.22×10^3	7.40×10^6	7.40×10^7
		W, ver ^{200}Bi	-	2.96×10^9	1.11×10^6	3.70×10^3	-	-
83	Bismuto-203	D, ver ^{200}Bi	7.40×10^7	2.59×10^8	1.11×10^5	3.33×10^2	1.11×10^6	1.11×10^7
		W, ver ^{200}Bi	-	2.22×10^8	1.11×10^5	3.33×10^2	-	-
83	Bismuto-205	D, ver ^{200}Bi	3.70×10^7	1.11×10^8	3.70×10^4	1.11×10^2	7.40×10^5	7.40×10^6
		W, ver ^{200}Bi	-	3.70×10^7	1.85×10^4	7.40×10^1	-	-
83	Bismuto-206	D, ver ^{200}Bi	2.22×10^7	3.70×10^7	2.22×10^4	7.40×10^1	3.33×10^5	3.33×10^6
		W, ver ^{200}Bi	-	3.33×10^7	1.48×10^4	3.70×10^1	-	-
83	Bismuto-207	D, ver ^{200}Bi	3.70×10^7	7.40×10^7	2.59×10^4	7.40×10^1	3.70×10^5	3.70×10^6
		W, ver ^{200}Bi	-	1.48×10^7	3.70×10^3	1.85×10^1	-	-
83	Bismuto-210	D, ver ^{200}Bi	2.96×10^7	7.40×10^6 Riñones	3.70×10^3	-	3.70×10^5	3.70×10^6
			-	(1.48×10^7)	-	1.85×10^1	-	-
		W, ver ^{200}Bi	-	1.11×10^6	3.70×10^2	1.48	-	-
83	Bismuto-210m	D, ver ^{200}Bi	1.48×10^6 Riñones	1.85×10^5 Riñones	7.40×10^1	-	-	-
			(2.22×10^6)	(2.22×10^5)	-	3.33×10^1	2.96×10^4	2.96×10^5
		W, ver ^{200}Bi	-	2.59×10^4	1.11×10^1	3.33×10^{-2}	-	-
83	Bismuto-212 ²	D, ver ^{200}Bi	1.85×10^8	7.40×10^6	3.70×10^3	1.11×10^1	2.59×10^6	2.59×10^7
		W, ver ^{200}Bi	-	1.11×10^7	3.70×10^3	1.48×10^1	-	-
83	Bismuto-213 ²	D, ver ^{200}Bi	2.59×10^8	1.11×10^7	3.70×10^3	1.48×10^1	3.70×10^6	3.70×10^7
		W, ver ^{200}Bi	-	1.48×10^7	3.70×10^3	1.85×10^1	-	-
83	Bismuto-214 ²	D, ver ^{200}Bi	7.40×10^8 Pared Estom.	2.96×10^7	1.11×10^4	3.70×10^1	-	-
			(7.40×10^8)	-	-	-	1.11×10^7	1.11×10^8
		W, ver ^{200}Bi	-	3.33×10^3	1.48×10^4	3.70×10^1	-	-
35	Bromo-74 ²	D, ver $^{74\text{m}}\text{Br}$	7.40×10^8 Pared Estom.	2.59×10^9	1.11×10^6	3.70×10^3	-	-
			(1.48×10^9)	-	-	-	1.85×10^7	1.85×10^8
		W, ver $^{74\text{m}}\text{Br}$	-	2.96×10^9	1.48×10^6	3.7×10^3	-	-
35	Bromo-74m ²	D, bromuros de H, Li, Na, K, Rb, Cs, y Fr	3.70×10^8 Pared Estom	1.48×10^9	7.40×10^5	1.85×10^3	-	-
			(7.40×10^8)	-	-	-	1.11×10^7	1.11×10^8
		W, bromuros de lantánidos, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra, Al, Ga, In, Ti, Ge, Sn, Pb, As, Sb, Bi, Fe, Ru, Os, Co, Rh, Ir, Ni, Pd, Pt, Cu, Ag, Au, Zn, Cd, Hg, Sc, Y, Ti, Zr, Hf, V, Nb, Ta, Mn, Tc, y Re	-	1.48×10^9	7.40×10^5	2.22×10^3	-	-

35	Bromo-75 ²	D, ver ^{74m} Br	1.11x10 ⁹	1.85x10 ⁹	7.40x10 ⁵	2.59x10 ³	-	-
			1.48x10 ⁹	-	-	-	1.85x10 ⁷	1.85x10 ⁸
35	Bromo-76	D, ver ^{74m} Br	1.48x10 ⁸	1.85x10 ⁸	7.40x10 ⁴	2.59x10 ²	1.85x10 ⁶	1.85x10 ⁷
		W, ver ^{74m} Br	-	1.48x10 ⁸	7.40x10 ⁴	2.22x10 ²	-	-
35	Bromo-77	D, ver ^{74m} Br	7.40x10 ⁸	7.40x10 ⁸	3.70x10 ⁵	1.11x10 ³	7.40x10 ⁶	7.40x10 ⁷
		W, ver ^{74m} Br	-	7.40x10 ⁸	2.96x10 ⁵	1.11x10 ³	-	-
35	Bromo-80 ²	D, ver ^{74m} Br	1.85x10 ⁹ Pared Estom.	7.40x10 ⁹	2.96x10 ⁶	1.11x10 ⁴	-	-
			(3.33x10 ⁹)	-	-	-	3.70x10 ⁷	3.70x10 ⁸
		W, ver ^{74m} Br	-	7.40x10 ⁹	3.33x10 ⁶	1.11x10 ⁴	-	-
35	Bromo-80m	D, ver ^{74m} Br	7.40x10 ⁸	7.40x10 ⁸	2.59x10 ⁵	7.40x10 ²	1.11x10 ⁷	1.11x10 ⁸
		W, ver ^{74m} Br	-	3.70x10 ⁸	2.22x10 ⁵	7.40x10 ²	-	-
35	Bromo-82	D, ver ^{74m} Br	1.11x10 ⁸	1.48x10 ⁸	7.40x10 ⁴	2.22x10 ²	1.48x10 ⁶	1.48x10 ⁷
		W, ver ^{74m} Br	-	1.48x10 ⁸	7.40x10 ⁴	1.85x10 ²	-	-
35	Bromo-83	D, ver ^{74m} Br	1.85x10 ⁹ Pared Estom.	2.22x10 ⁹	1.11x10 ⁶	3.33x10 ³	-	-
			(2.59x10 ⁹)	-	-	-	3.33x10 ⁷	3.33x10 ⁸
		W, ver ^{74m} Br	-	2.22x10 ⁹	1.11x10 ⁶	3.33x10 ³	-	-
35	Bromo-84 ²	D, ver ^{74m} Br	7.40x10 ⁸ Pared Estom.	2.22x10 ⁹	7.40x10 ⁵	2.96x10 ³	-	-
			(1.11x10 ⁹)	-	-	-	1.48x10 ⁷	1.48x10 ⁸
		W, ver ^{74m} Br	-	2.22x10 ⁹	1.11x10 ⁶	3.33x10 ³	-	-
48	Cadmio-104 ²	D, todos los compuestos excepto los señalados en W y Y	7.40x10 ⁸	2.59x10 ⁹	1.11x10 ⁶	3.33x10 ³	1.11x10 ⁷	1.11x10 ⁸
		W, sulfuros, haluros, y nitratos	-	3.70x10 ⁹	1.85x10 ⁶	7.40x10 ³	-	-
		Y, óxidos e hidróxidos	-	3.70x10 ⁹	1.85x10 ⁶	7.40x10 ³	-	-
48	Cadmio-107	D, ver ¹⁰⁴ Cd	7.40x10 ⁸	1.85x10 ⁹	7.40x10 ⁵	2.96x10 ³	1.11x10 ⁷	1.11x10 ⁸
		W, ver ¹⁰⁴ Cd	-	2.22x10 ⁹	7.40x10 ⁵	2.96x10 ³	-	-
		Y, ver ¹⁰⁴ Cd	-	1.85x10 ⁹	7.40x10 ⁵	2.59x10 ³	-	-
48	Cadmio-109	D, ver ¹⁰⁴ Cd	1.11x10 ⁷ Riñones	1.48x10 ⁶ Riñones	3.70x10 ²	-	-	-
			(1.48x10 ⁷)	(1.85x10 ⁶)	-	2.59	2.22x10 ⁵	2.22x10 ⁶
		W, ver ¹⁰⁴ Cd	-	3.70x10 ⁶ Riñones	1.85x10 ³	-	-	-
			-	(3.70x10 ⁶)	-	7.40	-	-
		Y, ver ¹⁰⁴ Cd	-	3.70x10 ⁶	1.85x10 ³	7.40	-	-
48	Cadmio-113	D, ver ¹⁰⁴ Cd	7.40x10 ⁵ Riñones	7.40x10 ⁴ Riñones	3.33x10 ¹	-	-	-
			(1.11x10 ⁶)	(1.11x10 ⁵)	-	1.85x10 ⁻¹	1.48x10 ⁴	1.48x10 ⁵
		W, ver ¹⁰⁴ Cd	-	2.96x10 ⁵ Riñones	1.11x10 ²	-	-	-
			-	(3.70x10 ⁵)	-	7.40x10 ⁻¹	-	-
		Y, ver ¹⁰⁴ Cd	-	3.70x10 ⁵	2.22x10 ²	7.40x10 ⁻¹	-	-
48	Cadmio-113m	D, ver ¹⁰⁴ Cd	7.40x10 ⁵ Riñones	7.40x10 ⁴ Riñones	3.70x10 ¹	-	-	-
			(1.48x10 ⁶)	(1.48x10 ⁵)	-	1.85x10 ⁻¹	1.85x10 ⁴	1.85x10 ⁵
		W, ver ¹⁰⁴ Cd	-	2.96x10 ⁵ Riñones	1.48x10 ²	-	-	-
			-	3.70x10 ⁵	-	7.40x10 ⁻¹	-	-
		Y, ver ¹⁰⁴ Cd	-	3.70x10 ⁵	1.85x10 ²	7.40x10 ⁻¹	-	-
48	Cadmio-115	D, ver ¹⁰⁴ Cd	3.33x10 ⁷ Pared IGI	3.70x10 ⁷	2.22x10 ⁴	7.40x10 ¹	-	-
			(3.70x10 ⁷)	-	-	-	3.70x10 ⁵	3.70x10 ⁶
		W, ver ¹⁰⁴ Cd	-	3.70x10 ⁷	1.85x10 ⁴	7.40x10 ¹	-	-
		Y, ver ¹⁰⁴ Cd	-	3.70x10 ⁷	2.22x10 ⁴	7.40x10 ¹	-	-

48	Cadmio-115m	D, ver ^{104}Cd	1.11×10^7	1.85×10^6 Riñones	7.40×10^2	-	1.48×10^5	1.48×10^6
			-	2.96×10^6	-	3.70	-	-
		W, ver ^{104}Cd	-	3.70×10^6	1.85×10^3	7.40	-	-
		Y, ver ^{104}Cd	-	3.70×10^6	2.22×10^3	7.40	-	-
48	Cadmio-117	D, ver ^{104}Cd	1.85×10^8	3.70×10^8	1.85×10^5	7.40×10^2	2.22×10^6	2.22×10^7
		W, ver ^{104}Cd	-	7.40×10^8	2.59×10^5	7.40×10^2	-	-
		Y, ver ^{104}Cd	-	3.70×10^8	2.22×10^5	7.40×10^2	-	-
48	Cadmio-117m	D, ver ^{104}Cd	1.85×10^8	3.70×10^8	1.85×10^5	7.40×10^2	2.22×10^6	2.22×10^7
		W, ver ^{104}Cd	-	7.40×10^8	2.59×10^5	7.40×10^2	-	-
		Y, ver ^{104}Cd	-	3.70×10^8	2.22×10^5	7.40×10^2	-	-
20	Calcio-41	W, todos los compuestos	1.11×10^8	1.48×10^8	7.40×10^4	-	-	-
			Sup. ósea (1.48×10^8)	Sup. ósea (1.48×10^8)	-	1.85×10^2	2.22×10^6	2.22×10^7
20	Calcio-45	W, todos los compuestos	7.40×10^7	2.96×10^7	1.48×10^4	3.70×10^1	7.40×10^5	7.40×10^6
20	Calcio-47	W, todos los compuestos	2.96×10^7	3.33×10^7	1.48×10^4	3.70×10^1	3.70×10^5	3.70×10^6
98	Californio-244 ²	W, todos los compuestos, excepto los señalados en Y	1.11×10^9	2.22×10^7	7.40×10^3	2.96×10^1	-	-
			Pared Estom. (1.11×10^9)	-	-	-	1.48×10^7	1.48×10^8
		Y, óxidos e hidróxidos	-	2.22×10^7	7.40×10^3	2.96×10^1	-	-
98	Californio-246	W, ver ^{244}Cf	1.48×10^7	3.33×10^5	1.48×10^2	3.70×10^{-1}	1.85×10^5	1.85×10^6
		Y, ver ^{244}Cf	-	3.33×10^5	1.48×10^2	3.70×10^{-1}	-	-
98	Californio-248	W, ver ^{244}Cf	2.96×10^5	2.22×10^3	1.11	-	-	-
			Sup. ósea (7.40×10^5)	Sup. ósea (3.70×10^3)	-	7.40×10^{-3}	7.40×10^3	7.40×10^4
		Y, ver ^{244}Cf	-	3.70×10^3	1.48	3.70×10^{-3}	-	-
98	Californio-249	W, ver ^{244}Cf	1.85×10^4	1.48×10^2	7.40×10^{-2}	-	-	-
			Sup. ósea (3.70×10^4)	Sup. ósea (3.33×10^2)	-	3.70×10^{-4}	7.40×10^2	7.40×10^3
		Y, ver ^{244}Cf	-	3.70×10^2	1.48×10^{-1}	-	-	-
			-	(3.70×10^2)	-	7.4×10^{-4}	-	-
98	Californio-250	W, ver ^{244}Cf	3.70×10^4	3.33×10^2	1.48×10^{-1}	-	-	-
			Sup. ósea (7.40×10^4)	Sup. ósea (7.40×10^2)	-	1.11×10^{-3}	1.11×10^3	1.11×10^4
		Y, ver ^{244}Cf	-	1.11×10^3	3.70×10^{-1}	1.85×10^{-3}	-	-
98	Californio-251	W, ver ^{244}Cf	1.85×10^4	1.48×10^2	7.40×10^{-2}	-	-	-
			Sup. ósea (3.70×10^4)	Sup. ósea (3.33×10^2)	-	3.70×10^{-4}	7.40×10^2	7.40×10^3
		Y, ver ^{244}Cf	-	3.70×10^2	1.48×10^{-1}	-	-	-
			-	3.7×10^2	-	7.40×10^2	-	-
98	Californio-252	W, ver ^{244}Cf	7.40×10^4	7.40×10^2	2.96×10^{-1}	-	-	-
			Sup. ósea (1.85×10^5)	Sup. ósea (1.48×10^3)	-	1.85×10^{-3}	2.59×10^3	2.59×10^4
		Y, ver ^{244}Cf	-	1.11×10^3	3.70×10^{-1}	1.85×10^{-3}	-	-
98	Californio-253	W, ver ^{244}Cf	7.40×10^6	7.40×10^4	2.96×10^1	1.11×10^{-1}	-	-
			Sup. ósea (1.48×10^7)	-	-	-	1.85×10^5	1.85×10^6
		Y, ver ^{244}Cf	-	7.40×10^4	2.59×10^1	7.40×10^{-2}	-	-
98	Californio-254	W, ver ^{244}Cf	7.40×10^4	7.40×10^2	3.33×10^{-1}	1.11×10^{-3}	1.11×10^3	1.11×10^4
		Y, ver ^{244}Cf	-	7.40×10^2	2.59×10^{-1}	7.40×10^{-4}	-	-
6	Carbono-11 ²	Monóxido	-	3.70×10^{10}	1.85×10^7	7.40×10^4	-	-
		Dióxido	-	2.22×10^{10}	1.11×10^7	3.3×10^4	-	-
		Compuestos	1.48×10^{10}	1.48×10^{10}	7.40×10^6	2.22×10^4	2.22×10^8	2.22×10^9
6	Carbono-14	Monóxido	-	7.40×10^{10}	2.59×10^7	7.40×10^4	-	-
		Dióxido	-	7.40×10^9	3.33×10^6	1.11×10^4	-	-
		Compuestos	7.40×10^7	7.40×10^7	3.70×10^4	1.11×10^2	1.11×10^6	1.11×10^7

58	Cerio-134	W, todos los compuestos, excepto los señalados en Y	1.85×10^7 Pared IGI	2.59×10^7	1.11×10^4	3.70×10^1	-	-
			(2.2×10^7)	-	-	-	2.96×10^5	2.96×10^6
		Y, óxidos, hidróxidos y fluoruros	-	2.59×10^7	1.11×10^4	3.33×10^1	-	-
58	Cerio-135	W, ver ^{134}Ce	7.40×10^7	1.48×10^8	7.40×10^4	1.85×10^2	7.40×10^5	7.40×10^6
		Y, ver ^{134}Ce	-	1.48×10^8	3.70×10^4	1.85×10^2	-	-
58	Cerio-137	W, ver ^{134}Ce	1.85×10^9	3.70×10^9	2.22×10^6	7.40×10^3	2.59×10^7	2.59×10^8
		Y, ver ^{134}Ce	-	3.70×10^9	1.85×10^6	7.40×10^3	-	-
58	Cerio-137m	W, ver ^{134}Ce	7.40×10^7 Pared IGI	1.48×10^8	7.40×10^4	2.22×10^2	-	-
			(7.40×10^7)	-	-	-	1.11×10^6	1.11×10^7
		Y, ver ^{134}Ce	-	1.48×10^8	7.40×10^4	1.85×10^2	-	-
58	Cerio-139	W, ver ^{134}Ce	1.85×10^8	2.96×10^7	1.11×10^4	3.70×10^1	2.59×10^6	2.59×10^7
		Y, ver ^{134}Ce	-	2.59×10^7	1.11×10^4	3.33×10^1	-	-
58	Cerio-141	W, ver ^{134}Ce	7.40×10^7 Pared IGI	2.59×10^7	1.11×10^4	3.70×10^1	-	-
			(7.40×10^7)	-	-	-	1.11×10^6	1.11×10^7
		Y, ver ^{134}Ce	-	2.22×10^7	7.40×10^3	2.96×10^1	-	-
58	Cerio-143	W, ver ^{134}Ce	3.70×10^7 Pared IGI	7.40×10^7	2.96×10^4	1.11×10^2	-	-
			(3.7×10^7)	-	-	-	7.40×10^5	7.40×10^6
		Y, ver ^{134}Ce	-	7.40×10^7	2.59×10^4	7.40×10^1		
58	Cerio-144	W, ver ^{134}Ce	7.40×10^6 Pared IGI	1.11×10^6	3.70×10^2	1.48	-	-
			(1.11×10^7)	-	-	-	1.11×10^5	1.11×10^6
		Y, ver ^{134}Ce	-	3.70×10^5	2.22×10^2	7.40×10^1		
55	Cesio-125 ²	D, todos los compuestos	1.85×10^9 Pared Estom.	3.70×10^9	2.22×10^6	7.40×10^3	-	-
			(3.33×10^9)	-	-	-	3.70×10^7	3.70×10^8
55	Cesio-127	D, todos los compuestos	2.22×10^9	3.33×10^9	1.48×10^6	3.70×10^3	3.33×10^7	3.33×10^8
55	Cesio-129	D, todos los compuestos	7.40×10^8	1.11×10^9	3.70×10^5	1.85×10^3	1.11×10^7	1.11×10^8
55	Cesio-130 ²	D, todos los compuestos	2.22×10^9 Pared Estom.	7.40×10^9	2.96×10^6	1.11×10^4	-	-
			(3.70×10^9)	-	-	-	3.70×10^7	3.70×10^8
55	Cesio-131	D, todos los compuestos	7.40×10^8	1.11×10^9	3.70×10^5	1.48×10^3	1.11×10^7	1.11×10^8
55	Cesio-132	D, todos los compuestos	1.11×10^8	1.48×10^8	7.40×10^4	2.22×10^2	1.48×10^6	1.48×10^7
55	Cesio-134	D, todos los compuestos	2.59×10^6	3.70×10^6	1.48×10^3	7.40	3.33×10^4	3.33×10^5
55	Cesio-134m	D, todos los compuestos	3.70×10^9 Pared Estom.	3.70×10^9	2.22×10^6	7.40×10^3	-	-
			(3.70×10^9)	-	-	-	7.40×10^7	7.4×10^8
55	Cesio-135	D, todos los compuestos	2.59×10^7	3.70×10^7	1.85×10^4	7.40×10^1	3.70×10^5	3.70×10^6
55	Cesio-135m ²	D, todos los compuestos	3.70×10^9	7.40×10^9	2.96×10^6	1.11×10^4	3.70×10^7	3.70×10^8
55	Cesio-136	D, todos los compuestos	1.48×10^7	2.59×10^7	1.11×10^4	3.33×10^1	2.22×10^5	2.22×10^6
55	Cesio-137	D, todos los compuestos	3.70×10^6	7.40×10^6	2.22×10^3	7.40	3.70×10^4	3.70×10^5
55	Cesio-138 ²	D, todos los compuestos	7.40×10^8 Pared Estom.	2.22×10^9	7.40×10^5	2.96×10^3	-	-
			(1.11×10^9)	-	-	-	1.48×10^7	1.48×10^8
17	Cloro-36	D, cloruros de H, Li, Na, K, Rb, Cs, y Fr	7.40×10^7	7.40×10^7	3.70×10^4	1.11×10^2	7.40×10^5	7.40×10^6
		W, cloruros de lantánidos, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra, Al, Ga, In, Tl, Ge, Sn, Pb, As, Sb, Bi, Fe, Ru, Os, Co, Rh, Ir, Ni, Pd, Pt, Cu, Ag, Au, Zn, Cd, Hg, Sc, Y, Ti, Zr, Hf, V, Nb, Ta, Cr, Mo, W, Mn, Tc, y Re	-	7.40×10^6	3.70×10^3	1.11×10^1	-	-
17	Cloro-38 ²	D, ver ^{36}Cl	7.40×10^8 Pared Estom.	1.48×10^9	7.40×10^5	2.22×10^3	-	-
			(1.11×10^9)	-	-	-	1.11×10^7	1.11×10^8
		W, ver ^{36}Cl	-	1.85×10^9	7.40×10^5	2.22×10^3	-	-

17	Cloro-39 ²	D, ver ³⁶ Cl	7.40x10 ⁸ Pared Estom. (1.48x10 ⁹)	1.85x10 ⁹ -	7.40x10 ⁵ -	2.59x10 ³ -	- 1.85x10 ⁷	- 1.85x10 ⁸
		W, ver ³⁶ Cl	-	2.22x10 ⁹	7.40x10 ⁵	2.96x10 ³	-	-
27	Cobalto-55	W, todos los compuestos, excepto los señalados en Y	3.70x10 ⁷	1.11x10 ⁸	3.70x10 ⁴	1.48x10 ²	7.40x10 ⁵	7.40x10 ⁶
		Y, óxidos, hidróxidos, haluros, y nitratos	-	1.11x10 ⁸	3.70x10 ⁴	1.48x10 ²	-	-
27	Cobalto-56	W, ver ⁵⁵ Co	1.85x10 ⁷	1.11x10 ⁷	3.70x10 ³	1.48x10 ¹	2.22x10 ⁵	2.22x10 ⁶
		Y, ver ⁵⁵ Co	1.48x10 ⁷	7.40x10 ⁶	2.96x10 ³	1.11x10 ¹	-	-
27	Cobalto-57	W, ver ⁵⁵ Co	2.96x10 ⁸	1.11x10 ⁸	3.70x10 ⁴	1.48x10 ²	2.22x10 ⁶	2.22x10 ⁷
		Y, ver ⁵⁵ Co	1.48x10 ⁸	2.59x10 ⁷	1.11x10 ⁴	3.33x10 ¹	-	-
27	Cobalto-58	W, ver ⁵⁵ Co	7.40x10 ⁷	3.70x10 ⁷	1.85x10 ⁴	7.40x10 ¹	7.40x10 ⁵	7.40x10 ⁶
		Y, ver ⁵⁵ Co	3.70x10 ⁷	2.59x10 ⁷	1.11x10 ⁴	3.70x10 ¹	-	-
27	Cobalto-58m	W, ver ⁵⁵ Co	2.22x10 ⁹	3.33x10 ⁹	1.48x10 ⁶	3.70x10 ³	2.96x10 ⁷	2.96x10 ⁸
		Y, ver ⁵⁵ Co	-	2.22x10 ⁹	1.11x10 ⁶	3.33x10 ³	-	-
27	Cobalto-60	W, ver ⁵⁵ Co	1.85x10 ⁷	7.40x10 ⁶	2.59x10 ³	7.40	1.11x10 ⁵	1.11x10 ⁶
		Y, ver ⁵⁵ Co	7.40x10 ⁶	1.11x10 ⁶	3.70x10 ²	1.85	-	-
27	Cobalto-60m ²	W, ver ⁵⁵ Co	3.70x10 ¹⁰ Pared Estom. (3.70x10 ¹⁰)	1.48x10 ¹¹ -	7.40x10 ⁷ -	2.22x10 ⁵ -	- 7.40x10 ⁸	- 7.40x10 ⁹
		Y, ver ⁵⁵ Co	-	1.11x10 ¹¹	3.70x10 ⁷	1.48x10 ⁵	-	-
27	Cobalto-61 ²	W, ver ⁵⁵ Co	7.40x10 ⁸	2.22x10 ⁹	1.11x10 ⁶	3.33x10 ³	1.11x10 ⁷	1.11x10 ⁸
		Y, ver ⁵⁵ Co	7.40x10 ⁸	2.22x10 ⁹	7.40x10 ⁵	2.96x10 ³	-	-
27	Cobalto-62m ²	W, ver ⁵⁵ Co	1.48x10 ⁹ Pared Estom. (1.85x10 ⁹)	7.40x10 ⁹ -	2.59x10 ⁶ -	7.40x10 ³ -	- 2.59x10 ⁷	- 2.59x10 ⁸
		Y, ver ⁵⁵ Co	-	7.40x10 ⁹	2.22x10 ⁶	7.40x10 ³	-	-
29	Cobre-60 ²	D, todos los compuestos excepto los señalados en W y Y	1.11x10 ⁹ Pared Estom. (1.11x10 ⁹)	3.33x10 ⁹ -	1.48x10 ⁶ -	3.70x10 ³ -	- 1.48x10 ⁷	- 1.48x10 ⁸
		W, sulfuros, haluros, y nitratos	-	3.70x10 ⁹	1.85x10 ⁶	7.40x10 ³	-	-
		Y, óxidos e hidróxidos	-	3.70x10 ⁹	1.48x10 ⁶	3.70x10 ³	-	-
29	Cobre-61	D, ver ⁶⁰ Cu	3.70x10 ⁸	1.11x10 ⁹	3.70x10 ⁵	1.48x10 ³	7.40x10 ⁶	7.40x10 ⁷
		W, ver ⁶⁰ Cu	-	1.48x10 ⁹	7.40x10 ⁵	2.22x10 ³	-	-
		Y, ver ⁶⁰ Cu	-	1.48x10 ⁹	3.70x10 ⁵	1.85x10 ³	-	-
29	Cobre-64	D, ver ⁶⁰ Cu	3.70x10 ⁸	1.11x10 ⁹	3.70x10 ⁵	1.48x10 ³	7.40x10 ⁶	7.40x10 ⁷
		W, ver ⁶⁰ Cu	-	7.40x10 ⁸	3.70x10 ⁵	1.11x10 ³	-	-
		Y, ver ⁶⁰ Cu	-	7.40x10 ⁸	3.33x10 ⁵	1.11x10 ³	-	-
29	Cobre-67	D, ver ⁶⁰ Cu	1.85x10 ⁸	2.96x10 ⁸	1.11x10 ⁵	3.70x10 ²	2.22x10 ⁶	2.22x10 ⁷
		W, ver ⁶⁰ Cu	-	1.85x10 ⁸	7.40x10 ⁴	2.59x10 ²	-	-
		Y, ver ⁶⁰ Cu	-	1.85x10 ⁸	7.40x10 ⁴	2.22x10 ²	-	-
24	Cromo-48	D, todos los compuestos excepto los señalados en W y Y	2.22x10 ⁸	3.70x10 ⁸	1.85x10 ⁵	7.40x10 ²	2.96x10 ⁶	2.96x10 ⁷
		W, haluros y nitratos	-	2.59x10 ⁸	1.11x10 ⁵	3.70x10 ²	-	-
		Y, óxidos e hidróxidos	-	2.59x10 ⁸	1.11x10 ⁵	3.70x10 ²	-	-
24	Cromo-49 ²	D, ver ⁴⁸ Cr	1.11x10 ⁹	2.96x10 ⁹	1.48x10 ⁶	3.70x10 ³	1.48x10 ⁷	1.48x10 ⁸
		W, ver ⁴⁸ Cr	-	3.70x10 ⁹	1.48x10 ⁶	3.70x10 ³	-	-
		Y, ver ⁴⁸ Cr	-	3.33x10 ⁹	1.48x10 ⁶	3.70x10 ³	-	-
24	Cromo-51	D, ver ⁴⁸ Cr	1.48x10 ⁹	1.85x10 ⁹	7.40x10 ⁵	2.22x10 ³	1.85x10 ⁷	1.85x10 ⁸
		W, ver ⁴⁸ Cr	-	7.40x10 ⁸	3.70x10 ⁵	1.11x10 ³	-	-
		Y, ver ⁴⁸ Cr	-	7.40x10 ⁸	2.96x10 ⁵	1.11x10 ³	-	-
96	Curio-238	W, todos los compuestos	7.40x10 ⁸	3.70x10 ⁷	1.85x10 ⁴	7.40x10 ¹	7.40x10 ⁶	7.40x10 ⁷
96	Curio-240	W, todos los compuestos	2.22x10 ⁶ Sup. ósea (2.96x10 ⁶)	2.22x10 ⁴ Sup. ósea (2.22x10 ⁴)	7.40 -	- 3.33x10 ²	- 3.70x10 ⁴	- 3.70x10 ⁵

96	Curio-241	W, todos los compuestos	3.70×10^7	1.11×10^6 Sup. ósea	3.70×10^2	-	7.40×10^5	7.40×10^6
			-	(1.48×10^6)	-	1.85	-	-
96	Curio-242	W, todos los compuestos	1.11×10^6 Sup. ósea	1.11×10^4 Sup. ósea	3.70	-	-	-
			(1.85×10^6)	(1.11×10^4)	-	1.48×10^{-2}	2.59×10^4	2.59×10^5
96	Curio-243	W, todos los compuestos	3.70×10^4 Sup. ósea	3.33×10^2 Sup. ósea	1.48×10^{-1}	-	-	-
			(7.40×10^4)	(7.40×10^2)	-	7.40×10^{-4}	1.11×10^3	1.11×10^4
96	Curio-244	W, todos los compuestos	3.70×10^4 Sup. ósea	3.70×10^2 Sup. ósea	1.85×10^{-1}	-	-	-
			(1.11×10^5)	(7.40×10^2)	-	1.11×10^{-3}	1.11×10^3	1.11×10^4
96	Curio-245	W, todos los compuestos	2.59×10^4 Sup. ósea	2.22×10^2 Sup. ósea	1.11×10^{-1}	-	-	-
			(3.70×10^4)	(3.70×10^2)	-	7.40×10^{-4}	7.40×10^2	7.40×10^3
96	Curio-246	W, todos los compuestos	2.59×10^4 Sup. ósea	2.22×10^2 Sup. Ósea	1.11×10^{-1}	-	-	-
			(3.70×10^4)	(3.70×10^2)	-	7.40×10^{-4}	7.40×10^2	7.40×10^3
96	Curio-247	W, todos los compuestos	2.96×10^4 Sup. ósea	2.22×10^2 Sup. ósea	1.11×10^{-1}	-	-	-
			(3.70×10^4)	(3.70×10^2)	-	7.40×10^{-4}	7.40×10^2	7.40×10^3
96	Curio-248	W, todos los compuestos	7.40×10^3 Sup. ósea	7.40×10^1 Sup. ósea	2.59×10^{-2}	-	-	-
			(1.48×10^4)	(1.11×10^2)	-	1.48×10^{-4}	1.85×10^2	1.85×10^3
96	Curio-249 ²	W, todos los compuestos	1.85×10^9	7.40×10^8 Sup. ósea	2.59×10^5	-	2.59×10^7	2.59×10^8
			-	(1.11×10^9)	-	1.48×10^3	-	-
96	Curio-250	W, todos los compuestos	1.48×10^3 Sup. ósea	1.11×10^1 Sup. ósea	3.70×10^{-3}	-	-	-
			(2.22×10^3)	(1.85×10^1)	-	2.96×10^{-5}	3.33×10^1	3.33×10^2
66	Disprosio-155	W, todos los compuestos	3.33×10^8	1.11×10^9	3.70×10^5	1.48×10^3	3.70×10^6	7.40×10^7
66	Disprosio-157	W, todos los compuestos	7.40×10^8	2.22×10^9	1.11×10^6	3.33×10^3	1.11×10^7	1.11×10^8
66	Disprosio-159	W, todos los compuestos	3.70×10^8	7.40×10^7	3.70×10^4	1.11×10^2	7.40×10^6	7.40×10^7
66	Disprosio-165	W, todos los compuestos	3.70×10^8	1.85×10^9	7.40×10^5	2.22×10^3	7.40×10^6	7.40×10^7
66	Disprosio-166	W, todos los compuestos	2.22×10^7 Pared IGI	2.59×10^7	1.11×10^4	3.70×10^1	-	-
			(2.96×10^7)	-	-	-	3.70×10^5	3.70×10^6
99	Einstenio-250	W, todos los compuestos	1.48×10^9	1.85×10^7 Sup. ósea	7.40×10^3	-	2.22×10^7	2.22×10^8
			-	(3.70×10^7)	-	7.40×10^1	-	-
99	Einstenio-251	W, todos los compuestos	2.59×10^8	3.33×10^7 Sup. ósea	1.48×10^4	-	3.70×10^6	3.70×10^7
			-	(3.70×10^7)	-	7.40×10^1	-	-
99	Einstenio-253	W, todos los compuestos	7.40×10^6	3.70×10^4	2.22×10^1	7.40×10^{-2}	7.40×10^4	7.40×10^5
99	Einstenio-254	W, todos los compuestos	2.96×10^5 Sup. ósea	2.59×10^3 Sup. ósea	1.11	-	-	-
			7.40×10^5	3.70×10^3	-	7.40×10^{-3}	7.40×10^3	7.40×10^4
99	Einstenio-254m	W, todos los compuestos	1.11×10^7 Pared IGI	3.70×10^5	1.48×10^2	3.70×10^{-1}	-	-
			(1.11×10^7)	-	-	-	1.48×10^5	1.48×10^6
68	Erbio-161	W, todos los compuestos	7.40×10^8	2.22×10^9	1.11×10^6	3.33×10^3	7.40×10^6	7.40×10^7
68	Erbio-165	W, todos los compuestos	2.22×10^9	7.40×10^9	2.96×10^6	1.11×10^4	3.33×10^7	3.33×10^8
68	Erbio-169	W, todos los compuestos	1.11×10^8 Pared IGI	1.11×10^8	3.70×10^4	1.48×10^2	-	-
			(1.48×10^8)	-	-	-	1.85×10^6	1.85×10^7
68	Erbio-171	W, todos los compuestos	1.48×10^8	3.70×10^8	1.48×10^5	3.70×10^2	1.85×10^6	1.85×10^7
68	Erbio-172	W, todos los compuestos	3.70×10^7 Pared IGI	3.70×10^7	2.22×10^4	7.40×10^1	-	-
			3.70×10^7	-	-	-	7.40×10^5	7.40×10^6

21	Escandio-43	Y, todos los compuestos	2.59×10^8	7.40×10^8	3.33×10^5	1.11×10^3	3.70×10^6	3.70×10^7
21	Escandio-44	Y, todos los compuestos	1.48×10^8	3.70×10^8	1.85×10^5	7.40×10^2	1.85×10^6	1.85×10^7
21	Escandio-44m	Y, todos los compuestos	1.85×10^7	2.59×10^7	1.11×10^4	3.70×10^1	2.59×10^5	2.59×10^6
21	Escandio-46	Y, todos los compuestos	3.33×10^7	7.40×10^6	3.70×10^3	1.11×10^1	3.70×10^5	3.70×10^6
21	Escandio-47	Y, todos los compuestos Pared IGI	7.40×10^7	1.11×10^8	3.70×10^4	1.48×10^2	-	-
		Y, todos los compuestos	1.11×10^8	-	-	-	1.48×10^6	1.48×10^7
21	Escandio-48	Y, todos los compuestos	2.96×10^7	3.70×10^7	2.22×10^4	7.40×10^1	3.70×10^5	3.70×10^6
21	Escandio-49 ²	Y, todos los compuestos	7.40×10^8	1.85×10^9	7.40×10^5	2.96×10^3	1.11×10^7	1.11×10^8
50	Estaño-110	D, todos los compuestos excepto los señalados en W	1.48×10^8	3.70×10^8	1.85×10^5	7.40×10^2	1.85×10^6	1.85×10^7
		W, sulfuros, óxidos, hidróxidos, haluros, nitratos y fosfato estánico	-	3.70×10^8	1.85×10^5	7.40×10^2	-	-
50	Estaño-111 ²	D, ver ^{110}Sn	2.59×10^9	7.40×10^9	3.33×10^6	1.11×10^4	3.70×10^7	3.70×10^8
		W, ver ^{110}Sn	-	1.11×10^{10}	3.70×10^6	1.48×10^4	-	-
50	Estaño-113	D, ver ^{110}Sn Pared IGI	7.40×10^7	3.70×10^7	1.85×10^4	7.40×10^1	-	-
			(7.40×10^7)	-	-	-	1.11×10^6	1.11×10^7
		W, ver ^{110}Sn	-	1.85×10^7	7.40×10^3	2.96×10^1	-	-
50	Estaño-117m	D, ver ^{110}Sn Pared IGI	7.40×10^7	3.70×10^7 Sup. ósea	1.85×10^4	-	-	-
			(7.40×10^7)	(7.40×10^7)	-	1.11×10^2	1.11×10^6	1.11×10^7
		W, ver ^{110}Sn	-	3.70×10^7	2.22×10^4	7.40×10^1	-	-
50	Estaño-119m	D, ver ^{110}Sn Pared IGI	1.11×10^8	7.40×10^7	3.70×10^4	1.11×10^2	-	-
			(1.48×10^8)	-	-	-	2.22×10^6	2.22×10^7
		W, ver ^{110}Sn	-	3.70×10^7	1.48×10^4	3.70×10^1	-	-
50	Estaño-121	D, ver ^{110}Sn Pared IGI	2.22×10^8	7.40×10^8	2.22×10^5	7.40×10^2	-	-
			(2.22×10^8)	-	-	-	2.96×10^6	2.96×10^7
		W, ver ^{110}Sn	-	3.70×10^8	1.85×10^5	7.40×10^2	-	-
50	Estaño-121m	D, ver ^{110}Sn Pared IGI	1.11×10^8	3.33×10^7	1.48×10^4	3.70×10^1	-	-
			(1.48×10^8)	-	-	-	1.85×10^6	1.85×10^7
		W, ver ^{110}Sn	-	1.85×10^7	7.40×10^3	2.96×10^1	-	-
50	Estaño-123	D, ver ^{110}Sn Pared IGI	1.85×10^7	2.22×10^7	1.11×10^4	3.33×10^1	-	-
			(2.22×10^7)	-	-	-	3.33×10^5	3.33×10^6
		W, ver ^{110}Sn	-	7.40×10^6	2.59×10^3	7.40	-	-
50	Estaño-123m ²	D, ver ^{110}Sn	1.85×10^9	3.70×10^9	1.85×10^6	7.40×10^3	2.59×10^7	2.59×10^8
		W, ver ^{110}Sn	-	3.70×10^9	2.22×10^6	7.40×10^3	-	-
50	Estaño-125	D, ver ^{110}Sn Pared IGI	1.48×10^7	3.33×10^7	1.48×10^4	3.70×10^1	-	-
			(1.85×10^7)	-	-	-	2.22×10^5	2.22×10^6
		W, ver ^{110}Sn	-	1.48×10^7	3.70×10^3	1.85×10^1	-	-
50	Estaño-126	D, ver ^{110}Sn	1.11×10^7	2.22×10^6	7.40×10^2	2.96	1.48×10^5	1.48×10^6
		W, ver ^{110}Sn	-	2.59×10^6	1.11×10^3	3.33	-	-
50	Estaño-127	D, ver ^{110}Sn	2.59×10^8	7.40×10^8	2.96×10^5	1.11×10^3	3.33×10^6	3.33×10^7
		W, ver ^{110}Sn	-	7.40×10^8	2.96×10^5	1.11×10^3	-	-
50	Estaño-128 ²	D, ver ^{110}Sn	3.33×10^8	1.11×10^9	3.70×10^5	1.48×10^3	3.70×10^6	3.70×10^7
		W, ver ^{110}Sn	-	1.48×10^9	3.70×10^5	1.85×10^3	-	-
38	Estroncio-80 ²	D, todos los compuestos solubles excepto SrTiO_3	1.48×10^8	3.70×10^8	1.85×10^5	7.40×10^2	2.22×10^6	2.22×10^7
		Y, todos los compuestos insolubles y SrTiO_3	-	3.70×10^8	1.85×10^5	7.40×10^2	-	-
38	Estroncio-81 ²	D, ver ^{80}Sr	1.11×10^9	2.96×10^9	1.11×10^6	3.70×10^3	1.11×10^7	1.11×10^8
		Y, ver ^{80}Sr	7.40×10^8	2.96×10^9	1.11×10^6	3.70×10^3	-	-
38	Estroncio-82	D, ver ^{80}Sr Pared IGI	1.11×10^7	1.48×10^7	7.40×10^3	2.22×10^1	-	-
			(7.40×10^6)	-	-	-	1.11×10^5	1.11×10^6
		Y, ver ^{80}Sr	7.40×10^6	3.33×10^6	1.48×10^3	3.70	-	-

38	Estroncio-83	D, ver ^{80}Sr	1.11×10^8	2.59×10^8	1.11×10^5	3.70×10^2	1.11×10^6	1.11×10^7
		Y, ver ^{80}Sr	7.40×10^7	1.48×10^8	3.70×10^4	1.85×10^2	-	-
38	Estroncio-85m ²	D, ver ^{80}Sr	7.40×10^9	2.22×10^{10}	1.11×10^7	3.33×10^4	1.11×10^8	1.11×10^9
		Y, ver ^{80}Sr	-	2.96×10^{10}	1.48×10^7	3.70×10^4	-	-
38	Estroncio-85	D, ver ^{80}Sr	1.11×10^8	1.11×10^8	3.70×10^4	1.48×10^2	1.48×10^6	1.48×10^7
		Y, ver ^{80}Sr	-	7.40×10^7	2.22×10^4	7.40×10^1	-	-
38	Estroncio-87m	D, ver ^{80}Sr	1.85×10^9	3.70×10^9	1.85×10^6	7.40×10^3	2.22×10^7	2.22×10^8
		Y, ver ^{80}Sr	1.48×10^9	7.40×10^9	2.22×10^6	7.40×10^3	-	-
38	Estroncio-89	D, ver ^{80}Sr	2.22×10^7 Pared IGI	2.96×10^7	1.48×10^4	3.70×10^1	-	-
			2.22×10^7	-	-	-	2.96×10^5	2.96×10^6
		Y, ver ^{80}Sr	1.85×10^7	3.70×10^6	2.22×10^3	7.40	-	-
38	Estroncio-90	D, ver ^{80}Sr	1.11×10^6 Sup. ósea	7.40×10^5 Sup. ósea	2.96×10^2	-	-	-
			(1.48×10^6)	7.40×10^5	-	1.11	1.85×10^4	1.85×10^5
		Y, ver ^{80}Sr	-	1.48×10^5	7.40×10^1	2.22×10^{-1}	-	-
38	Estroncio-91	D, ver ^{80}Sr	7.40×10^7	2.22×10^8	7.40×10^4	2.96×10^2	7.40×10^5	7.40×10^6
		Y, ver ^{80}Sr	-	1.48×10^8	3.70×10^4	1.85×10^2	-	-
38	Estroncio-92	D, ver ^{80}Sr	1.11×10^8	3.33×10^8	1.48×10^5	3.70×10^2	1.48×10^6	1.48×10^7
		Y, ver ^{80}Sr	-	2.59×10^8	1.11×10^5	3.33×10^2	-	-
63	Europio-145	W, todos los compuestos	7.40×10^7	7.40×10^7	2.96×10^4	1.11×10^2	7.40×10^5	7.40×10^6
63	Europio-146	W, todos los compuestos	3.70×10^7	3.70×10^7	1.85×10^4	7.40×10^1	3.70×10^5	3.70×10^6
63	Europio-147	W, todos los compuestos	1.11×10^8	7.40×10^7	2.59×10^4	7.40×10^1	1.48×10^6	1.48×10^7
63	Europio-148	W, todos los compuestos	3.70×10^7	1.48×10^7	3.70×10^3	1.85×10^1	3.70×10^5	3.70×10^6
63	Europio-149	W, todos los compuestos	3.70×10^8	1.11×10^8	3.70×10^4	1.48×10^2	7.40×10^6	7.40×10^7
63	Europio-150 (12.62h)	W, todos los compuestos	2.96×10^7	7.40×10^5	2.96×10^2	1.11	3.70×10^5	3.70×10^6
63	Europio-150 (34.2y)	W, todos los compuestos	2.96×10^7	7.40×10^5	2.96×10^2	1.11	3.70×10^5	3.70×10^6
63	Europio-152	W, todos los compuestos	2.96×10^7	7.40×10^5	3.70×10^2	1.11	3.70×10^5	3.70×10^6
63	Europio-152m	W, todos los compuestos	1.11×10^8	2.22×10^8	1.11×10^5	3.33×10^2	1.48×10^6	1.48×10^7
63	Europio-154	W, todos los compuestos	1.85×10^7	7.40×10^5	2.96×10^2	1.11	2.59×10^5	2.59×10^6
63	Europio-155	W, todos los compuestos	1.48×10^8	3.33×10^6 Sup. ósea	1.48×10^3	-	1.85×10^6	1.85×10^7
			-	(3.70×10^6)	-	7.40	-	-
63	Europio-156	W, todos los compuestos	2.22×10^7	1.85×10^7	7.40×10^3	2.22×10^1	2.96×10^5	2.96×10^6
63	Europio-157	W, todos los compuestos	7.40×10^7	1.85×10^8	7.40×10^4	2.59×10^2	1.11×10^6	1.11×10^7
63	Europio-158 ²	W, todos los compuestos	7.40×10^8	2.22×10^9	7.40×10^5	2.96×10^3	1.11×10^7	1.11×10^8
100	Fermio-252	W, todos los compuestos	1.85×10^7	3.70×10^5	1.85×10^2	7.40×10^{-1}	2.22×10^5	2.22×10^6
100	Fermio-253	W, todos los compuestos	3.70×10^7	3.70×10^5	1.48×10^2	3.70×10^{-1}	3.70×10^5	3.70×10^6
100	Fermio-254	W, todos los compuestos	1.11×10^8	3.33×10^6	1.48×10^3	3.70	1.48×10^6	1.48×10^7
100	Fermio-255	W, todos los compuestos	1.85×10^7	7.40×10^5	3.33×10^2	1.11	2.59×10^5	2.59×10^6
100	Fermio-257	W, todos los compuestos	7.40×10^5 Sup. ósea	7.40×10^3 Sup. ósea	2.59	-	-	-
			(1.48×10^6)	7.40×10^3	-	1.11×10^{-2}	1.85×10^4	1.85×10^5
9	Flúor-18 ²	D, fluoruros de H, Li, Na, K, Rb, Cs, y Fr	1.85×10^9 Pared Estom.	2.59×10^9	1.11×10^6	3.70×10^3	-	-
			(1.85×10^9)	-	-	-	2.59×10^7	2.59×10^8
		W, fluoruros de Be, Mg Ca, Sr, Ba, Ra, Al, Ga, In, Tl, As, Sb, Bi, Fe, Ru, Os, Co, Ni, Pd, Pt, Cu, Ag, Au, Zn, Cd, Hg, Sc, Y, Ti, Zr, V, Nb, Ta, Mn, Tc, y Re	-	3.33×10^9	1.48×10^6	3.70×10^3	-	-
		Y, fluoruro de lantano	-	2.96×10^9	1.11×10^6	3.70×10^3	-	-
15	Fósforo-32	D, todos los compuestos excepto los fosfatos señalados en W	2.22×10^7	3.33×10^7	1.48×10^4	3.70×10^1	3.33×10^5	3.33×10^6
		W, fosfatos de Zn^{2+} , S^{3+} , Mg^{2+} , Fe^{3+} , Bi^{3+} , y lantánidos	-	1.48×10^7	7.40×10^3	1.85×10^1	-	-

15	Fósforo-33	D, ver ^{32}P	2.22×10^8	2.96×10^8	1.48×10^5	3.70×10^2	2.96×10^6	2.96×10^7
		W, ver ^{32}P	-	1.11×10^8	3.70×10^4	1.48×10^2	-	-
87	Francio-222 ²	D, todos los compuestos	7.40×10^7	1.85×10^7	7.40×10^3	2.22×10^1	1.11×10^6	1.11×10^7
87	Francio-223 ²	D, todos los compuestos	2.22×10^7	2.96×10^7	1.11×10^4	3.70×10^1	2.96×10^5	2.96×10^6
64	Gadolinio-145 ²	D, todos los compuestos excepto los señalados en W	1.85×10^9 Pared Estom. (1.85×10^9)	7.40×10^9	2.22×10^6	7.40×10^3	-	-
		W, óxidos, hidróxidos, y fluoruros	-	7.40×10^9	2.59×10^6	7.40×10^3	-	-
64	Gadolinio-146	D, ver ^{145}Gd	3.70×10^7	3.70×10^6	1.85×10^3	7.40	7.40×10^5	7.40×10^6
		W, ver ^{145}Gd	-	1.11×10^7	3.70×10^3	1.48×10^1	-	-
64	Gadolinio-147	D, ver ^{145}Gd	7.40×10^7	1.48×10^8	7.40×10^4	2.22×10^2	1.11×10^6	1.11×10^7
		W, ver ^{145}Gd	-	1.48×10^8	3.70×10^4	1.85×10^2	-	-
64	Gadolinio-148	D, ver ^{145}Gd	3.70×10^5 Sup. ósea (7.40×10^5)	2.96×10^2 Sup. ósea (7.40×10^6)	1.11×10^{-1}	-	-	-
		W, ver ^{145}Gd	-	1.11×10^3 Sup. ósea (2.22×10^3)	3.70×10^{-1}	-	-	-
64	Gadolinio-149	D, ver ^{145}Gd	1.11×10^8	7.40×10^7	3.33×10^4	1.11×10^2	1.48×10^6	1.48×10^7
		W, ver ^{145}Gd	-	7.40×10^7	3.70×10^4	1.11×10^2	-	-
64	Gadolinio-151	D, ver ^{145}Gd	2.22×10^8	1.48×10^7 Sup. ósea (2.22×10^7)	7.40×10^3	-	3.33×10^6	3.33×10^7
		W, ver ^{145}Gd	-	3.70×10^7	1.85×10^4	7.40×10^1	-	-
64	Gadolinio-152	D, ver ^{145}Gd	7.40×10^5 Sup. ósea (1.11×10^6)	3.70×10^2 Sup. ósea (7.40×10^2)	1.48×10^{-1}	-	-	-
		W, ver ^{145}Gd	-	1.48×10^3 Sup. ósea (2.96×10^3)	7.40×10^{-1}	-	-	-
64	Gadolinio-153	D, ver ^{145}Gd	1.85×10^8	3.70×10^6 Sup. ósea (7.40×10^6)	2.22×10^3	-	2.22×10^6	2.22×10^7
		W, ver ^{145}Gd	-	2.22×10^7	7.40×10^3	2.96×10^1	-	-
64	Gadolinio-159	D, ver ^{145}Gd	1.11×10^8	2.96×10^8	1.11×10^5	3.70×10^2	1.48×10^6	1.48×10^7
		W, ver ^{145}Gd	-	2.22×10^8	7.40×10^4	2.96×10^2	-	-
31	Galio-65 ²	D, todos los compuestos excepto los señalados en W	1.85×10^9 Pared Estom. (2.22×10^9)	7.40×10^9	2.59×10^6	7.40×10^3	-	-
		W, óxidos, hidróxidos, carburos, haluros, y nitratos	-	7.40×10^9	2.96×10^6	1.11×10^4	-	-
31	Galio-66	D, ver ^{65}Ga	3.70×10^7	1.48×10^8	3.70×10^4	1.85×10^2	3.70×10^5	3.70×10^6
		W, ver ^{65}Ga	-	1.11×10^8	3.70×10^4	1.48×10^2	-	-
31	Galio-67	D, ver ^{65}Ga	2.59×10^8	3.70×10^8	2.22×10^5	7.40×10^2	3.70×10^6	3.70×10^7
		W, ver ^{65}Ga	-	3.70×10^8	1.48×10^5	3.70×10^2	-	-
31	Galio-68 ²	D, ver ^{65}Ga	7.40×10^8	1.48×10^9	7.40×10^5	2.22×10^3	7.40×10^6	7.40×10^7
		W, ver ^{65}Ga	-	1.85×10^9	7.40×10^5	2.59×10^3	-	-
31	Galio-70 ²	D, ver ^{65}Ga	1.85×10^9 Pared Estom. (2.59×10^9)	7.40×10^9	2.59×10^6	7.40×10^3	-	-
		W, ver ^{65}Ga	-	7.40×10^9	2.96×10^6	1.11×10^4	-	-
31	Galio-72	D, ver ^{65}Ga	3.70×10^7	1.48×10^8	3.70×10^4	1.85×10^2	7.40×10^5	7.40×10^6
		W, ver ^{65}Ga	-	1.11×10^8	3.70×10^4	1.48×10^2	-	-
31	Galio-73	D, ver ^{65}Ga	1.85×10^8	7.40×10^8	2.22×10^5	7.40×10^2	2.59×10^6	2.59×10^7
		W, ver ^{65}Ga	-	7.40×10^8	2.22×10^5	7.40×10^2	-	-
32	Germanio-66	D, todos los compuestos excepto los señalados en W	7.40×10^8	1.11×10^9	3.70×10^5	1.48×10^3	1.11×10^7	1.11×10^8
		W, óxidos, sulfuros, y haluros	-	7.40×10^8	2.96×10^5	1.11×10^3	-	-
32	Germanio-67 ²	D, ver ^{66}Ge	1.11×10^9 Pared Estom. (1.48×10^9)	3.33×10^9	1.48×10^6	3.70×10^3	-	-
		W, ver ^{66}Ge	-	3.70×10^9	1.48×10^6	3.70×10^3	-	-

32	Germanio-68	D, ver ^{66}Ge	1.85×10^8	1.48×10^8	7.40×10^4	1.85×10^2	2.22×10^6	2.22×10^7
		W, ver ^{66}Ge	-	3.70×10^6	1.48×10^3	3.70	-	-
32	Germanio-69	D, ver ^{66}Ge	3.70×10^8	7.40×10^8	2.22×10^5	7.40×10^2	7.40×10^6	7.40×10^7
		W, ver ^{66}Ge	-	2.96×10^8	1.11×10^5	3.70×10^2	-	-
32	Germanio-71	D, ver ^{66}Ge	1.85×10^{10}	1.48×10^{10}	7.40×10^6	2.22×10^4	2.59×10^8	2.59×10^9
		W, ver ^{66}Ge	-	1.48×10^9	7.40×10^5	2.22×10^3	-	-
32	Germanio-75 ²	D, ver ^{66}Ge	1.48×10^9	2.96×10^9	1.11×10^6	3.70×10^3	-	-
			2.59×10^9	-	-	-	3.33×10^7	3.33×10^8
		W, ver ^{66}Ge	-	2.96×10^9	1.48×10^6	3.70×10^3	-	-
32	Germanio-77	D, ver ^{66}Ge	3.33×10^8	3.70×10^8	1.48×10^5	3.70×10^2	3.70×10^6	3.70×10^7
		W, ver ^{66}Ge	-	2.22×10^8	7.40×10^4	2.96×10^2	-	-
32	Germanio-78 ²	D, ver ^{66}Ge	7.40×10^8 Pared Estom. (7.40×10^8)	7.40×10^8	3.33×10^5	1.11×10^3	-	-
			-	-	-	-	1.11×10^7	1.11×10^8
		W, ver ^{66}Ge	-	7.40×10^8	3.33×10^5	1.11×10^3	-	-
72	Hafnio-170	D, todos los compuestos excepto los señalados en W	1.11×10^8	2.22×10^8	7.40×10^4	2.96×10^2	1.48×10^6	1.48×10^7
		W, óxidos, hidróxidos, carburos, y nitratos	-	1.85×10^8	7.40×10^4	2.22×10^2	-	-
72	Hafnio-172	D, ver ^{170}Hf	3.70×10^7	3.33×10^5 Sup. ósea	1.48×10^2	-	7.40×10^5	7.40×10^6
			-	(7.40×10^5)	-	1.11	-	-
		W, ver ^{170}Hf	-	1.48×10^6 Sup. ósea	7.40×10^2	-	-	-
			-	(2.22×10^6)	-	-	-	-
72	Hafnio-173	D, ver ^{170}Hf	1.85×10^8	3.70×10^8	1.85×10^5	7.40×10^2	2.59×10^6	2.59×10^7
		W, ver ^{170}Hf	-	3.70×10^8	1.85×10^5	7.40×10^2	-	-
72	Hafnio-175	D, ver ^{170}Hf	1.11×10^8	3.33×10^7	1.48×10^4	-	1.48×10^6	1.48×10^7
			-	3.70×10^7	-	3.70×10^1	-	-
		W, ver ^{170}Hf	-	3.70×10^7	1.85×10^4	7.40×10^1	-	-
72	Hafnio-177m ²	D, ver ^{170}Hf	7.40×10^8	2.22×10^9	7.40×10^5	2.96×10^3	1.11×10^7	1.11×10^8
		W, ver ^{170}Hf	-	3.33×10^9	1.48×10^6	3.70×10^3	-	-
72	Hafnio-178m	D, ver ^{170}Hf	1.11×10^7	3.70×10^4 Sup. ósea	1.85×10^1	-	1.11×10^5	1.11×10^6
			-	(7.40×10^4)	-	1.11×10^{-1}	-	-
		W, ver ^{170}Hf	-	1.85×10^5 Sup. ósea	7.40×10^1	-	-	-
			-	(3.33×10^5)	-	3.70×10^{-1}	-	-
72	Hafnio-179m	D, ver ^{170}Hf	3.70×10^7	1.11×10^7 Sup. ósea	3.70×10^3	-	3.70×10^5	3.70×10^6
			-	(2.22×10^7)	-	2.96×10^1	-	-
		W, ver ^{170}Hf	-	2.22×10^7	1.11×10^4	2.96×10^1	-	-
72	Hafnio-180m	D, ver ^{170}Hf	2.59×10^8	7.40×10^8	3.33×10^5	1.11×10^3	3.70×10^6	3.70×10^7
		W, ver ^{170}Hf	-	1.11×10^9	3.70×10^5	1.48×10^3	-	-
72	Hafnio-181	D, ver ^{170}Hf	3.70×10^7	7.40×10^6 Sup. ósea	2.59×10^3	-	7.40×10^5	7.40×10^6
			-	(1.48×10^7)	-	2.22×10^1	-	-
		W, ver ^{170}Hf	-	1.48×10^7	7.40×10^3	2.22×10^1	-	-
72	Hafnio-182	D, ver ^{170}Hf	7.40×10^6 Sup. ósea	2.96×10^4 Sup. ósea	1.11×10^1	-	-	-
			(1.48×10^7)	(7.40×10^4)	-	7.40×10^{-2}	1.85×10^5	1.85×10^6
		W, ver ^{170}Hf	-	1.11×10^5 Sup. ósea	3.70×10^1	-	-	-
			-	(2.59×10^5)	-	3.70×10^{-1}	-	-
72	Hafnio-182m ²	D, ver ^{170}Hf	1.48×10^9	3.33×10^9	1.48×10^6	3.70×10^3	1.85×10^7	1.85×10^8
		W, ver ^{170}Hf	-	3.70×10^9	2.22×10^6	7.40×10^3	-	-
72	Hafnio-183 ²	D, ver ^{170}Hf	7.40×10^8	1.85×10^9	7.40×10^5	2.22×10^3	1.11×10^7	1.11×10^8
		W, ver ^{170}Hf	-	2.22×10^9	7.40×10^5	2.96×10^3	-	-
72	Hafnio-184	D, ver ^{170}Hf	7.40×10^7	2.96×10^8	1.11×10^5	3.70×10^2	1.11×10^6	1.11×10^7
		W, ver ^{170}Hf	-	2.22×10^8	1.11×10^5	3.33×10^2	-	-

1	Hidrógeno-3	Agua, CDA incluye absorción. Gas (HT o T2) Sumersión ¹ : Usar los valores previos como HT y T2 oxidante en aire y en el cuerpo a HTO	2.96×10^9	2.96×10^9	7.40×10^5	3.70×10^3	3.70×10^7	3.70×10^8
26	Hierro-52	D, todos los compuestos excepto los señalados en W	3.33×10^7	1.11×10^8	3.70×10^4	1.48×10^2	3.70×10^5	3.70×10^6
		W, óxidos, hidróxidos, y haluros	-	7.40×10^7	3.70×10^4	1.11×10^2	-	-
26	Hierro-55	D, ver ^{52}Fe	3.33×10^8	7.40×10^7	2.96×10^4	1.11×10^2	3.70×10^6	3.70×10^7
		W, ver ^{52}Fe	-	1.48×10^8	7.40×10^4	2.22×10^2	-	-
26	Hierro-59	D, ver ^{52}Fe	2.96×10^7	1.11×10^7	3.70×10^3	1.85×10^1	3.70×10^5	3.70×10^6
		W, ver ^{52}Fe	-	1.85×10^7	7.40×10^3	2.59×10^1	-	-
26	Hierro-60	D, ver ^{52}Fe	1.11×10^6	2.22×10^5	1.11×10^2	3.33×10^{-1}	1.48×10^4	1.48×10^5
		W, ver ^{52}Fe	-	7.40×10^5	2.96×10^2	1.11	-	-
67	Holmio-155 ²	W, todos los compuestos	1.48×10^9	7.40×10^9	2.22×10^6	7.40×10^3	2.22×10^7	2.22×10^8
67	Holmio-157 ²	W, todos los compuestos	1.11×10^{10}	3.70×10^{10}	2.22×10^7	7.40×10^4	1.48×10^8	1.48×10^9
67	Holmio-159 ²	W, todos los compuestos	7.40×10^9	3.70×10^{10}	1.48×10^7	3.70×10^4	1.11×10^8	1.11×10^9
67	Holmio-161	W, todos los compuestos	3.70×10^9	1.48×10^{10}	7.40×10^6	2.22×10^4	3.70×10^7	3.70×10^8
67	Holmio-162 ²	W, todos los compuestos	1.85×10^{10} Pared Estom.	7.40×10^{10}	3.70×10^7	1.11×10^5	-	-
			(2.96×10^{10})	-	-	-	3.70×10^8	3.70×10^9
67	Holmio-162m ²	W, todos los compuestos	1.85×10^9	1.11×10^{10}	3.70×10^6	1.48×10^4	2.59×10^7	2.59×10^8
67	Holmio-164 ²	W, todos los compuestos	7.40×10^9 Pared Estom.	2.22×10^{10}	1.11×10^7	3.33×10^4	-	-
			(7.40×10^9)	-	-	-	1.11×10^8	1.11×10^9
67	Holmio-164m ²	W, todos los compuestos	3.70×10^9	1.11×10^{10}	3.70×10^6	1.48×10^4	3.70×10^7	3.70×10^8
67	Holmio-166	W, todos los compuestos	3.33×10^7 Pared IGI	7.40×10^7	2.59×10^4	7.40×10^1	-	-
			(3.33×10^7)	-	-	-	3.70×10^5	3.70×10^6
67	Holmio-166m	W, todos los compuestos	2.22×10^7	2.59×10^5	1.11×10^2	3.33×10^{-1}	3.33×10^5	3.33×10^6
67	Holmio-167	W, todos los compuestos	7.40×10^8	2.22×10^9	7.40×10^5	2.96×10^3	7.40×10^6	7.40×10^7
49	Indio-109	D, todos los compuestos excepto los señalados en W	7.40×10^8	1.48×10^9	7.40×10^5	2.22×10^3	1.11×10^7	1.11×10^8
		W, óxidos, hidróxidos, haluros, y nitratos	-	2.22×10^9	1.11×10^6	3.33×10^3	-	-
49	Indio-110 (4.9h)	D, ver ^{109}In	1.85×10^8	7.40×10^8	2.59×10^5	7.40×10^2	2.59×10^6	2.59×10^7
		W, ver ^{109}In	-	7.40×10^8	2.96×10^5	1.11×10^3	-	-
49	Indio-110 ² (69.1min)	D, ver ^{109}In	1.85×10^8	7.40×10^8	2.59×10^5	7.40×10^2	2.59×10^6	2.59×10^7
		W, ver ^{109}In	-	7.40×10^8	2.96×10^5	1.11×10^3	-	-
49	Indio-111	D, ver ^{109}In	1.48×10^8	2.22×10^8	1.11×10^5	3.33×10^2	2.22×10^6	2.22×10^7
		W, ver ^{109}In	-	2.22×10^8	1.11×10^5	3.33×10^2	-	-
49	Indio-112 ²	D, ver ^{109}In	7.40×10^9	2.22×10^{10}	1.11×10^7	3.33×10^4	7.40×10^7	7.40×10^8
		W, ver ^{109}In	-	2.59×10^{10}	1.11×10^7	3.70×10^4	-	-
49	Indio-113m ²	D, ver ^{109}In	1.85×10^9	3.70×10^9	2.22×10^6	7.40×10^3	2.59×10^7	2.59×10^8
		W, ver ^{109}In	-	7.40×10^9	2.96×10^6	1.11×10^4	-	-
49	Indio-114m	D, ver ^{109}In	1.11×10^7 Pared IGI	2.22×10^6	1.11×10^3	3.33	-	-
			(1.48×10^7)	-	-	-	1.85×10^5	1.85×10^6
		W, ver ^{109}In	-	3.70×10^6	1.48×10^3	3.70	-	-
49	Indio-115	D, ver ^{109}In	1.48×10^6	3.70×10^4	2.22×10^1	7.40×10^{-2}	1.85×10^4	1.85×10^5
		W, ver ^{109}In	-	1.85×10^5	7.40×10^1	2.96×10^{-1}	-	-
49	Indio-115m	D, ver ^{109}In	3.70×10^8	1.48×10^9	7.40×10^5	2.22×10^3	7.40×10^6	7.40×10^7
		W, ver ^{109}In	-	1.85×10^9	7.40×10^5	2.59×10^3	-	-
49	Indio-116m ²	D, ver ^{109}In	7.40×10^8	2.96×10^9	1.11×10^6	3.70×10^3	1.11×10^7	1.11×10^8
		W, ver ^{109}In	-	3.70×10^9	1.85×10^6	7.40×10^3	-	-
49	Indio-117 ²	D, ver ^{109}In	2.22×10^9	7.40×10^9	2.59×10^6	7.40×10^3	2.96×10^7	2.96×10^8
		W, ver ^{109}In	-	7.40×10^9	3.33×10^6	1.11×10^4	-	-
49	Indio-117m ²	D, ver ^{109}In	3.70×10^8	1.11×10^9	3.70×10^5	1.85×10^3	7.40×10^6	7.40×10^7
		W, ver ^{109}In	-	1.48×10^9	7.40×10^5	2.22×10^3	-	-
49	Indio-119m ²	D, ver ^{109}In	1.48×10^9 Pared Estom.	3.70×10^9	1.85×10^6	7.40×10^3	-	-
			(1.85×10^9)	-	-	-	2.59×10^7	2.59×10^8
		W, ver ^{109}In	-	3.70×10^9	2.22×10^6	7.40×10^3	-	-

77	Iridio-182 ²	D, todos los compuestos excepto los señalados en W y Y	1.48×10^9 Pared Estom. (1.48×10^9)	3.70×10^9	2.22×10^6	7.40×10^3	-	-
		W, haluros, nitratos, e iridio metálico	-	7.40×10^9	2.22×10^6	7.40×10^3	-	-
		Y, óxidos e hidróxidos	-	3.70×10^9	1.85×10^6	7.40×10^3	-	-
77	Iridio-184	D, ver ^{182}Ir	2.96×10^8	7.40×10^8	3.70×10^5	1.11×10^3	3.70×10^6	3.70×10^7
		W, ver ^{182}Ir	-	1.11×10^9	3.70×10^5	1.85×10^3	-	-
		Y, ver ^{182}Ir	-	1.11×10^9	3.70×10^5	1.48×10^3	-	-
77	Iridio-185	D, ver ^{182}Ir	1.85×10^8	3.70×10^8	1.85×10^5	7.40×10^2	2.59×10^6	2.59×10^7
		W, ver ^{182}Ir	-	3.70×10^8	1.85×10^5	7.40×10^2	-	-
		Y, ver ^{182}Ir	-	3.70×10^8	1.48×10^5	3.70×10^2	-	-
77	Iridio-186	D, ver ^{182}Ir	7.40×10^7	2.96×10^8	1.11×10^5	3.70×10^2	1.11×10^6	1.11×10^7
		W, ver ^{182}Ir	-	2.22×10^8	1.11×10^5	3.33×10^2	-	-
		Y, ver ^{182}Ir	-	2.22×10^8	7.40×10^4	2.96×10^2	-	-
77	Iridio-187	D, ver ^{182}Ir	3.70×10^8	1.11×10^9	3.70×10^5	1.85×10^3	3.70×10^6	3.70×10^7
		W, ver ^{182}Ir	-	1.11×10^9	3.70×10^5	1.48×10^3	-	-
		Y, ver ^{182}Ir	-	1.11×10^9	3.70×10^5	1.48×10^3	-	-
77	Iridio-188	D, ver ^{182}Ir	7.40×10^7	1.85×10^8	7.40×10^4	2.22×10^2	1.11×10^6	1.11×10^7
		W, ver ^{182}Ir	-	1.48×10^8	3.70×10^4	1.85×10^2	-	-
		Y, ver ^{182}Ir	-	1.11×10^8	3.70×10^4	1.85×10^2	-	-
77	Iridio-189	D, ver ^{182}Ir	1.85×10^8 Pared IGI	1.85×10^8	7.40×10^4	2.59×10^2	-	-
			(1.85×10^8)	-	-	-	2.59×10^6	2.59×10^7
		W, ver ^{182}Ir	-	1.48×10^8	7.40×10^4	1.85×10^2	-	-
		Y, ver ^{182}Ir	-	1.48×10^8	3.70×10^4	1.85×10^2	-	-
77	Iridio-190	D, ver ^{182}Ir	3.70×10^7	3.33×10^7	1.48×10^4	3.70×10^1	3.70×10^5	3.70×10^6
		W, ver ^{182}Ir	-	3.70×10^7	1.48×10^4	3.70×10^1	-	-
		Y, ver ^{182}Ir	-	3.33×10^7	1.48×10^4	3.70×10^1	-	-
77	Iridio-190m ²	D, ver ^{182}Ir	7.40×10^9	7.40×10^9	2.96×10^6	1.11×10^4	7.40×10^7	7.40×10^8
		W, ver ^{182}Ir	-	7.40×10^9	3.33×10^6	1.11×10^4	-	-
		Y, ver ^{182}Ir	-	7.40×10^9	2.96×10^6	1.11×10^4	-	-
77	Iridio-192	D, ver ^{182}Ir	3.33×10^7	1.11×10^7	3.70×10^3	1.48×10^1	3.70×10^5	3.70×10^6
		W, ver ^{182}Ir	-	1.48×10^7	7.40×10^3	2.22×10^1	-	-
		Y, ver ^{182}Ir	-	7.40×10^6	3.33×10^3	1.11×10^1	-	-
77	Iridio-192m	D, ver ^{182}Ir	1.11×10^8	3.33×10^6	1.48×10^3	3.70	1.48×10^6	1.48×10^7
		W, ver ^{182}Ir	-	7.40×10^6	3.33×10^3	1.11×10^1	-	-
		Y, ver ^{182}Ir	-	7.40×10^5	2.22×10^2	7.40×10^{-1}	-	-
77	Iridio-194	D, ver ^{182}Ir	3.70×10^7	1.11×10^8	3.70×10^4	1.48×10^2	3.70×10^5	3.70×10^6
		W, ver ^{182}Ir	-	7.40×10^7	3.33×10^4	1.11×10^2	-	-
		Y, ver ^{182}Ir	-	7.40×10^7	2.96×10^4	1.11×10^2	-	-
77	Iridio-194m	D, ver ^{182}Ir	2.22×10^7	3.33×10^6	1.48×10^3	3.70	3.33×10^5	3.33×10^6
		W, ver ^{182}Ir	-	7.40×10^6	2.59×10^3	7.40	-	-
		Y, ver ^{182}Ir	-	3.70×10^6	1.48×10^3	3.70	-	-
77	Iridio-195	D, ver ^{182}Ir	3.70×10^8	1.48×10^9	7.40×10^5	2.22×10^3	7.40×10^6	7.40×10^7
		W, ver ^{182}Ir	-	1.85×10^9	7.40×10^5	2.59×10^3	-	-
		Y, ver ^{182}Ir	-	1.48×10^9	7.40×10^5	2.22×10^3	-	-
77	Iridio-195m	D, ver ^{182}Ir	2.96×10^8	7.40×10^8	3.70×10^5	1.11×10^3	3.70×10^6	3.70×10^7
		W, ver ^{182}Ir	-	1.11×10^9	3.70×10^5	1.48×10^3	-	-
		Y, ver ^{182}Ir	-	7.40×10^8	3.33×10^5	1.11×10^3	-	-
70	Iterbio-162 ²	W, todos los compuestos, excepto los señalados en Y	2.59×10^9	1.11×10^{10}	3.70×10^6	1.48×10^4	3.70×10^7	3.70×10^8
		Y, óxidos, hidróxidos, y fluoruros	-	1.11×10^{10}	3.70×10^6	1.48×10^4	-	-
70	Iterbio-166	W, ver ^{162}Yb	3.70×10^7	7.40×10^7	2.96×10^4	1.11×10^2	7.40×10^5	7.40×10^6
		Y, ver ^{162}Yb	-	7.40×10^7	2.96×10^4	1.11×10^2	-	-
70	Iterbio-167 ²	W, ver ^{162}Yb	1.11×10^{10}	2.96×10^{10}	1.11×10^7	3.70×10^4	1.48×10^8	1.48×10^9
		Y, ver ^{162}Yb	-	2.59×10^{10}	1.11×10^7	3.70×10^4	-	-

70	Iterbio-169	W, ver ^{162}Yb	7.40×10^7	2.96×10^7	1.48×10^4	3.70×10^1	7.40×10^5	7.40×10^6
		Y, ver ^{162}Yb	-	2.59×10^7	1.11×10^4	3.70×10^1	-	-
70	Iterbio-175	W, ver ^{162}Yb	1.11×10^8 Pared IGI	1.48×10^8	3.70×10^4	1.85×10^2	-	-
			(1.11×10^8)	-	-	-	1.48×10^6	1.48×10^7
		Y, ver ^{162}Yb	-	1.11×10^8	3.70×10^4	1.85×10^2	-	-
70	Iterbio-177 ²	W, ver ^{162}Yb	7.40×10^8	1.85×10^9	7.40×10^5	2.59×10^3	7.40×10^6	7.40×10^7
		Y, ver ^{162}Yb	-	1.85×10^9	7.40×10^5	2.22×10^3	-	-
70	Iterbio-178 ²	W, ver ^{162}Yb	3.70×10^8	1.48×10^9	7.40×10^5	2.22×10^3	7.40×10^6	7.40×10^7
		Y, ver ^{162}Yb	-	1.48×10^9	7.40×10^5	1.85×10^3	-	-
36	Kriptón-74 ²	Sumersión ¹	-	-	1.11×10^5	3.70×10^2	-	-
36	Kriptón-76	Sumersión ¹	-	-	3.33×10^5	1.48×10^3	-	-
36	Kriptón-77 ²	Sumersión ¹	-	-	1.48×10^5	7.40×10^2	-	-
36	Kriptón-79	Sumersión ¹	-	-	7.40×10^5	2.59×10^3	-	-
36	Kriptón-81	Sumersión ¹	-	-	2.59×10^7	1.11×10^5	-	-
36	Kriptón-83m ²	Sumersión ¹	-	-	3.70×10^8	1.85×10^6	-	-
36	Kriptón-85	Sumersión ¹	-	-	3.70×10^6	2.59×10^4	-	-
36	Kriptón-85m	Sumersión ¹	-	-	7.40×10^5	3.70×10^3	-	-
36	Kriptón-87 ²	Sumersión ¹	-	-	1.85×10^5	7.40×10^2	-	-
36	Kriptón-88	Sumersión ¹	-	-	7.40×10^4	3.33×10^2	-	-
57	Lantano-131 ²	D, todos los compuestos excepto los señalados en W	1.85×10^9	3.70×10^9	1.85×10^6	7.40×10^3	2.22×10^7	2.22×10^8
		W, óxidos y hidróxidos	-	7.40×10^9	2.59×10^6	7.40×10^3	-	-
57	Lantano-132	D, ver ^{131}La	1.11×10^8	3.70×10^8	1.48×10^5	3.70×10^2	1.48×10^6	1.48×10^7
		W, ver ^{131}La	-	3.70×10^8	1.85×10^5	7.40×10^2	-	-
57	Lantano-135	D, ver ^{131}La	1.48×10^9	3.70×10^9	1.48×10^6	3.70×10^3	1.85×10^7	1.85×10^8
		W, ver ^{131}La	-	3.33×10^9	1.48×10^6	3.70×10^3	-	-
57	Lantano-137	D, ver ^{131}La	3.70×10^8	2.22×10^6 Hígado	1.11×10^3	-	7.40×10^6	7.40×10^7
			-	(2.59×10^6)	-	3.70	-	-
		W, ver ^{131}La	-	1.11×10^7 Hígado	3.70×10^3	-	-	-
			-	(1.11×10^7)	-	1.48×10^1	-	-
57	Lantano-138	D, ver ^{131}La	3.33×10^7	1.48×10^5	3.70×10^1	1.85×10^{-1}	3.70×10^5	3.70×10^6
		W, ver ^{131}La	-	3.70×10^5	2.22×10^2	7.40×10^{-1}	-	-
57	Lantano-140	D, ver ^{131}La	2.22×10^7	3.70×10^7	2.22×10^4	7.40×10^1	3.33×10^5	3.33×10^6
		W, ver ^{131}La	-	3.70×10^7	1.85×10^4	7.40×10^1	-	-
57	Lantano-141	D, ver ^{131}La	1.48×10^8	3.33×10^8	1.48×10^5	3.70×10^2	1.85×10^6	1.85×10^7
		W, ver ^{131}La	-	3.70×10^8	1.85×10^5	7.40×10^2	-	-
57	Lantano-142 ²	D, ver ^{131}La	2.96×10^8	7.40×10^8	3.33×10^5	1.11×10^3	3.70×10^6	3.70×10^7
		W, ver ^{131}La	-	1.11×10^9	3.70×10^5	1.85×10^3	-	-
57	Lantano-143 ²	D, ver ^{131}La	1.48×10^9 Pared Estom.	3.70×10^9	1.48×10^6	3.70×10^3	-	-
			(1.48×10^9)	-	-	-	1.85×10^7	1.85×10^8
		W, ver ^{131}La	-	3.33×10^9	1.48×10^6	3.70×10^3	-	-
71	Lutecio-169	W, todos los compuestos, excepto los señalados en Y	1.11×10^8	1.48×10^8	7.40×10^4	2.22×10^2	1.11×10^6	1.11×10^7
		Y, óxidos, hidróxidos, y fluoruros	-	1.48×10^8	7.40×10^4	2.22×10^2	-	-
71	Lutecio-170	W, ver ^{169}Lu	3.70×10^7	7.40×10^7	3.33×10^4	1.11×10^2	7.40×10^5	7.40×10^6
		Y, ver ^{169}Lu	-	7.40×10^7	2.96×10^4	1.11×10^2	-	-
71	Lutecio-171	W, ver ^{169}Lu	7.40×10^7	7.40×10^7	2.96×10^4	1.11×10^2	1.11×10^6	1.11×10^7
		Y, ver ^{169}Lu	-	7.40×10^7	2.96×10^4	1.11×10^2	-	-
71	Lutecio-172	W, ver ^{169}Lu	3.70×10^7	3.70×10^7	1.85×10^4	7.40×10^1	3.70×10^5	3.70×10^6
		Y, ver ^{169}Lu	-	3.70×10^7	1.85×10^4	7.40×10^1	-	-
71	Lutecio-173	W, ver ^{169}Lu	1.85×10^8 Sup. ósea	3.70×10^3	-	2.59×10^6	2.59×10^7	-
			-	(1.85×10^7)	-	2.22×10^1	-	-
		Y, ver ^{169}Lu	-	1.11×10^7	3.70×10^3	1.48×10^1	-	-

71	Lutecio-174	W, ver ^{169}Lu	1.85×10^8	3.70×10^6 Sup. ósea	1.85×10^3	-	2.59×10^6	2.59×10^7
			-	(7.40×10^6)	-	1.11×10^1	-	-
		Y, ver ^{169}Lu	-	7.40×10^6	2.22×10^3	7.40	-	-
71	Lutecio-174m	W, ver ^{169}Lu	7.40×10^7 Pared IGI	7.40×10^6 Sup. ósea	3.70×10^3	-	-	-
			(1.11×10^8)	(1.11×10^7)	-	1.85×10^1	1.48×10^6	1.48×10^7
		Y, ver ^{169}Lu	-	7.40×10^6	3.33×10^3	1.11×10^1	-	-
71	Lutecio-176	W, ver ^{169}Lu	2.59×10^7	1.85×10^5 Sup. ósea	7.40×10^1	-	3.70×10^5	3.70×10^6
			-	(3.70×10^5)	-	7.40×10^{-1}	-	-
		Y, ver ^{169}Lu	-	2.96×10^5	1.11×10^2	3.70×10^{-1}	-	-
71	Lutecio-176m	W, ver ^{169}Lu	2.96×10^8	1.11×10^9	3.70×10^5	1.11×10^3	3.70×10^6	3.70×10^7
		Y, ver ^{169}Lu	-	7.40×10^8	3.33×10^5	1.11×10^3	-	-
71	Lutecio-177	W, ver ^{169}Lu	7.40×10^7 Pared IGI	7.40×10^7	3.33×10^4	1.11×10^2	-	-
			(1.11×10^8)	-	-	-	1.48×10^6	1.48×10^7
		Y, ver ^{169}Lu	-	7.40×10^7	3.33×10^4	1.11×10^2	-	-
71	Lutecio-177m	W, ver ^{169}Lu	2.59×10^7	3.70×10^6 Sup. ósea	1.85×10^3	-	3.70×10^5	3.70×10^6
			-	(3.70×10^6)	-	7.40	-	-
		Y, ver ^{169}Lu	-	2.96×10^6	1.11×10^3	3.70	-	-
71	Lutecio-178 ²	W, ver ^{169}Lu	1.48×10^9 Pared Estom.	3.70×10^9	1.85×10^6	7.40×10^3	-	-
			(1.48×10^9)	-	-	-	2.22×10^7	2.22×10^8
		Y, ver ^{169}Lu	-	3.70×10^9	1.85×10^6	7.40×10^3	-	-
71	Lutecio-178m ²	W, ver ^{169}Lu	1.85×10^9 Pared Estom.	7.40×10^9	2.96×10^6	1.11×10^4	-	-
			(2.22×10^9)	-	-	-	2.96×10^7	2.96×10^8
		Y, ver ^{169}Lu	-	7.40×10^9	2.59×10^6	7.40×10^3	-	-
71	Lutecio-179	W, ver ^{169}Lu	2.22×10^8	7.40×10^8	2.96×10^5	1.11×10^3	3.33×10^6	3.33×10^7
		Y, ver ^{169}Lu	-	7.40×10^8	2.22×10^5	1.11×10^3	-	-
12	Magnesio-28	D, todos los compuestos excepto los señalados en W	2.59×10^7	7.40×10^7	2.59×10^4	7.40×10^1	3.33×10^5	3.33×10^6
		W, óxidos, hidróxidos, carburos, haluros, y nitratos	-	3.70×10^7	1.85×10^4	7.40×10^1	-	-
25	Manganeso-51 ²	D, todos los compuestos excepto los señalados en W	7.40×10^8	1.85×10^9	7.40×10^5	2.59×10^3	1.11×10^7	1.11×10^8
		W, óxidos, hidróxidos, haluros, y nitratos	-	2.22×10^9	1.11×10^6	2.96×10^3	-	-
25	Manganeso-52	D, ver ^{51}Mn	2.59×10^7	3.70×10^7	1.85×10^4	7.40×10^1	3.70×10^5	3.70×10^6
		W, ver ^{51}Mn	-	3.33×10^7	1.48×10^4	3.70×10^1	-	-
25	Manganeso-52m ²	D, ver ^{51}Mn	1.11×10^9 Pared Estom.	3.33×10^9	1.48×10^6	3.70×10^3	-	-
			(1.48×10^9)	-	-	-	1.85×10^7	1.85×10^8
		W, ver ^{51}Mn	-	3.70×10^9	1.48×10^6	3.70×10^3	-	-
25	Manganeso-53	D, ver ^{51}Mn	1.85×10^9	3.70×10^8 Sup. ósea	1.85×10^5	-	2.59×10^7	2.59×10^8
			-	(7.40×10^8)	-	1.11×10^3	-	-
		W, ver ^{51}Mn	-	3.70×10^8	1.85×10^5	7.40×10^2	-	-
25	Manganeso-54	D, ver ^{51}Mn	7.40×10^7	3.33×10^7	1.48×10^4	3.70×10^1	1.11×10^6	1.11×10^7
		W, ver ^{51}Mn	-	2.96×10^7	1.11×10^4	3.70×10^1	-	-
25	Manganeso-56	D, ver ^{51}Mn	1.85×10^8	7.40×10^8	2.22×10^5	7.40×10^2	2.59×10^6	2.59×10^7
		W, ver ^{51}Mn	-	7.40×10^8	3.33×10^5	1.11×10^3	-	-
101	Mendelevio-257	W, todos los compuestos	2.59×10^8	2.96×10^6 Sup. ósea	1.48×10^3	-	3.70×10^6	3.70×10^7
			-	(3.33×10^6)	-	3.70	-	-
101	Mendelevio-258	W, todos los compuestos	1.11×10^6 Sup. ósea	7.40×10^3 Sup. ósea	3.70			
			1.85×10^6	1.11×10^4	-	1.85×10^{-2}	2.22×10^4	2.22×10^5

80	Mercurio-193	Vapor	-	1.11×10^9	3.70×10^5	1.48×10^3	-	-
		Orgánico D	7.40×10^8	2.22×10^9	1.11×10^6	3.33×10^3	1.11×10^7	1.11×10^8
		D, ver ^{193m}Hg	7.40×10^8	1.48×10^9	7.40×10^5	2.22×10^3	7.40×10^6	7.40×10^7
		W, ver ^{193m}Hg	-	1.48×10^9	7.40×10^5	2.22×10^3	-	-
80	Mercurio-193m	Vapor	-	2.96×10^8	1.48×10^5	3.70×10^2	-	-
		Orgánico D	1.48×10^8	3.70×10^8	1.85×10^5	7.40×10^2	2.22×10^6	2.22×10^7
		D, sulfatos	1.11×10^8	3.33×10^8	1.48×10^5	3.70×10^2	1.48×10^6	1.48×10^7
		W, óxidos, hidróxidos, haluros, nitratos, y sulfuros	-	2.96×10^8	1.11×10^5	3.70×10^2	-	-
80	Mercurio-194	Vapor	-	1.11×10^6	3.70×10^2	1.48	-	-
		Orgánico D	7.40×10^5	1.11×10^6	3.70×10^2	1.48	7.40×10^3	7.40×10^4
		D, ver ^{193m}Hg	2.96×10^7	1.48×10^6	7.40×10^2	2.22	3.70×10^5	3.70×10^6
		W, ver ^{193m}Hg	-	3.70×10^6	1.85×10^3	7.40	-	-
80	Mercurio-195	Vapor	-	1.11×10^9	3.70×10^5	1.48×10^3	-	-
		Orgánico D	7.40×10^8	1.85×10^9	7.40×10^5	2.22×10^3	7.40×10^6	7.40×10^7
		D, ver ^{193m}Hg	3.70×10^8	1.48×10^9	3.70×10^5	1.85×10^3	7.40×10^6	7.40×10^7
		W, ver ^{193m}Hg	-	1.11×10^9	3.70×10^5	1.85×10^3	-	-
80	Mercurio-195m	Vapor	-	1.48×10^8	7.40×10^4	2.22×10^2	-	-
		Orgánico D	1.11×10^8	2.22×10^8	1.11×10^5	2.96×10^2	1.48×10^6	1.48×10^7
		D, ver ^{193m}Hg	7.40×10^7	1.85×10^8	7.40×10^4	2.59×10^2	1.11×10^6	1.11×10^7
		W, ver ^{193m}Hg	-	1.48×10^8	7.40×10^4	1.85×10^2	-	-
80	Mercurio-197	Vapor	-	2.96×10^8	1.48×10^5	3.70×10^2	-	-
		Orgánico D	2.59×10^8	3.70×10^8	2.22×10^5	7.40×10^2	3.33×10^6	3.33×10^7
		D, ver ^{193m}Hg	2.22×10^8	3.70×10^8	1.85×10^5	7.40×10^2	2.96×10^6	2.96×10^7
		W, ver ^{193m}Hg	-	3.33×10^8	1.48×10^5	3.70×10^2	-	-
80	Mercurio-197m	Vapor	-	1.85×10^8	7.40×10^4	2.59×10^2	-	-
		Orgánico D	1.48×10^8	3.33×10^8	1.48×10^5	3.70×10^2	1.85×10^6	1.85×10^7
		D, ver ^{193m}Hg	1.11×10^8	2.59×10^8	1.11×10^5	3.70×10^2	1.48×10^6	1.48×10^7
		W, ver ^{193m}Hg	-	1.85×10^8	7.40×10^4	2.59×10^2	-	-
80	Mercurio-199m ²	Vapor	-	2.96×10^9	1.11×10^6	3.70×10^3	-	-
		Orgánico D	2.22×10^9	7.40×10^9	2.59×10^6	7.40×10^3	-	-
			Pared Estom. (3.70×10^9)	-	-	-	3.70×10^7	3.70×10^8
		D, ver ^{193m}Hg	2.22×10^9	3.70×10^9	2.22×10^6	7.40×10^3	2.96×10^7	2.96×10^8
80	Mercurio-203	Vapor	-	2.96×10^7	1.48×10^4	3.70×10^1	-	-
		Orgánico D	1.85×10^7	2.96×10^7	1.11×10^4	3.70×10^1	2.59×10^5	2.59×10^6
		D, ver ^{193m}Hg	7.40×10^7	3.70×10^7	1.85×10^4	7.40×10^1	1.11×10^6	1.11×10^7
		W, ver ^{193m}Hg	-	3.70×10^7	1.85×10^4	7.40×10^1	-	-
42	Molibdeno-90	D, todos los compuestos excepto los señalados en Y	1.48×10^8	2.59×10^8	1.11×10^5	3.70×10^2	1.11×10^6	1.11×10^7
		Y, óxidos, hidróxidos, y MoS_2	7.40×10^7	1.85×10^8	7.40×10^4	2.22×10^2	-	-
42	Molibdeno-93	D, ver ^{90}Mo	1.48×10^8	1.85×10^8	7.40×10^4	2.96×10^2	1.85×10^6	1.85×10^7
		Y, ver ^{90}Mo	7.40×10^8	7.40×10^6	2.96×10^3	7.40	-	-
42	Molibdeno-93m	D, ver ^{90}Mo	3.33×10^8	7.40×10^8	2.59×10^5	7.40×10^2	2.22×10^6	2.22×10^7
		Y, ver ^{90}Mo	1.48×10^8	3.70×10^8	2.22×10^5	7.40×10^2	-	-
42	Molibdeno-99	D, ver ^{90}Mo	7.40×10^7	1.11×10^8	3.70×10^4	1.48×10^2	-	-
			Pared IGI (3.70×10^7)	-	-	-	7.40×10^5	7.40×10^6
		Y, ver ^{90}Mo	3.70×10^7	3.70×10^7	2.22×10^4	7.40×10^1	-	-
42	Molibdeno-101 ²	D, ver ^{90}Mo	1.48×10^9	3.70×10^9	2.22×10^6	7.40×10^3	-	-
			Pared Estom. (1.85×10^9)	-	-	-	2.59×10^7	2.59×10^8
		Y, ver ^{90}Mo	-	3.70×10^9	2.22×10^6	7.40×10^3	-	-

60	Neodimio-136 ²	W, todos los compuestos, excepto los señalados en Y	3.70x10 ⁸	2.22x10 ⁹	7.40x10 ⁵	2.96x10 ³	7.40x10 ⁶	7.40x10 ⁷
		Y, óxidos, hidróxidos, carburos, y fluoruros	-	1.85x10 ⁹	7.40x10 ⁵	2.96x10 ³	-	-
60	Neodimio-138	W, ver ¹³⁶ Nd	7.40x10 ⁷	2.22x10 ⁸	1.11x10 ⁵	3.33x10 ²	1.11x10 ⁶	1.11x10 ⁷
		Y, ver ¹³⁶ Nd	-	1.85x10 ⁸	7.40x10 ⁴	2.59x10 ²	-	-
60	Neodimio-139 ²	W, ver ¹³⁶ Nd	3.33x10 ⁹	1.11x10 ¹⁰	3.70x10 ⁶	1.85x10 ⁴	3.70x10 ⁷	3.70x10 ⁸
		Y, ver ¹³⁶ Nd	-	1.11x10 ¹⁰	3.70x10 ⁶	1.48x10 ⁴	-	-
60	Neodimio-139m	W, ver ¹³⁶ Nd	1.85x10 ⁸	7.40x10 ⁸	2.59x10 ⁵	7.40x10 ²	2.59x10 ⁶	2.59x10 ⁷
		Y, ver ¹³⁶ Nd	-	3.70x10 ⁸	2.22x10 ⁵	7.40x10 ²	-	-
60	Neodimio-141	W, ver ¹³⁶ Nd	7.40x10 ⁹	2.59x10 ¹⁰	1.11x10 ⁷	3.70x10 ⁴	7.40x10 ⁷	7.40x10 ⁸
		Y, ver ¹³⁶ Nd	-	2.22x10 ¹⁰	1.11x10 ⁷	3.33x10 ⁴	-	-
60	Neodimio-147	W, ver ¹³⁶ Nd	3.70x10 ⁷ Pared IGI	3.33x10 ⁷	1.48x10 ⁴	3.70x10 ¹	-	-
			3.70x10 ⁷	-	-	-	7.40x10 ⁵	7.40x10 ⁶
		Y, ver ¹³⁶ Nd	-	2.96x10 ⁷	1.48x10 ⁴	3.70x10 ¹	-	-
60	Neodimio-149 ²	W, ver ¹³⁶ Nd	3.70x10 ⁸	1.11x10 ⁹	3.70x10 ⁵	1.48x10 ³	3.70x10 ⁶	3.70x10 ⁷
		Y, ver ¹³⁶ Nd	-	7.40x10 ⁸	3.70x10 ⁵	1.11x10 ³	-	-
60	Neodimio-151 ²	W, ver ¹³⁶ Nd	2.59x10 ⁹	7.40x10 ⁹	2.96x10 ⁶	1.11x10 ⁴	3.33x10 ⁷	3.33x10 ⁸
		Y, ver ¹³⁶ Nd	-	7.40x10 ⁹	2.96x10 ⁶	1.11x10 ⁴	-	-
93	Neptunio-232 ²	W, todos los compuestos	3.70x10 ⁹	7.40x10 ⁷ Sup. ósea	2.59x10 ⁴	-	7.40x10 ⁷	7.40x10 ⁸
			-	(1.85x10 ⁷)	-	2.22x10 ²	-	-
93	Neptunio-233 ²	W, todos los compuestos	2.96x10 ¹⁰	1.11x10 ¹¹	3.70x10 ⁷	1.48x10 ⁵	3.70x10 ⁸	3.70x10 ⁹
93	Neptunio-234	W, todos los compuestos	7.40x10 ⁷	1.11x10 ⁸	3.70x10 ⁴	1.48x10 ²	1.11x10 ⁶	1.11x10 ⁷
93	Neptunio-235	W, todos los compuestos	7.40x10 ⁸ Pared IGI	2.96x10 ⁷ Sup. ósea	1.11x10 ⁴	-	-	-
			(7.40x10 ⁸)	(3.70x10 ⁷)	-	7.40x10 ¹	1.11x10 ⁷	1.11x10 ⁸
93	Neptunio-236 (22.5 h)	W, todos los compuestos	1.11x10 ⁸ Sup. ósea	1.11x10 ⁶ Sup. ósea	3.70x10 ²	-	-	-
			(1.48x10 ⁸)	(2.59x10 ⁶)	-	3.70	1.85x10 ⁶	1.85x10 ⁷
93	Neptunio-236 (1.15x10 ⁵ y)	W, todos los compuestos	1.11x10 ⁵ Sup. ósea	7.40x10 ² Sup. ósea	3.33x10 ⁻¹	-	-	-
			(2.22x10 ⁵)	(1.85)	-	2.96x10 ⁻³	3.33x10 ³	3.33x10 ⁴
93	Neptunio-237	W, todos los compuestos	1.85x10 ⁴ Sup. ósea	1.48x10 ² Sup. ósea	7.40x10 ⁻²	-	-	-
			(3.70x10 ⁴)	(3.70x10 ²)	-	3.70x10 ⁻⁴	7.40x10 ²	7.40x10 ³
93	Neptunio-238	W, todos los compuestos	3.70x10 ⁷	2.22x10 ⁶ Sup. ósea	1.11x10 ³	-	7.40x10 ⁵	7.40x10 ⁶
			-	(7.40x10 ⁶)	-	7.40	-	-
93	Neptunio-239	W, todos los compuestos	7.40x10 ⁷ Pared IGI	7.40x10 ⁷	3.33x10 ⁴	1.11x10 ²	-	-
			7.40x10 ⁷	-	-	-	7.40x10 ⁵	7.40x10 ⁶
93	Neptunio-240 ²	W, todos los compuestos	7.40x10 ⁸	2.96x10 ⁹	1.11x10 ⁶	3.70x10 ³	1.11x10 ⁷	1.11x10 ⁸
41	Niobio-88 ²	W, todos los compuestos, excepto los señalados en Y	1.85x10 ⁹ Pared Estom.	7.40x10 ⁹	3.33x10 ⁶	1.11x10 ⁴	-	-
			(2.59x10 ⁹)	-	-	-	3.70x10 ⁷	3.70x10 ⁸
		Y, óxidos e hidróxidos	-	7.40x10 ⁹	3.33x10 ⁶	1.11x10 ⁴	-	-
41	Niobio-89 (122 min)	W, ver ⁸⁸ Nb	1.85x10 ⁸	7.40x10 ⁸	2.96x10 ⁵	1.11x10 ³	2.59x10 ⁶	2.59x10 ⁷
		Y, ver ⁸⁸ Nb	-	7.40x10 ⁸	2.22x10 ⁵	7.40x10 ²	-	-
41	Niobio-89m (66min)	W, ver ⁸⁸ Nb	3.70x10 ⁸	1.48x10 ⁹	7.40x10 ⁵	2.22x10 ³	3.70x10 ⁶	3.70x10 ⁷
		Y, ver ⁸⁸ Nb	-	1.48x10 ⁹	7.40x10 ⁵	1.85x10 ³	-	-
41	Niobio-90	W, ver ⁸⁸ Nb	3.70x10 ⁷	1.11x10 ⁸	3.70x10 ⁴	1.48x10 ²	3.70x10 ⁵	3.70x10 ⁶
		Y, ver ⁸⁸ Nb	-	7.40x10 ⁷	3.70x10 ⁴	1.11x10 ²	-	-
41	Niobio-93m	W, ver ⁸⁸ Nb	3.33x10 ⁸ Pared IGI	7.40x10 ⁷	2.96x10 ⁴	1.11x10 ²	-	-
			(3.70x10 ⁸)	-	-	-	7.40x10 ⁶	7.40x10 ⁷
		Y, ver ⁸⁸ Nb	-	7.40x10 ⁶	2.59x10 ³	7.40	-	-
41	Niobio-94	W, ver ⁸⁸ Nb	3.33x10 ⁷	7.40x10 ⁶	2.96x10 ³	1.11x10 ¹	3.70x10 ⁵	3.70x10 ⁶
		Y, ver ⁸⁸ Nb	-	7.40x10 ⁵	2.22x10 ²	7.40x10 ⁻¹	-	-

41	Niobio-95m	W, ver ^{88}Nb	7.40×10^7 Pared IGI	1.11×10^8	3.70×10^4	1.48×10^2	-	-
			(7.40×10^7)	-	-	-	1.11×10^6	1.11×10^7
		Y, ver ^{88}Nb	-	7.40×10^7	3.33×10^4	1.11×10^2	-	-
41	Niobio-95	W, ver ^{88}Nb	7.40×10^7	3.70×10^7	1.85×10^4	7.40×10^1	1.11×10^6	1.11×10^7
		Y, ver ^{88}Nb	-	3.70×10^7	1.85×10^4	7.40×10^1	-	-
41	Niobio-96	W, ver ^{88}Nb	3.70×10^7	1.11×10^8	3.70×10^4	1.48×10^2	7.40×10^5	7.40×10^6
		Y, ver ^{88}Nb	-	7.40×10^7	3.70×10^4	1.11×10^2	-	-
41	Niobio-97 ²	W, ver ^{88}Nb	7.40×10^8	2.96×10^9	1.11×10^6	3.70×10^3	1.11×10^7	1.11×10^8
		Y, ver ^{88}Nb	-	2.59×10^9	1.11×10^6	3.70×10^3	-	-
41	Niobio-98 ²	W, ver ^{88}Nb	3.70×10^8	1.85×10^9	7.40×10^5	2.96×10^3	7.40×10^6	7.40×10^7
		Y, ver ^{88}Nb	-	1.85×10^9	7.40×10^5	2.59×10^3	-	-
28	Níquel-56	D, todos los compuestos excepto los señalados en W	3.70×10^7	7.40×10^7	2.96×10^4	1.11×10^2	7.40×10^5	7.40×10^6
		W, óxidos, hidróxidos, y carburos	-	3.70×10^7	1.85×10^4	7.40×10^1	-	-
		Vapor	-	3.70×10^7	1.85×10^4	7.40×10^1	-	-
28	Níquel-57	D, ver ^{56}Ni	7.40×10^7	1.85×10^8	7.40×10^4	2.59×10^2	7.40×10^5	7.40×10^6
		W, ver ^{56}Ni	-	1.11×10^8	3.70×10^4	1.48×10^2	-	-
		Vapor	-	2.22×10^8	1.11×10^5	3.33×10^2	-	-
28	Níquel-59	D, ver ^{56}Ni	7.40×10^8	1.48×10^8	7.40×10^4	1.85×10^2	1.11×10^7	1.11×10^8
		W, ver ^{56}Ni	-	2.59×10^8	1.11×10^5	3.70×10^2	-	-
		Vapor	-	7.40×10^7	2.96×10^4	1.11×10^2	-	-
28	Níquel-63	D, ver ^{56}Ni	3.33×10^8	7.40×10^7	2.59×10^4	7.40×10^1	3.70×10^6	3.70×10^7
		W, ver ^{56}Ni	-	1.11×10^8	3.70×10^4	1.48×10^2	-	-
		Vapor	-	2.96×10^7	1.11×10^4	3.70×10^1	-	-
28	Níquel-65	D, ver ^{56}Ni	2.96×10^8	7.40×10^8	3.70×10^5	1.11×10^3	3.70×10^6	3.70×10^7
		W, ver ^{56}Ni	-	1.11×10^9	3.70×10^5	1.48×10^3	-	-
		Vapor	-	7.40×10^8	2.59×10^5	7.40×10^2	-	-
28	Níquel-66	D, ver ^{56}Ni	1.48×10^7 Pared IGI	7.40×10^7	2.59×10^4	7.40×10^1	-	-
			(1.85×10^7)	-	-	-	2.22×10^5	2.22×10^6
		W, ver ^{56}Ni	-	2.22×10^7	1.11×10^4	3.33×10^1	-	-
		Vapor	-	1.11×10^8	3.70×10^4	1.48×10^2	-	-
79	Oro-193	D, todos los compuestos excepto los señalados en W	3.33×10^8	1.11×10^9	3.70×10^5	1.48×10^3	3.70×10^6	3.70×10^7
		W, haluros y nitratos	-	7.40×10^8	3.33×10^5	1.11×10^3	-	-
		Y, óxidos e hidróxidos	-	7.40×10^8	2.96×10^5	1.11×10^3	-	-
79	Oro-194	D, ver ^{193}Au	1.11×10^8	2.96×10^8	1.11×10^5	3.70×10^2	1.48×10^6	1.48×10^7
		W, ver ^{193}Au	-	1.85×10^8	7.40×10^4	2.96×10^2	-	-
		Y, ver ^{193}Au	-	1.85×10^8	7.40×10^4	2.59×10^2	-	-
79	Oro-195	D, ver ^{193}Au	1.85×10^8	3.70×10^8	1.85×10^5	7.40×10^2	2.59×10^6	2.59×10^7
		W, ver ^{193}Au	-	3.70×10^7	2.22×10^4	7.40×10^1	-	-
		Y, ver ^{193}Au	-	1.48×10^7	7.40×10^3	2.22×10^1	-	-
79	Oro-198	D, ver ^{193}Au	3.70×10^7	1.48×10^8	7.40×10^4	1.85×10^2	7.40×10^5	7.40×10^6
		W, ver ^{193}Au	-	7.40×10^7	2.96×10^4	1.11×10^2	-	-
		Y, ver ^{193}Au	-	7.40×10^7	2.59×10^4	7.40×10^1	-	-
79	Oro-198m	D, ver ^{193}Au	3.70×10^7	1.11×10^8	3.70×10^4	1.48×10^2	3.70×10^5	3.70×10^6
		W, ver ^{193}Au	-	3.70×10^7	1.85×10^4	7.40×10^1	-	-
		Y, ver ^{193}Au	-	3.70×10^7	1.85×10^4	7.40×10^1	-	-
79	Oro-199	D, ver ^{193}Au	1.11×10^8 Pared IGI	3.33×10^8	1.48×10^5	3.70×10^2	-	-
			(1.11×10^8)	-	-	-	1.48×10^6	1.48×10^7
		W, ver ^{193}Au	-	1.48×10^8	7.40×10^4	2.22×10^2	-	-
79	Oro-200 ²	Y, ver ^{193}Au	-	1.48×10^8	7.40×10^4	1.85×10^2	-	-
		D, ver ^{193}Au	1.11×10^9	2.22×10^9	1.11×10^6	3.33×10^3	1.48×10^7	1.48×10^8
		W, ver ^{193}Au	-	2.96×10^9	1.11×10^6	3.70×10^3	-	-
79	Oro-200 ²	Y, ver ^{193}Au	-	2.59×10^9	1.11×10^6	3.70×10^3	-	-
		D, ver ^{193}Au	-	2.59×10^9	1.11×10^6	3.70×10^3	-	-

79	Oro-200m	D, ver ^{193}Au	3.70×10^7	1.48×10^8	3.70×10^4	1.85×10^2	7.40×10^5	7.40×10^6
		W, ver ^{193}Au	-	1.11×10^8	3.70×10^4	1.48×10^2	-	-
		Y, ver ^{193}Au	-	7.40×10^8	3.70×10^4	1.11×10^2	-	-
79	Oro-201 ²	D, ver ^{193}Au	2.59×10^9 Pared Estom (3.33×10^9)	7.40×10^9	3.33×10^6	1.11×10^4	-	-
		W, ver ^{193}Au		-	-	-	3.70×10^7	3.70×10^8
		Y, ver ^{193}Au	-	7.40×10^9	3.70×10^6	1.11×10^4	-	-
		Y, ver ^{193}Au	-	7.40×10^9	3.33×10^6	1.11×10^4	-	-
76	Osmio-180 ²	D, todos los compuestos excepto los señalados en W y Y	3.70×10^9	1.48×10^{10}	7.40×10^6	1.85×10^4	3.70×10^7	3.70×10^8
		W, haluros y nitratos	-	1.85×10^{10}	7.40×10^6	2.59×10^4	-	-
		Y, óxidos e hidróxidos	-	1.85×10^{10}	7.40×10^6	2.22×10^4	-	-
76	Osmio-181 ²	D, ver ^{180}Os	3.70×10^8	1.48×10^9	7.40×10^5	2.22×10^3	7.40×10^6	7.40×10^7
		W, ver ^{180}Os	-	1.85×10^9	7.40×10^5	2.22×10^3	-	-
		Y, ver ^{180}Os	-	1.48×10^9	7.40×10^5	2.22×10^3	-	-
76	Osmio-182	D, ver ^{180}Os	7.40×10^7	2.22×10^8	7.40×10^4	2.96×10^2	1.11×10^6	1.11×10^7
		W, ver ^{180}Os	-	1.48×10^8	7.40×10^4	2.22×10^2	-	-
		Y, ver ^{180}Os	-	1.48×10^8	7.40×10^4	2.22×10^2	-	-
76	Osmio-185	D, ver ^{180}Os	7.40×10^7	1.85×10^7	7.40×10^3	2.59×10^1	1.11×10^6	1.11×10^7
		W, ver ^{180}Os	-	2.96×10^7	1.11×10^4	3.70×10^1	-	-
		Y, ver ^{180}Os	-	2.96×10^7	1.11×10^4	3.70×10^1	-	-
76	Osmio-189m	D, ver ^{180}Os	2.96×10^9	7.40×10^9	3.70×10^6	1.11×10^4	3.70×10^7	3.70×10^8
		W, ver ^{180}Os	-	7.40×10^9	3.33×10^6	1.11×10^4	-	-
		Y, ver ^{180}Os	-	7.40×10^9	2.59×10^6	7.40×10^3	-	-
76	Osmio-191	D, ver ^{180}Os	7.40×10^7 Pared IGI (1.11×10^8)	7.40×10^7	3.33×10^4	1.11×10^2	-	-
		W, ver ^{180}Os		-	-	-	1.11×10^6	1.11×10^7
		Y, ver ^{180}Os	-	7.40×10^7	2.59×10^4	7.40×10^1	-	-
		Y, ver ^{180}Os	-	3.70×10^7	2.22×10^4	7.40×10^1	-	-
76	Osmio-191m	D, ver ^{180}Os	3.70×10^8	1.11×10^9	3.70×10^5	1.48×10^3	7.40×10^6	7.40×10^7
		W, ver ^{180}Os	-	7.40×10^8	2.96×10^5	1.11×10^3	-	-
		Y, ver ^{180}Os	-	7.40×10^8	2.59×10^5	7.40×10^2	-	-
76	Osmio-193	D, ver ^{180}Os	7.40×10^7 Pared IGI (7.40×10^7)	1.85×10^8	7.40×10^4	2.22×10^2	-	-
		W, ver ^{180}Os		-	-	-	7.40×10^5	7.40×10^6
		Y, ver ^{180}Os	-	1.11×10^8	3.70×10^4	1.48×10^2	-	-
		Y, ver ^{180}Os	-	1.11×10^8	3.70×10^4	1.48×10^2	-	-
76	Osmio-194	D, ver ^{180}Os	1.48×10^7 Pared IGI (2.22×10^7)	1.48×10^6	7.40×10^2	2.22	-	-
		W, ver ^{180}Os		-	-	-	2.96×10^5	2.96×10^6
		Y, ver ^{180}Os	-	2.22×10^6	7.40×10^2	2.96	-	-
8	Oxígeno-15 ²	Sumersión ¹	-	-	1.48×10^5	7.40×10^2	-	-
		D, todos los compuestos excepto los señalados en W y Y	3.70×10^7	3.70×10^7	2.22×10^4	7.40×10^1	7.40×10^5	7.40×10^6
		W, nitratos	-	3.70×10^7	1.85×10^4	7.40×10^1	-	-
46	Paladio-100	Y, óxidos e hidróxidos	-	3.70×10^7	2.22×10^4	7.40×10^1	-	-
		D, ver ^{100}Pd	3.70×10^8	1.11×10^9	3.70×10^5	1.85×10^3	7.40×10^6	7.40×10^7
		W, ver ^{100}Pd	-	1.11×10^9	3.70×10^5	1.85×10^3	-	-
46	Paladio-101	Y, ver ^{100}Pd	-	1.11×10^9	3.70×10^5	1.48×10^3	-	-
		D, ver ^{100}Pd	2.22×10^8 Pared IGI (2.59×10^8)	2.22×10^8	1.11×10^5	3.33×10^2	-	-
		W, ver ^{100}Pd		-	-	-	3.70×10^6	3.70×10^7
46	Paladio-103	Y, ver ^{100}Pd	-	1.48×10^8	7.40×10^4	2.22×10^2	-	-
		Y, ver ^{100}Pd	-	1.48×10^8	3.70×10^4	1.85×10^2	-	-
46	Paladio-107	D, ver ^{100}Pd	1.11×10^9 Pared IGI (1.48×10^9)	7.40×10^8 Riñones (7.40×10^8)	3.33×10^5	-	-	-
		W, ver ^{100}Pd		-	-	1.11×10^3	1.85×10^7	1.85×10^8
		Y, ver ^{100}Pd	-	2.59×10^8	1.11×10^5	3.70×10^2	-	-
		Y, ver ^{100}Pd	-	1.48×10^7	7.40×10^3	2.22×10^1	-	-

46	Paladio-109	D, ver ^{100}Pd	7.40×10^7	2.22×10^8	1.11×10^5	3.33×10^2	1.11×10^6	1.11×10^7
		W, ver ^{100}Pd	-	1.85×10^8	7.40×10^4	2.96×10^2	-	-
		Y, ver ^{100}Pd	-	1.85×10^8	7.40×10^4	2.22×10^2	-	-
47	Plata-102 ²	D, todos los compuestos excepto los señalados en W y Y	1.85×10^9 Pared Estom. (2.22×10^9)	7.40×10^9	2.96×10^6	7.40×10^3	-	-
		W, nitratos y sulfuros	-	7.40×10^9	3.33×10^6	1.11×10^4	-	-
		Y, óxidos e hidróxidos	-	7.40×10^9	2.96×10^6	1.11×10^4	-	-
47	Plata-103 ²	D, ver ^{102}Ag	1.48×10^9	3.70×10^9	1.48×10^6	3.70×10^3	1.85×10^7	1.85×10^8
		W, ver ^{102}Ag	-	3.70×10^9	1.85×10^6	7.40×10^3	-	-
		Y, ver ^{102}Ag	-	3.70×10^9	1.85×10^6	7.40×10^3	-	-
47	Plata-104 ²	D, ver ^{102}Ag	7.40×10^8	2.59×10^9	1.11×10^6	3.70×10^3	1.11×10^7	1.11×10^8
		W, ver ^{102}Ag	-	3.70×10^9	2.22×10^6	7.40×10^3	-	-
		Y, ver ^{102}Ag	-	3.70×10^9	2.22×10^6	7.40×10^3	-	-
47	Plata-104m ²	D, ver ^{102}Ag	1.11×10^9	3.33×10^9	1.48×10^6	3.70×10^3	1.48×10^7	1.48×10^8
		W, ver ^{102}Ag	-	3.70×10^9	1.85×10^6	7.40×10^3	-	-
		Y, ver ^{102}Ag	-	3.70×10^9	1.85×10^6	7.40×10^3	-	-
47	Plata-105	D, ver ^{102}Ag	1.11×10^8	3.70×10^7	1.48×10^4	3.70×10^1	1.48×10^6	1.48×10^7
		W, ver ^{102}Ag	-	7.40×10^7	2.59×10^4	7.40×10^1	-	-
		Y, ver ^{102}Ag	-	7.40×10^7	2.59×10^4	7.40×10^1	-	-
47	Plata-106 ²	D, ver ^{102}Ag	2.22×10^9 Pared Estom. (2.22×10^9)	7.40×10^9	2.96×10^6	1.11×10^4	-	-
		W, ver ^{102}Ag	-	7.40×10^9	3.33×10^6	1.11×10^4	-	-
		Y, ver ^{102}Ag	-	7.40×10^9	2.96×10^6	1.11×10^4	-	-
47	Plata-106m	D, ver ^{102}Ag	2.96×10^7	2.59×10^7	1.11×10^4	3.70×10^1	3.70×10^5	3.70×10^6
		W, ver ^{102}Ag	-	3.33×10^7	1.48×10^4	3.70×10^1	-	-
		Y, ver ^{102}Ag	-	3.33×10^7	1.48×10^4	3.70×10^1	-	-
47	Plata-108m	D, ver ^{102}Ag	2.22×10^7	7.40×10^6	2.96×10^3	1.11×10^1	3.33×10^5	3.33×10^6
		W, ver ^{102}Ag	-	1.11×10^7	3.70×10^3	1.48×10^1	-	-
		Y, ver ^{102}Ag	-	7.40×10^5	3.70×10^2	1.11	-	-
47	Plata-110m	D, ver ^{102}Ag	1.85×10^7	3.70×10^6	1.85×10^3	7.40	2.22×10^5	2.22×10^6
		W, ver ^{102}Ag	-	7.40×10^6	2.96×10^3	1.11×10^1	-	-
		Y, ver ^{102}Ag	-	3.33×10^6	1.48×10^3	3.70	-	-
47	Plata-111	D, ver ^{102}Ag	3.33×10^7 Pared IGI (3.70×10^7)	7.40×10^7 Hígado (7.40×10^7)	2.22×10^4	-	-	-
		W, ver ^{102}Ag	-	3.33×10^7	1.48×10^4	3.70×10^1	-	-
		Y, ver ^{102}Ag	-	3.33×10^7	1.48×10^4	3.70×10^1	-	-
47	Plata-112	D, ver ^{102}Ag	1.11×10^8	2.96×10^8	1.11×10^5	3.70×10^2	1.48×10^6	1.48×10^7
		W, ver ^{102}Ag	-	3.70×10^8	1.48×10^5	3.70×10^2	-	-
		Y, ver ^{102}Ag	-	3.33×10^8	1.48×10^5	3.70×10^2	-	-
47	Plata-115 ²	D, ver ^{102}Ag	1.11×10^9 Pared Estom. (1.11×10^9)	3.33×10^9	1.48×10^6	3.70×10^3	-	-
		W, ver ^{102}Ag	-	3.33×10^9	1.48×10^6	3.70×10^3	-	-
		Y, ver ^{102}Ag	-	2.96×10^9	1.11×10^6	3.70×10^3	-	-
78	Platino-186	D, todos los compuestos	3.70×10^8	1.48×10^9	7.40×10^5	1.85×10^3	7.40×10^6	7.40×10^7
78	Platino-188	D, todos los compuestos	7.40×10^7	7.40×10^7	2.59×10^4	7.40×10^1	7.40×10^5	7.40×10^6
78	Platino-189	D, todos los compuestos	3.70×10^8	1.11×10^9	3.70×10^5	1.48×10^3	3.70×10^6	3.70×10^7
78	Platino-191	D, todos los compuestos	1.48×10^8	2.96×10^8	1.48×10^5	3.70×10^2	1.85×10^6	1.85×10^7
78	Platino-193	D, todos los compuestos	1.48×10^9 Pared IGI (1.85×10^9)	7.40×10^8	3.70×10^5	1.11×10^3	-	-
			-	-	-	-	2.22×10^7	2.22×10^8
78	Platino-193m	D, todos los compuestos	1.11×10^8 Pared IGI (1.11×10^9)	2.22×10^8	1.11×10^5	2.96×10^2	-	-
			-	-	-	-	1.48×10^6	1.48×10^7

78	Platino-195m	D, todos los compuestos	7.40×10^7 Pared IGI	1.48×10^8	7.40×10^4	2.22×10^2	-	-
			(7.40×10^7)	-	-	-	1.11×10^6	1.11×10^7
78	Platino-197	D, todos los compuestos	1.11×10^8	3.70×10^8	1.48×10^5	3.70×10^2	1.48×10^6	1.48×10^7
78	Platino-197m ²	D, todos los compuestos	7.40×10^8	1.48×10^9	7.40×10^5	2.22×10^3	7.40×10^6	7.40×10^7
78	Platino-199 ²	D, todos los compuestos	1.85×10^9	3.70×10^9	2.22×10^6	7.40×10^3	2.59×10^7	2.59×10^8
78	Platino-200	D, todos los compuestos	3.70×10^7	1.11×10^8	3.70×10^4	1.85×10^2	7.40×10^5	7.40×10^6
82	Plomo-195m ²	D, todos los compuestos	2.22×10^9	7.40×10^9	2.96×10^6	1.11×10^4	2.96×10^7	2.96×10^8
82	Plomo-198	D, todos los compuestos	1.11×10^9	2.22×10^9	1.11×10^6	3.33×10^3	1.48×10^7	1.48×10^8
82	Plomo-199 ²	D, todos los compuestos	7.40×10^8	2.59×10^9	1.11×10^6	3.70×10^3	1.11×10^7	1.11×10^8
82	Plomo-200	D, todos los compuestos	1.11×10^8	2.22×10^8	1.11×10^5	3.33×10^2	1.48×10^6	1.48×10^7
82	Plomo-201	D, todos los compuestos	2.59×10^8	7.40×10^8	2.96×10^5	1.11×10^3	3.70×10^6	3.70×10^7
82	Plomo-202	D, todos los compuestos	3.70×10^6	1.85×10^6	7.40×10^2	2.59	7.40×10^4	7.40×10^5
82	Plomo-202m	D, todos los compuestos	3.33×10^8	1.11×10^9	3.70×10^5	1.48×10^3	3.70×10^6	3.70×10^7
82	Plomo-203	D, todos los compuestos	1.85×10^8	3.33×10^8	1.48×10^5	3.70×10^2	2.59×10^6	2.59×10^7
82	Plomo-205	D, todos los compuestos	1.48×10^8	3.70×10^7	2.22×10^4	7.40×10^1	1.85×10^6	1.85×10^7
82	Plomo-209	D, todos los compuestos	7.40×10^8	2.22×10^9	7.40×10^5	2.96×10^3	1.11×10^7	1.11×10^8
82	Plomo-210	D, todos los compuestos	2.22×10^4 Sup. ósea	7.40×10^3 Sup. ósea	3.70	-	-	-
			(3.70×10^4)	(1.48×10^4)	-	2.22×10^2	3.70×10^2	3.70×10^3
82	Plomo-211 ²	D, todos los compuestos	3.70×10^8	2.22×10^7	1.11×10^4	3.33×10^1	7.40×10^6	7.40×10^7
82	Plomo-212	D, todos los compuestos	2.96×10^6 Sup. ósea	1.11×10^6 Sup. ósea	3.70×10^2	1.85	-	-
			(3.70×10^6)	-	-	-	7.40×10^4	7.40×10^5
82	Plomo-214 ²	D, todos los compuestos	3.33×10^8	2.96×10^7	1.11×10^4	3.70×10^1	3.70×10^6	3.70×10^7
94	Plutonio-234	W, todos los compuestos, excepto PuO ₂	2.96×10^8	7.40×10^6	3.33×10^3	1.11×10^1	3.70×10^6	3.70×10^7
		Y, PuO ₂	-	7.40×10^6	2.96×10^3	1.11×10^1	-	-
94	Plutonio-235 ²	W, ver ²³⁴ Pu	3.33×10^{10}	1.11×10^{11}	3.70×10^7	1.48×10^5	3.70×10^8	3.70×10^9
		Y, ver ²³⁴ Pu	-	1.11×10^{11}	3.70×10^7	1.11×10^5	-	-
94	Plutonio-236	W, ver ²³⁴ Pu	7.40×10^4	7.40×10^2	2.96×10^{-1}	-	-	-
		Y, ver ²³⁴ Pu	1.48×10^5	1.48×10^3	-	1.85×10^{-3}	2.22×10^3	2.22×10^4
94	Plutonio-237	W, ver ²³⁴ Pu	3.70×10^8	1.11×10^8	3.70×10^4	1.85×10^2	7.40×10^6	7.40×10^7
		Y, ver ²³⁴ Pu	-	1.11×10^8	3.70×10^4	1.48×10^2	-	-
94	Plutonio-238	W, ver ²³⁴ Pu	3.33×10^4 Sup. ósea	2.59×10^2 Sup. ósea	1.11×10^{-1}	-	-	-
		Y, ver ²³⁴ Pu	(7.40×10^4)	(3.70×10^2)	-	7.40×10^{-4}	7.40×10^2	7.40×10^3
94	Plutonio-239	W, ver ²³⁴ Pu	2.96×10^4 Sup. ósea	2.22×10^2 Sup. ósea	1.11×10^{-1}	-	-	-
		Y, ver ²³⁴ Pu	(3.70×10^4)	(3.70×10^2)	-	7.40×10^{-4}	7.40×10^2	7.40×10^3
94	Plutonio-240	W, ver ²³⁴ Pu	2.96×10^4 Sup. ósea	2.22×10^2 Sup. ósea	1.11×10^{-1}	-	-	-
		Y, ver ²³⁴ Pu	(3.70×10^4)	(3.70×10^2)	-	7.40×10^{-4}	7.40×10^2	7.40×10^3
94	Plutonio-241	W, ver ²³⁴ Pu	1.48×10^6 Sup. ósea	1.11×10^4 Sup. ósea	3.70	-	-	-
		Y, ver ²³⁴ Pu	(2.59×10^6)	(2.22×10^4)	-	2.96×10^{-2}	3.70×10^4	3.70×10^5
94	Plutonio-242	W, ver ²³⁴ Pu	2.96×10^4 Sup. ósea	2.59×10^2 Sup. ósea	1.11×10^{-1}	-	-	-
		Y, ver ²³⁴ Pu	(3.70×10^4)	(3.70×10^2)	-	7.40×10^{-4}	7.40×10^2	7.40×10^3
94	Plutonio-242	W, ver ²³⁴ Pu	2.96×10^4 Sup. ósea	2.59×10^2 Sup. ósea	1.11×10^{-1}	-	-	-
		Y, ver ²³⁴ Pu	(3.70×10^4)	(3.70×10^2)	-	7.40×10^{-4}	7.40×10^2	7.40×10^3

94	Plutonio-243	W, ver ^{234}Pu	7.40×10^8	1.48×10^9	7.40×10^5	1.85×10^3	7.40×10^6	7.40×10^7
		Y, ver ^{234}Pu	-	1.48×10^9	7.40×10^5	1.85×10^3	-	-
94	Plutonio-244	W, ver ^{234}Pu	2.96×10^4	2.59×10^2	1.11×10^{-1}	-	-	-
			Sup. ósea (7.40×10^4)	Sup. ósea (3.70×10^7)	-	7.40×10^4	7.40×10^2	7.40×10^3
		Y, ver ^{234}Pu	-	7.40×10^2	2.59×10^{-1}	-	-	-
			-	(7.40×10^2)	-	7.40×10^4	-	-
94	Plutonio-245	W, ver ^{234}Pu	7.40×10^7	1.85×10^8	7.40×10^4	2.22×10^2	1.11×10^6	1.11×10^7
		Y, ver ^{234}Pu	-	1.48×10^8	7.40×10^4	2.22×10^2	-	-
94	Plutonio-246	W, ver ^{234}Pu	1.48×10^7	1.11×10^7	3.70×10^3	1.48×10^1	-	-
			Pared IGI (1.48×10^7)	-	-	-	2.22×10^5	2.22×10^6
		Y, ver ^{234}Pu	-	1.11×10^7	3.70×10^3	1.48×10^1	-	-
84	Polonio-203 ²	D, todos los compuestos excepto los señalados en W	1.11×10^9	2.22×10^9	1.11×10^6	3.33×10^3	1.11×10^7	1.11×10^8
		W, óxidos, hidróxidos, y nitratos	-	3.33×10^9	1.48×10^6	3.70×10^3	-	-
84	Polonio-205 ²	D, ver ^{203}Po	7.40×10^8	1.48×10^9	7.40×10^5	1.85×10^3	1.11×10^7	1.11×10^8
		W, ver ^{203}Po	-	2.59×10^9	1.11×10^6	3.70×10^3	-	-
84	Polonio-207	D, ver ^{203}Po	2.96×10^8	1.11×10^9	3.70×10^5	1.11×10^3	3.70×10^6	3.70×10^7
		W, ver ^{203}Po	-	1.11×10^9	3.70×10^5	1.48×10^3	-	-
84	Polonio-210	D, ver ^{203}Po	1.11×10^5	2.22×10^4	1.11×10^1	3.33×10^{-2}	1.48×10^3	1.48×10^4
		W, ver ^{203}Po	-	2.22×10^4	1.11×10^1	3.33×10^{-2}	-	-
19	Potasio-40	D, todos los compuestos	1.11×10^7	1.48×10^7	7.40×10^3	2.22×10^1	1.48×10^5	1.48×10^6
19	Potasio-42	D, todos los compuestos	1.85×10^8	1.85×10^8	7.40×10^4	2.59×10^2	2.22×10^6	2.22×10^7
19	Potasio-43	D, todos los compuestos	2.22×10^8	3.33×10^8	1.48×10^5	3.70×10^2	3.33×10^6	3.33×10^7
19	Potasio-44 ²	D, todos los compuestos	7.40×10^8	2.59×10^9	1.11×10^6	3.33×10^3	-	-
			Pared Estom. (1.48×10^9)	-	-	-	1.85×10^7	1.85×10^8
19	Potasio-45 ²	D, todos los compuestos	1.11×10^9	3.70×10^9	1.85×10^6	7.40×10^3	-	-
			Pared Estom. (1.85×10^9)	-	-	-	2.59×10^7	2.59×10^8
59	Praseodimio-136 ²	W, todos los compuestos, excepto los señalados en Y	1.85×10^9	7.40×10^9	3.70×10^6	1.11×10^4	-	-
			Pared Estom. (2.59×10^9)	-	-	-	3.70×10^7	3.70×10^8
		Y, óxidos, hidróxidos, carburos, y fluoruros	-	7.40×10^9	3.33×10^6	1.11×10^4	-	-
59	Praseodimio-137 ²	W, ver ^{136}Pr	1.48×10^9	7.40×10^9	2.22×10^6	7.40×10^3	1.85×10^7	1.85×10^8
		Y, ver ^{136}Pr	-	3.70×10^9	2.22×10^6	7.40×10^3	-	-
59	Praseodimio-138m	W, ver ^{136}Pr	3.70×10^8	1.85×10^9	7.40×10^5	2.96×10^3	3.70×10^6	3.70×10^7
		Y, ver ^{136}Pr	-	1.48×10^9	7.40×10^5	2.22×10^3	-	-
59	Praseodimio-139	W, ver ^{136}Pr	1.48×10^9	3.70×10^9	1.85×10^6	7.40×10^3	2.22×10^7	2.22×10^8
		Y, ver ^{136}Pr	-	3.70×10^9	1.85×10^6	7.40×10^3	-	-
59	Praseodimio-142	W, ver ^{136}Pr	3.70×10^7	7.40×10^7	3.33×10^4	1.11×10^2	3.70×10^5	3.70×10^6
		Y, ver ^{136}Pr	-	7.40×10^7	2.96×10^4	1.11×10^2	-	-
59	Praseodimio-142m ²	W, ver ^{136}Pr	2.96×10^9	7.40×10^9	2.59×10^6	7.40×10^3	3.70×10^7	3.70×10^8
		Y, ver ^{136}Pr	-	3.70×10^9	2.22×10^6	7.40×10^3	-	-
59	Praseodimio-143	W, ver ^{136}Pr	3.33×10^7	2.96×10^7	1.11×10^4	3.70×10^1	-	-
			Pared IGI (3.70×10^7)	-	-	-	7.40×10^5	7.40×10^6
		Y, ver ^{136}Pr	-	2.59×10^7	1.11×10^4	3.33×10^1	-	-
59	Praseodimio-144 ²	W, ver ^{136}Pr	1.11×10^9	3.70×10^9	1.85×10^6	7.40×10^3	-	-
			Pared Estom. (1.48×10^9)	-	-	-	2.22×10^7	2.22×10^8
		Y, ver ^{136}Pr	-	3.70×10^9	1.85×10^6	7.40×10^3	-	-
59	Praseodimio-145	W, ver ^{136}Pr	1.11×10^8	3.33×10^8	1.48×10^5	3.70×10^2	1.48×10^6	1.48×10^7
		Y, ver ^{136}Pr	-	2.96×10^8	1.11×10^5	3.70×10^2	-	-
59	Praseodimio-147 ²	W, ver ^{136}Pr	1.85×10^9	7.40×10^9	2.96×10^6	1.11×10^4	-	-
			Pared Estom. (2.96×10^9)	-	-	-	3.70×10^7	3.70×10^8
		Y, ver ^{136}Pr	-	7.40×10^9	2.96×10^6	1.11×10^4	-	-

61	Prometio-141 ²	W, todos los compuestos, excepto los señalados en Y	1.85x10 ⁹ Pared Estom.	7.40x10 ⁹	2.96x10 ⁶	1.11x10 ⁴	-	-
			(2.22x10 ⁹)	-	-	-	2.96x10 ⁷	2.96x10 ⁸
		Y, óxidos, hidróxidos, carburos, y fluoruros	-	7.40x10 ⁹	2.59x10 ⁶	7.40x10 ³	-	-
61	Prometio-143	W, ver ¹⁴¹ Pm	1.85x10 ⁸	2.22x10 ⁷	7.40x10 ³	2.96x10 ¹	2.59x10 ⁶	2.59x10 ⁷
		Y, ver ¹⁴¹ Pm	-	2.59x10 ⁷	1.11x10 ⁴	3.70x10 ¹	-	-
61	Prometio-144	W, ver ¹⁴¹ Pm	3.70x10 ⁷	3.70x10 ⁶	1.85x10 ³	7.40	7.40x10 ⁵	7.40x10 ⁶
		Y, ver ¹⁴¹ Pm	-	3.70x10 ⁶	1.85x10 ³	7.40	-	-
61	Prometio-145	W, ver ¹⁴¹ Pm	3.70x10 ⁸	7.40x10 ⁶ Sup. ósea	2.59x10 ³	-	3.70x10 ⁶	3.70x10 ⁷
			-	(7.40x10 ⁶)	-	1.11x10 ¹	-	-
		Y, ver ¹⁴¹ Pm	-	7.40x10 ⁶	2.96x10 ³	1.11x10 ¹	-	-
61	Prometio-146	W, ver ¹⁴¹ Pm	7.40x10 ⁷	1.85x10 ⁶	7.40x10 ²	2.59	7.40x10 ⁵	7.40x10 ⁶
		Y, ver ¹⁴¹ Pm	-	1.48x10 ⁶	7.40x10 ²	2.22	-	-
61	Prometio-147	W, ver ¹⁴¹ Pm	1.48x10 ⁸ Pared IGI	3.70x10 ⁶ Sup. ósea	1.85x10 ³	-	-	-
			(1.85x10 ⁸)	(7.40x10 ⁶)	-	1.11x10 ¹	2.59x10 ⁶	2.59x10 ⁷
		Y, ver ¹⁴¹ Pm	-	3.70x10 ⁶	2.22x10 ³	7.40	-	-
61	Prometio-148	W, ver ¹⁴¹ Pm	1.48x10 ⁷ Pared IGI	1.85x10 ⁷	7.40x10 ³	2.96x10 ¹	-	-
			(1.85x10 ⁷)	-	-	-	2.59x10 ⁵	2.59x10 ⁶
		Y, ver ¹⁴¹ Pm	-	1.85x10 ⁷	7.40x10 ³	2.59x10 ¹	-	-
61	Prometio-148m	W, ver ¹⁴¹ Pm	2.59x10 ⁷	1.11x10 ⁷	3.70x10 ³	1.48x10 ¹	3.70x10 ⁵	3.70x10 ⁶
		Y, ver ¹⁴¹ Pm	-	1.11x10 ⁷	3.70x10 ³	1.85x10 ¹	-	-
61	Prometio-149	W, ver ¹⁴¹ Pm	3.70x10 ⁷ Pared IGI	7.40x10 ⁷	2.96x10 ⁴	1.11x10 ²	-	-
			(3.70x10 ⁷)	-	-	-	7.40x10 ⁵	7.40x10 ⁶
		Y, ver ¹⁴¹ Pm	-	7.40x10 ⁷	2.96x10 ⁴	7.40x10 ¹	-	-
61	Prometio-150	W, ver ¹⁴¹ Pm	1.85x10 ⁸	7.40x10 ⁸	2.96x10 ⁵	1.11x10 ³	2.59x10 ⁶	2.59x10 ⁷
		Y, ver ¹⁴¹ Pm	-	7.40x10 ⁸	2.59x10 ⁵	7.40x10 ²	-	-
61	Prometio-151	W, ver ¹⁴¹ Pm	7.40x10 ⁷	1.48x10 ⁸	3.70x10 ⁴	1.85x10 ²	7.40x10 ⁵	7.40x10 ⁶
		Y, ver ¹⁴¹ Pm	-	1.11x10 ⁸	3.70x10 ⁴	1.48x10 ²	-	-
91	Protactinio-227 ²	W, todos los compuestos, excepto los señalados en Y	1.48x10 ⁸	3.70x10 ⁶	1.85x10 ³	7.40	1.85x10 ⁶	1.85x10 ⁷
		Y, óxidos e hidróxidos	-	3.70x10 ⁶	1.48x10 ³	3.70	-	-
91	Protactinio-228	W, ver ²²⁷ Pa	3.70x10 ⁷	3.70x10 ⁵ Sup. ósea	1.85x10 ²	-	7.40x10 ⁵	7.40x10 ⁶
			-	(7.40x10 ⁵)	-	1.11	-	-
		Y, ver ²²⁷ Pa	-	3.70x10 ⁵	1.85x10 ²	7.40x10 ⁻¹	-	-
91	Protactinio-230	W, ver ²²⁷ Pa	2.22x10 ⁷ Sup. ósea	1.85x10 ⁵	7.40x10 ¹	2.59x10 ⁻¹	-	-
			(3.33x10 ⁷)	-	-	-	3.70x10 ⁵	3.70x10 ⁶
		Y, ver ²²⁷ Pa	-	1.48x10 ⁵	3.70x10 ¹	1.85x10 ⁻¹	-	-
91	Protactinio-231	W, ver ²²⁷ Pa	7.40x10 ³ Sup. ósea	7.40x10 ¹ Sup. ósea	2.22x10 ⁻²	-	-	-
			(1.85x10 ⁴)	(1.48x10 ²)	-	2.22x10 ⁻⁴	2.22x10 ²	2.22x10 ³
		Y, ver ²²⁷ Pa	-	1.48x10 ² Sup. ósea	7.40x10 ⁻²	-	-	-
			-	(2.22x10 ²)	-	2.96x10 ⁻⁴	-	-
91	Protactinio-232	W, ver ²²⁷ Pa	3.70x10 ⁷	7.40x10 ⁵ Sup. Ósea	3.33x10 ²	-	7.40x10 ⁵	7.40x10 ⁶
			-	(2.22x10 ⁶)	-	2.96	-	-
		Y, ver ²²⁷ Pa	-	2.22x10 ⁶ Sup. Ósea	7.40x10 ²	-	-	-
			-	(2.59x10 ⁶)	-	3.70	-	-
91	Protactinio-233	W, ver ²²⁷ Pa	3.70x10 ⁷ Pared IGI	2.59x10 ⁷	1.11x10 ⁴	3.70x10 ¹	-	-
			(7.40x10 ⁷)	-	-	-	7.40x10 ⁵	7.40x10 ⁶
		Y, ver ²²⁷ Pa	-	2.22x10 ⁷	7.40x10 ³	2.96x10 ¹	-	-

91	Protactinio-234	W, ver ^{227}Pa	7.40×10^7	2.96×10^8	1.11×10^5	3.70×10^2	1.11×10^6	1.11×10^7
		Y, ver ^{227}Pa	-	2.59×10^8	1.11×10^5	3.33×10^2	-	-
88	Radio-223	W, todos los compuestos	1.85×10^5 Sup. ósea	2.59×10^4	1.11×10^1	3.33×10^{-2}	-	-
			(3.33×10^5)	-	-	-	3.7×10^3	3.7×10^4
88	Radio-224	W, todos los compuestos	2.96×10^5 Sup. ósea	7.40×10^4	2.59×10^1	7.40×10^{-2}	-	-
			(7.40×10^5)	-	-	-	7.40×10^3	7.40×10^4
88	Radio-225	W, todos los compuestos	2.96×10^5 Sup. ósea	2.59×10^4	1.11×10^1	3.33×10^{-2}	-	-
			(7.40×10^5)	-	-	-	7.40×10^3	7.40×10^4
88	Radio-226	W, todos los compuestos	7.40×10^4 Sup. ósea	2.22×10^4	1.11×10^1	3.33×10^{-2}	-	-
			(1.85×10^5)	-	-	-	2.22×10^3	2.22×10^4
88	Radio-227 ²	W, todos los compuestos	7.40×10^8 Sup. ósea	3.70×10^8 Sup. ósea	2.22×10^5	-	-	-
			(7.40×10^8)	(7.40×10^8)	-	1.11×10^3	1.11×10^7	1.11×10^8
88	Radio-228	W, todos los compuestos	7.40×10^4 Sup. ósea	3.70×10^4	1.85×10^1	7.40×10^{-2}	-	-
			(1.48×10^5)	-	-	-	2.22×10^3	2.22×10^4
86	Radón-220	Sin descendientes presentes	-	7.40×10^8	2.59×10^5	7.40×10^2	-	-
		Con descendientes presentes	-	2.00×10^1 (o 12 niveles de trabajo mensuales)	3.33×10^2 (o 1.0 nivel de trabajo)	1.11	-	-
86	Radon-222	Sin descendientes presentes	-	3.70×10^8	1.48×10^5	3.70×10^2	-	-
		Con descendientes presentes	-	3.70×10^6 (o 4 niveles de trabajo mensuales)	1.11×10^3 (o 0.33 niveles de trabajo)	3.70	-	-
75	Renio-177 ²	D, todos los compuestos excepto los señalados en W	3.33×10^9 Pared Estom.	1.11×10^{10}	3.70×10^6	1.48×10^4	-	-
		W, óxidos, hidróxidos, y nitratos	(3.70×10^9)	-	-	-	7.40×10^7	7.40×10^8
75	Renio-178 ²	D, ver ^{177}Re	2.59×10^9 Pared Estom.	1.11×10^{10}	3.70×10^6	1.48×10^4	-	-
		W, ver ^{177}Re	(3.70×10^9)	-	-	-	3.70×10^7	3.70×10^8
75	Renio-181	D, ver ^{177}Re	-	1.11×10^{10}	3.70×10^6	1.48×10^4	-	-
		W, ver ^{177}Re	1.85×10^8	3.33×10^8	1.48×10^5	3.70×10^2	2.59×10^6	2.59×10^7
75	Renio-182 (12.7h)	D, ver ^{177}Re	-	3.33×10^8	1.48×10^5	3.70×10^2	-	-
		W, ver ^{177}Re	3.70×10^7	7.40×10^7	3.70×10^4	1.11×10^2	7.40×10^5	7.40×10^6
75	Renio-182 (64.0 h)	D, ver ^{177}Re	-	7.40×10^7	3.33×10^4	1.11×10^2	-	-
		W, ver ^{177}Re	3.70×10^7	7.40×10^7	3.70×10^4	1.11×10^2	7.40×10^5	7.40×10^6
75	Renio-184	D, ver ^{177}Re	-	7.40×10^7	3.33×10^4	1.11×10^2	-	-
		W, ver ^{177}Re	7.40×10^7	1.48×10^8	3.70×10^4	1.85×10^2	1.11×10^6	1.11×10^7
75	Renio-184m	D, ver ^{177}Re	-	3.70×10^7	2.22×10^4	7.40×10^1	-	-
		W, ver ^{177}Re	7.40×10^7	1.11×10^8	3.70×10^4	1.48×10^2	1.11×10^6	1.11×10^7
75	Renio-186	D, ver ^{177}Re	-	1.48×10^7	7.40×10^3	2.22×10^1	-	-
		W, ver ^{177}Re	7.40×10^7	1.11×10^8	3.70×10^4	1.48×10^2	1.11×10^6	1.11×10^7
75	Renio-186m	D, ver ^{177}Re	3.70×10^7 Pared Estom.	7.40×10^7 Pared Estom.	2.59×10^4	-	-	-
		W, ver ^{177}Re	(7.40×10^7)	(7.40×10^7)	-	1.11×10^2	7.40×10^5	7.40×10^6
75	Renio-187	D, ver ^{177}Re	2.22×10^{10} Pared Estom.	2.96×10^{10} Pared Estom.	1.48×10^7	-	2.96×10^8	2.96×10^9
		W, ver ^{177}Re	-	(3.33×10^{10})	-	3.70×10^4	-	-
75	Renio-188	D, ver ^{177}Re	-	3.70×10^9	1.48×10^6	3.70×10^3	-	-
		W, ver ^{177}Re	7.40×10^7	1.11×10^8	3.70×10^4	1.48×10^2	7.40×10^5	7.40×10^6

75	Renio-188m ²	D, ver ¹⁷⁷ Re	2.96x10 ⁹	3.70x10 ⁹	2.22x10 ⁶	7.40x10 ³	3.70x10 ⁷	3.70x10 ⁸
		W, ver ¹⁷⁷ Re	-	3.70x10 ⁹	2.22x10 ⁶	7.40x10 ³	-	-
75	Renio-189	D, ver ¹⁷⁷ Re	1.11x10 ⁸	1.85x10 ⁸	7.40x10 ⁴	2.59x10 ²	1.48x10 ⁶	1.48x10 ⁷
		W, ver ¹⁷⁷ Re	-	1.48x10 ⁸	7.40x10 ⁴	2.22x10 ²	-	-
45	Rodio-99	D, ver ^{99m} Rh	7.40x10 ⁷	1.11x10 ⁸	3.70x10 ⁴	1.48x10 ²	1.11x10 ⁶	1.11x10 ⁷
		W, ver ^{99m} Rh	-	7.40x10 ⁷	3.33x10 ⁴	1.11x10 ²	-	-
		Y, ver ^{99m} Rh	-	7.40x10 ⁷	2.96x10 ⁴	1.11x10 ²	-	-
45	Rodio-99m	D, todos los compuestos excepto los señalados en W y Y	7.40x10 ⁸	2.22x10 ⁹	7.40x10 ⁵	2.96x10 ³	7.40x10 ⁶	7.40x10 ⁷
		W, haluros	-	2.96x10 ⁹	1.11x10 ⁶	3.70x10 ³	-	-
		Y, óxidos e hidróxidos	-	2.59x10 ⁹	1.11x10 ⁶	3.33x10 ³	-	-
45	Rodio-100	D, ver ^{99m} Rh	7.40x10 ⁷	1.85x10 ⁸	7.40x10 ⁴	2.59x10 ²	7.40x10 ⁵	7.40x10 ⁶
		W, ver ^{99m} Rh	-	1.48x10 ⁸	7.40x10 ⁴	2.22x10 ²	-	-
		Y, ver ^{99m} Rh	-	1.48x10 ⁸	7.40x10 ⁴	1.85x10 ²	-	-
45	Rodio-101	D, ver ^{99m} Rh	7.40x10 ⁷	1.85x10 ⁷	7.40x10 ³	2.59x10 ¹	1.11x10 ⁶	1.11x10 ⁷
		W, ver ^{99m} Rh	-	2.96x10 ⁷	1.11x10 ⁴	3.70x10 ¹	-	-
		Y, ver ^{99m} Rh	-	7.40x10 ⁶	2.22x10 ³	7.40	-	-
45	Rodio-101m	D, ver ^{99m} Rh	2.22x10 ⁸	3.70x10 ⁸	1.85x10 ⁵	7.40x10 ²	2.96x10 ⁶	2.96x10 ⁷
		W, ver ^{99m} Rh	-	2.96x10 ⁸	1.48x10 ⁵	3.70x10 ²	-	-
		Y, ver ^{99m} Rh	-	2.96x10 ⁸	1.11x10 ⁵	3.70x10 ²	-	-
45	Rodio-102	D, ver ^{99m} Rh	2.22x10 ⁷	3.33x10 ⁶	1.48x10 ³	3.70	2.96x10 ⁵	2.96x10 ⁶
		W, ver ^{99m} Rh	-	7.40x10 ⁶	2.59x10 ³	7.40	-	-
		Y, ver ^{99m} Rh	-	2.22x10 ⁶	7.40x10 ²	2.96	-	-
45	Rodio-102m	D, ver ^{99m} Rh	3.70x10 ⁷	1.85x10 ⁷	7.40x10 ³	2.59x10 ¹	-	-
		Pared IGI	(3.70x10 ⁷)	-	-	-	7.40x10 ⁵	7.40x10 ⁶
		W, ver ^{99m} Rh	-	1.48x10 ⁷	7.40x10 ³	1.85x10 ¹	-	-
		Y, ver ^{99m} Rh	-	3.70x10 ⁶	1.85x10 ³	7.40	-	-
45	Rodio-103m ²	D, ver ^{99m} Rh	1.48x10 ¹⁰	3.70x10 ¹⁰	1.85x10 ⁷	7.40x10 ⁴	2.22x10 ⁸	2.22x10 ⁹
		W, ver ^{99m} Rh	-	3.70x10 ¹⁰	1.85x10 ⁷	7.40x10 ⁴	-	-
		Y, ver ^{99m} Rh	-	3.70x10 ¹⁰	1.85x10 ⁷	7.40x10 ⁴	-	-
45	Rodio-105	D, ver ^{99m} Rh	1.48x10 ⁸	3.70x10 ⁸	1.85x10 ⁵	7.40x10 ²	-	-
		Pared IGI	1.48x10 ⁸	-	-	-	1.85x10 ⁶	1.85x10 ⁷
		W, ver ^{99m} Rh	-	2.22x10 ⁸	1.11x10 ⁵	3.33x10 ²	-	-
		Y, ver ^{99m} Rh	-	2.22x10 ⁸	7.40x10 ⁴	2.96x10 ²	-	-
45	Rodio-106m	D, ver ^{99m} Rh	2.96x10 ⁸	1.11x10 ⁹	3.70x10 ⁵	1.48x10 ³	3.70x10 ⁶	3.70x10 ⁷
		W, ver ^{99m} Rh	-	1.48x10 ⁹	7.40x10 ⁵	1.85x10 ³	-	-
		Y, ver ^{99m} Rh	-	1.48x10 ⁹	3.70x10 ⁵	1.85x10 ³	-	-
45	Rodio-107 ²	D, ver ^{99m} Rh	2.59x10 ⁹	7.40x10 ⁹	3.70x10 ⁶	1.11x10 ⁴	-	-
		Pared Estom.	(3.33x10 ⁹)	-	-	-	3.70x10 ⁷	3.70x10 ⁸
		W, ver ^{99m} Rh	-	1.11x10 ¹⁰	3.70x10 ⁶	1.48x10 ⁴	-	-
		Y, ver ^{99m} Rh	-	1.11x10 ¹⁰	3.70x10 ⁶	1.11x10 ⁴	-	-
37	Rubidio-79 ²	D, todos los compuestos	1.48x10 ⁹	3.70x10 ⁹	1.85x10 ⁶	7.40x10 ³	-	-
		Pared Estom.	(2.22x10 ⁹)	-	-	-	2.96x10 ⁷	2.96x10 ⁸
37	Rubidio-81	D, todos los compuestos	1.48x10 ⁹	1.85x10 ⁹	7.40x10 ⁵	2.59x10 ³	1.85x10 ⁷	1.85x10 ⁸
37	Rubidio-81m ²	D, todos los compuestos	7.40x10 ⁹	1.11x10 ¹⁰	3.70x10 ⁶	1.85x10 ⁴	-	-
		Pared Estom.	(1.11x10 ¹⁰)	-	-	-	1.48x10 ⁸	1.48x10 ⁹

37	Rubidio-82m	D, todos los compuestos	3.70×10^8	7.40×10^8	2.59×10^5	7.40×10^2	7.40×10^6	7.40×10^7
37	Rubidio-83	D, todos los compuestos	2.22×10^7	3.70×10^7	1.48×10^4	3.70×10^1	3.33×10^5	3.33×10^6
37	Rubidio-84	D, todos los compuestos	1.85×10^7	2.96×10^7	1.11×10^4	3.70×10^1	2.59×10^5	2.59×10^6
37	Rubidio-86	D, todos los compuestos	1.85×10^7	2.96×10^7	1.11×10^4	3.70×10^1	2.59×10^5	2.59×10^6
37	Rubidio-87	D, todos los compuestos	3.70×10^7	7.40×10^7	2.22×10^4	7.40×10^1	3.70×10^5	3.70×10^6
37	Rubidio-88 ²	D, todos los compuestos	7.40×10^8 Pared Estom.	2.22×10^9	1.11×10^6	3.33×10^3	-	-
			1.11×10^9	-	-	-	1.48×10^7	1.48×10^8
37	Rubidio-89 ²	D, todos los compuestos	1.48×10^9 Pared Estom.	3.70×10^9	2.22×10^6	7.40×10^3	-	-
			(2.22×10^9)	-	-	-	3.33×10^7	3.33×10^8
44	Rutenio-94 ²	D, todos los compuestos excepto los señalados en W y Y	7.40×10^8	1.48×10^9	7.40×10^5	2.22×10^3	7.40×10^6	7.40×10^7
		W, haluros	-	2.22×10^9	1.11×10^6	3.33×10^3	-	-
		Y, óxidos e hidróxidos	-	2.22×10^9	7.40×10^5	2.96×10^3	-	-
44	Rutenio-97	D, ver ⁹⁴ Ru	2.96×10^8	7.40×10^8	2.96×10^5	1.11×10^3	3.70×10^6	3.70×10^7
		W, ver ⁹⁴ Ru	-	3.70×10^8	1.85×10^5	7.40×10^2	-	-
		Y, ver ⁹⁴ Ru	-	3.70×10^8	1.85×10^5	7.40×10^2	-	-
44	Rutenio-103	D, ver ⁹⁴ Ru	7.40×10^7	7.40×10^7	2.59×10^4	7.40×10^1	1.11×10^6	1.11×10^7
		W, ver ⁹⁴ Ru	-	3.70×10^7	1.48×10^4	3.70×10^1	-	-
		Y, ver ⁹⁴ Ru	-	2.22×10^7	1.11×10^4	3.33×10^1	-	-
44	Rutenio-105	D, ver ⁹⁴ Ru	1.85×10^8	3.70×10^8	2.22×10^5	7.40×10^2	2.59×10^6	2.59×10^7
		W, ver ⁹⁴ Ru	-	3.70×10^8	2.22×10^5	7.40×10^2	-	-
		Y, ver ⁹⁴ Ru	-	3.70×10^8	1.85×10^5	7.40×10^2	-	-
44	Rutenio-106	D, ver ⁹⁴ Ru	7.40×10^6 Pared IGI	3.33×10^6	1.48×10^3	3.70	-	-
			(7.40×10^6)	-	-	-	1.11×10^5	1.11×10^6
		W, ver ⁹⁴ Ru	-	1.85×10^6	7.40×10^2	2.96	-	-
		Y, ver ⁹⁴ Ru	-	3.70×10^5	1.85×10^2	7.40×10^{-1}	-	-
62	Samario-141 ²	W, todos los compuestos	1.85×10^9 Pared Estom.	7.40×10^9	2.96×10^6	7.40×10^3	-	-
			(2.22×10^9)	-	-	-	2.96×10^7	2.96×10^8
62	Samario-141m ²	W, todos los compuestos	1.11×10^9	3.70×10^9	1.48×10^6	3.70×10^3	1.48×10^7	1.48×10^8
62	Samario-142 ²	W, todos los compuestos	2.96×10^8	1.11×10^9	3.70×10^5	1.48×10^3	3.70×10^6	3.70×10^7
62	Samario-145	W, todos los compuestos	2.22×10^8	1.85×10^7	7.40×10^3	2.59×10^1	2.96×10^6	2.96×10^7
62	Samario-146	W, todos los compuestos	3.70×10^5 Sup. ósea	1.48×10^7 Sup. ósea	3.70×10^{-1}	-	-	-
			(1.11×10^6)	(2.22×10^3)	-	3.33×10^{-3}	1.11×10^4	1.11×10^5
62	Samario-147	W, todos los compuestos	7.40×10^5 Sup. ósea	1.48×10^7 Sup. ósea	7.40×10^{-1}	-	-	-
			(1.11×10^6)	2.59×10^3	-	3.70×10^{-3}	1.48×10^4	1.48×10^5
62	Samario-151	W, todos los compuestos	3.70×10^8 Pared IGI	3.70×10^6 Sup. ósea	1.48×10^3	-	-	-
			(3.70×10^8)	(7.40×10^6)	-	7.40	7.40×10^6	7.40×10^7
62	Samario-153	W, todos los compuestos	7.40×10^7 Pared IGI	1.11×10^8	3.70×10^4	1.48×10^2	-	-
			(7.40×10^7)	-	-	-	1.11×10^6	1.11×10^7
62	Samario-155 ²	W, todos los compuestos	2.22×10^9 Pared Estom.	7.40×10^9	3.33×10^6	1.11×10^4	-	-
			(2.96×10^9)	-	-	-	3.70×10^7	3.70×10^8
62	Samario-156	W, todos los compuestos	1.85×10^8	3.33×10^8	1.48×10^5	3.70×10^2	2.59×10^6	2.59×10^7
34	Selenio-70 ²	D, todos los compuestos excepto los señalados en W	7.40×10^8	1.48×10^9	7.40×10^5	1.85×10^3	3.70×10^6	3.70×10^7
		W, óxidos, hidróxidos, carburos, y elemental Se	3.70×10^8	1.48×10^9	7.40×10^5	2.22×10^3	-	-
34	Selenio-73	D, ver ⁷⁰ Se	1.11×10^8	3.70×10^8	1.85×10^5	7.40×10^2	1.48×10^6	1.48×10^7
		W, ver ⁷⁰ Se	-	7.40×10^8	2.59×10^5	7.40×10^2	-	-
34	Selenio-73m ²	D, ver ⁷⁰ Se	2.22×10^9	7.40×10^9	2.22×10^6	7.40×10^3	1.48×10^7	1.48×10^8
		W, ver ⁷⁰ Se	1.11×10^9	3.70×10^9	2.22×10^6	7.40×10^3	-	-

34	Selenio-75	D, ver ⁷⁰ Se	1.85x10 ⁷	2.59x10 ⁷	1.11x10 ⁴	3.70x10 ¹	2.59x10 ⁵	2.59x10 ⁶
		W, ver ⁷⁰ Se	-	2.22x10 ⁷	1.11x10 ⁴	2.96x10 ¹	-	-
34	Selenio-79	D, ver ⁷⁰ Se	2.22x10 ⁷	2.96x10 ⁷	1.11x10 ⁴	3.70x10 ¹	2.96x10 ⁵	2.96x10 ⁶
		W, ver ⁷⁰ Se	-	2.22x10 ⁷	7.40x10 ³	2.96x10 ¹	-	-
34	Selenio-81 ²	D, ver ⁷⁰ Se	2.22x10 ⁹ Pared Estom. (2.96x10 ⁹)	7.40x10 ⁹	3.33x10 ⁶	1.11x10 ⁴	-	-
		W, ver ⁷⁰ Se	-	7.40x10 ⁹	3.70x10 ⁶	1.11x10 ⁴	-	-
							3.70x10 ⁷	3.70x10 ⁸
34	Selenio-81m ²	D, ver ⁷⁰ Se	1.48x10 ⁹	2.59x10 ⁹	1.11x10 ⁶	3.33x10 ³	1.11x10 ⁷	1.11x10 ⁸
		W, ver ⁷⁰ Se	7.40x10 ⁸	2.59x10 ⁹	1.11x10 ⁶	3.70x10 ³	-	-
34	Selenio-83 ²	D, ver ⁷⁰ Se	1.48x10 ⁹	3.70x10 ⁹	1.85x10 ⁶	7.40x10 ³	1.48x10 ⁷	1.48x10 ⁸
		W, ver ⁷⁰ Se	1.11x10 ⁹	3.70x10 ⁹	1.85x10 ⁶	7.40x10 ³	-	-
14	Silicio-31	D, todos los compuestos excepto los señalados en W y Y	3.33x10 ⁸	1.11x10 ⁹	3.70x10 ⁵	1.48x10 ³	3.70x10 ⁶	3.70x10 ⁷
		W, óxidos, hidróxidos, carburos, y nitratos	-	1.11x10 ⁹	3.70x10 ⁵	1.85x10 ³	-	-
		Y, vidrio de aluminosilicato	-	1.11x10 ⁹	3.70x10 ⁵	1.48x10 ³	-	-
14	Silicio-32	D, ver ³¹ Si	7.40x10 ⁷ Pared IGI (1.11x10 ⁸)	7.40x10 ⁶	3.70x10 ³	1.11x10 ¹	-	-
		W, ver ³¹ Si	-	3.70x10 ⁶	1.85x10 ³	7.40	-	-
		Y, ver ³¹ Si	-	1.85x10 ⁵	7.40x10 ¹	2.59x10 ⁻¹	-	-
11	Sodio-22	D, todos los compuestos	1.48x10 ⁷	2.22x10 ⁷	1.11x10 ⁴	3.33x10 ¹	2.22x10 ⁵	2.22x10 ⁶
11	Sodio-24	D, todos los compuestos	1.48x10 ⁸	1.85x10 ⁸	7.40x10 ⁴	2.59x10 ²	1.85x10 ⁶	1.85x10 ⁷
81	Talio-194 ²	D, todos los compuestos	1.11x10 ¹⁰ Pared Estom. (1.11x10 ¹⁰)	2.22x10 ¹⁰	7.40x10 ⁶	2.96x10 ⁴	-	-
							1.48x10 ⁸	1.48x10 ⁹
81	Talio-194m ²	D, todos los compuestos	1.85x10 ⁹ Pared Estom. (2.59x10 ⁹)	7.40x10 ⁹	2.22x10 ⁶	7.40x10 ³	-	-
							3.70x10 ⁷	3.70x10 ⁸
81	Talio-195 ²	D, todos los compuestos	2.22x10 ⁹	3.70x10 ⁹	1.85x10 ⁶	7.40x10 ³	3.33x10 ⁷	3.33x10 ⁸
81	Talio-197	D, todos los compuestos	2.59x10 ⁹	3.70x10 ⁹	1.85x10 ⁶	7.40x10 ³	3.70x10 ⁷	3.70x10 ⁸
81	Talio-198	D, todos los compuestos	7.40x10 ⁸	1.11x10 ⁹	3.70x10 ⁵	1.85x10 ³	1.11x10 ⁷	1.11x10 ⁸
81	Talio-198m ²	D, todos los compuestos	1.11x10 ⁹	1.85x10 ⁹	7.40x10 ⁵	2.96x10 ³	1.48x10 ⁷	1.48x10 ⁸
81	Talio-199	D, todos los compuestos	2.22x10 ⁹	2.96x10 ⁹	1.48x10 ⁶	3.70x10 ³	3.33x10 ⁷	3.33x10 ⁸
81	Talio-200	D, todos los compuestos	2.96x10 ⁸	3.70x10 ⁸	1.85x10 ⁵	7.40x10 ²	3.70x10 ⁶	3.70x10 ⁷
81	Talio-201	D, todos los compuestos	7.40x10 ⁸	7.40x10 ⁸	3.33x10 ⁵	1.11x10 ³	7.40x10 ⁶	7.40x10 ⁷
81	Talio-202	D, todos los compuestos	1.48x10 ⁸	1.85x10 ⁸	7.40x10 ⁴	2.59x10 ²	1.85x10 ⁶	1.85x10 ⁷
81	Talio-204	D, todos los compuestos	7.40x10 ⁷	7.40x10 ⁷	3.33x10 ⁴	1.11x10 ²	7.40x10 ⁵	7.40x10 ⁶
73	Tantalio-172 ²	W, todos los compuestos, excepto los señalados en Y	1.48x10 ⁹	3.70x10 ⁹	1.85x10 ⁶	7.40x10 ³	1.85x10 ⁷	1.85x10 ⁸
		Y, elemental Ta, óxidos, hidróxidos, haluros, carburos, nitratos, y nitrides	-	3.70x10 ⁹	1.48x10 ⁶	3.70x10 ³	-	-
73	Tantalio-173	W, ver ¹⁷² Ta	2.59x10 ⁸	7.40x10 ⁸	2.96x10 ⁵	1.11x10 ³	3.33x10 ⁶	3.33x10 ⁷
		Y, ver ¹⁷² Ta	-	7.40x10 ⁸	2.59x10 ⁵	7.40x10 ²	-	-
73	Tantalio-174 ²	W, ver ¹⁷² Ta	1.11x10 ⁹	3.70x10 ⁹	1.48x10 ⁶	3.70x10 ³	1.48x10 ⁷	1.48x10 ⁸
		Y, ver ¹⁷² Ta	-	3.33x10 ⁹	1.48x10 ⁶	3.70x10 ³	-	-
73	Tantalio-175	W, ver ¹⁷² Ta	2.22x10 ⁸	7.40x10 ⁸	2.59x10 ⁵	7.40x10 ²	2.96x10 ⁶	2.96x10 ⁷
		Y, ver ¹⁷² Ta	-	3.70x10 ⁸	2.22x10 ⁵	7.40x10 ²	-	-
73	Tantalio-176	W, ver ¹⁷² Ta	1.48x10 ⁸	3.70x10 ⁸	1.85x10 ⁵	7.40x10 ²	1.85x10 ⁶	1.85x10 ⁷
		Y, ver ¹⁷² Ta	-	3.70x10 ⁸	1.85x10 ⁵	7.40x10 ²	-	-
73	Tantalio-177	W, ver ¹⁷² Ta	3.70x10 ⁸	7.40x10 ⁸	2.96x10 ⁵	1.11x10 ³	7.40x10 ⁶	7.40x10 ⁷
		Y, ver ¹⁷² Ta	-	7.40x10 ⁸	2.59x10 ⁵	7.40x10 ²	-	-
73	Tantalio-178	W, ver ¹⁷² Ta	7.40x10 ⁸	3.33x10 ⁹	1.48x10 ⁶	3.70x10 ³	7.40x10 ⁶	7.40x10 ⁷
		Y, ver ¹⁷² Ta	-	2.59x10 ⁹	1.11x10 ⁶	3.70x10 ³	-	-
73	Tantalio-179	W, ver ¹⁷² Ta	7.40x10 ⁸	1.85x10 ⁸	7.40x10 ⁴	2.96x10 ²	1.11x10 ⁷	1.11x10 ⁸
		Y, ver ¹⁷² Ta	-	3.33x10 ⁷	1.48x10 ⁴	3.70x10 ¹	-	-
73	Tantalio-180	W, ver ¹⁷² Ta	3.70x10 ⁷	1.48x10 ⁷	7.40x10 ³	2.22x10 ¹	7.40x10 ⁵	7.40x10 ⁶
		Y, ver ¹⁷² Ta	-	7.40x10 ⁵	3.70x10 ²	1.11	-	-

73	Tantalio-180m	W, ver ^{172}Ta	7.40×10^8	2.59×10^9	1.11×10^6	3.33×10^3	1.11×10^7	1.11×10^8
		Y, ver ^{172}Ta	-	2.22×10^9	7.40×10^5	2.96×10^3	-	-
73	Tantalio-182	W, ver ^{172}Ta	2.96×10^7	1.11×10^7	3.70×10^3	1.85×10^1	3.70×10^5	3.70×10^6
		Y, ver ^{172}Ta	-	3.70×10^6	2.22×10^3	7.40	-	-
73	Tantalio-182m ²	W, ver ^{172}Ta	7.40×10^9 Pared Estom.	1.85×10^{10}	7.40×10^6	2.96×10^4	-	-
			(7.40×10^9)	-	-	-	1.11×10^8	1.11×10^9
		Y, ver ^{172}Ta	-	1.48×10^{10}	7.40×10^6	2.22×10^4	-	-
73	Tantalio-183	W, ver ^{172}Ta	3.33×10^7 Pared IGI	3.70×10^7	1.85×10^4	7.40×10^1	-	-
			(3.70×10^7)	-	-	-	7.40×10^5	7.40×10^6
		Y, ver ^{172}Ta	-	3.70×10^7	1.48×10^4	3.70×10^1	-	-
73	Tantalio-184	W, ver ^{172}Ta	7.40×10^7	1.85×10^8	7.40×10^4	2.96×10^2	1.11×10^6	1.11×10^7
		Y, ver ^{172}Ta	-	1.85×10^8	7.40×10^4	2.59×10^2	-	-
73	Tantalio-185 ²	W, ver ^{172}Ta	1.11×10^9	2.59×10^9	1.11×10^6	3.70×10^3	1.48×10^7	1.48×10^8
		Y, ver ^{172}Ta	-	2.22×10^9	1.11×10^6	3.33×10^3	-	-
73	Tantalio-186 ²	W, ver ^{172}Ta	1.85×10^9 Pared Estom.	7.40×10^9	3.70×10^6	1.11×10^4	-	-
			(2.59×10^9)	-	-	-	3.70×10^7	3.70×10^8
		Y, ver ^{172}Ta	-	7.40×10^9	3.33×10^6	1.11×10^4	-	-
43	Tecnecio-93	D, ver ^{93m}Tc	1.11×10^9	2.59×10^9	1.11×10^6	3.70×10^3	1.48×10^7	1.48×10^8
		W, ver ^{93m}Tc	-	3.70×10^9	1.48×10^6	3.70×10^3	-	-
43	Tecnecio-93m ²	D, todos los compuestos excepto los señalados en W	2.59×10^9	7.40×10^9	2.22×10^6	7.40×10^3	3.70×10^7	3.70×10^8
		W, óxidos, hidróxidos, haluros, y nitratos	-	1.11×10^{10}	3.70×10^6	1.48×10^4	-	-
43	Tecnecio-94	D, ver ^{93m}Tc	3.33×10^8	7.40×10^8	2.96×10^5	1.11×10^3	3.70×10^6	3.70×10^7
		W, ver ^{93m}Tc	-	7.40×10^8	3.70×10^5	1.11×10^3	-	-
43	Tecnecio-94m ²	D, ver ^{93m}Tc	7.40×10^8	1.48×10^9	7.40×10^5	2.22×10^3	1.11×10^7	1.11×10^8
		W, ver ^{93m}Tc	-	2.22×10^9	7.40×10^5	2.96×10^3	-	-
43	Tecnecio-95	D, ver ^{93m}Tc	3.70×10^8	7.40×10^8	3.33×10^5	1.11×10^3	3.70×10^6	3.70×10^7
		W, ver ^{93m}Tc	-	7.40×10^8	2.96×10^5	1.11×10^3	-	-
43	Tecnecio-95m	D, ver ^{93m}Tc	1.48×10^8	1.85×10^8	7.40×10^4	2.96×10^2	1.85×10^6	1.85×10^7
		W, ver ^{93m}Tc	-	7.40×10^7	2.96×10^4	1.11×10^2	-	-
43	Tecnecio-96	D, ver ^{93m}Tc	7.40×10^7	1.11×10^8	3.70×10^4	1.85×10^2	1.11×10^6	1.11×10^7
		W, ver ^{93m}Tc	-	7.40×10^7	3.33×10^4	1.11×10^2	-	-
43	Tecnecio-96m ²	D, ver ^{93m}Tc	7.40×10^9	1.11×10^{10}	3.70×10^6	1.48×10^4	7.40×10^7	7.40×10^8
		W, ver ^{93m}Tc	-	7.40×10^9	3.70×10^6	1.11×10^4	-	-
43	Tecnecio-97	D, ver ^{93m}Tc	1.48×10^9	1.85×10^9	7.40×10^5	2.59×10^3	1.85×10^7	1.85×10^8
		W, ver ^{93m}Tc	-	2.22×10^8	7.40×10^4	2.96×10^2	-	-
43	Tecnecio-97m	D, ver ^{93m}Tc	1.85×10^8	2.59×10^8 Pared Estom.	1.11×10^5	-	2.22×10^6	2.22×10^7
			-	(2.59×10^8)	-	3.70×10^2	-	-
		W, ver ^{93m}Tc	-	3.70×10^7	1.85×10^4	7.40×10^1	-	-
43	Tecnecio-98	D, ver ^{93m}Tc	3.70×10^7	7.40×10^7	2.59×10^4	7.40×10^1	3.70×10^5	3.70×10^6
		W, ver ^{93m}Tc	-	1.11×10^7	3.70×10^3	1.48×10^1	-	-
43	Tecnecio-99	D, ver ^{93m}Tc	1.48×10^8	1.85×10^8 Pared Estom.	7.40×10^4	-	2.22×10^6	2.22×10^7
			-	(2.22×10^8)	-	2.96×10^2	-	-
		W, ver ^{93m}Tc	-	2.59×10^7	1.11×10^4	3.33×10^1	-	-
43	Tecnecio-99m	D, ver ^{93m}Tc	2.96×10^9	7.40×10^9	2.22×10^6	7.40×10^3	3.70×10^7	3.70×10^8
		W, ver ^{93m}Tc	-	7.40×10^9	3.70×10^6	1.11×10^4	-	-

43	Tecnecio-101 ²	D, ver ^{93m} Tc	3.33x10 ⁹ Pared Estom.	1.11x10 ¹⁰	3.70x10 ⁶	1.85x10 ⁴	-	-
			(3.70x10 ⁹)	-	-	-	7.40x10 ⁷	7.40x10 ⁸
		W, ver ^{93m} Tc	-	1.48x10 ¹⁰	7.40x10 ⁶	1.85x10 ⁴	-	-
43	Tecnecio-104 ²	D, ver ^{93m} Tc	7.40x10 ⁸ Pared Estom.	2.59x10 ⁹	1.11x10 ⁶	3.70x10 ³	-	-
			(1.11x10 ⁹)	-	-	-	1.48x10 ⁷	1.48x10 ⁸
		W, ver ^{93m} Tc	-	3.33x10 ⁹	1.48x10 ⁶	3.70x10 ³	-	-
52	Telurio-116	D, todos los compuestos excepto los señalados en W	2.96x10 ⁸	7.40x10 ⁸	3.33x10 ⁵	1.11x10 ³	3.70x10 ⁶	3.70x10 ⁷
		W, óxidos, hidróxidos, y nitratos	-	1.11x10 ⁹	3.70x10 ⁵	1.48x10 ³	-	-
52	Telurio-121	D, ver ¹¹⁶ Te	1.11x10 ⁸	1.48x10 ⁸	7.40x10 ⁴	2.22x10 ²	1.48x10 ⁶	1.48x10 ⁷
		W, ver ¹¹⁶ Te	-	1.11x10 ⁸	3.70x10 ⁴	1.48x10 ²	-	-
52	Telurio-121m	D, ver ¹¹⁶ Te	1.85x10 ⁷ Sup. ósea	7.40x10 ⁶ Sup. ósea	2.96x10 ³	-	-	-
			(2.59x10 ⁷)	(1.48x10 ⁷)	-	1.85x10 ¹	3.70x10 ⁵	3.70x10 ⁶
		W, ver ¹¹⁶ Te	-	1.48x10 ⁷	7.40x10 ³	2.22x10 ¹	-	-
52	Telurio-123	D, ver ¹¹⁶ Te	1.85x10 ⁷ Sup. ósea	7.40x10 ⁶ Sup. ósea	2.96x10 ³	-	-	-
			(3.70x10 ⁷)	(1.85x10 ⁷)	-	2.59x10 ¹	7.40x10 ⁵	7.40x10 ⁶
		W, ver ¹¹⁶ Te	-	1.48x10 ⁷ Sup. ósea	7.40x10 ³	-	-	-
			-	(3.70x10 ⁷)	-	7.40x10 ¹	-	-
52	Telurio-123m	D, ver ¹¹⁶ Te	2.22x10 ⁷ Sup. ósea	7.40x10 ⁶ Sup. ósea	3.33x10 ³	-	-	-
			(3.70x10 ⁷)	(1.85x10 ⁷)	-	2.96x10 ¹	3.70x10 ⁵	3.70x10 ⁶
		W, ver ¹¹⁶ Te	-	1.85x10 ⁷	7.40x10 ³	2.96x10 ¹	-	-
52	Telurio-125m	D, ver ¹¹⁶ Te	3.70x10 ⁷ Sup. ósea	1.48x10 ⁷ Sup. ósea	7.40x10 ³	-	-	-
			(3.70x10 ⁷)	(3.70x10 ⁷)	-	3.70x10 ¹	7.40x10 ⁵	7.40x10 ⁶
		W, ver ¹¹⁶ Te	-	2.59x10 ⁷	1.11x10 ⁴	3.70x10 ¹	-	-
52	Telurio-127	D, ver ¹¹⁶ Te	2.59x10 ⁸	7.40x10 ⁸	3.33x10 ⁵	1.11x10 ³	3.70x10 ⁶	3.70x10 ⁷
		W, ver ¹¹⁶ Te	-	7.40x10 ⁸	2.59x10 ⁵	7.40x10 ²	-	-
52	Telurio-127m	D, ver ¹¹⁶ Te	2.22x10 ⁷	1.11x10 ⁷ Sup. ósea	3.70x10 ³	-	3.33x10 ⁵	3.33x10 ⁶
			-	(1.48x10 ⁷)	-	2.22x10 ¹	-	-
		W, ver ¹¹⁶ Te	-	1.11x10 ⁷	3.70x10 ³	1.48x10 ¹	-	-
52	Telurio-129 ²	D, ver ¹¹⁶ Te	1.11x10 ⁹	2.22x10 ⁹	1.11x10 ⁶	3.33x10 ³	1.48x10 ⁷	1.48x10 ⁸
		W, ver ¹¹⁶ Te	-	2.59x10 ⁹	1.11x10 ⁶	3.70x10 ³	-	-
52	Telurio-129m	D, ver ¹¹⁶ Te	1.85x10 ⁷	2.22x10 ⁷	1.11x10 ⁴	3.33x10 ¹	2.59x10 ⁵	2.59x10 ⁶
		W, ver ¹¹⁶ Te	-	7.40x10 ⁶	3.70x10 ³	1.11x10 ¹	-	-
52	Telurio-131 ²	D, ver ¹¹⁶ Te	1.11x10 ⁸ Tiroide	1.85x10 ⁸ Tiroide	7.40x10 ⁴	-	-	-
			(2.22x10 ⁸)	(3.70x10 ⁸)	-	7.40x10 ²	2.96x10 ⁶	2.96x10 ⁷
		W, ver ¹¹⁶ Te	-	1.85x10 ⁸ Tiroide	7.40x10 ⁴	-	-	-
			-	(3.70x10 ⁸)	-	7.40x10 ²	-	-
52	Telurio-132	D, ver ¹¹⁶ Te	7.40x10 ⁶ Tiroide	7.40x10 ⁶ Tiroide	3.33x10 ³	-	-	-
			(2.59x10 ⁷)	(2.96x10 ⁷)	-	3.70x10 ¹	3.33x10 ⁵	3.33x10 ⁶
		W, ver ¹¹⁶ Te	-	7.40x10 ⁶ Tiroide	3.33x10 ³	-	-	-
			-	(2.22x10 ⁷)	-	3.33x10 ¹	-	-
52	Telurio-133 ²	D, ver ¹¹⁶ Te	3.70x10 ⁸ Tiroide	7.40x10 ⁸ Tiroide	3.33x10 ⁵	-	-	-
			(1.11x10 ⁹)	(2.22x10 ⁹)	-	2.96x10 ³	1.48x10 ⁷	1.48x10 ⁸
		W, ver ¹¹⁶ Te	-	7.40x10 ⁸ Tiroide	3.33x10 ⁵	-	-	-
			-	(2.22x10 ⁹)	-	2.96x10 ³	-	-

52	Telurio-133m ²	D, ver ¹¹⁶ Te	1.11x10 ⁸ Tiroide	1.85x10 ⁸ Tiroide	7.40x10 ⁴	-	-	-
			(2.22x10 ⁸)	3.70x10 ⁸	-	7.40x10 ²	3.33x10 ⁶	3.33x10 ⁷
		W, ver ¹¹⁶ Te	-	1.85x10 ⁸ Tiroide	7.40x10 ⁴	-	-	-
			-	(3.70x10 ⁸)	-	7.40x10 ²	-	-
52	Telurio-134 ²	D, ver ¹¹⁶ Te	7.40x10 ⁸ Tiroide	7.40x10 ⁸ Tiroide	3.70x10 ⁵	-	-	-
			(7.40x10 ⁸)	(1.85x10 ⁹)	-	2.59x10 ³	1.11x10 ⁷	1.11x10 ⁸
		W, ver ¹¹⁶ Te	-	7.40x10 ⁸ Tiroide	3.70x10 ⁵	-	-	-
			-	(1.85x10 ⁹)	-	2.59x10 ³	-	-
65	Terbio-147 ²	W, todos los compuestos	3.33x10 ⁸	1.11x10 ⁹	3.70x10 ⁵	1.85x10 ³	3.70x10 ⁶	3.70x10 ⁷
65	Terbio-149	W, todos los compuestos	1.85x10 ⁸	2.59x10 ⁷	1.11x10 ⁴	3.70x10 ¹	2.59x10 ⁶	2.59x10 ⁷
65	Terbio-150	W, todos los compuestos	1.85x10 ⁸	7.40x10 ⁸	3.33x10 ⁵	1.11x10 ³	2.59x10 ⁶	2.59x10 ⁷
65	Terbio-151	W, todos los compuestos	1.48x10 ⁸	3.33x10 ⁸	1.48x10 ⁵	3.70x10 ²	1.85x10 ⁶	1.85x10 ⁷
65	Terbio-153	W, todos los compuestos	1.85x10 ⁸	2.59x10 ⁸	1.11x10 ⁵	3.70x10 ²	2.59x10 ⁶	2.59x10 ⁷
65	Terbio-154	W, todos los compuestos	7.40x10 ⁷	1.48x10 ⁸	7.40x10 ⁴	2.22x10 ²	7.40x10 ⁵	7.40x10 ⁶
65	Terbio-155	W, todos los compuestos	2.22x10 ⁸	2.96x10 ⁸	1.11x10 ⁵	3.70x10 ²	2.96x10 ⁶	2.96x10 ⁷
65	Terbio-156	W, todos los compuestos	3.70x10 ⁷	3.70x10 ⁷	2.22x10 ⁴	7.40x10 ¹	3.70x10 ⁵	3.70x10 ⁶
65	Terbio-156m (5.0h)	W, todos los compuestos	7.40x10 ⁸	1.11x10 ⁹	3.70x10 ⁵	1.48x10 ³	7.40x10 ⁶	7.40x10 ⁷
65	Terbio-156m (24.4h)	W, todos los compuestos	2.59x10 ⁸	2.96x10 ⁸	1.11x10 ⁵	3.70x10 ²	3.70x10 ⁶	3.70x10 ⁷
65	Terbio-157	W, todos los compuestos	1.85x10 ⁹ Pared IGI	1.11x10 ⁷ Sup. ósea	3.70x10 ³	-	-	-
			(1.85x10 ⁹)	(2.22x10 ⁷)	-	2.96x10 ¹	2.59x10 ⁷	2.59x10 ⁸
65	Terbio-158	W, todos los compuestos	3.70x10 ⁷	7.40x10 ⁵	2.96x10 ²	1.11	7.40x10 ⁵	7.40x10 ⁶
65	Terbio-160	W, todos los compuestos	2.96x10 ⁷	7.40x10 ⁶	3.33x10 ³	1.11x10 ¹	3.70x10 ⁵	3.70x10 ⁶
65	Terbio-161	W, todos los compuestos	7.40x10 ⁷ Pared IGI	7.40x10 ⁷	2.59x10 ⁴	7.40x10 ¹	-	-
			(7.40x10 ⁷)	-	-	-	1.11x10 ⁶	1.11x10 ⁷
22	Titanio-44	D, todos los compuestos excepto los señalados en W y Y	1.11x10 ⁷	3.70x10 ⁵	1.85x10 ²	7.40x10 ⁻¹	1.48x10 ⁵	1.48x10 ⁶
		W, óxidos, hidróxidos, carburos, haluros, y nitratos	-	1.11x10 ⁶	3.70x10 ²	1.48	-	-
		Y, SrTiO ₃	-	2.22x10 ⁵	7.40x10 ¹	2.96x10 ⁻¹	-	-
22	Titanio-45	D, ver ⁴⁴ Ti	3.33x10 ⁸	1.11x10 ⁹	3.70x10 ⁵	1.11x10 ³	3.70x10 ⁶	3.70x10 ⁷
		W, ver ⁴⁴ Ti	-	1.48x10 ⁹	3.70x10 ⁵	1.85x10 ³	-	-
		Y, ver ⁴⁴ Ti	-	1.11x10 ⁹	3.70x10 ⁵	1.48x10 ³	-	-
90	Torio-226 ²	W, todos los compuestos, excepto los señalados en Y	1.85x10 ⁸ Pared Estom.	7.40x10 ⁶	2.22x10 ³	7.40	-	-
			(1.85x10 ⁸)	-	-	-	2.59x10 ⁶	2.59x10 ⁷
		Y, óxidos e hidróxidos	-	3.70x10 ⁶	2.22x10 ³	7.40	-	-
90	Torio-227	W, ver ²²⁶ Th	3.70x10 ⁶	1.11x10 ⁴	3.70	1.85x10 ⁻²	7.40x10 ⁴	7.40x10 ⁵
		Y, ver ²²⁶ Th	-	1.11x10 ⁴	3.70	1.85x10 ⁻²	-	-
90	Torio-228	W, ver ²²⁶ Th	2.22x10 ⁵ Sup. ósea	3.70x10 ² Sup. ósea	1.48x10 ⁻¹	-	-	-
			(3.70x10 ⁵)	(7.40x10 ²)	-	1.11x10 ⁻³	7.40x10 ³	7.40x10 ⁴
		Y, ver ²²⁶ Th	-	7.40x10 ²	2.59x10 ⁻¹	7.40x10 ⁻⁴	-	-
90	Torio-229	W, ver ²²⁶ Th	2.22x10 ⁴ Sup. ósea	3.33x10 ¹ Sup. ósea	1.48x10 ⁻²	-	-	-
			(3.70x10 ⁴)	(7.40x10 ¹)	-	1.11x10 ⁻⁴	7.40x10 ²	7.40x10 ³
		Y, ver ²²⁶ Th	-	7.40x10 ¹ Sup. ósea	3.70x10 ⁻²	-	-	-
			-	(1.11x10 ²)	-	1.48x10 ⁻⁴	-	-
90	Torio-230	W, ver ²²⁶ Th	1.48x10 ⁵ Sup. ósea	2.22x10 ² Sup. ósea	1.11x10 ⁻¹	-	-	-
			(3.33x10 ⁵)	(7.40x10 ²)	-	7.40x10 ⁻⁴	3.70x10 ³	3.70x10 ⁴
		Y, ver ²²⁶ Th	-	7.40x10 ² Sup. ósea	2.22x10 ⁻¹	-	-	-
			-	(7.40x10 ²)	-	1.11x10 ⁻³	-	-

90	Torio-231	W, ver ^{226}Th	1.48×10^8	2.22×10^8	1.11×10^5	3.33×10^2	1.85×10^6	1.85×10^7
		Y, ver ^{226}Th	-	2.22×10^8	1.11×10^5	3.33×10^2	-	-
90	Torio-232	W, ver ^{226}Th	2.59×10^4 Sup. ósea	3.70×10^1 Sup. ósea	1.85×10^{-2}	-	-	-
			(7.40×10^4)	(1.11×10^2)	-	1.48×10^{-4}	1.11×10^3	1.11×10^4
		Y, ver ^{226}Th	-	1.11×10^2 Sup. ósea	3.70×10^{-2}	-	-	-
			-	(1.48×10^2)	-	2.22×10^{-4}	-	-
90	Torio-234	W, ver ^{226}Th	1.11×10^7 Pared IGI	7.40×10^6	2.96×10^3	1.11×10^1	-	-
			(1.48×10^7)	-	-	-	1.85×10^5	1.85×10^6
		Y, ver ^{226}Th	-	7.40×10^6	2.22×10^3	7.40	-	-
69	Tulio-162 ²	W, todos los compuestos	2.59×10^9 Pared Estom.	1.11×10^{10}	3.70×10^6	1.48×10^4	-	-
			(2.59×10^9)	-	-	-	3.70×10^7	3.70×10^8
69	Tulio-166	W, todos los compuestos	1.48×10^8	3.70×10^8	2.22×10^5	7.40×10^2	2.22×10^6	2.22×10^7
69	Tulio-167	W, todos los compuestos	7.40×10^7 Pared IGI	7.40×10^7	2.96×10^4	1.11×10^2	-	-
			(7.40×10^7)	-	-	-	1.11×10^6	1.11×10^7
69	Tulio-170	W, todos los compuestos	2.96×10^7 Pared IGI	7.40×10^6	3.33×10^3	1.11×10^1	-	-
			(3.70×10^7)	-	-	-	3.70×10^5	3.70×10^6
69	Tulio-171	W, todos los compuestos	3.70×10^8 Pared IGI	1.11×10^7 Sup. ósea	3.70×10^3	-	-	-
			(3.70×10^8)	(2.22×10^7)	-	2.96×10^1	7.40×10^6	7.40×10^7
69	Tulio-172	W, todos los compuestos	2.59×10^7 Pared IGI	3.70×10^7	1.85×10^4	7.40×10^1	-	-
			(2.96×10^7)	-	-	-	3.70×10^5	3.70×10^6
69	Tulio-173	W, todos los compuestos	1.48×10^8	3.70×10^8	1.85×10^5	7.40×10^2	2.22×10^6	2.22×10^7
69	Tulio-175 ²	W, todos los compuestos	2.59×10^9 Pared Estom.	1.11×10^{10}	3.70×10^6	1.48×10^4	-	-
			(3.33×10^9)	-	-	-	3.70×10^7	3.70×10^8
74	Tungsteno-176	D, todos los compuestos	3.70×10^8	1.85×10^9	7.40×10^5	2.59×10^3	3.70×10^6	3.70×10^7
74	Tungsteno-177	D, todos los compuestos	7.40×10^8	3.33×10^9	1.48×10^6	3.70×10^3	1.11×10^7	1.11×10^8
74	Tungsteno-178	D, todos los compuestos	1.85×10^8	7.40×10^8	2.96×10^5	1.11×10^3	2.59×10^6	2.59×10^7
74	Tungsteno-179 ²	D, todos los compuestos	1.85×10^{10}	7.40×10^{10}	2.59×10^7	7.40×10^4	2.59×10^8	2.59×10^9
74	Tungsteno-181	D, todos los compuestos	7.40×10^8	1.11×10^9	3.70×10^5	1.85×10^3	7.40×10^6	7.40×10^7
74	Tungsteno-185	D, todos los compuestos	7.40×10^7 Pared IGI	2.59×10^8	1.11×10^5	3.33×10^2	-	-
			(1.11×10^8)	-	-	-	1.48×10^6	1.48×10^7
74	Tungsteno-187	D, todos los compuestos	7.40×10^7	3.33×10^8	1.48×10^5	3.70×10^2	1.11×10^6	1.11×10^7
74	Tungsteno-188	D, todos los compuestos	1.48×10^7 Pared IGI	3.70×10^7	1.85×10^4	7.40×10^1	-	-
			(1.85×10^7)	-	-	-	2.59×10^5	2.59×10^6
92	Uranio-230	D, UF, UO ₂ F ₂ , UO ₂ (NO ₃) ₂	1.48×10^5 Sup. ósea	1.48×10^4 Sup. ósea	7.40	-	-	-
			(2.22×10^5)	(2.22×10^4)	-	2.96×10^{-2}	2.96×10^3	2.96×10^4
		W, UO ₃ , UF ₄ , UCl ₄	-	1.48×10^4	3.70	1.85×10^{-2}	-	-
92	Uranio-231	D, ver ^{230}U	1.85×10^8 Pared IGI	2.96×10^8	1.11×10^5	3.70×10^2	-	-
			(1.48×10^8)	-	-	-	2.22×10^6	2.22×10^7
		W, ver ^{230}U	-	2.22×10^8	7.40×10^4	2.96×10^2	-	-
		Y, ver ^{230}U	-	1.85×10^8	7.40×10^4	2.22×10^2	-	-
92	Uranio-232	D, ver ^{230}U	7.40×10^4 Sup. ósea	7.40×10^3 Sup. ósea	3.33	-	-	-
			(1.48×10^5)	(1.48×10^4)	-	2.22×10^{-2}	2.22×10^3	2.22×10^4
		W, ver ^{230}U	-	1.48×10^4	7.40	1.85×10^{-2}	-	-
		Y, ver ^{230}U	-	2.96×10^2	1.11×10^{-1}	3.70×10^{-4}	-	-

92	Uranio-233	D, ver ^{230}U	3.70×10^5 Sup. ósea (7.40×10^5)	3.70×10^4 Sup. ósea (7.40×10^4)	1.85×10^1 -	- 1.11×10^{-1}	- 1.11×10^4	- 1.11×10^5
		W, ver ^{230}U	-	2.59×10^4	1.11×10^1	3.70×10^{-2}	-	-
		Y, ver ^{230}U	-	1.48×10^3	7.40×10^{-1}	1.85×10^{-3}	-	-
92	Uranio-234 ³	D, ver ^{230}U	3.70×10^5 Sup. ósea (7.40×10^5)	3.70×10^4 Sup. ósea (7.40×10^4)	1.85×10^1 -	- 1.11×10^{-1}	- 1.11×10^4	- 1.11×10^5
		W, ver ^{230}U	-	2.59×10^4	1.11×10^1	3.70×10^{-2}	-	-
		Y, ver ^{230}U	-	1.48×10^3	7.40×10^{-1}	1.85×10^{-3}	-	-
92	Uranio-235 ³	D, ver ^{230}U	3.70×10^5 Sup. ósea (7.40×10^5)	3.70×10^4 Sup. ósea (7.40×10^4)	2.22×10^1 -	- 1.11×10^{-1}	- 1.11×10^4	- 1.11×10^5
		W, ver ^{230}U	-	2.96×10^4	1.11×10^1	3.70×10^{-2}	-	-
		Y, ver ^{230}U	-	1.48×10^3	7.40×10^{-1}	2.22×10^{-3}	-	-
92	Uranio-236	D, ver ^{230}U	3.70×10^5 Sup. ósea (7.40×10^5)	3.70×10^4 Sup. ósea (7.40×10^4)	1.85×10^1 -	- 1.11×10^{-1}	- 1.11×10^4	- 1.11×10^5
		W, ver ^{230}U	-	2.96×10^4	1.11×10^1	3.70×10^{-2}	-	-
		Y, ver ^{230}U	-	1.48×10^3	7.40×10^{-1}	2.22×10^{-3}	-	-
92	Uranio-237	D, ver ^{230}U	7.40×10^7 Pared IGI (7.40×10^7)	1.11×10^8 -	3.70×10^4 -	1.48×10^2 -	- 1.11×10^6	- 1.11×10^7
		W, ver ^{230}U	-	7.40×10^7	2.59×10^4	7.40×10^1	-	-
		Y, ver ^{230}U	-	7.40×10^7	2.22×10^4	7.40×10^1	-	-
92	Uranio-238 ³	D, ver ^{230}U	3.70×10^5 Sup. ósea (7.40×10^5)	3.70×10^4 Sup. ósea (7.40×10^4)	2.22×10^1 -	- 1.11×10^{-1}	- 1.11×10^4	- 1.11×10^5
		W, ver ^{230}U	-	2.96×10^4	1.11×10^1	3.70×10^{-2}	-	-
		Y, ver ^{230}U	-	1.48×10^3	7.40×10^{-1}	2.22×10^{-3}	-	-
92	Uranio-239 ²	D, ver ^{230}U	2.59×10^9	7.40×10^9	2.96×10^6	1.11×10^4	3.33×10^7	3.33×10^8
		W, ver ^{230}U	-	7.40×10^9	2.59×10^6	7.40×10^3	-	-
		Y, ver ^{230}U	-	7.40×10^9	2.22×10^6	7.40×10^3	-	-
92	Uranio-240	D, ver ^{230}U	3.70×10^7	1.48×10^8	7.40×10^4	1.85×10^2	7.40×10^5	7.40×10^6
		W, ver ^{230}U	-	1.11×10^8	3.70×10^4	1.48×10^2	-	-
		Y, ver ^{230}U	-	7.40×10^7	3.70×10^4	1.11×10^2	-	-
92	Uranio-natural ³	D, ver ^{230}U	3.70×10^5 Sup. ósea (7.40×10^5)	3.70×10^4 Sup. ósea (7.40×10^4)	1.85×10^1 -	- 1.11×10^{-1}	- 1.11×10^4	- 1.11×10^5
		W, ver ^{230}U	-	2.96×10^4	1.11×10^1	3.33×10^{-2}	-	-
		Y, ver ^{230}U	-	1.85×10^3	7.40×10^{-1}	3.33×10^{-3}	-	-
23	Vanadio-47 ²	D, todos los compuestos excepto los señalados en W	1.11×10^9 Pared Estom. (1.11×10^9)	2.96×10^9 -	1.11×10^6 -	3.70×10^3 -	- 1.48×10^7	- 1.48×10^8
		W, óxidos, hidróxidos, carburos, y haluros	-	3.70×10^9	1.48×10^6	3.70×10^3	-	-
23	Vanadio-48	D, ver ^{47}V	2.22×10^7	3.70×10^7	1.85×10^4	7.40×10^1	3.33×10^5	3.33×10^6
		W, ver ^{47}V	-	2.22×10^7	1.11×10^4	3.33×10^1	-	-
23	Vanadio-49	D, ver ^{47}V	2.59×10^9 Pared IGI (3.33×10^9)	1.11×10^9 Sup. ósea (1.11×10^9)	3.70×10^5 -	- 1.85×10^3	- 3.70×10^7	- 3.70×10^8
		W, ver ^{47}V	-	7.40×10^8	2.96×10^5	7.40×10^2	-	-
54	Xenón-120 ²	Sumersión ¹	-	-	3.70×10^5	1.48×10^3	-	-
54	Xenón-121 ²	Sumersión ¹	-	-	7.40×10^4	3.70×10^2	-	-
54	Xenón-122	Sumersión ¹	-	-	2.59×10^6	1.11×10^4	-	-
54	Xenón-123	Sumersión ¹	-	-	2.22×10^5	1.11×10^3	-	-
54	Xenón-125	Sumersión ¹	-	-	7.40×10^5	2.59×10^3	-	-
54	Xenón-127	Sumersión ¹	-	-	3.70×10^5	2.22×10^3	-	-
54	Xenón-129m	Sumersión ¹	-	-	7.40×10^6	3.33×10^4	-	-
54	Xenón-131m	Sumersión ¹	-	-	1.48×10^7	7.40×10^4	-	-

54	Xenón-133	Sumersión ¹	-	-	3.70×10^6	1.85×10^4	-	-
54	Xenón-133m	Sumersión ¹	-	-	3.70×10^6	2.22×10^4	-	-
54	Xenón-135	Sumersión ¹	-	-	3.70×10^5	2.59×10^3	-	-
54	Xenón-135m ²	Sumersión ¹	-	-	3.33×10^5	1.48×10^3	-	-
54	Xenón-138 ²	Sumersión ¹	-	-	1.48×10^5	7.40×10^2	-	-
53	Yodo-120 ²	D, todos los compuestos	1.48×10^8 Tiroide	3.33×10^8 Tiroide	1.48×10^5	-	-	-
			(2.96×10^8)	(3.70×10^8)	-	7.40×10^2	3.70×10^6	3.70×10^7
53	Yodo-120m ²	D, todos los compuestos	3.70×10^8 Tiroide	7.40×10^8 Tiroide	3.33×10^5	1.11×10^3	-	-
			(3.70×10^8)	-	-	-	7.40×10^6	7.40×10^7
53	Yodo-121	D, todos los compuestos	3.70×10^8 Tiroide	7.40×10^8 Tiroide	2.96×10^5	-	-	-
			(1.11×10^9)	(1.85×10^9)	-	2.59×10^3	1.48×10^7	1.48×10^8
53	Yodo-123	D, todos los compuestos	1.11×10^8 Tiroide	2.22×10^8 Tiroide	1.11×10^5	-	-	-
			(3.70×10^8)	(7.40×10^8)	-	7.40×10^2	3.70×10^6	3.70×10^7
53	Yodo-124	D, todos los compuestos	1.85×10^6 Tiroide	2.96×10^6 Tiroide	1.11×10^3	-	-	-
			(7.40×10^6)	(1.11×10^7)	-	1.48×10^1	7.40×10^4	7.40×10^5
53	Yodo-125	D, todos los compuestos	1.48×10^6 Tiroide	2.22×10^6 Tiroide	1.11×10^3	-	-	-
			(3.70×10^6)	(7.40×10^6)	-	1.11×10^1	7.40×10^4	7.40×10^5
53	Yodo-126	D, todos los compuestos	7.40×10^5 Tiroide	1.48×10^6 Tiroide	3.70×10^2	-	-	-
			(2.59×10^6)	(3.70×10^6)	-	7.40	3.70×10^4	3.70×10^5
53	Yodo-128 ²	D, todos los compuestos	1.48×10^9 Pared Estom.	3.70×10^9 Tiroide	1.85×10^6	7.40×10^3	-	-
			(2.22×10^9)	-	-	-	2.96×10^7	2.96×10^8
53	Yodo-129	D, todos los compuestos	1.85×10^5 Tiroide	3.33×10^5 Tiroide	1.48×10^2	-	-	-
			(7.40×10^5)	(1.11×10^6)	-	1.48	7.40×10^3	7.40×10^4
53	Yodo-130	D, todos los compuestos	1.48×10^7 Tiroide	2.59×10^7 Tiroide	1.11×10^4	-	-	-
			(3.70×10^7)	(7.40×10^7)	-	1.11×10^2	7.40×10^5	7.40×10^6
53	Yodo-131	D, todos los compuestos	1.11×10^6 Tiroide	1.85×10^6 Tiroide	7.40×10^2	-	-	-
			(3.33×10^6)	(7.40×10^6)	-	7.40	3.70×10^4	3.70×10^5
53	Yodo-132	D, todos los compuestos	1.48×10^8 Tiroide	2.96×10^8 Tiroide	1.11×10^5	-	-	-
			(3.33×10^8)	(3.70×10^8)	-	7.40×10^2	3.70×10^6	3.70×10^7
53	Yodo-132m ²	D, todos los compuestos	1.48×10^8 Tiroide	2.96×10^8 Tiroide	1.48×10^5	-	-	-
			(3.70×10^8)	(7.40×10^8)	-	1.11×10^3	3.70×10^6	3.70×10^7
53	Yodo-133	D, todos los compuestos	3.70×10^6 Tiroide	1.11×10^7 Tiroide	3.70×10^3	-	-	-
			(1.85×10^7)	(3.33×10^7)	-	3.70×10^1	2.59×10^5	2.59×10^6
53	Yodo-134 ²	D, todos los compuestos	7.40×10^8 Tiroide	1.85×10^9 Tiroide	7.40×10^5	2.22×10^3	-	-
			(1.11×10^9)	-	-	-	1.48×10^7	1.48×10^8
53	Yodo-135	D, todos los compuestos	2.96×10^7 Tiroide	7.40×10^7 Tiroide	2.59×10^4	-	-	-
			(1.11×10^8)	(1.48×10^8)	-	2.22×10^2	1.11×10^6	1.11×10^7
39	Ytrio-86	W, ver ^{86m} Y	3.70×10^7	1.11×10^8	3.70×10^4	1.85×10^2	7.40×10^5	7.40×10^6
		Y, ver ^{86m} Y	-	1.11×10^8	3.70×10^4	1.85×10^2	-	-
39	Ytrio-86m ²	W, todos los compuestos, excepto los señalados en Y	7.40×10^8	2.22×10^9	7.40×10^5	2.96×10^3	1.11×10^7	1.11×10^8
		Y, óxidos e hidróxidos	-	1.85×10^9	7.40×10^5	2.96×10^3	-	-
39	Ytrio-87	W, ver ^{86m} Y	7.40×10^7	1.11×10^8	3.70×10^4	1.85×10^2	1.11×10^6	1.11×10^7
		Y, ver ^{86m} Y	-	1.11×10^8	3.70×10^4	1.85×10^2	-	-

39	Ytrio-88	W, ver ^{86m}Y	3.70×10^7	1.11×10^7	3.70×10^3	1.11×10^1	3.70×10^5	3.70×10^6
		Y, ver ^{86m}Y	-	7.40×10^6	3.70×10^3	1.11×10^1	-	-
39	Ytrio-90	W, ver ^{86m}Y	1.48×10^7	2.59×10^7	1.11×10^4	3.33×10^1	-	-
			Pared IGI (1.85×10^7)	-	-	-	2.59×10^5	2.59×10^6
		Y, ver ^{86m}Y	-	2.22×10^7	1.11×10^4	3.33×10^1	-	-
39	Ytrio-90m	W, ver ^{86m}Y	2.96×10^8	3.70×10^8	1.85×10^5	7.40×10^2	3.70×10^6	3.70×10^7
		Y, ver ^{86m}Y	-	3.70×10^8	1.85×10^5	7.40×10^2	-	-
39	Ytrio-91	W, ver ^{86m}Y	1.85×10^7	7.40×10^6	2.59×10^3	7.40	-	-
			Pared IGI (2.22×10^7)	-	-	-	2.96×10^5	2.96×10^6
		Y, ver ^{86m}Y	-	3.70×10^6	1.85×10^3	7.40	-	-
39	Ytrio-91m ²	W, ver ^{86m}Y	3.70×10^9	7.40×10^9	3.70×10^6	1.11×10^4	7.40×10^7	7.40×10^8
		Y, ver ^{86m}Y	-	7.40×10^9	2.59×10^6	7.40×10^3	-	-
39	Ytrio-92	W, ver ^{86m}Y	1.11×10^8	3.33×10^8	1.48×10^5	3.70×10^2	1.48×10^6	1.48×10^7
		Y, ver ^{86m}Y	-	2.96×10^8	1.11×10^5	3.70×10^2	-	-
39	Ytrio-93	W, ver ^{86m}Y	3.70×10^7	1.11×10^8	3.70×10^4	1.48×10^2	7.40×10^5	7.40×10^6
		Y, ver ^{86m}Y	-	7.40×10^7	3.70×10^4	1.11×10^2	-	-
39	Ytrio-94 ²	W, ver ^{86m}Y	7.40×10^8	2.96×10^9	1.11×10^6	3.70×10^3	-	-
			Pared Estom. (1.11×10^9)	-	-	-	1.48×10^7	1.48×10^8
		Y, ver ^{86m}Y	-	2.96×10^9	1.11×10^6	3.70×10^3	-	-
39	Ytrio-95 ²	W, ver ^{86m}Y	1.48×10^9	7.40×10^9	2.22×10^6	7.40×10^3	-	-
			Pared Estom. (1.85×10^9)	-	-	-	2.59×10^7	2.59×10^8
		Y, ver ^{86m}Y	-	3.70×10^9	2.22×10^6	7.40×10^3	-	-
30	Zinc-62	Y, todos los compuestos	3.70×10^7	1.11×10^8	3.70×10^4	1.48×10^2	7.40×10^5	7.40×10^6
30	Zinc-63 ²	Y, todos los compuestos	7.40×10^8	2.59×10^9	1.11×10^6	3.33×10^3	-	-
			Pared Estom. (1.11×10^9)	-	-	-	1.11×10^7	1.11×10^8
30	Zinc-65	Y, todos los compuestos	1.48×10^7	1.11×10^7	3.70×10^3	1.48×10^1	1.85×10^5	1.85×10^6
30	Zinc-69 ²	Y, todos los compuestos	2.22×10^9	3.70×10^9	2.22×10^6	7.40×10^3	2.96×10^7	2.96×10^8
30	Zinc-69m	Y, todos los compuestos	1.48×10^8	2.59×10^8	1.11×10^5	3.70×10^2	2.22×10^6	2.22×10^7
30	Zinc-71m	Y, todos los compuestos	2.22×10^8	7.40×10^8	2.59×10^5	7.40×10^2	2.96×10^6	2.96×10^7
30	Zinc-72	Y, todos los compuestos	3.70×10^7	3.70×10^7	1.85×10^4	7.40×10^1	3.70×10^5	3.70×10^6
40	Zirconio-86	D, todos los compuestos excepto los señalados en W y Y	3.70×10^7	1.48×10^8	7.40×10^4	2.22×10^2	7.40×10^5	7.40×10^6
		W, óxidos, hidróxidos, haluros, y nitratos	-	1.11×10^8	3.70×10^4	1.48×10^2	-	-
		Y, carburos	-	7.40×10^7	3.70×10^4	1.11×10^2	-	-
40	Zirconio-88	D, ver ^{86}Zr	1.48×10^8	7.40×10^6	3.33×10^3	1.11×10^1	1.85×10^6	1.85×10^7
		W, ver ^{86}Zr	-	1.85×10^7	7.40×10^3	2.59×10^1	-	-
		Y, ver ^{86}Zr	-	1.11×10^7	3.70×10^3	1.48×10^1	-	-
40	Zirconio-89	D, ver ^{86}Zr	7.40×10^7	1.48×10^8	3.70×10^4	1.85×10^2	7.40×10^5	7.40×10^6
		W, ver ^{86}Zr	-	7.40×10^7	3.70×10^4	1.11×10^2	-	-
		Y, ver ^{86}Zr	-	7.40×10^7	3.70×10^4	1.11×10^2	-	-
40	Zirconio-93	D, ver ^{86}Zr	3.70×10^7	2.22×10^5	1.11×10^2	-	-	-
			Sup. ósea (1.11×10^8)	Sup. ósea (7.40×10^5)	-	7.40×10^1	1.48×10^6	1.48×10^7
		W, ver ^{86}Zr	-	7.40×10^5	3.70×10^2	-	-	-
			-	2.22×10^6	-	3.33	-	-
		Y, ver ^{86}Zr	-	2.22×10^6	7.40×10^2	-	-	-
			-	(2.59×10^6)	-	3.33	-	-
40	Zirconio-95	D, ver ^{86}Zr	3.70×10^7	3.70×10^6	1.85×10^3	-	7.40×10^5	7.40×10^6
			-	Sup. ósea (1.11×10^7)	-	1.48×10^1	-	-
		W, ver ^{86}Zr	-	1.48×10^7	7.40×10^3	1.85×10^1	-	-
		Y, ver ^{86}Zr	-	1.11×10^7	3.70×10^3	1.48×10^1	-	-

40	Zirconio-97	D, ver ^{86}Zr	2.22x10 ⁻⁷	7.40x10 ⁻⁷	2.96x10 ⁻⁴	1.11x10 ⁻²	3.33x10 ⁻⁵	3.33x10 ⁻⁵
		W, ver ^{86}Zr	-	3.70x10 ⁻⁷	2.22x10 ⁻⁴	7.40x10 ⁻¹	-	-
		Y, ver ^{86}Zr	-	3.70x10 ⁻⁷	1.85x10 ⁻⁴	7.40x10 ⁻¹	-	-
	Cualquier radionúclido simple no listado anteriormente con modo de decaimiento distinto a la emisión alfa o fisión espontánea y con vida media radiactiva menor a 2 horas	Sumersión ¹	-	7.40x10 ⁻⁶	3.70x10 ⁻³	3.70x10 ⁻¹	-	-
-	Cualquier radionúclido simple no listado anteriormente con modo de decaimiento distinto a la emisión alfa o fisión espontánea y con vida media radiactiva mayor a 2 horas	-	-	7.40x10 ⁻³	3.70	3.70x10 ⁻²	3.70x10 ⁻²	3.70x10 ⁻³
-	Cualquier radionúclido simple no listado anteriormente que decaiga por emisión alfa o fisión espontánea o cualquier mezcla para la cual la identidad o la concentración de cualquier radionúclido en la mezcla no se conozca	-	-	1.48x10 ⁻¹	7.40x10 ⁻³	3.70x10 ⁻⁵	7.40x10 ⁻¹	7.40x10 ⁻²

¹ "Sumersión" significa que los valores dados son para inmersión en una nube semi-infinita hemisférica de material aéreo.

² Estos radionúclidos tienen vidas medias radiológicas menores a 2 horas. La dosis equivalente efectiva total recibida durante las operaciones con estos radionúclidos podría incluir una contribución significativa por exposición externa. Los valores de CDA para todos los radionúclidos, distintos a los designados en la Clase "Sumersión," se basan en la dosis equivalente efectiva comprometida debida a la incorporación de radionúclidos dentro del cuerpo y no incluyen contribuciones potencialmente significativas al equivalente de dosis debido a exposiciones externas. El usuario puede substituir 3700 Bq/m³ para el CDA listado para tomar en cuenta prospectivamente la dosis por inmersión, pero debería usar dispositivos de monitoreo individual u otros instrumentos de medición de la radiación externa para demostrar el cumplimiento con los límites.

³ Para mezclas solubles de ^{238}U , ^{234}U , y ^{235}U en aire, la toxicidad química puede ser el factor limitante. Si el porcentaje en peso (enriquecimiento) de ^{235}U no es mayor de 5, el valor de concentración para una semana de trabajo de 40 horas es de 0.2 miligramos de uranio por metro cúbico de aire, en promedio. Para cualquier enriquecimiento, el producto de la concentración promedio y el tiempo de exposición durante una semana de trabajo de 40 horas no debería exceder 3.0 x10⁸ (AE) Bq-h/m³, donde AE es la actividad específica del uranio inhalado. La actividad específica para el uranio natural es de 2.5x10⁴ Bq por gramo de U.

Clase D: Tiempo de retención de una partícula de 1 µm en la región del pulmón, menor a 10 días.

Clase W: Tiempo de retención de una partícula de 1 µm en la región del pulmón, de 10 a 100 días.

Clase Y: Tiempo de retención de una partícula de 1 µm en la región del pulmón, mayor a 100 días.

7. Bibliografía

7.1 Ley Reglamentaria del Artículo 27 Constitucional en Materia Nuclear. Publicado en el Diario Oficial de la Federación el 4 de febrero de 1985. Última reforma publicada en el Diario Oficial de la Federación el 9 de abril de 2012.

7.2 Reglamento General de Seguridad Radiológica. Publicado en el Diario Oficial de la Federación el 22 de noviembre de 1988.

7.3 Organismo Internacional de Energía Atómica, 1983. Normas básicas de seguridad en materia de protección radiológica. Viena. OIEA. 176 p. (OIEA. Colección Seguridad No. 9).

7.4 Code of Federal Regulations. Standards for protection against radiation. 10 CFR Part 20. Office of the Federal Register National Archives and Records Administration, U.S Government, 1993.

7.5 Glosario de Seguridad Tecnológica del OIEA. Organismo Internacional de Energía Atómica, Viena, 2007.

7.6 The International Commission on Radiological Protection, 1977. Recommendations of the ICRP. Annals of the ICRP. (ICRP-26) 1 (3). 53p.

7.7 The International Commission on Radiological Protection. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Annals of the ICRP. (ICRP-30) 4 partes.

7.8 The International Commission on Radiological Protection, 1984. A Compilation of the major concepts and quantities in use by ICRP. Annals of the ICRP. (ICRP-42). 14 (4) 19p.

7.9 The International Commission on Radiological Protection, 1975. Report of the task group on reference man: [anatomical, physiological and metabolic characteristics]. Annals of the ICRP (ICRP-23). 480p.

7.10 Safety Report Series no. 19, Generic models for use in assessing the impact of discharges of radioactive substances to the environment, International Atomic Energy Agency, Vienna, 2001.

8. Concordancia con normas internacionales y normas mexicanas

No es posible establecer concordancia con normas internacionales, ni con normas mexicanas, por no existir referencia al momento de elaborar la presente norma.

9. Evaluación de la conformidad

9.1 La evaluación de la conformidad de la presente Norma Oficial Mexicana se realizará por parte de la Secretaría de Energía a través de la Comisión Nacional de Seguridad Nuclear y Salvaguardias y/o por las personas acreditadas y aprobadas en los términos de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización y su Reglamento.

9.2 La evaluación de la conformidad incluirá lo siguiente:

9.2.1 Revisión documental de los registros donde se compruebe que los LAI para el POE se encuentran dentro de los límites establecidos en la presente norma para el radionúclido correspondiente.

9.2.2 Revisión documental de los registros donde se compruebe que las CDA de cada una de las zonas controladas con riesgo de exposición interna para el POE cumple con lo establecido en la presente norma para el radionúclido correspondiente.

9.2.3 Revisión documental del proceso de evaluación de la dosis para el POE que se hayan visto expuestos en forma simultánea a una mezcla de radionúclidos, o a irradiación externa e interna, o bien, que hayan ingerido e inhalado un determinado radionúclido.

9.2.4 Revisión documental de que el contenido de los registros de los efluentes gaseosos y líquidos de material radiactivo cumple con lo establecido en la presente norma.

9.2.5 Revisión documental de la observancia de los límites de equivalente de dosis anual o de los límites derivados, de acuerdo con lo establecido en el numeral 6.9 de la presente norma.

10. Observancia

Esta norma es de observancia obligatoria en el territorio nacional, y corresponde a la Secretaría de Energía, por conducto de la Comisión Nacional de Seguridad Nuclear y Salvaguardias, la vigilancia de su cumplimiento.

11. Vigencia

La presente Norma Oficial Mexicana cancela a las Normas Oficiales Mexicanas: NOM-005-NUCL-1994, Límites anuales de incorporación (LAI) y concentraciones derivadas en aire (CDA) de radionúclidos para el personal ocupacionalmente expuesto, y NOM-006-NUCL-1994, Criterios para la aplicación de los límites anuales de incorporación para grupos críticos del público, publicadas en el Diario Oficial de la Federación el 6 y el 20 de febrero de 1996 respectivamente, y entrará en vigor a los sesenta días naturales contados a partir del día siguiente de que sea publicada como Norma Oficial Mexicana en el Diario Oficial de la Federación.

Sufragio Efectivo. No Reelección.

México, D.F., a 28 de febrero de 2013.- El Director General de la Comisión Nacional de Seguridad Nuclear y Salvaguardias y Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Seguridad Nuclear, **Juan Eibenschutz Hartman**.- Rúbrica.

SECRETARÍA DE SALUD

PROYECTO de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-210-SSA1-2013, Productos y servicios. Métodos de prueba microbiológicos. Determinación de microorganismos indicadores. Determinación de microorganismos patógenos y toxinas microbianas.

Al margen un sello con el Escudo Nacional, que dice: Estados Unidos Mexicanos.- Secretaría de Salud.

MIKEL ANDONI ARRIOLA PEÑALOSA, Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, con fundamento en los artículos 39, fracción XXI, de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 4o., de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo; 3o., fracciones XXII y XXIV, 13, apartado A), fracciones I y II, 17 Bis, 194, fracción I, 195, 197, 199 y 214, de la Ley General de Salud; 38, fracción II, 40, fracciones I, III, VII, XI y XIII, 41, 47, fracción I y 52, de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 28 y 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 4o., 15 y Quinto Transitorio, del Reglamento de Control Sanitario de Productos y Servicios; 2o., Apartado C, fracción X y 36, del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud, y 3, fracciones I, literal s) y II, y 10, fracciones IV y VIII, del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios; he tenido a bien ordenar la publicación en el Diario Oficial de la Federación del Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-210-SSA1-2013, Productos y servicios. Métodos de prueba microbiológicos. Determinación de microorganismos indicadores. Determinación de microorganismos patógenos y toxinas microbianas.

El presente proyecto se publica a efecto de que los interesados, dentro de los siguientes 60 días naturales, contados a partir de la fecha de su publicación, presenten sus comentarios por escrito, en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante el Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, sito en Oklahoma No. 14, colonia Nápoles, Delegación Benito Juárez, código postal 03810, México, Distrito Federal, teléfono 5080 5200, extensión 1333, fax 5511 1499, correo electrónico rfs@cofepris.gob.mx.

Durante el plazo mencionado, los documentos que sirvieron de base para la elaboración del proyecto estarán a disposición del público para su consulta en el domicilio del Comité.

PREFACIO

En la elaboración de la presente norma participaron las siguientes Instituciones y Organismos.

SECRETARÍA DE SALUD.

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.

RED NACIONAL DE LABORATORIOS DE SALUD PÚBLICA.

Laboratorio de Análisis de Riesgo del Distrito Federal.

Laboratorio Estatal de Salud Pública del Estado de Chiapas.

Laboratorio Estatal de Salud Pública de Tamaulipas.

Laboratorio Estatal de Salud Pública Coahuila.

Laboratorio Estatal de Salud Pública de Jalisco.

Laboratorio Estatal de Salud Pública de Tlaxcala.

Laboratorio Estatal de Salud Pública de Nayarit.

Laboratorio Estatal de Salud Pública de Sonora.

Laboratorio Estatal de Salud Pública de Sinaloa.

SERVICIOS DE SALUD DEL ESTADO DE PUEBLA.

Subdirección de Servicios Auxiliares de Diagnóstico y Tratamiento de los Servicios de Salud del Estado de Puebla.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

Facultad de Química.

INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL.

Laboratorio de Investigación y Asistencia Técnica de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN.

Facultad de Ciencias Biológicas.

CÁMARA NACIONAL DE LA INDUSTRIA DE LA LECHE.

Organismo Nacional de Normalización de Productos Lácteos, A.C.

RED DE TERCEROS AUTORIZADOS.

Analysis & Research Lab, S.A. de C.V.

Laboratorio de Especialidades Inmunológicas, S.A. de C.V.

Centro de Capacitación en Calidad Sanitaria, S.A. de C.V.

Centro Estatal de Laboratorios.

Laboratorios Valdés, S.A. de C.V.

Grupo Cencon Centro de Control, S.A. de C.V.

Centro de Diagnóstico Microbiológico, S.A. de C.V.

Microlab Industrial, S.A. de C.V.

Silliker México, S.A. de C.V. Unidad Querétaro.

Laboratorio Quibimex, S.A. de C.V.

Laboratorios de Especialidades Inmunológicas, S.A. de C.V.

Laboratorio de Control de Calidad de Aguas, Bebidas y Alimentos.

Laboratorio de Bioquímica y Genética de Microorganismos.

Laboratorio Bio-Tekax.

Laboratorios del Sureste Cencon-Baqin, S.A. de C.V.

Centro de Control Total de Calidades, S.A. de C.V.

Laboratorio Industrial de Control para Alimentos, S.A. de C.V.

ÍNDICE

1. Objetivo y campo de aplicación.
2. Referencias.
3. Definiciones.
4. Símbolos y abreviaturas.
5. Consideraciones generales.
6. Equipo.
7. Medios de cultivo.
8. Cepas de referencia
9. Concordancia con normas internacionales.
10. Bibliografía.
11. Vigilancia de la norma.
12. Vigencia.
13. Apéndices.

Apéndice Normativo A. Método de referencia para el aislamiento de *Salmonella spp.*

Apéndice Normativo B. Método de referencia para la estimación de la cuenta de *Staphylococcus aureus*.

Apéndice Normativo C. Método de referencia para el aislamiento *Listeria monocitogenes*.

Apéndice Normativo D. Método aprobado para el recuento de Enterococos en agua.

Apéndice Normativo E. Método de referencia "Sustrato fluorogénico para determinar enterococos en agua".

Apéndice Normativo F. Método aprobado para la determinación de Enterococos fecales en agua técnica de filtración por membrana.

Apéndice Normativo G. Método aprobado para el monitoreo de Enterococos fecales recomendado para el monitoreo de aguas para uso recreativo.

Apéndice Normativo H. Método aprobado para la estimación de la densidad de Coliformes Fecales y *Escherichia coli* por la técnica del número más probable presentes en muestras de alimentos para consumo humano y agua.

Apéndice normativo I. Método aprobado para la estimación de la densidad de *Escherichia coli* por la técnica del número más probable, para productos de la pesca.

1. Objetivo y campo de aplicación.

1.1. Esta Norma tiene por objeto establecer los métodos generales de prueba y alternativos para la determinación de los siguientes indicadores microbianos y patógenos en alimentos y agua para uso y consumo humano que no cuentan con una norma específica de producto:

- *Salmonella spp.*
 - Apéndice Normativo A.
- *Staphylococcus aureus.*
 - Apéndice Normativo B.
- *Listeria monocitogenes*
 - Apéndice Normativo C.
- Enterococos.
 - Apéndice Normativo D.
 - Apéndice Normativo E.
 - Apéndice Normativo F.
 - Apéndice Normativo G.
- Coliformes.
 - Apéndice Normativo H.
- *Escherichia coli.*
 - Apéndice Normativo H.
 - Apéndice Normativo I.

1.2. Esta Norma es de observancia obligatoria en el territorio nacional para las personas físicas o morales que se dedican a efectuar los métodos a que se refiere el numeral anterior en alimentos para consumo nacional o de importación.

2. Referencias.

2.1. Norma Oficial Mexicana NOM-008-SCFI-2002. Sistema General de Unidades de Medida.

2.2. Norma Mexicana NMX-EC-17025-IMNC-2006. Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y de calibración.

3. Definiciones.

Para fines de esta Norma se entiende por:

3.1. ***Clostridium botulinum*:** al bacilo Gram positivo, anaerobio y formador de esporas, productor de una potente neurotoxina. Según la especificidad antigénica de la toxina producida por cada cepa, se conocen siete tipos diferentes: A, B, C, D, E, F y G.

3.2. **Coliformes:** a los bacilos Gram negativos, no esporulados, aerobios o anaerobios facultativos que a 32-35°C fermentan la lactosa con formación de ácido y gas en un tiempo no mayor a 48 h.

3.3. **Coliformes fecales:** a los bacilos cortos Gram negativos, anaerobios facultativos, que fermentan la lactosa con producción de ácido y de gas a 45,5 ± 0,2°C en 24 a 48 h.

3.4. *Escherichia coli*: al microorganismo que está presente en el intestino del hombre y animales de sangre caliente, por lo que su presencia en una muestra de alimento no es deseable. Este microorganismo es miembro de la familia *Enterobacteriaceae* que incluye diferentes géneros de interés sanitario (*Salmonella*, *Shigella* y *Yersinia*, entre otras). La mayoría de los aislamientos de *E. coli* no son considerados como patógenos aunque pueden causar severas infecciones en personas inmunocomprometidas, en niños pequeños y ancianos. Ciertas cepas al ser ingeridas, pueden causar enfermedades gastrointestinales en individuos sanos. Produce ácido en agar que contenga 5-bromo-4-cloro-3-indol- β -D glucuronido y es β -glucuronidasa positivo incubado a $44\pm 1^\circ\text{C}$ por $22\pm 1^\circ\text{C}$.

3.5. Enterococos intestinales: al subgrupo de los *Streptococcus* que incluye *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *Enterococcus durans* y *Enterococcus hirae*. Son cadenas cortas o en pares de cocos Gram positivos, anaerobios facultativos, inmóviles, catalasa negativos. Al desarrollarse en los medios adecuados son capaces de reducir el 2, 3, 5–trifeniltetrazolio e hidrolizar la esculina a 44°C .

3.6. Colonias: al agrupamiento de células en forma de masas visibles, en un medio sólido que provienen teóricamente de una sola célula.

3.7. Dilución primaria: a la solución, suspensión o emulsión obtenida después de pesar o medir una cantidad del producto bajo examen y mezclarla con una cantidad de nueve veces en proporción de diluyente.

3.8. Diluciones decimales adicionales: a las suspensiones o soluciones obtenidas al mezclar un determinado volumen de la dilución primaria con un volumen de nueve veces un diluyente y que por repetición de esta operación con cada dilución así preparada, se obtiene la serie de diluciones decimales adecuadas para la inoculación de medios de cultivo.

3.9. Hemólisis: a la zona transparente alrededor de la colonia debida a la lisis total del eritrocito.

3.10. Levaduras: a los microorganismos cuya forma dominante de crecimiento es unicelular, no suelen formar filamentos. Poseen un núcleo definido y se multiplican por reproducción sexual o asexual, por gemación o por fisión transversal. La reproducción sexual cuando ocurre, es por medio de ascosporas contenidas en un saco o asca. Típicamente exhiben forma oval y algunas especies son cromógenas.

3.11. *Listeria monocytogenes*: al bacilo corto, Gram positivo, no esporulado, móvil, aerobio facultativos, β -hemolítico, catalasa positivo, oxidasa negativo, capaz de crecer en condiciones de microaerofilia.

3.12. Métodos de referencia: a los métodos utilizados en casos de controversia nacional o internacional y en ausencia de un método aprobado.

3.13. Métodos aprobados: a los métodos que pueden emplearse para fines de control, inspección, reglamentación o por un programa específico y para decisiones para la protección contra riesgos sanitarios.

3.14. Métodos alternativos aprobados: a los métodos que se encuentran referidos en las referencias internacionales como AOAC Internacional, AFNOR, ISO, FDA, CODEX, entre otras y que cuentan con validación internacional y verificación en el laboratorio de prueba, sólo pueden ser usados en el análisis del producto para el cual fue validado.

3.15. Mesofílico aerobio: al microorganismo capaz de crecer en presencia de oxígeno y cuya temperatura óptima de crecimiento se encuentra entre los 20 y 37°C .

3.16. Mohos: al grupo de hongos microscópicos; organismos pertenecientes al reino *Fungi*, que se caracterizan por estar formados de una estructura filamentosa con ramificaciones que se conocen con el nombre de hifas, el conjunto de hifas constituye el micelio, carecen de clorofila, se alimentan por absorción pudiendo propagarse por esporas o no, las paredes celulares pueden ser de queratina, celulosa o manana. Crecen formando colonias en un medio selectivo a 25 - 28°C .

3.17. Micrococcus: al género de bacterias Gram-positivas con células esféricas de diámetro comprendido entre $0,5$ y 3 micrómetros que típicamente aparecen en tétradas. Micrococcus tiene una gruesa pared celular que puede abarcar tanto como el 50% del materia celular. Su genoma es rico en guanina y citosina (GC), típicamente en porcentaje del 65 al 75% de contenido Guanin-Citocina.

3.18. Muestra: al número de unidades tomadas de un lote, que han sido seleccionadas en forma aleatoria y cuyas características son lo más similar posible a las del lote que procede.

3.19. Patógeno: al microorganismo capaz de producir una enfermedad.

3.20. Psicofílico: al microorganismo que exhibe una temperatura óptima de crecimiento a 5 - 7°C como máximo. Tiene la capacidad de crecer a 0°C .

3.21. Psicrotrófico: al microorganismo que exhibe una temperatura óptima de crecimiento inferior a 20°C, pero que puede desarrollarse a temperaturas de refrigeración.

3.22. *Salmonella spp.* al bacilo Gram negativo, aerobio o anaerobio facultativo, no esporulado, generalmente lactosa negativo y móviles. Es una bacteria patógena para el hombre y algunos animales.

3.23. *Staphylococcus aureus*: a los cocos de 0,8 a 1,2µm, Gram positivo, anaerobio facultativo, no esporulado, inmóvil, catalasa positivo, capaz de producir toxinas y otras enzimas relacionadas con su patogenicidad.

3.24. Temperatura Ambiental: a la que oscila entre 18°C y 27°C.

3.25. Termofílico aerobio: al microorganismo capaz de crecer en presencia de oxígeno y cuya temperatura óptima de crecimiento se encuentra por encima de los 50°C.

3.26. Toxina: a la sustancia productora de efectos tóxicos secretada por las bacterias patógenas.

3.27. Unidades Formadoras de Colonias: al término que se utiliza para reportar la cuenta de colonias en placa, presuponiendo que cada colonia proviene de un solo microorganismo.

3.28. *Vibrio cholerae*: al bacilo Gram negativo, curvo, móvil, no esporulado, anaerobio facultativo, oxidasa positivo.

4. Símbolos y abreviaturas.

Cuando en esta Norma se haga referencia a los siguientes símbolos y abreviaturas se entiende por:

ABE	Agar Bilis Esculina.
ADN	Ácido desoxirribonucleico.
ASB	Agar Sulfito de Bismuto.
ASPE	Agar Selectivo para Enterococos Pfizer.
AST	Agar Soya Trypticase.
ATCC	Por sus siglas en inglés American Type Culture Collection.
AOAC Internacional	Por sus siglas en inglés Association of Analytical Communities.
AFNOR	Por sus siglas en francés Association Française de Normalisation.
β	Beta.
BHI	Caldo Infusión Cerebro Corazón.
Caldo A-1	Caldo de pre enriquecimiento para coliformes.
Caldo fraser	Caldo pre-enriquecimiento selectivo secundario.
Caldo freser medio	Caldo pre-enriquecimiento selectivo primario.
CCAyAC	Comisión de Control Analítico y Ampliación de Cobertura.
CENAM	Centro Nacional de Metrología.
cm	centímetro.
CIP	Por sus siglas en inglés Culture International Production.
CODEX	Por sus siglas en inglés Codex Alimentarius, Internacional Food Standards.
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.
CST	Caldo Soya Trypticaseina.
CTSYE	Caldo Triptona Soya con Extracto de Levadura.
°C	grados Celsius.
°	grados.
EC	Caldo <i>E. coli</i> .
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i> .

<i>E. faecalis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i> .
<i>E. faecium</i>	<i>Enterococcus faecalis</i> .
EH	Agar Entérico de Hektoen.
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
EMB-L	Agar Azul de Metileno de Levin.
FDA	Por sus siglas en inglés Foods and Drugs Administration.
g	gramos
GUD	beta-glucuronidasa.
h	hora.
ISO	Por sus siglas en inglés International Organization for Standardization.
ICMSF	Por sus siglas en inglés International Commission on Microbiological Specifications for Foods.
IMViC	Indol, Rojo de metilo, voges Proskauer, citrato.
1/d	Inverso de la dilución.
KOH	Hidróxido de Potasio.
L	Litro.
±	más menos.
>	mayor.
<	Menor.
LIA	Agar hierro y lisina.
<i>L. monocytogenes</i>	<i>Listeria monocytogenes</i> .
<i>L. innocua</i>	<i>Listeria innocua</i> .
<i>L. ivanovii</i>	<i>Listeria ivanovii</i> .
µm	micrómetro.
mL	mililitro.
mm	milímetro.
min	minuto.
MKTTn	Caldo de Muller-Kauffmann tetrationato novobiocina.
M	molar.
MMGB	Caldo Glutamato con Minerales Modificado.
MUG	4-metilumbelliferyl-beta-D-glucurónido.
MU	4-metilumbelliferona.
NaCl	Cloruro de Sodio.
Nm	nanómetro.
NCTC	Por sus siglas en inglés National Culture Type Collection.
N	Normal.
NMP	Número Más Probable.
ONPG	O-Nitrofenil β-D-galactopiranosido.
PALCAM	Medio PALCAM para determinar <i>Listeria</i> .
PBS	Solución Salina fosfatada amortiguada.
RM	Rojo metilo.

TBGA	Agar bilis glucuronido.
TSI	Agar triple azúcar y Hierro.
TSYA	Agar triptona soya con extracto de levadura.
/	por.
%	por ciento.
pH	potencial de Hidrógeno.
<i>R. Equi</i>	<i>Rhodococcus equi</i> .
Rpm	Revoluciones por minuto.
RVS	Medio de Rappaport-Vassiliadis con soya.
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> .
<i>S. epidermidis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i> .
seg	segundo.
spp	especies plurales.
X	signo de multiplicación.
XLD	Agar Xilosa Lisina Desoxicolato.
UFC	Unidades Formadoras de Colonias.
UV	Ultravioleta.
VP	Voges – Proskauer.

5. Consideraciones Generales.

5.1. Los laboratorios de prueba que realicen estas determinaciones o análisis deberán cumplir con los requisitos establecidos en la NMX-EC-17025-IMNC-2006 o su versión vigente.

5.2. Para obtener resultados reproducibles y por lo tanto significativos, es de suma importancia seguir fielmente y controlar cuidadosamente las condiciones en que se llevan a cabo estos métodos.

5.3. Para aquellos casos en los que las personas físicas o morales que soliciten la aprobación de los métodos que utilicen para fines de control, inspección o programa específico, la COFEPRIS, emitirá la autorización correspondiente en términos de las disposiciones jurídicas aplicables y conforme a lo dispuesto en las "Guías para la aprobación de métodos alternativos", disponibles para su consulta en el portal de internet <http://www.cofepris.gob.mx>.

6. Equipos.

6.1. Todos los equipos deberán estar incluidos en un programa de calibración, verificación mantenimiento, de acuerdo a las características del equipo.

6.2. Los potenciómetros deben tener una precisión de verificación mínima de $\pm 0,1$ pH a 20°C – 25°C. Deben verificarse el día de uso con soluciones Buffer trazables al CENAM.

6.3. Las balanzas deberán ser verificadas el día de uso utilizando un marco de pesas calibrado o verificado.

6.4. Los equipos para incubación tales como incubadoras y baños de agua, deberán demostrar que pueden trabajar a los intervalos de temperatura indicados en los métodos, mediante un estudio de distribución, muestreando diferentes puntos de la cámara, durante un tiempo determinado, que asegure las condiciones de incubación de la prueba.

6.5. Cuando se indique el uso de un termómetro éste deberá estar dentro de un programa de calibración y verificación vigente.

6.6. Las autoclaves y hornos, que se utilicen para la esterilización de material y medios de cultivo, deberán contar con instrumentos de medición calibrados. Cada ciclo de esterilización debe estar controlado paramétricamente (temperatura y presión) y con indicadores biológicos o contar con un programa de monitoreo con indicadores biológicos, considerando la frecuencia de uso y las condiciones de mantenimiento. Como con indicadores biológicos. Es recomendable que el laboratorio cuente con ciclos de esterilización validados, con el propósito de demostrar la distribución y la penetración del calor.

6.7. Los equipos de incubación deberán contar con termómetros calibrados con división mínima de la mitad de la variación permitida al equipo, por ejemplo cuando se indique un variación de $\pm 1^{\circ}\text{C}$, el termómetro deberá tener una división mínima de 0.5°C .

6.8. La calibración de los equipos deberá ser trazable a un patrón nacional (CENAM).

7. Medios de Cultivo.

7.1. Todos los medios de cultivo deberán usarse hasta haber aprobado el control de calidad adecuado para su uso, con excepción de los medios de cultivo que tengan como restricción el tiempo de uso, en esos casos los resultados del análisis no podrán ser emitidos hasta haber completado el control de calidad de los medios de cultivo.

7.2. Pueden utilizarse medios de cultivo preparados en el laboratorio por ingrediente, medios de cultivo preparados en polvo o listos para su uso, siempre que éstos cumplan con la Formulación descrita en el método.

7.3. Debe realizarse control de calidad lote a lote de preparación. Como referencia para el control de calidad de los medios de cultivo pueden utilizarse las normas internacionales ISO 11133-1 e ISO 11133-2, los procedimientos recomendados por el fabricante o conforme a lo dispuesto en las "Guías para la evaluación de medios de cultivo para análisis microbiológicos", disponibles para su consulta en el portal de Internet <http://www.cofepris.gob.mx>. Para los medios de cultivo preparados el control de calidad debe realizarse por cada remisión entregada.

7.4. Los reactivos a emplear en el método objeto de esta Norma deben ser grado analítico.

8. Cepas de referencia.

8.1. Las cepas control utilizadas deberán demostrar trazabilidad a una colección de microorganismos reconocida y deberá demostrar la pureza y viabilidad de las mismas.

9. Concordancia con normas internacionales.

Esta Norma es totalmente equivalente con las siguientes normas internacionales.

9.1. International Standard ISO 16649-3. Microbiological of food and animal feeding stuffs. Horizontal method for the enumeration of β -glucuronidase *Escherichia coli* positive. Part 3 number technique using 5-bromo-4-chloro-3-indolyl β -Dglucuronido. First edition (2005).

9.2. International Standard ISO 7899-2 Water quality. Detection and enumeration of intestinal enterococci. Part 2: Membrane filtration method. (04-2000).

9.3. International Standard ISO 8199 Water quality. General guidance on the enumeration of micro-organisms by cultura. (06-2005).

9.4. International Standard ISO 11290 Microbiology of food and animal feeding stuffs -- Horizontal method for the detection and enumeration of *Listeria monocytogenes*. Part 1: Detection method. 1th Edition (1996).

9.5. International Standard ISO 6888. Microbiology – General guidance for enumeration of *Staphylococcus aureus* – colony count technique, 1th edition (05-1983).

9.6. International Standard ISO 6579 Microbiology of food and animal feeding stuffs – horizontal method for the detection of *Salmonella* spp. 4th edition (2002).

10. Bibliografía.

10.1. American Public Health Association. Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater. 21th edition. Washington DC. (2005).

10.2. Peter Feng, Stephen D. Weagant, Michael A. Grant. Bacteriological Analytical Manual, Chapter 4, Enumeration of *Escherichia coli* and the Coliform Bacteria, marzo 2012. <http://www.fda.gov/Food/FoodScienceResearch/LaboratoryMethods/BacteriologicalAnalyticalManualBAM/default.htm>.

10.3. American Public Health Association. Compendium of methods for the microbiological examination of foods. 4th edition Washington DC. (2001).

10.4. American Public Health Association. Recommended Procedures for the Examination of Seawater and shellfish. 4th edition. Washington DC. (1970).

10.5. American Public Health Association. Standard Methods for the Examination of Dairy Products. 16th edition. Washington DC. (1992).

10.6. American Public Health Association. Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater. 20th edition. Washington DC. (1998).

10.7. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Manual of Food Quality Control Microbiological Analysis. 4 revisions (1992).

10.8. AOAC Official Methods of Analysis. Microbiological Methods. Capítulo 17. 18 ° Edición, (1995).

10.9. AOAC Official Methods of Analysis. Microbiological Methods. Capítulo 17. 18 ° Edición, (2007).

10.10. MacFadin. Pruebas bioquímicas para la identificación de bacterias de importancia clínica. Editorial Panamericana (2002).

10.11. American Public Health Association Standard Methods For the examination Of Water & Wastewater, Membrane Filter Techniques. 21th edition. Washington DC. (2005).

10.12. Directiva Europea relativa a la calidad de las aguas destinadas al consumo humano. 98/83/CE.

10.13. World Health Organization. Guidelines for Drinking-water Quality. Vol. 1, 3th Edition.

10.14. ASTM International Standard Test Method for Enterococci in water using Enterolert. D6503-99 (2009).

10.15. EPA US Method 1600: Enterococci in Water by Membrane Filtration Using membrane-Enterococcus Indoxyl-β-D-Glucoside Agar (mEI) (September 2002).

10.16. FDA U.S. Food and Drug Administration. National Shellfish Sanitation Program. Guide for the control of Molluscan Shellfish. Carpenter II. Growing Areas. Section IV. (2007).

10.17. FSIS USDA MLG 8.08 Isolation and identification of *Listeria monocytogenes* from red meat, poultry and egg products, and environmental samples.

10.18. Wallace H. Andrews, Andrew Jacobson, and Thomas Hammack Bacteriological Analytical Manual. Capítulo 5 *Salmonella* 8th revisión, (Noviembre 2011) <http://www.fda.gov/Food/FoodScienceResearch/LaboratoryMethods/BacteriologicalAnalyticalManualBAM/default.htm>.

10.19. NMX-EC-17025-IMNC-2006 "Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y calibración".

10.20. International Standar ISO/TS 11133-1:2009 Microbiology of food and animal feeding stuffs -- Guidelines on preparation and production of culture media -- Part 1: General guidelines on quality assurance for the preparation of culture media in the laboratory. (2009).

10.21. International Standar ISO/TS 11133-2:2003. Microbiology of food and animal feeding stuffs -- Guidelines on preparation and production of culture media -- Part 2: Practical guidelines on performance testing of culture media.

11. Vigilancia de la norma.

La vigilancia del cumplimiento de esta Norma corresponde a la Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios y a los gobiernos de las Entidades Federativas, en el ámbito de sus respectivas competencias.

12. Vigencia.

Esta Norma entrará en vigor a los 180 días naturales contados a partir del día siguiente de su publicación en el Diario Oficial de la Federación.

TRANSITORIOS

PRIMERO.- La entrada en vigor de la presente Norma deja sin efectos la Norma Oficial Mexicana NOM-143-SSA1-1995, Bienes y servicios. Método de prueba microbiológico para alimentos. Determinación de *Listeria monocytogenes*, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 19 de noviembre de 1997.

SEGUNDO.- La entrada en vigor de la presente Norma deja sin efectos el Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-210-SSA1-2002, Productos y servicios. Métodos de prueba microbiológicos. Determinación de microorganismos indicadores. Determinación de microorganismos patógenos y toxinas microbianas, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 10 de septiembre de 2003.

Sufragio Efectivo. No Reelección.

México, D.F., a 23 de abril de 2013.- El Comisionado Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios y Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, **Mikel Andoni Arriola Peñalosa**.- Rúbrica.

13. Apéndices.

Apéndice Normativo A.

Método de referencia para el aislamiento de *Salmonella* spp.

Este método es aplicable para la detección de *Salmonella* spp en productos para consumo humano, así como de áreas de producción y manejo de alimentos especialmente en productos donde las condiciones ambientales permiten la contaminación de estos productos por microorganismos de la familia *Enterobacteriaceae*.

A.1. INTRODUCCIÓN.

Los miembros del género *Salmonella* han sido muy estudiados como patógenos cuando se encuentran presentes en los alimentos. El control de este microorganismo depende en cierta medida del método analítico utilizado para su detección.

Este microorganismo fue inicialmente identificado en muestras clínicas y los métodos empleados para estos casos se adaptaron posteriormente para su detección en alimentos. Las modificaciones a los métodos consideraron dos aspectos principales, el primero es el debilitamiento o daño a las células bacterianas presentes en un alimento debido al proceso a que está sujeto (por ejemplo: tratamiento térmico, secado, etc.) y segundo, la variabilidad inherente a la naturaleza del producto bajo estudio.

La determinación de la presencia o ausencia de *Salmonella* spp, en cierta cantidad de masa o volumen específico de producto, se lleva a cabo acorde a lo descrito en el presente método, requiriendo 4 etapas sucesivas. Las cuales son:

- Etapa de pre-enriquecimiento,
- Enriquecimiento selectivo,
- Aislamiento en medios de cultivos selectivos y diferenciales; y
- Identificación bioquímica y confirmación serológica de los microorganismos.

Nota: *Salmonella* puede presentarse en pequeños números y en algunas ocasiones ir acompañada de una gran carga microbiana de otras enterobacterias u otras familias. Es por lo que se hace necesario el pre-enriquecimiento para permitir la detección de un número bajo y/o células estresadas de *Salmonella* spp.

A.2. EQUIPO.

A.2.1. Aparato de esterilización de calor húmedo y calor seco.

A.2.2. Incubadora capaz de operar a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$.

A.2.3. Baño de agua capaz de operar a $41,5^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ o incubadora capaz de trabajar a $41,5^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$.

A.2.4. Baño de agua capaz de operar a $45^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.

A.2.5. Baño de agua capaz de operar a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$.

A.2.6. Potenciómetro.

A.2.7. Balanza granataria con sensibilidad de 0,1g verificada el día de uso.

A.2.8. Homogeneizador peristáltico o licuadora de una o dos velocidades controladas por un reóstato, con vasos esterilizables (vidrio o aluminio).

A.3. MATERIALES.

A.3.1. Asa de platino o níquel de aprox. 3mm de diámetro o 10μl.

A.3.2. Pipetas graduadas o pipetas automáticas, de diferentes capacidades 10mL, 5mL, graduadas respectivamente en divisiones de 0.5mL y 0.1mL protegidas con tapón de algodón.

A.3.3. Pipetas de 1mL, con graduaciones de 0.1mL o micropipetas calibradas y verificadas.

A.3.4. Matrices Erlenmeyer de 500mL y/o capacidad apropiada.

A.3.5. Cajas Petri estériles de vidrio o desechables de diámetro 15mm x 100mm y/o de un diámetro mayor 140mm.

A.3.6. Cucharas, bisturís, cuchillos y pinzas.

A.3.7. Tubos de ensaye de 16 x 150mm y de 20 x 100mm o de capacidades adecuadas.

A.3.8. Gradillas para tubos de ensaye.

A.3.9. Mecheros Bunsen o Fisher.

Nota: El material desechable puede utilizarse como alternativa aceptable a la cristalería reutilizable si cumple las especificaciones adecuadas.

A.4. MEDIOS DE CULTIVO.

A.4.1. Agua Peptonada amortiguada.

A.4.2. RVS.

A.4.3. MKTTn.

A.4.4. XLD.

A.4.5. EH.

A.4.6. ASB.

A.4.7. Agar Verde Brillante.

A.4.8. Agar nutritivo.

A.4.9. TSI.

A.4.10. LIA.

A.4.11. Agar Urea de Christensen.

A.4.12. Medio L-Lisina descarboxisolato.

A.4.13. Solución salina fisiológica.

A.4.14. Medio Triptófano/Triptona.

A.5. REACTIVOS.

A.5.1. Reactivos para la reacción VP.

A.5.2. Reactivos para la reacción de indol.

A.5.3. Antisuero somático (O) polivalente de *Salmonella*.

A.5.4. Tolueno.

A.5.5. α -naftol.

A.5.6. Solución de creatina.

A.5.7. KOH.

A.5.8. *Salmonella* Typhimurium (S. Typhimurium).

A.5.9. *Salmonella* diarizonae ATCC 12325. (S. diarizonae)

A.5.10. *Salmonella* abortus equi ATCC 9842. (S. abortus equi)

A.5.11. ONPG.

A.5.12. Novobiocina (sal sódica).

A.5.13. Yodo.

A.5.14. Yoduro de Potasio.

A.5.15. Alcohol etílico 96% 4-Dimetilaminobenzaldehído.

A.5.16. Ácido hidroclicóric, $\rho = 1.18\text{g/mL}$ a 1.19g/mL .

A.5.17. 2-metilbutan-2-ol.

A.5.18. Cloruro de sodio.

A.5.19. Monohidrato de creatinina.

A.6. CONDICIONES DE PRUEBA.**A.6.1. Muestreo.**

Es importante que el laboratorio se cerciore de recibir una muestra representativa y que no haya tenido daños o cambios durante el transporte y/o almacenamiento.

El muestreo no es parte del método especificado aquí, es recomendable que las partes involucradas en este punto lleguen a un acuerdo al respecto, pueden utilizarse diversos estándares internacionales tales como los planes de muestreo del CODEX alimentarios o las guías del ICMSF.

A.6.2. Preparación de la muestra de ensayo.

Lineamientos generales para la preparación de las muestras.

A.6.2.1. General. Bibliografía 10.23

La preparación de la suspensión inicial requiere 25g de la muestra en una cantidad suficiente del medio de pre-enriquecimiento, para obtener una dilución 1:10.

En una situación atípica y justificada, si la porción de muestra utilizada en el ensayo es distinta a 25g, se deberá utilizar la cantidad necesaria de medio de pre-enriquecimiento para obtener una dilución 1:10.

En casos excepcionales, cuando es necesario analizar más de una porción de 25g de un lote específico de alimento y teniendo evidencia de que si hay mezcla de tales porciones no afecta el resultado, las muestras pueden ser compuestas; es decir, si 10 muestras de 25g serán examinadas, combinar las 10 porciones para obtener 250g y adicionar 2,25L del caldo de pre-enriquecimiento precalentado a 37°C +/-1°C.

Sin embargo, se debe tomar en cuenta que para inocular el caldo selectivo RVS y MKTTn aumentarán las porciones de 10mL a 100mL teniendo que inocular 1mL y 10mL respectivamente. Continuar como se indica en A.7.

A.6.2.2. Productos que contienen cacao. Bibliografía 10.23

Agregar al agua peptonada amortiguada 50g/L de caseína (no usar caseína ácida) o 100g/L de leche descremada en polvo, si el alimento tiene alta probabilidad de estar contaminado con microorganismos Gram positivos, incubar a 37°C ± 1°C por 2h, añadir 0.018g/L de verde brillante. Continuar como se indica en A.7.

A.6.2.3. Productos ácidos y acidificantes. Bibliografía 10.23

Asegurarse de que el pH no se encuentre por debajo de 4.5 durante el pre-enriquecimiento, puede utilizarse agua peptonada amortiguada a doble concentración. En caso de que se requiera subir el pH a más de 4.5 utilizando NaOH 1N, registrar esta cantidad. Continuar como se indica en A.7.

A.6.2.4. Preparación de la muestra para moluscos en concha. Bibliografía 10.24

En general, deben tomarse un mínimo de 10 a 12 moluscos bivalvos, a fin de obtener una muestra representativa y permitir la selección de animales completos disponibles para su desconche. Con la mayoría de las especies, esto permite una adecuada selección y se obtendrán aproximadamente 200g de licor y carne. Por otro lado 10 a 12 piezas de ciertas especies pequeñas de moluscos bivalvos, pueden producir mucho menos que 100g de licor y carne por lo que se deben usar de 20 a 30 piezas de estas especies para obtener el peso adecuado.

Limpieza de la concha. Lavarse las manos con agua potable y jabón antes de comenzar. Enjuagar el exceso de suciedad de las conchas y cepillar con un cepillo estéril bajo el chorro de agua potable poniendo particular atención en las hendiduras de las conchas. Colocar las conchas limpias en toallas de papel absorbente o gasas limpias. Desechar los moluscos que tengan las conchas dañadas o con las valvas abiertas.

Remoción del contenido. Lavarse las manos con agua, jabón y enjuagarse con alcohol al 70%. Se puede utilizar guantes para evitar lesionarse. Sostener el molusco en la mano sobre una gasa dirigiendo la unión de las valvas o bisagra hacia el analista apoyándose sobre la mesa. Con un cuchillo desconchador estéril, insertar la punta entre las valvas y hacer palanca para cortar el músculo abductor. Drenar el licor de la concha dentro de un recipiente estéril. Cortar el músculo abductor de las conchas y vaciar el cuerpo del animal dentro del mismo recipiente. Continuar como A.6.2.5

A.6.2.5. Procedimiento para moluscos, desconchados y congelados. Bibliografía 10.24

Pesar el total de la muestra, máximo 200g (carne y licor) y adicionar igual cantidad de agua peptonada amortiguada para obtener una dilución 1:2. Licuar por 2 min. Continuar como se indica en A.7.

A.6.2.6. Yema de huevo en polvo, clara de huevo en polvo, huevo en polvo, leche fluida, leche descremada, leche con 2% de grasa, entera y suero de leche. Mezclas preparadas en polvo (Harinas para pastel, galletas, donas, bisquets y pan) Fórmulas infantiles y alimentos para administración por cánula u oral, que contengan huevo. De preferencia, no descongelar las muestras antes de su análisis. Si están congeladas, atemperar las muestras para obtener la porción analítica. Descongelar tan rápido como sea posible para disminuir el incremento en el número de microorganismos competentes o para reducir el daño potencial sobre las células de Salmonella. Descongelar en un baño de agua con temperatura controlada a 45°C, durante 15 min y con agitación constante, o descongelar manteniendo la muestra a 2-5°C durante 18h. Pesar 25g de la muestra en condiciones asépticas, colocar en un frasco de boca ancha y tapa de rosca de 500mL. Si las muestras no están en polvo, agregar 225mL de agua peptonada amortiguada. Si el producto es un polvo, agregar aproximadamente 15mL de agua peptonada y agitar con una varilla de vidrio, cuchara o abate lenguas, hasta obtener una suspensión homogénea. Agregar tres porciones más de 10, 10, y 190mL para un total de 225mL. Agitar suficientemente hasta que la suspensión no contenga grumos. Tapar el frasco y dejar en reposo durante 60 ± 5 min a temperatura del laboratorio. Mezclar por agitación Aflojar la tapa a un 1/4 de vuelta, e incubar a 37°C 18 ± 2h. Continuar como se indica en A.7.

A.6.2.7. Huevos.

A.6.2.7.1. Huevo en cascarón. Eliminar cualquier material ajeno adherido a la superficie del cascarón. Desinfección del cascarón: Preparar la solución desinfectante (1:3) que consiste en adicionar 3 partes de una solución de etanol o isopropanol al 70% a una parte de solución de yodo/yoduro de potasio. Preparar una solución de alcohol al 70% diluyendo 700mL de etanol al 100% hasta completar un volumen final de 1000mL de agua destilada estéril o bien diluir 700mL de alcohol al 95% con agua destilada estéril hasta completar un volumen final de 950mL. La solución de yodo/yoduro de potasio se prepara como sigue: Pesar 100g de yoduro de potasio y disolver en 200-300mL de agua destilada estéril. Adicionar 50g de yodo y calentar suavemente con agitación constante hasta disolver el yodo. Disolver esta solución hasta completar un volumen final de 1000mL de agua destilada estéril y almacenar en una botella ámbar con tapón de vidrio en la oscuridad. Sumergir los huevos en esta solución por al menos 10 seg, sacarlos y dejar secar al aire. Cada muestra consiste de 20 huevos, en un total de 50 muestras por cada gallinero. Abrir los huevos en condiciones asépticas con guantes estériles y pasar a un recipiente estéril, cambiar guantes entre cada muestra. Evitar que fragmentos del cascarón caigan en el contenedor. Mezclar completamente las yemas y claras con una cuchara o cualquier otro instrumento estéril. Mantener las muestras a temperatura ambiente (20-24°C) por 96 ± 2 h. Después de este tiempo, tomar 25mL o 25g de la mezcla anterior y 25mL de un CST de prueba (testigo) en un contenedor de 500mL y agregar 225mL de CST suplementado con sulfato ferroso. (35mg de sulfato ferroso a 1000mL de CST. Mezclar bien por agitación. Dejar en reposo durante 60 ± 5 min a temperatura ambiente. Mezclar nuevamente por agitación y determinar pH con papel indicador. Ajustar el pH, si es necesario, a 6.8 ± 0.2 . Incubar 24 ± 2 h a 35°C. Continuar como se indica en A.7.

A.6.2.7.2. Huevo entero líquido (homogeneizado). Combinar 15 porciones de 25mL cada una para dar una muestra combinada de 375mL en un matraz Erlenmeyer de 6L. Mantener esta mezcla a temperatura ambiente (20-25°C) por 96 ± 2 h. Después de este tiempo, adicionar 3375mL de CST suplementado con sulfato ferroso. Mezclar bien por agitación. Dejar en reposo durante 60 ± 5 min a temperatura ambiente. Mezclar nuevamente por agitación y determinar pH con papel indicador. Ajustar el pH, si es necesario, a 6.8 ± 0.2 . Incubar 24 ± 2 h a 35°C. Continuar como se indica en A.7.

A.6.2.7.3. Huevo cocido (de pollo, pato u otros, hervidos). Si el cascarón del huevo se encuentra intacto, desinfectar como se describe en el inciso 9.1.2 a) y separar en condiciones asépticas el cascarón. Pulverizar la yema y la clara y pesar 25g en un matraz Erlenmeyer de 500mL u otro recipiente apropiado. Agregar 225mL CST (sin sulfato ferroso). Mezclar bien por agitación y continuar como se describe en para huevo en cascaron.

A.6.2.8. Leche descremada en polvo y Caseína. Adicionar el agua peptonada amortiguada preferiblemente 50g/l de caseína (a excepción de caseína ácida) o 100g/L de leche descremada en polvo y adicionar después de 2h de incubación, 0.018g/L de verde brillante si el alimento tiene alta probabilidad de estar contaminado con microbiota Gram Positivo. Incubar a 37°C ± 2 h. Continuar como se indica en A.7.

A.6.2.9. Productos que contienen huevo (pastas, rollos de huevo, macarrones, espagueti), quesos, ensaladas preparadas a base de: jamón, huevo, pollo, atún, pavo; frutas y verduras frescas congeladas o secas; frutas secas, carne, crustáceos (camarones, cangrejo, cangrejo de río, langosta, langostinos) y pescado. De preferencia, no descongelar muestras congeladas, antes de someterlas al análisis. Si está congelada, para obtener la porción por analizar debe dejarse atemperar, descongelando cerca de 45°C durante <15 min, en un baño de agua con temperatura controlada y flujo continuo o preferentemente mantener durante 18h a 2-5°C. Pesar en condiciones asépticas, 25g de muestra en un vaso de licuadora. Agregar 225mL de agua peptonada amortiguada y licuar por 2 min. Pasar a un frasco estéril de boca ancha y tapa de rosca de 500mL. Mezclar por agitación, aflojar la tapa a 1/4 de vuelta e incubar durante 18 ± 2 h a 37°C. Continuar como se indica en A.7.

A.6.2.10. Levadura seca (levadura activa e inactiva). Pesar en condiciones asépticas, 25g de muestra, en un frasco estéril de boca ancha y tapa de rosca de 500mL. Agregar 225mL de CST. Mezclar bien hasta formar una suspensión homogénea. Dejar en reposo, a la temperatura del laboratorio, durante 60 ± 5 min, con la tapa bien cerrada. Mezclar bien por agitación y determinar pH con papel indicador. Ajustar el pH si es necesario, a 6.8 ± 0.2 . Mezclar bien antes de ajustar el pH final. Aflojar la tapa a 1/4 de vuelta e incubar durante 24 ± 2 h a 35°C. Continuar como se indica en A.7.

A.6.2.11. Mezclas para repostería o cremas pasteleras. Pesar en condiciones asépticas, 25g de muestra, en un frasco estéril de boca ancha y tapa de rosca, de 500mL. Agregar 225mL de caldo nutritivo y mezclar bien. Dejar en reposo a la temperatura del laboratorio, durante 60 ± 5 min, con la tapa bien cerrada. Ajustar el pH si es necesario, a 6.8 ± 0.2 mezclar bien, antes de ajustar el pH final. Aflojar la tapa a 1/4 de vuelta e incubar durante 24 ± 2 h a 35°C. Continuar como se indica en A.7.

A.6.2.12. Especies.

A.6.2.12.1. Pimienta negra, pimienta blanca, semillas de apio en hojuelas, chile en polvo, cominos, páprika, hojuelas de perejil, romero, semilla de ajonjolí, tomillo y yerbas en hojuelas. Pesar en condiciones asépticas, 25g de muestra, en un frasco estéril de boca ancha y tapa de rosca de 500mL. Agregar 225mL de CST. Mezclar bien. Dejar en reposo con la tapa bien cerrada, durante 60 ± 5 min a temperatura de laboratorio. Mezclar bien por agitación y determinar pH con papel indicador. Ajustar el pH si es necesario, a 6.8 ± 0.2 . Mezclar bien, antes de ajustar el pH final. Aflojar la tapa a 1/4 de vuelta e incubar durante 24 ± 2 h a 35°C . Continuar como se indica en A.7.

A.6.2.12.2. Cebolla en hojuelas, cebolla en polvo, ajo en hojuelas. Pesar en condiciones asépticas, 25g de muestra, en un frasco estéril de boca ancha y tapa de rosca, de 500mL. Pre-enriquecer la muestra en CST adicionado con K_2SO_3 (5 g K_2SO_3 por 1000mL de CST, resultando una concentración final de 0.5% de K_2SO_3). Agregar el K_2SO_3 al caldo antes de esterilizar, distribuir en volúmenes de 225mL en matraces Erlenmeyer de 500mL esterilizar a 121°C por 15 min. Después de esterilizar, determinar el pH asépticamente, si es necesario, ajustar el volumen final a 225mL. Agregar 225mL de CST adicionado con K_2SO_3 , a los 25g de muestra y mezclar bien. Continuar como se indica en el punto anterior.

A.6.2.12.3. Pimienta de jamaica, canela, clavo y orégano. Hasta ahora, no se conocen métodos para neutralizar la toxicidad de estas cuatro especias. Lo que se recomienda para su análisis, es diluirlas más allá de su nivel tóxico. En el caso de la pimienta de jamaica, canela y orégano; preparar diluciones con una relación 1:100 muestra/caldo; y para el clavo, una relación 1:1000. En el caso de condimentos en hojas secas, preparar diluciones cuya relación sea mayor a 1:10, debido a las dificultades que se han encontrado para que el caldo se absorba en productos deshidratados. Analizar estas especias como se describe en para la pimienta negra, manteniendo las relaciones muestra/caldo, recomendadas.

A.6.2.13. Dulce, cubierta de dulce (incluyendo chocolate). Pesar en condiciones asépticas, 25g de muestra en un vaso de licuadora. Agregar 225mL de leche descremada, reconstituida, estéril y licuar por 2 min. Pasar la mezcla homogeneizada a un frasco de boca ancha, con tapón de rosca de 500mL y dejar en reposo durante 60 ± 5 min, con la tapa bien cerrada, a temperatura del laboratorio. Mezclar bien por agitación y determinar pH con papel indicador. Ajustar el pH si es necesario a 6.8 ± 0.2 . Agregar 0.45mL de solución acuosa de verde brillante al 1% y mezclar bien. Aflojar la tapa a 1/4 de vuelta e incubar durante 24 ± 2 h a 35°C . Continuar como se indica en A.7.

A.6.2.14. Coco. Pesar, en condiciones asépticas, 25g de muestra, en un frasco estéril de boca ancha y tapa de rosca, de 500mL o cualquier otro recipiente adecuado. Agregar 225mL de caldo lactosado estéril. Agitar bien y dejar en reposo a la temperatura del laboratorio durante 60 ± 5 min, con la tapa bien cerrada. Mezclar bien por agitación y determinar pH con papel indicador. Ajustar el pH si es necesario, a 6.8 ± 0.2 . Agregar hasta 2.25mL de Tergitol /Aniónico (pasado por vapor fluente durante 15 min) y mezclar bien. Alternativamente se puede usar Triton X-100 (pasado por vapor fluente durante 15 min). Limitar el uso de estos surfactantes a la cantidad mínima necesaria para iniciar la espuma. En el caso de Triton X-100, con 2 a 3 gotas es suficiente. Aflojar la tapa a un 1/4 de vuelta e incubar durante 24 ± 2 h a 35°C . Continuar como se indica A.7.

A.6.2.15. Colorantes y sustancias coloridas para alimentos. En el caso de colorantes con pH mayor a 6.0 (suspensiones acuosas al 10%), aplicar el método descrito para huevo entero desecado.

A.6.2.16. Colorante (lacas) o colorantes con pH abajo 6.0, pesar en condiciones asépticas, 25 g de muestra en un frasco estéril de boca ancha y tapa de rosca de 500mL o cualquier otro recipiente adecuado. Agregar 225mL de caldo tetratationato (CTT) sin verde brillante. Mezclar bien por agitación y determinar pH con papel indicador. Ajustar el pH. Agitar bien y dejar en reposo a la temperatura del laboratorio durante 60 ± 5 min, con la tapa bien cerrada. Ajustar el pH a 6.8 ± 0.2 con un potenciómetro y agregar 2.25mL de solución al 0.1% de verde brillante mezclar completamente, por agitación. Aflojar la tapa a un 1/4 de vuelta e incubar durante 24 ± 2 h a 35°C . Continuar como se indica en A.7.3

A.6.2.17. Gelatina. Pesar, en condiciones asépticas, 25g de muestra, en un frasco estéril de boca ancha y tapa de rosca, de 500mL o cualquier otro recipiente adecuado. Agregar 225mL de agua peptonada amortiguada estéril, agregar 5mL de solución acuosa de papaína al 5% y mezclar bien. Colocar la tapa bien cerrada e incubar a 37°C por 60 ± 5 min. Mezclar bien y aflojar la tapa a un 1/4 de vuelta e incubar durante 18 ± 2 h a 35°C . Continuar como se indica en A.7.

A.6.2.18. Carnes, substitutos de carne, productos cárnicos, sustancias de origen animal, glándulas y otros alimentos (pescado, carne y hueso). Pesar, en condiciones asépticas, 25g de muestra, en un vaso de licuadora. Agregar 225mL de agua peptonada amortiguada estéril y licuar por 2 min. Aflojar la tapa a un 1/4 de vuelta e incubar durante 24 ± 2 h a 37°C . Continuar como se indica en A.7.

A.6.2.19. Ancas de rana. Colocar 15 pares de ancas de rana en una bolsa de plástico estéril y cubrirlas con agua peptonada amortiguada en una proporción 1:9 muestra/caldo (g/mL). Si se estima que un solo par de ancas, pesa un promedio de 25g o más, analizar un solo par, por cada 15 pares. Colocar la bolsa en un vaso de plástico grande o cualquier otro recipiente. Incubar a 37°C por 18 ± 2h. Continuar el análisis, como se indica en A.7.

A.6.2.20. Conejo en canal. Introducir el conejo en una bolsa de plástico estéril y colocarlo en un vaso u otro contenedor adecuado. Adicionar agua peptonada amortiguada en una proporción 1:9 De muestra/caldo (g/mL) para cubrir la muestra. Mezclar bien con agitación Incubar a 37°C por 18 ± 2h. Continuar el análisis como se indica en A.7.

A.6.2.21. Jugo de naranja (pasteurizado y sin pasteurizar), jugo de manzana (pasteurizado y sin pasteurizar), En condiciones asépticas, agregar 25mL de la muestra y 225mL de agua peptonada amortiguada, en un frasco de boca ancha estéril, con tapa de rosca de 500mL u otro recipiente apropiado. Agitar para mezclar completamente. Incubar con la tapa suelta por 18 ± 2h a 35°C. Continuar como se indica en A.9. (alimento de carga microbiana baja).

A.6.2.22. Orejas de puerco. Colocar en un bolsa de plástico una pieza (de 2 a 3 piezas si éstas son pequeñas) por cada unidad analítica. Introducir la bolsa en un vaso o en un contenedor adecuado. Adicionar agua peptonada amortiguada en una proporción 1:9 de muestra/caldo (g/mL) para cubrir las piezas. Mezclar bien con agitación e incubar a 37°C por 18 ± 2h. Continuar como se indica en 9.2.

A.6.2.23. Melones. Preferentemente no descongelar las muestras antes del análisis. Si la muestra está congelada atemperar las muestras para obtener la porción analítica. Descongelar en un baño de agua con temperatura controlada con termostato, a 45°C durante 15 min y con agitación constante, o descongelar manteniendo la muestra a 2-5°C durante 18h. Para la fruta picada o cortada, pesar 25g en condiciones asépticas en un vaso de licuadora. Adicionar 225mL de agua peptonada amortiguada estéril y licuar por 2 min. Pasar el homogeneizado a un frasco estéril de boca ancha y tapa de rosca, de 500mL o cualquier otro recipiente adecuado. Aflojar la tapa e incubar a 37°C por 18 ± 2h. Continuar como se indica en A.7.

A.6.2.24. Para melones enteros no enjuagarlos aun si presentan tierra o suciedad visible. Analizarlos como estén. Colocar los melones en una bolsa de plástico estéril. Agregar suficiente agua peptonada amortiguada que permita que el melón flote. El volumen del agua peptonada amortiguada puede ser una y media veces el peso del melón. Por ejemplo los melones pesan 1500g probablemente se necesitará un volumen de aproximadamente 2250mL de agua peptonada amortiguada. Adicionar más agua peptonada amortiguada si es necesario. Colocar la bolsa de plástico con los melones y el agua en un vaso u otro contenedor adecuado. Doblar el extremo de la bolsa de plástico de forma segura pero no apretada para que permita el paso de aire durante la incubación. Incubar abriendo ligeramente la bolsa a 37°C por 18 ± 2 h. Continuar como A.7.

A.6.2.25. Mangos. De preferencia, no descongelar las muestras antes de su análisis. Si están congeladas, atemperar las muestras para obtener la porción analítica. Descongelar en un baño de agua con temperatura controlada y termostato, a 45°C durante 15 min y con agitación constante, o descongelar manteniendo la muestra a 2-5°C durante 18h. Para la fruta picada o cortada, pesar 25g en condiciones asépticas en un vaso de licuadora. Adicionar 225mL de agua peptonada amortiguada estéril y licuar por 2 min. En condiciones asépticas, pasar el homogeneizado a un frasco estéril de boca ancha y tapa de rosca, de 500mL o cualquier otro recipiente adecuado. Aflojar la tapa 1/4 de vuelta e incubar a 37°C por 18 ± 2h. Continuar como se indica en A.7.

A.6.2.26. Para mangos enteros no enjuagarlos aun si presentan tierra o suciedad visible. Analizarlos como estén. Colocar el mango en una bolsa de plástico estéril. Agregar suficiente agua peptonada amortiguada que permita que el mango flote. El volumen del agua peptonada amortiguada puede ser una vez el peso los mangos. Por ejemplo los mangos pesan 500g, probablemente se necesitará un volumen de aproximadamente 500mL de agua peptonada amortiguada para que floten. Adicionar más agua peptonada amortiguada si es necesario. Colocar la bolsa de plástico con los mangos y el agua peptonada amortiguada en un vaso u otro contenedor de 5 L. Incubar abriendo ligeramente la bolsa a 37°C por 18 ± 2 h. Continuar como A.7.

A.6.2.27. Tomates (tomates rojos o jitomates). Para la fruta picada o cortada, pesar 25g en condiciones asépticas en un vaso de licuadora. Adicionar 225mL de agua peptonada amortiguada estéril y licuar por 2 min. En condiciones asépticas, pasar el homogeneizado a un frasco estéril de boca ancha y tapa de rosca, de 500mL o cualquier otro recipiente adecuado. Aflojar la tapa a 1/4 de vuelta e incubar durante 18 ± 2h a 37°C. Continuar como se indica en A.7.

A.6.2.28. Para tomates enteros no enjuagarlos aun si presentan tierra o suciedad visible. Analizarlos como estén. Colocar los tomates en una bolsa de plástico estéril. Agregar suficiente agua peptonada amortiguada que permita que los tomates floten. El volumen del caldo universal puede ser una vez el peso de los tomates. Por ejemplo los tomates pesan 300g probablemente se necesitará un volumen de aproximadamente 300mL de agua peptonada amortiguada. Adicionar más agua peptonada amortiguada si es necesario. Colocar la bolsa de plástico con los tomates y el caldo en un vaso u otro contenedor adecuado. Doblar el extremo de la bolsa de plástico de forma segura pero no apretada para que permita el paso de aire durante la incubación. Incubar abriendo ligeramente la bolsa a 37°C por $18 \pm 2\text{h}$. Continuar como A.7.

A.6.2.29. Muestras ambientales. Muestrear superficies ambientales con hisopos o esponjas estériles. Colocarlos en una bolsa estéril que contenga suficiente caldo Dey-Engly o solución de fosfatos para cubrir los hisopos o esponja. Transportar las muestras protegidas en un contenedor con paquetes de gel congelado para mantener las muestras frías, pero no congeladas. Si las muestras no pueden ser procesadas inmediatamente, refrigerarlas a $4 \pm 2^{\circ}\text{C}$. Analizar las muestras dentro de las siguientes $48 \pm 2\text{h}$ después de haber sido muestreadas, agregar a la bolsa o contenedor que contiene los hisopos o esponjas 225mL de agua peptonada amortiguada estéril. Agitar bien el contenido. Mezclar, por agitación, aflojar la tapa o la boca de la bolsa e incubar durante $18 \pm 2\text{h}$ a 37°C . Continuar como se indica en A.7.

A.6.2.30. Semillas de alfalfa y frijoles. En condiciones asépticas pesar 25g de semillas de alfalfa y frijoles en un matraz Erlenmeyer. Adicionar 225mL de agua peptonada amortiguada agitar el matraz. Cubrir la boca del matraz con papel aluminio estéril. Incubar a 37°C durante $18 \pm 2\text{h}$. Continuar como se indica en A.7.2 (tratarla como un alimento con carga microbiana alta).

A.6.2.31. Agua para consumo humano. Debido a que el agua para consumo humano pasa por procesos de potabilización y purificación, los niveles de microorganismos viables son bajos, por lo que es necesario utilizar métodos de concentración.

A.6.2.31.1. Filtración por membrana. Este método es recomendable para aguas con baja turbiedad. Filtrar 1L o más de la muestra de agua. Retirar la membrana y colocarla en 50mL de agua peptonada amortiguada Incubar a 37°C por $18 \pm 2\text{h}$. Continuar como se describe en A.7.

Nota: Para porciones grandes de agua peptonada amortiguada precalentar a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ antes de la inoculación de la muestra a analizar.

A.7. PROCEDIMIENTO ANALÍTICO.

A.7.1. Pre-enriquecimiento.

En general incubar la dilución inicial a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ por $18\text{h} \pm 2\text{h}$.

Para moluscos en concha, desconchados y congelados, inocular a temperatura ambiente 50g del homogenizado (dilución 1:2) a 200mL de agua peptonada amortiguada e incubar a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ por $18\text{h} \pm 2\text{h}$.

A.7.2. Enriquecimiento selectivo.

Transferir 0.1mL del cultivo de pre-enriquecimiento a un tubo del 10mL de caldo RVS y 1mL a un tubo conteniendo 10mL de caldo MKTTn.

Incubar el caldo RVS a $41.5^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ por $24\text{h} \pm 3\text{h}$ y el caldo MKTTn a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ por $24\text{h} \pm 3\text{h}$.

A.7.3. Aislamiento e identificación.

Para el aislamiento, inocular a partir de los cultivos obtenidos en el punto anterior, tres medios selectivos en placa como sigue:

Agar XLD y cualquier otro medio selectivo sólido complementario al agar XLD y especialmente apropiado para el aislamiento de *Salmonella* lactosa positiva, *Salmonella Typhi* y *Salmonella Paratyphi*; el laboratorio puede seleccionar que medio utilizar. Por ejemplo, se pueden elegir el ASB, EH, Agar Verde Brillante, entre otros.

El agar XLD se incuba a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ durante $24\text{h} \pm 3\text{h}$, el segundo y tercero agar selectivo incubar de acuerdo a las recomendaciones contenidas en los manuales de medios de cultivo de los fabricantes.

A.7.3.1. Morfología Colonial Típica de *Salmonella*.

Seleccionar 2 o más colonias de *Salmonella* de acuerdo con las características siguientes, en cada agar selectivo:

A.7.3.1.1. XLD. Colonias rosas con o sin centro negro. Muchos cultivos de *Salmonella* pueden producir colonias con un centro negro muy grande o completamente negras.

A.7.3.1.2. EH. Colonias azul-verde o azules, con o sin centro negro. Muchos cultivos de *Salmonella* pueden producir colonias con un centro negro muy grande o completamente negras.

A.7.3.1.3. ASB. Colonias cafés, grises o negras; algunas veces pueden presentar brillo metálico y el medio circundante a la colonia generalmente es café al principio y a medida que se prolonga el tiempo de incubación, pueden aparecer de color negro.

Si se presentan colonias típicas en ASB después de 24 ± 2 h de incubación, seleccionar 2 o más colonias. Si por el contrario, no se observan colonias típicas a las 24 ± 2 h, re-incubar las placas de ASB, otras 24 ± 2 h. Después de 48 ± 2 h de incubación, seleccionar si están presentes, 2 o más colonias típicas. Si las colonias seleccionadas, no dan reacciones típicas en TSI y LIA, el cultivo se considera como negativo a *Salmonella*.

A.7.3.2. Morfología Colonial Atípica de *Salmonella*.

En ausencia de colonias típicas sospechosas de *Salmonella*, buscar colonias atípicas con las características siguientes:

A.7.3.2.1. Agares EH y XLD. Muy pocos cultivos atípicos de *Salmonella* producen colonias amarillas con o sin centro negro. En ausencia de colonias típicas, en EH y XLD, seleccionar 2 o más colonias atípicas.

Nota: Algunas cepas variables de *Salmonella* como: H₂S negativo (ej. *S. Paratyphi* A) crece en XLD como colonias rosas con el centro de un color rosa oscuro. *Salmonella* Lactosa – positiva crece en XLD como colonias amarillas con o sin el centro negro.

A.7.3.2.2. ASB. Algunos cultivos producen colonias verdes con un halo oscuro muy pequeño. Si después de 48h de incubación (como se explicó anteriormente), no hay colonias típicas sospechosas en ASB, seleccionar 2 o más colonias atípicas.

A.7.3.3. Cultivos Control Sugeridos.

Además de los cultivos control positivos (*Salmonella* Typhimurium ATCC14028), deben usarse controles adicionales para ayudar a la selección de colonias atípicas, se recomiendan: *S. diarizonae* (ATCC 12325) lactosa positivo, H₂S positivo y *S. abortus equi* (ATCC 9842), lactosa-negativo, H₂S-negativo; o *S. diarizonae* (ATCC 29934) lactosa-positivo, H₂S-negativo.

A.7.3.4. Selección de colonias para su confirmación.

Para la confirmación, tomar de cada medio selectivo al menos dos colonias consideradas como típicas o 4 colonias sospechosas si no existe la primera posibilidad.

En casos epidemiológicos identificar al menos 5 colonias típicas y 5 atípicas, si en una placa se encuentran menos de 5 colonias típicas o sospechosas, confirmar todas las colonias que se encuentren en el medio.

Estriar cada colonia seleccionada en agar nutritivo, preferiblemente sin agua de condensación, de tal manera que permita el aislamiento de colonias. Incubar las placas inoculadas a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ durante $24\text{h} \pm 3\text{h}$.

Utilizar cultivos puros para la confirmación por pruebas bioquímicas y serología.

A.7.3.5. Confirmación Bioquímica.

A partir del agar nutritivo, con un asa recta, estéril tocar ligeramente el centro de la colonia seleccionada e inocular en tubos de agar inclinado de TSI y LIA. Sembrar por picadura en el fondo y estría en la superficie inclinada. Debido a que la reacción de descarboxilación de la lisina, es estrictamente anaerobia, el fondo del medio de LIA, debe medir 4cm. Mantener las placas de agares selectivos a $5-8^{\circ}\text{C}$.

Incubar los tubos de TSI y LIA a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ por 24 ± 3 h. Dejar los tapones flojos de los tubos para mantener condiciones de aerobiosis mientras se incuban evitando excesiva producción de H₂S. Interpretar los cambios de color como se describe a continuación:

TSI: Fondo del medio;

- Amarillo, glucosa positiva.
- Rojo o sin cambio de color, glucosa negativa.
- Negro, formación de sulfuro de hidrógeno.
- Burbujas o grietas en el medio, formación de gas debido a la utilización de la glucosa.

TSI: Superficie inclinada.

- Amarillo, lactosa y/o sacarosa positivos.
- Rojo o sin cambio de color, lactosa y/o sacarosa negativa.

Las colonias típicas de *Salmonella*, producen alcalinidad (color rojo) en la parte inclinada del medio y ácido (color amarillo) en el fondo; con producción de gas y cerca del 90% de las casos producen H₂S (ennegrecimiento del agar). Cuando alguna *Salmonella* lactosa positiva es aislada, el agar de TSI se torna completamente amarillo.

En LIA, *Salmonella* produce reacción alcalina (color púrpura) Considerar como negativos los cultivos que produzcan claramente un color amarillo en el fondo del tubo. La mayoría de los cultivos de *Salmonella* producen H₂S en LIA. Algunos cultivos que no son de *Salmonella*, producen un color rojo ladrillo en la parte inclinada del LIA.

Todos los cultivos que den reacción alcalina en el fondo del medio de LIA, independientemente de la reacción que hayan dado en TSI, deben retenerse como aislamientos presuntivos de *Salmonella*, para someterlos a pruebas bioquímicas adicionales y pruebas serológicas.

Para los cultivos de TSI que se consideran presuntivos para *Salmonella*, continuar como se indica en Identificación de *Salmonella* para determinar la especie, incluyendo *Salmonella arizonae*.

a) Prueba de ureasa (convencional). Con un asa estéril inocular tubos de agar urea de Christensen. Debido a que algunas veces los tubos de agar urea de Christensen sin inocular, pueden virar a rojo púrpura (prueba positiva), debe incluirse, un tubo de este agar sin inocular como control. Una prueba positiva está dada por el uso de la urea generando amoníaco produciendo un cambio en la coloración del medio a color rojo rosado, una prueba negativa no se produce cambio en la coloración (amarillo anaranjado). Incubar 24 ± 2 h a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$.

b) Caldo L-lisina descarboxilasa.

Si la prueba de LIA fue satisfactoria, no es necesario repetirla. Si la reacción de LIA fue dudosa, utilizar caldo lisina descarboxilasa para la determinación final de lisina descarboxilasa. Inocular el caldo con pequeña cantidad de cultivo. Cerrar la tapa fuertemente e incubar durante a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ por 24 ± 3 h. Las especies de *Salmonella* dan reacción alcalina (color púrpura del medio). La prueba negativa se interpreta por un color amarillo del medio. Si el medio aparece descolorido (ni púrpura, ni amarillo), agregar unas gotas de colorante púrpura de bromocresol al 0.2% y leer nuevamente la reacción.

c) Detección de β -galactosidasa.

Colocar la colonia seleccionada en un tubo conteniendo 0.25mL de solución salina, agitar para obtener una suspensión homogénea. Adicionar 1 gota de tolueno y agitar. Colocar el tubo en un baño de agua a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ dejar reposar por aproximadamente 5 min. Adicionar 0.25mL del agente de detección de la β -galactosidasa y mezclar. Colocar nuevamente el tubo en el baño de agua a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ y dejar por 24 ± 3 h. Examinar el tubo a intervalos de tiempo. Un color amarillo es indicativo de reacción positiva, la cual se hace evidente en aproximadamente 20 min.

Si se utilizan discos comerciales, seguir las instrucciones del fabricante.

d) Prueba de Indol.

Inocular un tubo conteniendo 5mL del medio triptófano/triptona con una suspensión homogénea de la colonia sospechosa.

Incubar a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ por 24 ± 3 h después de la incubación adicionar 1mL de reactivo de Kovacs.

La formación de un anillo de color rojo indica una reacción positiva. Un anillo de color amarillo indica una reacción negativa.

e) Prueba de VP.

Re-suspender una asada de la colonia seleccionada en un tubo estéril conteniendo 3mL del medio VP. Incubar $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ por 24 ± 3 h.

Después de la incubación adicionar 2 gotas de solución de creatinina, 3 gotas de solución 1-naftol y al final 2 gotas de solución de KOH, agitar después de cada reactivo.

La formación de un color rosa a rojo brillante en menos de 15 min indica una reacción positiva.

f) Identificación presuntiva del género *Salmonella*.

Alternativamente se pueden utilizar pruebas bioquímicas miniaturizadas o métodos de biología molecular disponibles en el mercado para la identificación presuntiva de género *Salmonella*, se deberá utilizar un sistema adecuado basado en el sistema bioquímico descrito en esta sección. Estos sistemas bioquímicos deberán contar con validación y no deben ser usados como sustitutos de las pruebas serológicas. Inocular e incubar estos sistemas de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

A.7.3.5.1. Interpretación de las pruebas bioquímicas.**Tabla A.1. Interpretación de pruebas bioquímicas.**

Prueba	Cepas de <i>Salmonella</i>									
	S. Typhi		S. Paratyphi A		S. Paratyphi B		S. Paratyphi C		Otras cepas	
	Reacción	% ^b	Reacción	% ^b	Reacción	% ^c	Reacción	% ^c	Reacción	% ^b
TSI producción de ácido de la glucosa	+	100	+	100	+		+		+	100
TSI formación de gas de la glucosa	- ^d	0	+	100	+		+		+	92
TSI producción de ácido de la lactosa	-	2	-	100	-		-		-	1
TSI producción de ácido de sacarosa	-	0	-	0	-		-		-	1
TSI producción de sulfuro de hidrógeno	+	97	-	10	+		+		+	92
Hidrólisis de urea	-	0	-	0	-		-		-	1
Descarboxilación de la lisina	-	98	-	0	+		+		+	95
Reacción de β -galactosidasa	-	0	-	0	-		-		-	2 ^e
Reacción Voges-Proskauer	-	0	-	0	-		-		-	0
Producción de indol	-	0	-	0	-		-		-	1

^a Ewing, W.h. y Ball, M. M. The biochemical reactions of the genus *Salmonella*. National center for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA, 1996

^b este porcentaje indica que no todas las cepas de *Salmonella* muestran la reacción indicada puede ser más o menos. Estos porcentajes pueden variar dependiendo de los serotipos involucrados en brote de intoxicación alimentaria y su lugar de procedencia.

^c los porcentajes no han sido encontrados en la literatura

^d *Salmonella* Typhi es anaerobio

^e La *Salmonella enterica* subespecie *Arizonae* puede ser positiva o negativa a la lactosa pero siempre será β -galactosidasa positiva.

S. diarizonae (ATCC 12325) lactosa positivos, H₂S positivo y *S. abortus equi* (ATCC 9842), lactosa-negativo, H₂S-negativo; o *S. diarizonae* (ATCC 29934) lactosa-positivo, H₂S-negativo.

A.7.3.5.2. Pruebas Serológicas.**A.7.3.5.3. General.**

La aglutinación con el antisuero polivalente Poly A-I & Vi, puede usarse como resultado confirmatorio de la presencia de *Salmonella* para las cepas probadas por TSI y LIA, existen cepas que no aglutinan con el polivalente, para éstos es necesario confirmar usando la batería completa de bioquímicas.

A.7.3.5.4. Eliminación de las cepas autoaglutinables.

Deposite una gota de solución salina, en una lámina de vidrio perfectamente limpia. Disperse con un asa, parte de la colonia a probar en la gota, de manera que se obtenga una suspensión homogénea y turbia. Rote suavemente la lámina por 30 a 60seg. Observe el resultado sobre un fondo oscuro, preferiblemente con la ayuda de una lupa. Si las bacterias se agrupan en unidades más o menos distintas, la cepa se considera como autoaglutinable y no debe someterse a las siguientes pruebas, porque la detección de los antígenos no es factible.

NOTA: También es posible dispersar parte de la colonia a analizar en una gota de agua, y luego mezclar esta solución con una gota de la solución salina.

A.7.3.5.5. Detección de los antígenos Poly A-I & Vi.

Empleando una colonia pura no autoaglutinable, proceda, empleando una gota del antisuero O en lugar de la solución salina. Si se produce aglutinación, la reacción se considera positiva.

Para fines de vigilancia sanitaria, enviar el cultivo al laboratorio de referencia de la COFEPRIS (CCAYAC) para su identificación serológica o molecular.

A.8. INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS.

a) Los cultivos determinados como presuntivos con las pruebas bioquímicas o confirmados por la serología, informar como:

***Salmonella* spp en 25g: PRESENCIA.**

b) Descartar los cultivos con resultados atípicos a partir de las pruebas bioquímicas miniaturizadas clasificadas como no *Salmonella*, informar:

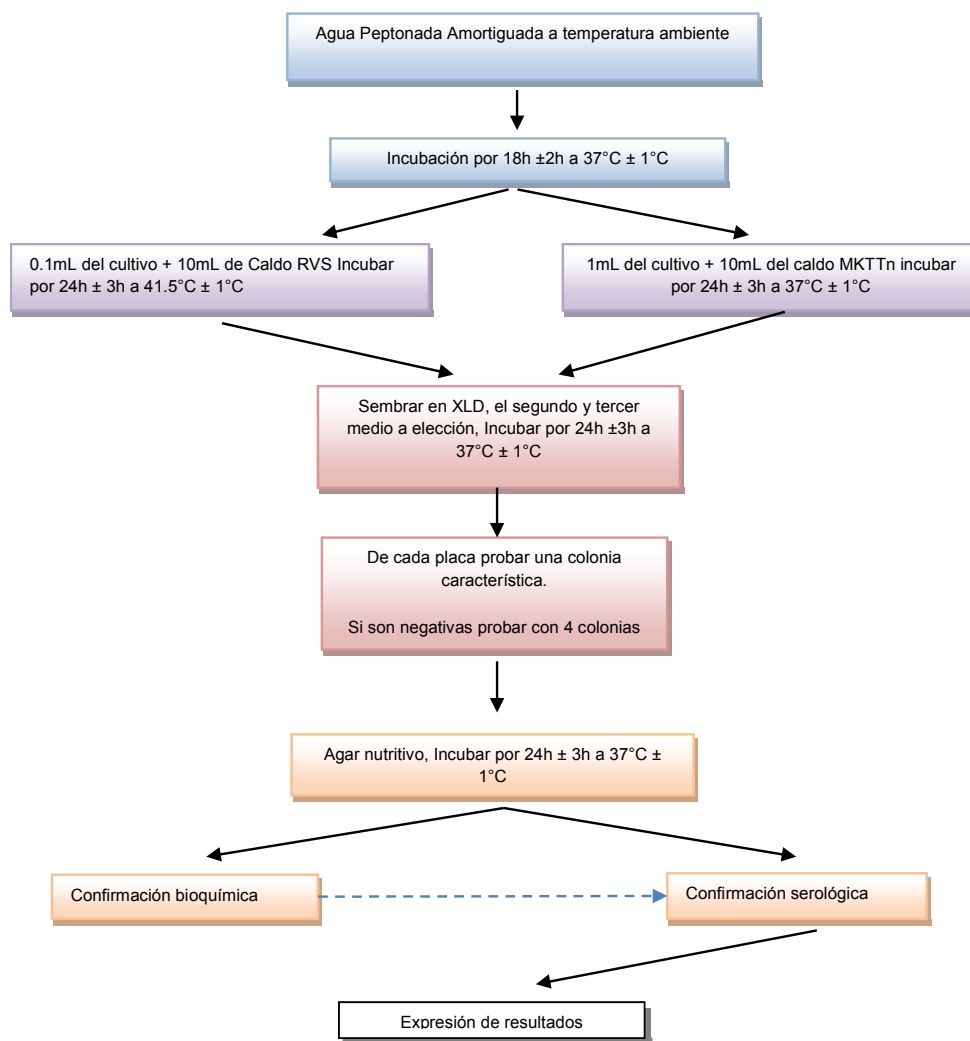
***Salmonella* spp en 25g: AUSENCIA.**

c) Placas con agar XLD, ASB y EH sin desarrollo y/o colonias atípicas, informar:

***Salmonella* spp en 25g: AUSENCIA.**

d) En caso de que la cantidad sea menor a 25g se debe reportar la presencia o ausencia de *Salmonella* en la porción de ensayo (g o mL) de producto utilizado.

A.9. AYUDA VISUAL.



- Pre-enriquecimiento.
- Enriquecimiento Selectivo.
- Aislamiento.
- Confirmación.

A.10. FORMULACIONES Y PREPARACIÓN DE MEDIOS DE CULTIVO.

Alternativamente pueden utilizarse medios comerciales a menos que se indique otra cosa.

La caducidad de los medios de cultivo una vez preparado deberá ser demostrada en el laboratorio bajo las condiciones de almacenamiento particulares, a menos que se indique otra cosa.

A.10.1. Agua peptonada amortiguada.**A.10.1.1. Fórmula.**

Digerido enzimático de caseína	10.0g
NaCl	5.0g
Na ₂ HPO ₄ ·12H ₂ O	9.0g
KH ₂ PO ₄	1.5g
Agua	1 000mL

A.10.1.2. Preparación: Disolver los ingredientes en el agua, calentar si es necesario. Ajustar el pH, de tal manera que después de la esterilización sea 7.0 ± 0.2 a 25°C. Distribuir el medio en frascos de capacidad necesaria para obtener las porciones de prueba. Esterilizar en autoclave 15 min a 121°C.

A.10.2. Caldo RVS.**A.10.2.1. Solución A.****A.10.2.1.1. Fórmula.**

Digerido enzimático de soya	5.0g
NaCl	8.0g
KH ₂ PO ₄	1.4g
K ₂ HPO ₄	0.2g
Agua	1000mL

A.10.2.1.2. Preparación: Preparar por ingredientes y disolverlos en el agua, es necesario calentar aproximadamente a 70°C. La solución debe prepararse el día de la preparación del medio de RVS completo.

A.10.2.2. Solución B.**A.10.2.2.1. Fórmula.**

MgCl ₂ ·6H ₂ O	400.0g
Agua	1000mL

A.10.2.2.2. Preparación: Disolver el cloruro de magnesio en el agua. Como esta sal es muy higroscópica, es aconsejable disolver el contenido completo de un frasco nuevo de MgCl₂·6H₂O de acuerdo a la fórmula. Por ejemplo, agregando 250g de MgCl₂·6H₂O a 625mL de agua, dará un volumen total de solución de 788mL y una concentración de 31.7g por cada 100mL de MgCl₂·6H₂O aproximadamente.

La solución puede almacenarse en un frasco ámbar con tapa hermética a temperatura ambiente por 2 años.

A.10.2.3. Solución C.**A.10.2.3.1. Fórmula.**

Oxalato de verde malaquita	0.4g
Agua	100mL

A.10.2.3.2. Preparación: Disolver el oxalato de verde malaquita en el agua. La solución puede almacenarse en frasco ámbar a temperatura ambiente por 8 meses.

A.10.2.4. Medio Completo.**A.10.2.4.1. Fórmula.**

Solución A	1000mL
Solución B	100mL
Solución C	10mL

A.10.2.4.2. Preparación: Agregar 1000mL de la solución A, 100mL de la solución B y 10mL de la solución C. Ajustar el pH, si es necesario, de tal manera que después de la esterilización sea de 5.2 ± 0.2 . Antes de su uso, distribuir porciones de 10mL a cada tubo. Esterilizar a 115°C por 15 min. Almacenar el medio preparado a $3^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, utilizar el medio el mismo día de su preparación.

Nota: La composición final del medio completo será de: Digerido enzimático de soya, 4.5g/L; NaCl, 7.2g/L; $\text{KH}_2\text{PO}_4 + \text{K}_2\text{HPO}_4$, 1.44g/L; MgCl_2 , 13.4g/L o $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 28.6g/L; oxalato de verde malaquita, 0.036g/L.

A.10.3. Caldo MKTTn.**A.10.3.1. Medio Base.****A.10.3.1.1. Fórmula.**

Extracto de carne	4.3g
Digerido enzimático de caseína	8.6g
NaCl	2.6g
CaCO_3	38.7g
$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	47.8g
Ox sales biliares uso bacteriológico	4.78g
Verde brillante	0.0096g
Agua	1000mL

A.10.3.1.2. Preparación: Disolver los ingredientes deshidratados básicos de la fórmula o el medio completo deshidratado en el agua, hervir por 5 min. Ajustar el pH, si es necesario, a 8.2 ± 0.2 a 25°C . El medio base puede almacenarse por 4 semanas a $3^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.

A.10.3.2. Solución de Yodo-Yoduro**A.10.3.2.1. Fórmula.**

Yodo	20.0g
Yoduro de potasio (KI)	25.0g
Agua	100.0mL

A.10.3.2.2. Preparación: Disolver completamente el yoduro de potasio en 10mL de agua, agregar el yodo y diluir a 100mL con agua estéril. No calentar.

Almacenar la solución en la oscuridad a temperatura ambiente en un frasco bien cerrado.

A.10.3.3. Solución de Novobiocina.**A.10.3.3.1. Fórmula.**

Novobiocina (sal sódica)	0.04g
Agua	5.0mL

A.10.3.3.2. Preparación: Disolver la novobiocina (sal sódica) en el agua y esterilizar por filtración. Puede almacenar la solución por no más de 4 semanas a $3^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.

A.10.3.4. Medio Completo.**A.10.3.4.1. Fórmula.**

Medio base	1000mL
Solución de yodo-yoduro	20mL
Solución de novobiocina	5mL

A.10.3.4.2. Preparación: Agregar asépticamente 5mL de solución de novobiocina a 1000mL de medio base. Mezclar, después agregar 20mL de la solución de yodo-yoduro. Mezclar bien. Distribuir el medio asépticamente en recipientes estériles de suficiente capacidad para contener las porciones necesarias de prueba. El medio completo deberá utilizarse el mismo día de la preparación.

A.10.4. Agar XLD.**A.10.4.1. Medio Base.****A.10.4.1.1. Fórmula.**

Extracto de levadura en polvo	3.0g
NaCl	5.0g
Xilosa	3.75g
Lactosa	7.5g
Sacarosa	7.5g
L-Lisina	5.0g
Tiosulfato de sodio	6.8g
Citrato férrico amónico	0.8g
Rojo de fenol	0.08g
Desoxicolato de sodio	2.5g
Agar	15.0g
Agua	1000mL

A.10.4.1.2. Preparación: Disolver los ingredientes básicos deshidratados de la fórmula o el medio completo deshidratado en el agua por calentamiento, con agitación frecuente, hasta que el medio comience a hervir. Evitar el sobrecalentamiento. Ajustar el pH, si es necesario, a 7.4 ± 0.2 a 25°C .

A.10.4.1.3. Preparación de las placas de agar: Transferir el medio inmediatamente a un baño de agua a $44^{\circ}\text{C} - 47^{\circ}\text{C}$ y esperar a que el medio se atempere, agitar y vaciar en las placas, dejar solidificar. Antes de su uso las placas deberán estar completamente secas, se recomienda secar las placas en horno entre 37°C y 55°C con las tapas parcialmente abiertas o en campana de flujo laminar hasta que la superficie del agar este seca. El medio se puede almacenar por no más de 5 días a $3^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.

A.10.5. Agar nutritivo.**A.10.5.1. Fórmula.**

Extracto de carne	3.0g
Peptona	5.0g
Agar	15.0g
Agua	1000mL

A.10.5.2. Preparación: Disolver los ingredientes o el medio completo deshidratado en el agua, por calentamiento. Si es necesario, ajustar el pH de tal manera que después de la esterilización quede en 6.8 ± 0.2 a 25°C . Transferir el medio de cultivo a tubos o botellas de capacidad apropiada. Esterilizar por 15min a 121°C .

A.10.5.2.1. Preparación de las placas de agar nutritivo: Transferir el medio inmediatamente a un baño de agua a 44°C – 47°C y esperar a que el medio se atempere, agitar y vaciar 15mL del medio fundido a placas estériles, dejar solidificar. La superficies de las placas debe estar completamente seca antes de su uso, se recomienda secar las placas en un horno entre 37°C y 55°C con las tapas parcialmente abiertas o en campana de flujo laminar hasta que la superficie del agar este seca.

A.10.6. Agar TSI.

A.10.6.1. Fórmula.

Extracto de carne	3.0g
Extracto de levadura	3.0g
Peptona	20.0g
NaCl	5.0g
Lactosa	10.0g
Sacarosa	10.0g
Glucosa	1.0g
Citrato de fierro (III)	0.3g
Tiosulfato de sodio	0.3g
Rojo de fenol	0.3g
Agar	15.0g
Agua	1000mL

A.10.6.2. Preparación: Disolver los ingredientes o el medio completo deshidratado en el agua por calentamiento. Si es necesario, ajustar el pH de tal manera que después de la esterilización quede en 7.4 ± 0.2 a 25°C. Distribuir 10mL del medio en tubos de ensaye. Esterilizar por 15 min a 121°C. Dejar solidificar en posición inclinada para obtener un bisel de 2.5cm – 5cm.

A.10.7. Agar Urea de Christensen.

A.10.7.1. Medio Base.

A.10.7.1.1. Fórmula.

Peptona	1.0g
Glucosa	1.0g
NaCl	5.0g
Fosfato dihidrogenado de potasio (KH_2PO_4)	2.0g
Rojo de fenol	0.012g
Agar	15.0g

A.10.7.1.2. Preparación: Disolver los ingredientes o el medio completo deshidratado por calentamiento. Si es necesario, ajustar el pH de tal manera que después de la esterilización quede en 6.8 ± 0.2 a 25°C. Esterilizar por 15 min a 121°C.

A.10.7.2. Solución de urea.

A.10.7.2.1. Fórmula.

Urea	400g
Agua, para un volumen final de	1000mL

A.10.7.2.2. Preparación: Disolver la urea en el agua. Esterilizar por filtración.

A.10.7.3. Medio Completo.

A.10.7.3.1. Fórmula.

Medio base	950mL
Solución de Urea	50mL

A.10.7.3.2. Preparación: Agregar bajo condiciones asépticas, la solución de urea al medio base, previamente fundido y mantenido de 44°C – 47°C en el baño de agua. Distribuir 10mL del medio completo a tubos de ensaye.

A.10.8. Reactivo de β -Galactosidasa.

A.10.8.1. Solución amortiguadora.

A.10.8.1.1. Fórmula.

NaH ₂ PO ₄	6.9g
NaOH, 10mol/L solución	$\simeq$ 3mL
Agua, para un volumen final de	50mL

A.10.8.1.2. Preparación: Disolver el fosfato dihidrogenado de sodio en $\simeq$ 45mL de agua en un matraz volumétrico. Ajustar el pH a 7.0 ± 0.2 a 25°C con la solución de hidróxido de sodio. Agregar agua para un volumen final de 50mL.

A.10.8.2. Solución de ONPG.

A.10.8.2.1. Fórmula.

ONPG	0.08g
Agua	15mL

A.10.8.2.2. Preparación: Disolver el ONPG en el agua a aproximadamente 50°C. Enfriar la solución.

A.10.8.3. Reactivo Completo.

A.10.8.3.1. Fórmula.

Solución amortiguadora	5mL
Solución de ONPG	15mL

A.10.8.3.2. Preparación: Agregar la solución amortiguadora a la solución de ONPG.

A.10.9. Reactivos para la prueba VP.

A.10.9.1. Medio de VP.

A.10.9.1.1. Fórmula.

Peptona	7.0g
Glucosa	5.0g
K ₂ HPO ₄	5.0g
Agua	1000mL

A.10.9.1.2. Preparación: Disolver los ingredientes en agua, calentar si es necesario. Ajustar el pH de tal forma que después de la esterilización quede a 6.9 ± 0.2 a 25°C. Transferir 3mL de volumen a tubos de ensaye y esterilizar por 15min a 121°C.

A.10.9.2. Solución de creatinina (N-amidinosarcosina).**A.10.9.2.1. Fórmula.**

Monohidrato de creatinina	0.5g
Agua	100mL

A.10.9.2.2. Preparación: Disolver el monohidrato de creatinina en el agua.

A.10.9.3. 1-naftol, solución etanólica**A.10.9.3.1. Fórmula**

1-Naftol	6g
Etanol al 96%	100mL

A.10.9.3.2. Preparación: Disolver el 1-naftol en el agua.

A.10.9.4. Solución de KOH.**A.10.9.4.1. Fórmula.**

KOH	40g
Agua	100mL

A.10.9.4.2. Preparación: Disolver el KOH en el agua.

A.10.10. Reactivos para la reacción de Indol.**A.10.10.1. Medio Triptona/triptófano.****A.10.10.1.1. Fórmula.**

Triptona	10g
NaCl	5g
DL-Triptófano	1g
Agua	1000mL

A.10.10.1.2. Preparación: Disolver los ingredientes en el agua hirviendo. En caso necesario, ajustar el pH a 7.5 ± 0.2 a 25°C. Distribuir volúmenes de 5mL del medio a tubos de ensaye. Esterilizar 15 min a 121°C.

A.10.11. Reactivo de Kovacs.**A.10.11.1. Fórmula.**

4-Dimetilaminobenzaldehído	5g
Ácido hidroclicóricó, $\rho = 1.18 \text{ g/mL}$ a 1.19 g/mL	25mL
2-metilbutan-ol	75mL

A.10.11.2. Preparación: Mezclar los componentes.

A.10.12. Solución Salina Fisiológica.**A.10.12.1. Fórmula.**

NaCl	8.5g
Agua	1000mL

A.10.12.2. Preparación: Disolver el cloruro de sodio en el agua. Si es necesario, ajustar el pH de tal manera que después de la esterilización quede en 7.0 ± 0.2 a 25°C . Distribuir volúmenes de la solución tal que después de la esterilización queden entre 90mL a 100mL. Esterilizar 15 min a 121°C .

A.10.13. Agar EH.

A.10.13.1. Fórmula.

Peptona	12g
Extracto de levadura	3g
Sales biliares No. 3	9g
Lactosa	12g
Sacarosa	12g
Salicina	2g
NaCl	5g
Tiosulfato de sodio	5g
Citrato férrico amónico	1.5g
Azul de bromotimol	0.065g
Fucsina ácida	0.1g
Agar	14.0g
Agua destilada	1L
pH final 7.5 ± 0.2	

A.10.13.2. Preparación: Calentar a ebullición con agitación frecuente para disolver los ingredientes por no más de 1 min. No sobrecalentar. Enfriar a $45\text{--}50^{\circ}\text{C}$. Distribuir en porciones de 20mL en cajas Petri de 15 x 100mm. Dejar secar por 2h con las tapas parcialmente abiertas. Almacenar hasta 30 días en refrigeración ($4 \pm 2^{\circ}\text{C}$).

A.10.14. Agar ASB.

A.10.14.1. Fórmula.

Polipeptona (o peptona)	10g
Extracto de carne	5g
Dextrosa	5g
Na_2HPO_4 (anhidro)	4g
FeSO_4 (anhidro)	0.3g
Sulfito de bismuto (indicador)	8g
Verde brillante	0.025g
Agar	20g
Agua destilada	1L
pH, 7.7 ± 0.2	

A.10.14.2. Preparación: Mezclar los ingredientes con calentamiento y agitación constante a ebullición por 1min hasta obtener una suspensión uniforme (el precipitado no se disuelve). Enfriar a $45\text{--}50^{\circ}\text{C}$. Suspender el precipitado con agitación suave y distribuir volúmenes de 20mL en cajas Petri estériles de 15 X 100mm. Permitir que seque el agar por 2h con las tapas parcialmente abiertas y después cerrarlas.

PRECAUCIÓN: No esterilizar. Preparar el medio un día antes de su uso y almacenar en oscuridad. El medio pierde selectividad después de 48h.

Apéndice Normativo B.**Método de referencia para la estimación de la cuenta de *Staphylococcus aureus*.**

Se establece el método microbiológico para determinar la cuenta de *S. aureus* presente en alimentos para consumo humano nacionales o de importación.

B.1. INTRODUCCIÓN.

B.2. *S. aureus* es una bacteria altamente vulnerable a tratamientos térmicos y a varios agentes sanitizantes. La presencia de esta bacteria en los alimentos procesados o en los equipos donde se procesan, es generalmente un indicador de sanitización inadecuada. *S. aureus* produce enterotoxinas que al ingerirse pueden causar intoxicaciones alimentarias. Es actualmente responsable de un alto porcentaje de los brotes de intoxicación alimentaria a nivel mundial.

Para el propósito del presente método, la confirmación de *S. aureus* está basado en una fuerte reacción de coagulasa, pero se reconoce que hay algunas cepas de *S. aureus* que producen una reacción débil. Estas últimas cepas se pueden confundir con otras bacterias, pero se pueden distinguir por medio del uso de pruebas adicionales, como son la termonucleasa y producción de ácido a partir del manitol, entre otras.

Este método permite hacer una estimación del contenido de *S. aureus* en los productos de consumo, se efectúa directamente en placas de medio de cultivo selectivo y diferencial, con la confirmación mediante las pruebas de coagulasa como determinante y pruebas auxiliares cuando la determinación de la coagulasa es débil.

B.3. EQUIPO.

B.3.1 Horno para esterilizar que alcance 180°C.

B.3.2 Autoclave.

B.3.3 Balanza con capacidad no mayor de 2,500g y sensibilidad de 0.1g.

B.3.4 Incubadora a capaz de operar a 35°C ± 1°C.

B.3.5 Homogeneizador peristáltico tipo Stomacher.

B.3.6 Baño de agua capaz de operar a 35°C ± 1°C.

B.4. MATERIALES.

B.4.1 Cuchillos, pinzas, tijeras, cucharas, espátulas.

B.4.2 Tubos de cultivo de 16mm x 150mm o frascos de 125 a 250mL de capacidad.

B.4.3 Tubos de cultivo de 10mm x 75mm.

B.4.4 Cajas Petri de 90 a 100mm de diámetro.

B.4.5 Pipetas bacteriológicas de 1mL y 10mL de capacidad graduadas en 0.1mL y 1mL respectivamente y diámetro de 2 a 3mm.

B.4.6 Pipetas Pasteur.

B.4.7 Probetas.

B.4.8 Varillas de vidrio de 3.5mm de diámetro aproximadamente y 20cm de largo dobladas en ángulo recto u equivalente.

B.4.9 Matraz Erlenmeyer.

B.4.10 Cámara húmeda: consiste en una caja Petri en la cual se coloca una varilla de vidrio en forma de "V" rodeada de algodón humedecido con agua.

B.5. MEDIOS DE CULTIVO Y REACTIVOS.

B.5.1 Agar Baird Parker.

B.5.2 Solución de telurito de potasio.

B.5.3 Emulsión de yema de huevo (puede usarse comercialmente preparada).

B.5.4 BHI.

B.5.5 Solución reguladora de fosfatos.

B.5.6 Agua peptonada.

B.5.7 Solución Salina 0.85%.

B.5.8 Agar Azul de Toluidina-ADN.

B.5.9 Plasma de Conejo con EDTA.

B.5.10 Agar Soja Trypticaseina.

B.5.11 Peróxido de hidrógeno al 3%.

B.5.12 AST.

B.5.13 Reactivos para la tinción de Gram.

B.5.14 Caldo rojo de fenol (glucosa y manitol).

B.5.15 Solución de Piruvato de Sodio.

B.5.16 Aceite de parafina o mineral estéril.

B.5.17 *S. aureus*.

B.5.18 *S. epidermidis*.

B.5.19 Solución trazable para calibración de potenciómetro (CENAM).

B.6. CONDICIONES DE PRUEBA.

B.6.1 Preparación de la muestra.

Tomar diferentes porciones del alimento, transferir 25g o mL a frascos de dilución con 225mL de solución reguladora de fosfatos, para preparar una dilución 1:10.

En una situación atípica y justificada, si la porción de muestra utilizada en el ensayo es distinta a 25g, se deberá utilizar la cantidad necesaria de solución reguladora de fosfatos, para obtener una dilución 1:10.

Homogeneizar por 1 o 2 min en licuadora o Stomacher dependiendo del tipo de alimento.

B.6.2 Preparación de la muestra para Moluscos en concha

Como se indica en A.6.2.4.

B.6.3 Procedimiento para Moluscos, desconchados y congelados.

Como se indica en A.6.2.5

B.6.4 Productos de la pesca.

Pesar 200g del alimento en 200mL de regulador de fosfatos (dilución 1:2) y homogeneizar por 2 min en vaso de licuadora u homogeneizador peristáltico, el volumen total en el vaso debe cubrir totalmente las aspas. Las muestras congeladas deben descongelarse en refrigeración (2°C - 5°C) un máximo de 18h antes de su análisis.

B.7. PROCEDIMIENTO ANALÍTICO.

B.7.1 Transferir por medio de una pipeta estéril, 0.1mL de la muestra directa si es líquida, o 0.1mL de la suspensión inicial (dilución 10^{-1}) en el caso de otros productos, por duplicado a cajas de agar Baird Parker. Repetir el procedimiento para las diluciones siguientes si son necesarias 10^{-2} , 10^{-3} .

Nota: Si se sospecha que el alimento contiene bajas cuentas de *S. aureus*, se deberá aumentar el límite de detección, en un factor igual a 10 inoculando 1mL de la muestra directa si ésta es líquida, o de cada dilución distribuida en 3 placas como sigue: 0.4, 0.3 y 0.3mL sobre la superficie de las placas de agar Baird-Parker, por duplicado. En ambos casos evitar usar cajas húmedas.

B.7.2 Cuidadosamente distribuir el inóculo tan pronto como sea posible, sobre la superficie del agar con varillas estériles de vidrio en ángulo recto, utilizando una para cada placa y dilución.

B.7.3 Mantener las placas con las tapas hacia arriba hasta que el inóculo sea absorbido totalmente por el agar.

B.7.4 Invertir las placas e incubar por 24 a 35°C $\pm$ 1°C, marcar las colonias típicas observadas. Morfología colonial típica colonias negras, circulares, brillantes, convexas, lisas, de diámetro de 1 a 2mm y muestran una zona opaca, húmedas y con un halo claro (de proteólisis) alrededor de la colonia. Reincubar las placas a 35°C $\pm$ 1°C, por otras 22 a 24h y marcar las nuevas colonias típicas.

NOTA: En algunas ocasiones cepas que han sido aisladas de productos congelados o deshidratados que han sido almacenados por periodos largos de tiempo, frecuentemente desarrollan colonias menos negras con apariencia rugosa y textura seca. Las colonias atípicas son similares en apariencia pero sin halo claro alrededor.

B.7.5 Seleccionar las placas que tengan entre 15 y 150 colonias típicas y atípicas de *S. aureus*; si no es posible, seleccionar las placas de las diluciones más altas no obstante tengan más de 150 colonias. Seleccionar de cada placa 5 colonias típicas y 5 colonias atípicas, para su confirmación.

B.7.6 Cuando las placas tengan menos de 15 colonias típicas se debe agregar la nota de "valor estimado" al reporte de los resultados.

B.7.7 Si fue inoculado 1.0mL en 3 placas, tratar éstas como una sola y seguir los procedimientos de confirmación.

B.7.8 Confirmación: Prueba de Coagulasa.

B.7.8.1 Seleccionar y sembrar cada colonia típica en tubos con 0.5mL de BHI y en tubos con AST. Utilizar simultáneamente un control positivo de *S. aureus* y un control negativo de *S. epidermidis*. Incubar a 35°C $\pm$ 1°C en baño de agua, durante 20 a 24h. Mantener los cultivos en AST a no más de 27°C $\pm$ 1°C para pruebas posteriores. Agregar a 0.1mL del cultivo anterior a 0.3mL de plasma de conejo con EDTA (a menos que el fabricante indique otras cantidades). Incubar a 35°C $\pm$ 1°C en baño de agua y observar periódicamente a intervalos de 1h durante las primeras 4 a 6h; si no hay formación de coágulo, observar hasta las 24h. Considerar la prueba positiva cuando el coágulo se forma completamente y es firme al invertir el tubo. En otro caso se deberán realizar las pruebas auxiliares.

B.7.8.2 Nota: Para cada reactivo nuevo se deberá realizar la prueba de coagulabilidad del plasma de conejo añadiendo una gota de calcio al 5% a 0.5mL de plasma reconstituido, formándose un coágulo en 10-15 seg.

B.7.9 Pruebas auxiliares.

B.7.9.1 Realizar una tinción de Gram a cada cultivo observar al microscopio y observar la presencia de cocos Gram positivos.

B.7.9.2 Si se dispone de un sistema de bioquímicas miniaturizado, éste puede ser utilizado como alternativa de las siguientes pruebas, con excepción de la termonucleasa y la tinción de Gram.

B.7.9.3 Prueba de catalasa. A partir de un cultivo en AST realizar la prueba de la catalasa en un portaobjetos, emulsificar una porción del cultivo con 1 gota de peróxido de hidrógeno al 3%. Observar la producción de burbujas de gas.

B.7.9.4 Utilización anaeróbica del manitol. Inocular un tubo con caldo para la fermentación adicionado de manitol al (0.5%), con un inóculo abundante. Cubrir el caldo con una capa de aceite de parafina o aceite mineral de al menos 25mm. Incubar hasta 5 días a 37°C $\pm$ 1°C. Un cambio en la coloración del indicador indica la utilización anaeróbica del manitol y la presencia *S. aureus*. Incluir los controles positivos y negativos.

B.7.9.5 Utilización anaeróbica de la glucosa. Inocular un tubo con caldo para la fermentación adicionado de glucosa al (0.5%), con un inóculo abundante. Cubrir el caldo con una capa de aceite de parafina o aceite mineral de al menos 25mm. Incubar hasta 5 días a 37°C $\pm$ 1°C. Un cambio en la coloración del indicador indica la utilización anaeróbica de la glucosa y la presencia *S. aureus*. Incluir los controles positivos y negativos.

B.7.9.6 Prueba de termonucleasa. Preparar portaobjetos con 3mL de agar azul de toluidina-ADN. Con ayuda de una pipeta Pasteur hacer orificios equidistantes en el agar. En un baño de agua hirviendo calentar durante 15 min, 0.3 mL de cultivo en BHI. Utilizando una pipeta Pasteur transferir una gota del cultivo a un orificio del medio, repetir para cada cepa incluyendo testigos positivo y negativo. Incubar a 35°C $\pm$ 2°C en cámara húmeda de 4 a 24h. La aparición de un halo color rosa extendido de por lo menos 1mm alrededor de la perforación se califica como positiva la prueba.

Tabla B.1. Características de *S. aureus*, *S. epidermidis* y *Micrococcus*.

Características	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>Micrococcus</i>
Actividad de catalasa	+	+	+
Producción de coagulasa	+	-	-
Producción de termonucleasa	+	-	-
Utilización anaeróbica de: Glucosa	+	+	-
Utilización anaeróbica de: Manitol	+	-	-

^a +, La mayoría de las cepas son positivas (más del 90%), La mayoría de las cepas son negativas (más del 90 %)

B.8. INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS.

B.8.1. Si al menos el 80% de las colonias típicas seleccionadas fueron coagulasa positiva, tomar el número total de las colonias contadas como presuntivas de *S.aureus*.

B.8.2. En otros casos, calcular el número de colonias presuntivas de *S. aureus* a partir del porcentaje obtenido de colonias coagulasa positivas confirmadas.

B.8.3. Promediar los resultados de los duplicados.

B.8.4. Cuando en dos diluciones consecutivas se obtienen cuentas entre 15 y 150 colonias (típicas o atípicas) calcular el número de *S. aureus* para cada dilución como se especifica en los puntos anteriores, calcular la cuenta de *S. aureus* considerando el factor de dilución, calcular el logaritmo en base diez de cada dilución y realizar la resta de éstos, si la diferencia entre los logaritmos de las dos diluciones es menor a 0.3, reportar el promedio de las dos diluciones. Si por el contrario la diferencia entre los logaritmos es mayor a 0.3; reportar el valor más bajo.

B.8.5. Cuando no se tenga crecimiento reportar como:

DILUCIÓN DE LA MUESTRA	VOLUMEN INOCULADO	RESULTADO
MUESTRA DIRECTA	1 mL (0.4, 0.3 y 0.3 mL)	<1 UFC/mL
MUESTRA DIRECTA	0.1 mL	<10 UFC/mL
10 ⁻¹	1 mL (0.4, 0.3 y 0.3 mL)	<10 UFC/g
10 ⁻¹	0.1 mL	<100 UFC/g

B.8.6. Ejemplo para el cálculo de *S. aureus*.

Por ejemplo, el 0.1mL del inóculo de la dilución 10⁻² de la muestra da como resultado 65 y 85 colonias típicas por placa.

Ninguna colonia atípica fue identificada en las placas.

Todas las 5 colonias seleccionadas de la placa conteniendo 65 colonias fueron coagulasa positiva por lo que las 65 colonias fueron consideradas como *S. aureus*.

3 de las 5 colonias seleccionadas de la placa que contiene 85 colonias fueron coagulasa positiva por lo que el 60%, es decir, 51 colonias son consideradas como *S. aureus*.

La cuenta promedio es:

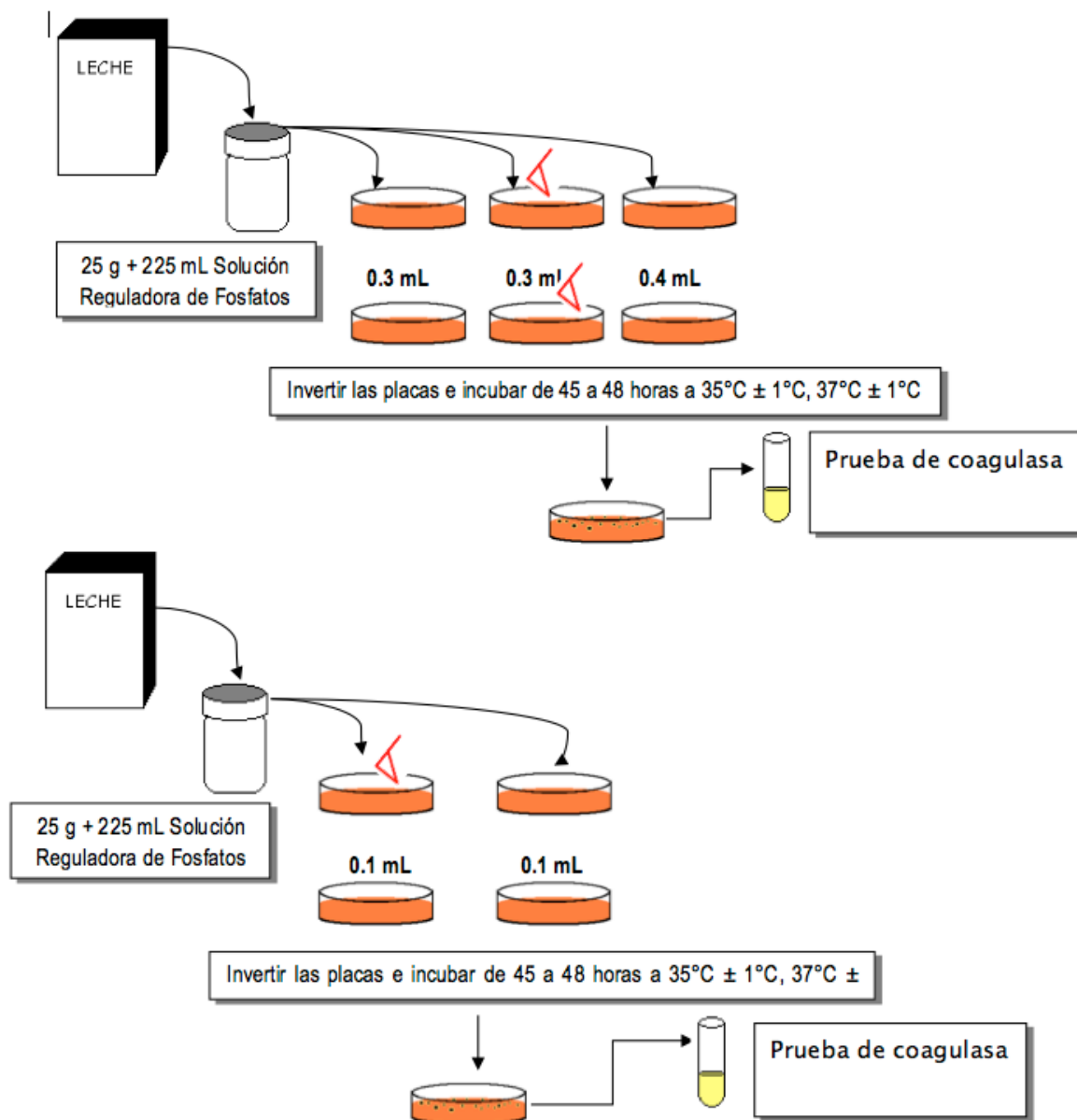
$$65+51 / 2 = 58 \text{ } S. aureus.$$

58 por el inverso del factor de dilución (1/10⁻²) es 5800 UFC.

Si se considera que el inóculo fue de 0.1mL habrá que multiplicar por 10 para obtener 58000UFC/mL.

B.8.7. Precisión de la cuenta.

Para razones estadísticas, los intervalos de confianza de este método varían en un 95% de los casos, desde un $\pm 16\%$ a $\pm 52\%$. En la práctica, una mayor variación se puede encontrar, especialmente entre los resultados obtenidos por diferentes analistas.

B.9. Ayuda Visual.**B.10. Composición y preparación de medios de cultivo y reactivos.****B.10.1 Agar Baird Parker.****B.10.1.1. Medio base.****B.10.1.2. Fórmula.**

Triptona	1g
Extracto de carne	5g
Extracto de levadura	1g
Piruvato de sodio	1g
Glicina	1g
Cloruro de litio .6H ₂ O	5g
Agar	20g
Agua destilada	1L
pH final 7.0 ± 0.2.	

B.10.1.3. Preparación: Disolver los ingredientes en 950mL de agua destilada con agitación constante y calentamiento. Esterilizar 15 min a 121°C. Si se utiliza inmediatamente, mantenerlo fundido a 48-50°C antes de adicionar los ingredientes de enriquecimiento o almacenar el medio solidificado a 4 ± 1°C hasta 1 mes. Fundir el medio antes de su uso.

Ingredientes de enriquecimiento: telurito y yema de huevo.

Adicionar asépticamente 5mL de yema de huevo-telurito de potasio a temperatura ambiente, a 95mL de la base fundida. Mezclar bien evitando hacer burbujas y vaciar porciones de 15-18mL en cajas Petri 15 x 100mm. El medio debe ser densamente opaco. Secar las placas antes de su uso. Guardar las placas preparadas 20-25°C hasta 5 días.

B.10.2 Emulsión de yema de huevo.

B.10.2.1 Preparación. *(Sólo si una presentación comercial no está disponible)*

Utilizar huevos frescos, separar la yema de la clara.

Mezclar las yemas con 4 veces el volumen de agua, calentar la mezcla en un baño de agua, controlando la temperatura a 45 ± 0.5°C por 2h y dejar reposar por de 18 a 24h de 0 a +5°C, dejar precipitar.

Decantar el sobrenadante líquido y esterilizarlo por filtración, a menos que se haya llevado la separación asépticamente. La emulsión puede ser almacenada de 2 a 8°C por no más de 72h.

B.10.3 Solución de Telurito de potasio.

B.10.3.1 Fórmula.

Telurito de potasio (trioxotelurito dipotásico)	1.0g
Agua	100mL

B.10.3.2 Preparación: Disolver el telurito de potasio en agua con un mínimo calentamiento.

Esterilizar por filtración.

La solución puede ser conservada de 2 a 8°C por seis meses.

B.10.4 BHI.

B.10.4.1 Fórmula.

Peptona	1.0g
Infusión cerebro de ternero deshidratado	100mL
Infusión corazón de res deshidratado	5.0g
Glucosa	2.0g
Cloruro de sodio	5.0g
Fosfato disódico Na ₂ HPO ₄	2.5g
Agua	1000mL

B.10.4.2 Preparación: Disolver los componentes o el medio completo comercial en agua hirviendo, ajustar el pH para que después de la esterilización se encuentre entre en 7.4 a 25°C.

Transferir el contenido a tubos o botellas en cantidades iguales a 10mL. Esterilizar el medio por 20 min a 121°C.

El medio puede ser almacenado por 6 meses en condiciones de refrigeración de 0 a 5°C.

B.10.5 Plasma de Conejo.

B.10.5.1. Preparación: Utilizar el plasma de conejo que esté disponible comercialmente y rehidratar de acuerdo a las instrucciones del fabricante. Adicionar el EDTA, en el plasma hidratado.

Si no encuentra plasma de conejo deshidratado comercial diluir plasma de conejo fresco en una proporción 1:3 con agua estéril.

Antes de su uso probar cada lote de plasma de conejo con cepas positivas, cepas ligeramente positivas de *S. aureus* y con cepas negativas.

B.10.6 Agar Azul de Toluidina.

B.10.6.1 Fórmula.

ADN de timo de carnero	0.3g
Agar	10g
CaCl ₂ (anhidro)	1.1mg
NaCl	10g
Azul de toluidina O	0.083g
Tris (hidroximetil aminometano)	6.1g
Agua destilada	1L
pH 9.0 final	

B.10.6.2. Preparación: Disolver el Tris (hidroximetil aminometano) en 1L de agua destilada. Ajustar el pH a 9.0 adicionar los ingredientes restantes a excepción del azul de toluidina. Calentar a ebullición para disolver el azul de toluidina en el medio. Distribuir en matraces o tubos de ensaye con tapa de rosca. No es necesario esterilizar si se usa inmediatamente. El medio estéril es estable a temperatura ambiente por 4 meses y es satisfactorio después de varios ciclos de fusión.

Este medio se prepara por ingredientes.

B.10.7 Solución Reguladora de Fosfatos.

B.10.7.1. Fórmula.

Fosfato monopotásico	34.0g
Agua destilada	1L
pH final 7.2 ± 0.2	

B.10.7.2. Preparación: Disolver el fosfato en 500mL de agua destilada y ajustar el pH a 7.2 con solución de hidróxido de sodio 1N. Llevar a un L con agua destilada. Esterilizar durante 15 min a 121°C ± 1°C.

Para diluciones.

Añadir 1.25mL de solución concentrada de reguladora de fosfatos a un L de agua destilada y ajustar el pH a 7.2 distribuir en frascos de dilución en volúmenes de 97mL. Esterilizar a 121°C ± 1°C durante 15 min.

B.10.8 AST.

B.10.8.1. Fórmula.

Trypticase peptona	15g
Fitona peptona	5g
NaCl	5g
Agar	15g
Agua destilada	1L
pH 7.3 ± 0.2	

B.10.8.2. Preparación: Suspender los ingredientes en un L de agua destilada. Dejar reposar de 5 a 10 min. Calentar con agitación constante para disolver el agar. Hervir por 1 min. Distribuir en tubos, cajas o matraces. Esterilizar a 121°C por 15 min.

Cepas control: *E. coli* y *S. aureus*.

B.10.9 Caldo Rojo de Fenol (para fermentación de carbohidratos).

B.10.9.1. Fórmula.

Tripticasa o proteona peptona No. 3	10g
NaCl	5g
Extracto de carne (opcional)	1g
Rojo de fenol (7.2 mL de solución de rojo de fenol al 0.25%)	0.018g
Agua destilada	1L
pH 7.4 ± 0.2.	
Carbohidrato*	

B.10.9.2. Preparación: Disolver los ingredientes sin el carbohidrato, en 800mL de agua destilada con calentamiento y agitación ocasional. Distribuir en volúmenes de 2mL en tubos de 13 X 100mm con campana de Durham. Esterilizar a 121°C por 15min y dejar enfriar. Disolver 20g del carbohidrato en 200mL de agua destilada y esterilizar por filtro de membrana, adicionar asépticamente 0.5mL del filtrado a cada tubo con medio esterilizado y enfriado a menos de 45°C, agitar suavemente para mezclar.

B.10.10 Aceite de parafina estéril.

Puede esterilizar por filtración en membrana de 0.22 µm

Se recomienda el uso de Unidad de filtración estéril Millex 33mm con membrana MF-Millipore Catálogo SLGS033SS (0.22 µm) o equivalente.

Apéndice Normativo C.

Método de referencia para el aislamiento de *L. monocytogenes*.

Establece el método microbiológico para determinar la presencia de *L. monocytogenes* a partir de alimentos para consumo humano nacionales o de importación.

C.1. INTRODUCCIÓN.

El método para detectar la presencia de *L. monocytogenes* se basa en el aislamiento y la diferenciación de especies de *Listeria spp*, principalmente por la fermentación de carbohidratos y la actividad hemolítica de los miembros de este género.

L. monocytogenes es una bacteria que se desarrolla intracelularmente y es causante de Listeriosis. Es uno de los patógenos más virulentos causante de infecciones alimentarias, con una tasa de mortalidad entre un 20 a 30%, más alta que casi todas las restantes tóxicas infecciones alimentarias. *L. monocytogenes* es un bacilo corto Gram positivo, que presenta diploformas dispuestas en "V" y anaerobio facultativo capaz de proliferar en un amplio intervalo de temperaturas (1° a 45°C). Es catalasa positiva y no presenta cápsula ni espora. Tiene flagelos periféricos, gracias a los cuales presenta movilidad a 30°C o menos, pero es inmóvil a 37°C, temperatura a la cual sus flagelos se inactivan.

Este método permite hacer una estimación del contenido de *L. monocytogenes* en los productos de consumo, se efectúa por medio de un pre-enriquecimiento selectivo y después su aislamiento en placas de medio de cultivo selectivo y diferencial, con la confirmación mediante pruebas bioquímicas y fisiológicas.

C.2. EQUIPO.

C.2.1. Equipos de esterilización de calor húmedo y calor seco.

C.2.2. Balanza con capacidad no mayor de 2,500g y sensibilidad de 0.1g.

C.2.3. Incubadoras a las diferentes temperaturas: 25°C ± 1°C, 30°C ± 1°C y 35°C ± 1°C o 37°C ± 1°C. Baño de agua con una temperatura controlada de 47°C ± 2°C.

C.2.4. Potenciómetro.

C.2.5. Homogeneizador peristáltico o licuadora de una o dos velocidades controladas por un reóstato, con vasos esterilizables (vidrio o aluminio).

C.3. MATERIALES.

C.3.1. Asa de platino o níquel de Aprox. 3mm de diámetro o 10µl.

C.3.2. Pipetas graduadas o pipetas automáticas, de diferentes capacidades 10mL, 5mL, con divisiones de 0.5mL y 0.1mL respectivamente protegidas con tapón de algodón.

C.3.3. Pipetas de 1mL, con graduaciones de 0.1mL.

C.3.4. Matraces Erlenmeyer de 500mL y/o capacidad apropiada.

C.3.5. Cajas Petri de vidrio o desechables; diámetro 15mm x 100mm y/o de un diámetro mayor 140mm.

C.3.6. Cucharas, bisturís, cuchillos y pinzas.

C.3.7. Tubos de ensaye de 16mm x 150mm y de 20mm x 100mm.

C.3.8. Tubos para serología de 10mm x 75mm o de 13mm x 100mm.

C.3.9. Gradillas para tubos de ensaye.

C.3.10. Mecheros Bunsen o Fisher.

C.3.11. Todo el material que tenga contacto con las muestras bajo estudio debe esterilizarse mediante: Horno, durante 2h a 170-175°C o autoclave, durante 15 min como mínimo a 121°C ± 1°C.

C.4. MEDIOS DE CULTIVO Y REACTIVOS.

C.4.1. Caldo Fraser medio, con reducción de la concentración de agentes selectivos.

C.4.2. Caldo Fraser, con completa concentración de agentes selectivos.

C.4.3. Agar Oxford.

C.4.4. Agar PALCAM.

C.4.5. TSYA.

C.4.6. CTSYE.

C.4.7. Agar sangre de cordero.

C.4.8. Caldo carbohidrato (ramnosa y xilosa).

C.4.9. Agar movilidad.

C.4.10. Solución de Peróxido de hidrógeno.

C.4.11. PBS.

C.5. CEPAS.

C.5.1. *S. aureus* ATCC 49444, ATCC 25923, CIP 5710.

C.5.2. *R. equi* ATCC 6939, NCTC 1621.

C.5.3. *L. monocytogenes* ATCC 19115.

C.5.4. *L. innocua* ATCC 33090.

C.5.5. *L. ivanovii*.

C.6. CONDICIONES DE PRUEBA.**C.6.1. Muestreo.**

Es importante que el laboratorio se cerciore de recibir una muestra representativa y que no haya tenido daños o cambios durante el transporte y/o almacenamiento.

El muestreo no es parte del método especificado en el presente método, es recomendable que las partes involucradas en este punto lleguen a un acuerdo al respecto.

C.6.2. Preparación de la muestra.

En general, al preparar la suspensión inicial, tomar diferentes porciones del alimento, transferirlo al Caldo Fraser medio, a fin de obtener una relación 1:10. Pesar 25g o mL a frascos de dilución con 225mL del Caldo Fraser medio, para obtener una dilución 1:10 (masa-volumen o volumen-volumen).

Homogeneizar por 1 o 2 min en licuadora o homogeneizador peristáltico dependiendo del tipo de alimento.

C.7. PROCEDIMIENTO ANALÍTICO.**C.7.1. Enriquecimiento Primario:**

Incubar la suspensión inicial (C.6.2) a $30^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ por $24\text{h} \pm 2\text{h}$.

Nota: una coloración oscura puede aparecer, durante la incubación.

C.7.2. Enriquecimiento Secundario:

Transferir 0.1mL del enriquecimiento primario, después de la incubación inicial por $24\text{h} \pm 2\text{h}$, a un tubo conteniendo 10mL del Caldo Fraser.

Incubar el medio inoculado por un total de $48\text{h} \pm 2\text{h}$ a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$.

C.7.3. Siembra en medios Selectivos e Identificación.

Después de la incubación, examine el Caldo Fraser para detectar la presencia de *L. monocytogenes* mediante la observación visual de la hidrólisis de la esculina que al ser positiva obscurece el caldo. Si se tiene cualquier grado de obscurecimiento.

Del primer enriquecimiento selectivo, después de las $24\text{h} \pm 2\text{h}$ de incubación, inocular 2 placas de agar Oxford y 2 placas de PALCAM por estría cruzada.

Del segundo enriquecimiento incubado a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ por $48 \pm 2\text{h}$, inocular 2 placas con agar Oxford y 2 placas con PALCAM por estría cruzada.

Invertir las placas e incubar el agar Oxford y PALCAM a $30^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ y a $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$.

NOTA: Las placas con agar PALCAM se pueden incubar en condiciones de microaerofilia (CO_2 5% -12% O_2 5%-15%).

C.7.4. Después de la incubación por 24h; si se observa un crecimiento pobre o si no se observan colonias; volver a incubar por 18h a 24h. Observar las placas para detectar la presencia de colonias presuntivas de *Listeria spp.*

C.7.5. Colonias típicas de *Listeria spp.* en agar Oxford; por lo general crecen a las 24h se observan pequeñas (1mm) grisáceas, rodeadas por un halo oscuro. Después de las 48h de incubación, las colonias se tornan oscuras con posible brillo verdoso con aproximadamente 2mm de diámetro, con halos negros y centros hundidos.

C.7.6. Colonias típicas de *Listeria spp.* en agar PALCAM; para placas incubadas en anaerobiosis dejarlas expuestas las placas al aire por 1h, para que recuperen su color de rosa a púrpura. Después de 24h se observa a *Listeria spp.* como colonias muy pequeñas grisáceas o un verde olivo de aproximadamente 1.5 a 2mm de diámetro, a veces con centros negros, pero siempre con halos oscuros. Después de 48h las colonias de *Listeria spp.* se observan de color verde de aproximadamente 1.5 a 2mm de diámetro, con el centro hundido y rodeadas de un halo negro.

C.7.7. Pruebas Auxiliares Confirmatorias de *Listeria spp.*

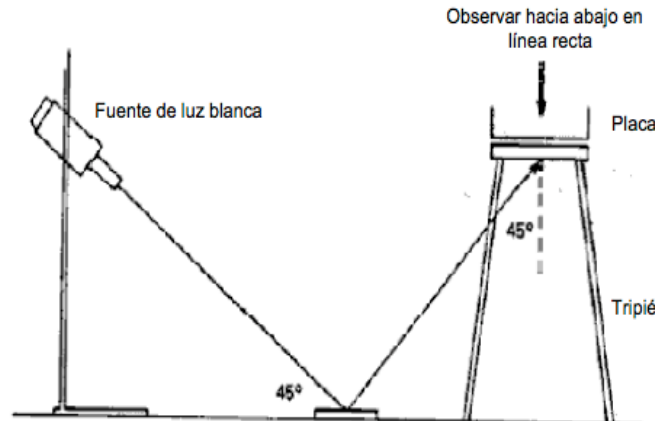
C.7.7.1. Selección de Colonias para su confirmación: Tomar de cada placa de agares selectivos, 5 colonias sospechosas de *Listeria spp.* Si se tiene que alguna de las placas tiene menos de 5 colonias presuntivas, tomar para su confirmación todas las colonias que hayan crecido.

C.7.7.2. Aislamiento: Inocular por estría cruzada, para obtener colonias aisladas en cajas con TSYEA. Incubar estas placas en una incubadora a $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ por 18h a 24h o hasta que el crecimiento sea satisfactorio (no más de 72h).

Las colonias típicas se observan de 1mm a 2mm de diámetro, convexas, incoloras y opacas con borde entero. Si no se obtiene un buen aislamiento, proceder a sembrar nuevamente otra colonia sospechosa de los medios selectivos.

C.7.7.3. Luz de Henry: Esta prueba tiene carácter informativo examinar las placas para TSYEA con colonias típicas, con el sistema óptico Henry se trata de hacer incidir luz transmitida oblicuamente con una lámpara de luz blanca lo suficientemente potente como para iluminar la placa y en un ángulo de 45° . Las colonias aparecen de color azul-gris a azul. El uso de las colonias de control positivo y negativo es recomendado. La placa puede ser observando a simple vista pero el uso de un microscopio de disección o lupa es preferible.

Nota: La luz de Henry puede ser mejor percibida si el TSYEA es delgado aproximadamente 15mL/placa.



C.7.7.4. Reacción de Catalasa: Tomar una colonia aislada y suspenderla en una gota de solución de peróxido de hidrógeno. La inmediata formación de burbujas indica una reacción positiva.

Precaución: la agitación del reactivo con la suspensión del microorganismo debe hacerse con un asa de plástico o palillo de madera estéril, evitando el contacto del metal con el reactivo.

C.7.7.5. Tinción de Gram: Realizar la tinción de Gram a una colonia aislada obtenida en TSYA, se deberán observar bacilos cortos Gram Positivos.

C.7.7.6. Prueba de Movilidad: Tomar una colonia aislada de TSYA, y suspenderla en un tubo conteniendo CST con extracto de levadura. Incubar a $25^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ por 8h a 24h o hasta que se observe el medio turbio. Depositar una gota de este cultivo entre un portaobjetos y cubreobjetos y examinar en el microscopio. *Listeria spp.* se observan como bacilos cortos con un movimiento giratorio (trumbling). Cultivos incubados a la temperatura de $25^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ pueden ser falsos positivos al exhibir dicho movimiento: se recomienda siempre comparar el cultivo de prueba con cepas conocidas de cocos, bacilos largos o cortos con una movilidad rápida de nado y que no es característico de *Listeria spp.*

C.7.7.6.1. Prueba alternativa de movilidad: utilizando un asa recta, inocular el agar de movilidad picando una colonia obtenida en TSYEA. Incubar por 48h a $25^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$. Examinar el crecimiento alrededor de la picadura. Debido al típico movimiento de *Listeria spp.* da como resultado un crecimiento característico en forma de sombrilla. Si el crecimiento no es suficiente, incubar por 5 días adicionales y observar la picadura al término de ese tiempo.

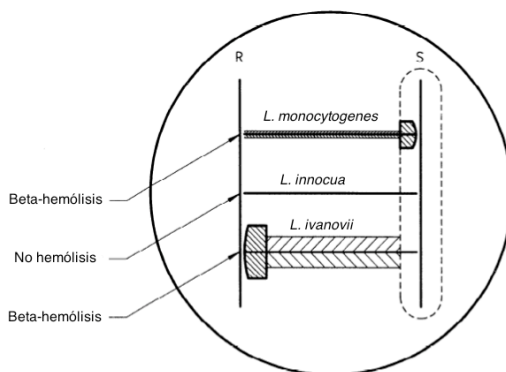
C.7.8. Confirmación de *L. monocytogenes*

C.7.8.1. Prueba de hemólisis: Si las características morfológicas y fisiológicas, así como la catalasa son indicativos de *Listeria spp.*, inocular una placa con agar sangre de carnero al 5% para determinar la actividad hemolítica. Las placas de agar sangre no deben presentar agua de condensación en la superficie del medio. Dibujar una cuadrícula de 20 a 25 espacios en el anverso de la placa de agar sangre de carnero al 5%. Tomar una colonia aislada obtenida en TSYA e inocular por picadura un cuadro por cada cultivo a probar. Simultáneamente utilizar cepas control positiva (*L. monocytogenes*) y negativas (*L. innocua*). Después de la incubación a $35^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ por $24\text{h} \pm 2\text{h}$, examinar las cepas de prueba y los controles. *L. monocytogenes* produce una zona ligeramente clara alrededor del punto de la picadura (β -hemólisis); *L. innocua* no muestra una zona clara alrededor de la picadura. *L. ivanovii* usualmente se observa una zona ancha, clara y delimitada de β -hemólisis. Examinar las placas con una luz brillante para poder comparar las cepas de prueba con los controles.

C.7.8.2. Utilización de Carbohidratos (ramnosa y xilosa): Utilizando una asa bacteriológica, inocular cada uno de los caldos de carbohidratos a probar usando colonias aisladas en TSYA. Incubar a $35^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ por 5 días. Una reacción positiva se caracteriza por la producción de ácido y cambio de color a amarillo que ocurre dentro de las primeras 24 a 48h, si después de 48h de incubación no se observa una reacción positiva clara, dejar incubar hasta 5 días (alternativamente pueden utilizarse sistemas de bioquímicas miniaturizadas o métodos de biología molecular).

C.7.8.3. Prueba de CAMP: En una placa de agar sangre de carnero sembrar una estría de la cepa de *S. aureus* y otra línea paralela de *R. equi*, separadas lo suficiente para que entre éstas pueda estriarse la cepa sospechosa de *Listeria*, sin que lleguen a tocarse entre sí (Ver figura C.1). Simultáneamente probar cepas control: *L. monocytogenes*, *L. innocua* y/o *L. ivanovii*. Incubar las placas a $35^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ por 12 a 18h. Observar el sinergismo entre las hemólisis de *S. aureus*, *R. equi* y *Listeria* que se manifiesta como una zona hemolítica intensa. La figura C.1. Muestra la disposición de las estrías de los cultivos en una placa de la prueba de CAMP. La hemólisis de *L. monocytogenes* y *Listeria seeligeri* se incrementa cerca de la estría de *S. aureus* y la hemólisis de *L. ivanovii* se aumenta cerca de la estría de *R. equi*. Las especies restantes de *Listeria* no son hemolíticas en esta prueba.

Figura C.1. Inoculación e Interpretación de la prueba de CAMP.



C.8. INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS.

C.8.1. Interpretación de las propiedades morfológicas y fisiológicas de las reacciones Bioquímicas.

Todas las especies de *Listeria spp* son colonias pequeñas, bacilos Gram positivos con movilidad rotativa y catalasa positiva. *L. monocytogenes* se distingue de otras especies por las características enlistadas en la tabla C.1.

Para fines de vigilancia sanitaria, los aislamientos que sean considerados como *L. monocytogenes* deben ser enviados al laboratorio de referencia de la COFEPRIS (CCAYAC) para realizar tipificación.

Tabla C.1. Pruebas para la identificación de *Listeria spp*.

Especies	Hemólisis	Producción de ácido		Prueba de CAMP	
		Ramnosa	Xilosa	<i>S. aureus</i>	<i>R. equi</i>
<i>L. monocytogenes</i>	+	+	-	+	-
<i>L. innocua</i>	-	V	-	-	-
<i>L. ivanovii</i>	+	-	+	-	+
<i>L. seeligeri</i>	(+)	-	+	(+)	-
<i>L. welshimeri</i>	-	V	+	-	-
<i>L. grayi subsp. grayi</i>	-	-	-	-	-
<i>L. grayi subs. murrayi</i>	-	V	-	-	-
V: reacción variable (+): reacción débil +: > 90% de reacción positiva -: sin reacción					
Nota: Existen cepas extrañas de <i>L. monocytogenes</i> las cuales no muestran β -hemólisis o una reacción positiva a la prueba de CAMP, bajo las condiciones descritas en el presente apéndice normativo C.					

C.8.2. Cultivos Control.

C.8.3. Con el fin de comprobar la habilidad del pre-enriquecimiento y la identificación de *Listeria spp.*, se recomienda analizar junto con la prueba cepas control negativo como *S. aureus* y positivo como *L. monocytogenes*.

C.8.4. Expresión de Resultados.

C.8.5. De acuerdo con la interpretación de los resultados, informar la presencia o ausencia de *L. monocytogenes* en la muestra de ensayo, especificando la masa en g o el volumen en mL de la muestra ensayada.

C.9. Composición y preparación de medios de cultivo y reactivos.**C.9.1. Caldo Fraser Medio.****C.9.1.1. Medio Base.****C.9.1.1.1. Fórmula.**

Peptona de Carne	5.0g
Triptona	5.0g
Extracto de Carne de Res	5.0g
Extracto de Levadura	5.0g
Cloruro de Sodio	20.0g
Fosfato de sodio monobásico di hidratado	12.0g
Fosfato de Potasio di básico	1.35g
Esculina	1.0g
Agua	1000mL

C.9.1.1.2. Preparación: Disolver los componentes de la base en agua, calentando si es necesario. Ajustar el pH, si es necesario para que después de la esterilización el pH se encuentre entre 7.2 ± 0.2 a 25°C. Dispensar la base en matraces con capacidad apropiada para la prueba. Esterilizar por 15 min en la autoclave a 121°C.

Nota: Se deberá adicionar la solución de cloruro de litio y la solución de ácido nalidíxico después de la esterilización del medio base.

C.9.1.2. Solución de Cloruro de litio.**C.9.1.2.1. Fórmula.**

Cloruro de litio	3.0g
Agua	100mL

C.9.1.2.2. Preparación: Adicionar el cloruro de litio al agua. Esterilizar por filtración.

C.9.1.3. Solución de ácido nalidíxico.**C.9.1.3.1. Fórmula.**

Sales de ácido nalidíxico sódico	0.1g
Solución de Hidróxido de sodio. 0,05 mol/L	10mL

C.9.1.3.2. Preparación: Disolver las sales de ácido nalidíxico en la solución de hidróxido de sodio. Esterilizar por filtración.

C.9.1.4. Solución de clorhidrato de acriflavina.**C.9.1.4.1. Fórmula.**

Clorhidrato de acriflavina	0.25g
Agua	100mL

C.9.1.4.2. Preparación: Disolver el clorhidrato de acriflavina en una porción de agua. Esterilizar por filtración.

C.9.1.5. Solución de citrato, amonio hierro III.**C.9.1.5.1. Fórmula.**

Citrato de amonio hierro III	5.0g
Agua	100mL

C.9.1.5.2. Preparación: Disolver el Citrato de amonio hierro III en el agua. Esterilizar por filtración.

C.9.1.6. Medio Completo.**C.9.1.6.1. Fórmula.**

Medio Base	100mL
Solución de Cloruro de Litio	1.0mL
Solución de ácido nalidíxico	0.1mL
Solución de clorhidrato de acriflavina	0.5mL
Solución de citrato, amonio hierro III	1.0mL

C.9.1.6.2. Preparación: Agregar las cuatro soluciones por cada porción de 100mL de base inmediatamente antes de usar.

C.9.2. Caldo Fraser.**C.9.2.1. Medio Base.****C.9.2.1.1. Fórmula**

Peptona de Carne	5.0g
Tryptona	5.0g
Extracto de Carne de Res	5.0g
Extracto de Levadura	5.0g
Cloruro de Sodio	20.0g
Fosfato de sodio monobásico dihidratado	12.0g
Fosfato de Potasio dibásico	1.35g
Esculina	1.0g
Cloruro de litio	3.0g
Sal de sodio o ácido nalidíxico	0.02g
Agua	1000mL

C.9.2.1.2. Preparación: Disolver los componentes de la base en agua, puede usarse calentamiento. Ajustar el pH, cuando se requiera para que después de la esterilización el pH se encuentre entre 7.2 ± 0.2 a 25°C. Dispensar la base en matraces con capacidad apropiada para la prueba. Esterilizar por 15 min en la autoclave a 121°C.

C.9.2.2. Solución de clorhidrato de acriflavina.**C.9.2.2.1. Fórmula.**

Clorhidrato de acriflavina	0.25g
Agua	100mL

C.9.2.2.2. Preparación: Disolver el clorhidrato de acriflavina en una porción de agua. Esterilizar por filtración

C.9.2.3. Solución de citrato, amonio hierro III.**C.9.2.3.1. Fórmula.**

Citrato de amonio hierro III	5.0g
Agua	100mL

C.9.2.3.2. Preparación: Disolver el Citrato de amonio hierro III en el agua. Esterilizar por filtración.

C.9.2.4. Medio Completo.

C.9.2.4.1. Preparación: Antes de usar añadir a cada tubo con 10mL del medio base 0.1mL de las soluciones de Clorhidrato de acriflavina y solución de citrato de amonio hierro III. Mezclar vigorosamente.

C.9.3. Agar Oxford.**C.9.3.1. Agar Base.****C.9.3.1.1. Fórmula.**

Peptonas	23.0g
Almidón	1.0g
Cloruro de sodio	5.0g
Extracto de Levadura	3.0g
Agar	De 9 a 18g ⁽¹⁾
D-glucosa	0.5g
D-manitol	10.0g
Esculina	0.8g
Citrato de amonio, hierro III	0.5g
Rojo de Fenol	0.08g
Cloruro de Litio	15.0g
Agua	960mL

⁽¹⁾ Dependiendo de la fuerza gel del agar.

C.9.3.1.2. Preparación: Disuelva los componentes o el medio deshidratado completo en agua hirviendo. Ajuste el pH si es necesario para que después de la esterilización el pH se encuentre entre 7.2 ± 0.2 a 25°C. Esterilizar por 15 min en la autoclave a 121°C.

C.9.3.2. Suplemento para 1000mL del Agar Oxford.**C.9.3.2.1. Fórmula.**

Cicloheximida	400mg
Sulfato de Colistina	20mg
Clorhidrato de Acriflavina	5.0mg
Cefotetán	2.0mg
Fosfomicina	10mg
Etanol	5.0mL
Agua	5.0mL

C.9.3.2.2. Preparación: Disuelva los componentes o el medio deshidratado completo en una mezcla de etanol-agua. Esterilizar por filtración.

C.9.3.3. Medio completo.

C.9.3.3.1. Preparación: Enfriar la base a aproximadamente 47°C y agregue el suplemento asépticamente. Vierta el medio en cajas Petri, en aproximadamente 15mL. Almacene el medio en oscuridad, evite el contacto con la luz.

C.9.4. Agar PALCAM.**C.9.4.1. Agar Base.****C.9.4.1.1. Fórmula.**

Peptona de Carne	5.0g
Triptona	5.0g
Extracto de Carne de Res	5.0g
Extracto de Levadura	5.0g

Cloruro de Sodio	20.0g
Fosfato de sodio monobásico dihidratado	12.0g
Fosfato de Potasio dibásico	1.35g
Esculina	1.0g
Cloruro de litio	3.0g
Sal de sodio o ácido nalidíxico	0.02g
Agua	1000mL

C.9.4.1.2. Preparación: Disolver los componentes de la base en agua, calentando si es necesario. Ajustar el pH, si es necesario para que después de la esterilización el pH se encuentre entre 7.2 ± 0.2 a 25°C . Dispensar la base en matraces con capacidad apropiada para la prueba. Esterilizar por 15 min en la autoclave a 121°C .

C.9.4.2. Solución de Sulfato de Polimixina B.

C.9.4.2.1. Fórmula.

Sulfato de Polimixina B (100, 000 UI)	0.1g
Agua	100mL

C.9.4.2.2. Preparación: Disolver el Sulfato de Polimixina B en agua. Esterilizar por filtración.

C.9.4.3. Solución de Clorhidrato de Acriflavina.

C.9.4.3.1. Fórmula.

Clorhidrato de Acriflavina	0.05g
Agua	100mL

C.9.4.3.2. Preparación: Disolver el Clorhidrato de Acriflavina en agua. Esterilizar por filtración.

C.9.4.4. Solución de Ceftazidima Sódica Pentahidratada.

C.9.4.4.1. Fórmula.

Ceftazidima sódica Pentahidratada	0.116g
Agua	100mL

C.9.4.4.2. Preparación: Disuelva la ceftazidima sódica Pentahidratada en agua. Esterilice por filtración.

C.9.4.5. Medio completo.

C.9.4.5.1. Fórmula.

Base Agar PALCAM	960mL
Solución de sulfato de polimixina B	10mL
Solución de Clorhidrato de Acriflavina	10mL
Solución de Ceftazidima sódica pentahidratada	2 mL

C.9.4.5.2. Preparación: A la base de agar fundida a 45°C agregar las 3 soluciones, mencionadas en la fórmula, mezclar vigorosamente entre cada adición. Para la preparación en placa añadir al número apropiado de cajas Petri aproximadamente 15mL del medio completo recién preparado, permita solidificar. Almacene el medio lejos de la luz.

C.9.5. Agar TSYE.

C.9.5.1. Fórmula.

Caldo triptona soya ⁽¹⁾	30g
Extracto de levadura	6.0g
Agar	de 9 a 18g ⁽²⁾
Agua	1000mL

Triptona	17.0g
Peptona de Soya	3.0g
Cloruro de sodio	5.0g
Fosfato de potasio	2.5g
Glucosa	2.5g

Dependiendo de la fuerza del agar

C.9.5.2. Preparación: Disuelva los componentes o el medio completo deshidratado en agua hirviendo. Ajustar el pH si es necesario a modo que después de la esterilización sea de 7.3 ± 0.2 a 25°C . vierta el medio en tubos de capacidad apropiada, para las pruebas. Esterilice por 15 min en autoclave a 121°C . Colocar los tubos en una posición inclinada. Dispensar en cajas Petri aproximadamente 15mL y dejar solidificar.

C.9.6. CTSYE.

C.9.6.1. Fórmula.

Caldo triptona soya ⁽¹⁾	30g
Extracto de levadura	6.0g
Agua	1000mL
Triptona	17.0g
Peptona de Soya	3.0g
Cloruro de sodio	5.0g
Fosfato de potasio	2.5g
Glucosa	2.5g

C.9.6.2. Preparación: Disuelva los componentes o el medio completo deshidratado en agua hirviendo. Ajustar el pH si es necesario a modo que después de la esterilización sea de 7.3 ± 0.2 a 25°C . Vierta el medio en matraces, frascos o tubos de capacidad apropiada para las pruebas. Esterilice por 15 min en autoclave a 121°C .

C.9.7. Agar Sangre de cordero.

C.9.7.1. Fórmula.

Peptona de carne	15g
Digerido de hígado	2.5g
Extracto de levadura	5g
Cloruro de sodio	5g
Agar	de 9 a $18\text{g}^{(1)}$
Agua	1000mL
Sangre de Cordero Desfibrada	100mL

⁽¹⁾ Dependiendo de la fuerza del agar

C.9.7.2. Preparación: Disuelva los componentes en agua hirviendo con excepción de la sangre. Ajustar el pH si es necesario a modo que después de la esterilización sea de 7.2 ± 0.2 a 25°C vierta el medio en matraces de capacidad apropiada, para las pruebas. Esterilice por 15 min en autoclave a 121°C . Agregar la sangre desfibrada a la base previamente atemperada a 47°C , mezclar bien. Vierta el medio en cajas Petri en proporciones adecuadas para las pruebas, permita solidificar.

C.9.8. Caldo Carbohidratos (Ramnosa y Xilosa).

C.9.8.1. Medio Base.

C.9.8.1.1. Fórmula.

Proteasa de Peptona	10g
Extracto de Carne	1g
Cloruro de sodio	5g
Purpura de Bromocresol	0.02g
Agua	1000mL

C.9.8.1.2. Preparación: Disuelva los componentes en agua, calentar si es necesario. Ajustar el pH a modo que después de la esterilización sea de 6.8 ± 0.2 a 25°C . Vierta el medio en tubos de capacidad apropiada, para las pruebas. Esterilice por 15 min en autoclave a 121°C .

C.9.8.2. Solución de Carbohidrato.

C.9.8.2.1. Fórmula.

Carbohidrato (L-Ramnosa o D-Xilosa)	5g
Agua	100mL

C.9.8.2.2. Preparación: Disuelva por separado cada carbohidrato en 100mL de agua, esterilizar por filtración.

C.9.8.3. Medio Completo.

C.9.8.3.1. Preparación: En condiciones asépticas para cada carbohidrato agregue x mL de solución del carbohidrato a 9x mL de la base.

C.9.9. Agar de Movilidad.

C.9.9.1. Fórmula.

Peptona de Caseína	20.0g
Peptona de Carne	6.1g
Agar	3.5g
Agua	1000mL

C.9.9.2. Preparación: Disuelva los componentes en agua hirviendo. Ajustar el pH si es necesario a modo que después de la esterilización sea de 7.3 ± 0.2 a 25°C . Vierta el medio en tubos en cantidades de 5mL y esterilice por 15 min en autoclave a 121°C .

C.9.10. Solución de Peróxido de Hidrógeno.

C.9.10.1. Preparación: Utilizar 10 volúmenes de solución al 3% masa / masa

C.9.11. PBS.

C.9.11.1. Fórmula.

Fosfato de Sodio monobásico Dihidratado	8.98g
Fosfato de sodio Dibásico	2.71g
Cloruro de Sodio	8.5g
Agua	1000mL

C.9.11.2. Preparación: Disuelva los componentes en agua. Ajustar el pH si es necesario a modo que después de la esterilización sea de 7.2 ± 0.2 a 25°C . Esterilizar por 15 min en autoclave a 121°C .

Apéndice Normativo D.

Método alternativo para el recuento de Enterococos en agua.

D.1. INTRODUCCIÓN.

Este grupo fue separado del resto de los estreptococos fecales debido a que son relativamente específicos para la contaminación fecal. Sin embargo, algunos enterococos intestinales aislados de agua, pueden ocasionalmente tener un origen de otras fuentes, incluyendo suelos aun en ausencia de contaminación fecal. El grupo enterococo intestinal puede ser usado como un índice de contaminación fecal.

Los enterococos intestinales son relativamente tolerantes al cloruro de sodio y pH alcalino. La mayoría de las especies no se multiplican en agua. La ventaja de este grupo es su tendencia a sobrevivir en medios acuáticos más que *E. coli*, son más resistentes a la desecación y a la clorinación.

La presencia de enterococos intestinales evidencia una contaminación fecal reciente, así como la necesidad de llevar a cabo acciones en aquellas fuentes de abastecimiento con un inadecuado tratamiento de potabilización.

En la presente norma se describen tres técnicas para cuantificar y estimar la presencia de enterococos en agua para uso y consumo humano, agua envasada y hielo, agua de uso recreativo (dulce y salobre): 1. Técnica de filtración por membrana, 2. Técnica del número más probable y 3. Técnica del sustrato cromogénico definido.

Es un método de estimación probabilística de la densidad bacteriana presente en una muestra, basada en la dilución de la misma y sembrada en réplicas de tubos con caldo selectivo (caldo azida dextrosa), en los cuales después de un período de incubación de 24h - 48h a $35^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$, se observa la presencia de turbiedad en cada tubo.

La prueba confirmativa consiste en sembrar cada uno de los tubos que presenten turbiedad, en medio selectivo para enterococos de Pfizer. Después de un periodo de incubación, las colonias de color café a negro y un halo café debido a la hidrólisis de la esculina, son sembradas en caldo BHI con 6.5% de NaCl e incubadas a $45^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. El desarrollo en este medio confirma la presencia de enterococos.

D.2. MATERIALES.

D.2.1. Botellas de dilución de vidrio de boro silicato o frascos de polipropileno.

D.2.2. Pipetas serológicas de 10mL.

D.2.3. Pipetas serológicas de 1mL.

D.2.4. Asas bacteriológicas.

D.2.5. Tubos de ensaye de 16 x 150mm con tapón de rosca.

D.2.6. Cajas Petri de vidrio de borosilicato o plástico estériles de 100 X 150mm.

D.2.7. Propipeta.

D.2.8. Gradillas.

D.3. APARATOS E INSTRUMENTOS.

D.3.1. Incubadora que evite variaciones mayores de $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ con termómetro calibrado o verificado.

D.3.2. Autoclave.

D.3.3. Balanza granataria con sensibilidad de al menos 0.1g.

D.4. MEDIOS DE CULTIVO.

D.4.1. Caldo Azida Dextrosa.

D.4.2. ASPE

D.4.3. BHI

D.5. PROCEDIMIENTO ANALÍTICO.

D.5.1. MEDIDAS DE SEGURIDAD.

Seguir las indicaciones precautorias que se señalan en el apartado de preparación de medios de cultivo.

D.5.2. MEDIDAS DE CONTROL DE CALIDAD.

El laboratorio debe tener implementado un sistema de control de calidad para asegurar que los materiales, equipos, reactivos, medios de cultivo y técnicas sean adecuados para la prueba.

D.5.3. ÍNDICES DE REPRODUCIBILIDAD Y REPETIBILIDAD.

Basado en una distribución normal, el 95% de las medias de cada grupo de resultados analíticos deben estar entre +2 y -2 desviaciones estándar con respecto a la media de las medias.*

La precisión del analista deberá estar dentro de un 5%*.

*Fuente: Manual of food quality control¹². Quality assurance in the food control microbiological laboratory. Food and Agriculture Organization. FAO.

D.5.4. RECOMENDACIONES GENERALES PREVIAS AL ANÁLISIS DE LA MUESTRA.

Homogeneización de la muestra.- Las muestras en frascos con un espacio vacío (de al menos 2.5cm), pueden homogeneizarse por inversión rápida 25 veces. Las muestras en frascos que tengan de $\frac{1}{4}$ a $\frac{3}{4}$ de lleno, deberán agitarse 25 movimientos de arriba abajo en un arco de 30cm completados en un tiempo de 7seg, para asegurar una unidad analítica representativa.

D.5.5. CONDICIONES DE PRUEBA.

Trabajar en condiciones asépticas en un área limpia y descontaminada. Todo el material que esté en contacto con la muestra debe estar estéril.

D.5.6. PREPARACIÓN DE LA MUESTRA.

Descontaminar el exterior de los contenedores de la muestra con etanol o isopropanol al 70%. Realizar diluciones decimales cuando se estime que la carga de enterococos es alta.

D.5.7. Prueba presuntiva.

D.5.7.1. El tamaño de la porción de muestra analizada dependerá de su tipo (agua para uso y consumo humano, agua envasada y hielo). Utilizar 5 porciones de 20mL o 10 porciones de 10mL inoculados a tubos con caldo azida dextrosa (consultar la sección de medios de cultivo para las concentraciones). Incubar a $35^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ por 24h a 48h. La presencia de turbiedad en los tubos debida al desarrollo microbiano, se considera como prueba presuntiva positiva.

D.5.8. Prueba confirmativa.

D.5.8.1. A partir de los tubos con turbiedad, transferir una asada a placas de ASPE. Incubar las placas invertidas a $35^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ por 24h. El desarrollo de colonias de color café oscuro a negro con halos cafés, confirman la presencia de estreptococos fecales. Transferir las colonias características a tubos con caldo BHI con 6,5% de NaCl. Incubar a $45^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. El crecimiento en este medio confirma la presencia de enterococos.

D.5.9. Cálculos.

D.5.9.1. Calcular la densidad de Enterococos por el número más probable en 100mL con el número de tubos confirmados consultando las tablas 1 o 2.

Tabla D.1. Número más probable por 100mL de muestra de agua o hielo con un intervalo de confianza del 95%, utilizando 5 tubos con 20mL de muestra.			
No. de Tubos positivos	NMP/100mL	95% de Límite de Confianza (aproximado)	
		Inferior	Superior
0	<1,1	-	3,5
1	1,1	0,051	5,4
2	2,6	0,40	8,4
3	4,6	1,0	13
4	8,0	2,1	23
5	>8,0	3,4	-

Referencia: American Public Health Association. Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater. 21th edition 2005. Washington DC.

Tabla D.2. Número más probable por 100mL de muestra e intervalos de confianza del 95%, utilizando 10 tubos con 10mL de muestra.

No. de tubos positivos	NMP/100mL	Límite de confianza	
		Inferior	Superior
0	<1,1	-	3,4
1	1,1	0,051	5,9
2	2,2	0,37	8,2
3	3,6	0,91	9,7
4	5,1	1,6	13
5	,9	2,5	15
6	9,2	3,3	19
7	12	4,8	24
8	16	5,8	34
9	23	8,1	53
10	>23	13	-

Referencia: American Public Health Association. Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater. 21th edition 2005. Washington DC.

D.5.9.2. Considerar en el resultado final la(s) dilución(es) realizadas, cuando proceda.

D.5.9.3. Para el caso de agua para uso recreativo utilizar 5 tubos con caldo azida dextrosa por cada porción de 10mL, 1mL y 0,1mL de muestra. Para inóculos de 10mL de agua, preparar el medio a doble concentración y para volúmenes de 1mL y 0.1mL a concentración sencilla. Hacer diluciones decimales de la muestra cuando se considere necesario con solución reguladora de fosfatos o agua peptonada. Incubar a $35^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ por 24h a 48h. La presencia de turbiedad en los tubos debida al desarrollo microbiano, se considera como prueba presuntiva positiva. Continuar como se indica para la prueba confirmativa.

D.5.9.4. Calcular la densidad de Enterococos por el número más probable en 100mL con el número de tubos confirmados consultando la tabla D.3.

Tabla No. D.3 NMP para 100mL de muestra cuando se usan 5 porciones en cada una de 3 diluciones con series geométricas.

No. de Tubos Positivos				No. de Tubos Positivos				No. de Tubos Positivos				No. de Tubos Positivos				No. de Tubos Positivos				No. de Tubos Positivos			
10mL	1 mL	0.1mL	NMP	10mL	1 mL	0.1mL	NMP	10mL	1 mL	0.1mL	NMP	10mL	1 mL	0.1mL	NMP	10mL	1 mL	0.1mL	NMP	10mL	1 mL	0.1mL	NMP
0	0	0	<1,8	1	0	0	2	2	0	0	4,5	3	0	0	7,8	4	0	0	13	5	0	0	23
0	0	1	1,8	1	0	1	4	2	0	1	6,8	3	0	1	11	4	0	1	17	5	0	1	31
0	0	2	3,6	1	0	2	6	2	0	2	9,1	3	0	2	13	4	0	2	21	5	0	2	43
0	0	3	5,4	1	0	3	8	2	0	3	12	3	0	3	16	4	0	3	25	5	0	3	58
0	0	4	7,2	1	0	4	10	2	0	4	14	3	0	4	20	4	0	4	30	5	0	4	76
0	0	5	9,0	1	0	5	12	2	0	5	16	3	0	5	23	4	0	5	36	5	0	5	95
0	1	0	1,8	1	1	0	4	2	1	0	6,8	3	1	0	11	4	1	0	17	5	1	0	33
0	1	1	3,6	1	1	1	6,1	2	1	1	9,2	3	1	1	14	4	1	1	21	5	1	1	46
0	1	2	5,5	1	1	2	8,1	2	1	2	12	3	1	2	17	4	1	2	26	5	1	2	64
0	1	3	7,3	1	1	3	10	2	1	3	14	3	1	3	20	4	1	3	31	5	1	3	84
0	1	4	9,1	1	1	4	12	2	1	4	17	3	1	4	23	4	1	4	35	5	1	4	110
0	1	5	11	1	1	5	14	2	1	5	19	3	1	5	27	4	1	5	42	5	1	5	130
0	2	0	3,7	1	2	0	6,1	2	2	0	9,3	3	2	0	14	4	2	0	22	5	2	0	49
0	2	1	5,5	1	2	1	8,2	2	2	1	12	3	2	1	17	4	2	1	26	5	2	1	70
0	2	2	7,4	1	2	2	10	2	2	2	14	3	2	2	20	4	2	2	32	5	2	2	95
0	2	3	9,2	1	2	3	12	2	2	3	17	3	2	3	24	4	2	3	38	5	2	3	120
0	2	4	11	1	2	4	15	2	2	4	19	3	2	4	27	4	2	4	44	5	2	4	150
0	2	5	13	1	2	5	17	2	2	5	22	3	2	5	31	4	2	5	50	5	2	5	180
0	3	0	5,6	1	3	0	8,3	2	3	0	12	3	3	0	17	4	3	0	27	5	3	0	79
0	3	1	7,4	1	3	1	10	2	3	1	14	3	3	1	21	4	3	1	33	5	3	1	110
0	3	2	9,3	1	3	2	13	2	3	2	17	3	3	2	24	4	3	2	39	5	3	2	140
0	3	3	11	1	3	3	15	2	3	3	20	3	3	3	28	4	3	3	45	5	3	3	180
0	3	4	13	1	3	4	17	2	3	4	22	3	3	4	31	4	3	4	52	5	3	4	210
0	3	5	15	1	3	5	19	2	3	5	25	3	3	5	35	4	3	5	59	5	3	5	250
0	4	0	7,5	1	4	0	11	2	4	0	15	3	4	0	21	4	4	0	34	5	4	0	130
0	4	1	9,4	1	4	1	13	2	4	1	17	3	4	1	24	4	4	1	40	5	4	1	170
0	4	2	11	1	4	2	15	2	4	2	20	3	4	2	28	4	4	2	47	5	4	2	220
0	4	3	13	1	4	3	17	2	4	3	23	3	4	3	32	4	4	3	54	5	4	3	280
0	4	4	15	1	4	4	19	2	4	4	25	3	4	4	36	4	4	4	62	5	4	4	350
0	4	5	17	1	4	5	22	2	4	5	28	3	4	5	40	4	4	5	69	5	4	5	430
0	5	0	9,4	1	5	0	13	2	5	0	17	3	5	0	25	4	5	0	41	5	5	0	240
0	5	1	11	1	5	1	15	2	5	1	20	3	5	1	29	4	5	1	48	5	5	1	350
0	5	2	13	1	5	2	17	2	5	2	23	3	5	2	32	4	5	2	56	5	5	2	540
0	5	3	15	1	5	3	19	2	5	3	26	3	5	3	37	4	5	3	64	5	5	3	920
0	5	4	17	1	5	4	22	2	5	4	29	3	5	4	41	4	5	4	72	5	5	4	1600
0	5	5	19	1	5	5	24	2	5	5	32	3	5	5	45	4	5	5	81	5	5	5	>1600

Referencia: AOAC 18 ° Edición. Revisión 2, 2007.

D.5.10. Interpretación de resultados.

El crecimiento en caldo BHI con 6.5% de NaCl incubado a $45^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ confirma la presencia de enterococos.

D.6. Criterios de validez de la prueba.

Esta prueba tiene validez cuando todos los tubos de la menor dilución sean positivos y todos los tubos de la dilución mayor sean negativos o la combinación de ambos cuando la muestra contenga enterococos o cuando se trate de un cultivo control inoculado con 100 UFC.

D.7. Informe de prueba.

Informar como: Enterococos NMP/100mL.

D.8. MEDIOS DE CULTIVO.**D.8.1. Caldo Azida Dextrosa.****D.8.1.1. Fórmula.**

INGREDIENTES	CANTIDAD			
	Concentración 1X	Concentración 2X	Concentración 3X	Concentración 6X
	1mL o 0.1mL de muestra con 10mL de caldo.	10mL muestra con 10mL de caldo.	20mL de muestra con 10mL de caldo.	100mL de muestra con 20mL de caldo.
Extracto de Carne	4,5g	9,0g	13,5g	27,0g
Triptona o polipeptona	15,0g	30,0g	45,0g	90,0g
Glucosa	7,5g	15,0g	22,5g	45,0g
NaCl	7,5g	15,0g	22,5g	45,0g
Azida de Sodio, NaN_3	0,2g	0,4g	0,6g	1,2g
Agua	1L	1L	1L	1L

D.8.1.2. Preparación: Disolver los ingredientes en un L de agua. Esterilizar a 121°C durante 15min. El pH después de la esterilización debe ser de $7,2 \pm 0,2$ a 25°C.

D.8.9. ASPE.**D.8.2.1. Fórmula.**

Ingredientes	Cantidad
Peptona C	17,0g
Peptona B	3,0g
Extracto de Levadura	5,0g
Bilis bacteriológica	10,0g
Cloruro de Sodio	5,0g
Citrato de Sodi	1,0g
Esculina	1,0g
Citrato Férrico amónico	0,5g
Azida de Sodio, NaN_3	0,25g
Aga	15,0g
Agua	1,0L

D.8.2.2. Preparación: Disolver los ingredientes en un L de agua. Esterilizar a 121°C durante 15min. El pH después de la esterilización debe ser de $7,1 \pm 0,2$ a 25°C. Dejar enfriar y mantener el medio no más de 4h antes de vaciarlo a una temperatura de 45°C a 50°C.

D.8.10. BHI con 6.5% de NaCl.**D.8.3.1. Fórmula.**

Ingredientes	Cantidad
Infusión de cerebro de ternera	200,0g
Infusión de corazón de res	250,0g
Proteosa peptona	10,0g
Glucosa	2,0g
Cloruro de sodio NaCl	65,0g
Fosfato disódico hidrogenado Na_2HPO_4	2,5g
Agua	1L

D.8.3.2. Preparación: Disolver los ingredientes en un L de agua. Distribuir en tubos de ensaye. Esterilizar a 121°C durante 15 min. El pH después de la esterilización debe ser de $7,4 \pm 0,2$.

Apéndice Normativo E.**Método de referencia “Sustrato fluorogénico para determinar enterococos en agua”.****E.1. INTRODUCCIÓN.**

Este método de prueba se basa en la detección de enterococos, tales como *E. faecium*, *E. faecalis* en agua potable, fuentes de abastecimiento, agua de uso recreativo (dulce y salobre), agua envasada y hielo. Cuando el reactivo (comercialmente disponible) es adicionado a la muestra e incubado a $41^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ por 24h. Esta prueba detecta a los enterococos en 1UFC/100mL. La fluorescencia se produce cuando los enterococos metabolizan el indicador nutritivo. El medio puede utilizarse como presencia/ausencia o por cuantificación de: 5 tubos, 10 tubos, series de 15 tubos o el sistema de charolas de cuantificación (comercialmente disponibles).

E.2. MATERIALES.

E.2.1. Vasos estériles no fluorescentes.

E.2.2. Charolas con 51 celdas de un solo tamaño.

E.2.3. Charolas con 48 celdas pequeñas y 48 celdas grandes.

E.2.4. Tubos de ensaye de 20 x 150mm.

E.2.5. Tubos de ensaye de 16 x 150mm.

E.3. APARATOS E INSTRUMENTOS.

E.3.1. Selladora de charolas de cuantificación (comercialmente disponibles)

E.3.2. Lámpara de luz UV de 6 watts con una longitud de onda de 366 nm.

E.3.3. Incubadora a $41^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ de aire o baño de agua.

E.3.4. Termómetro con variaciones de $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ con un intervalo de 10°C a 50°C calibrado y/o verificado.

E.4. PROCEDIMIENTO.

E.4.1. Interferencia: La presencia de *Bacillus* puede interferir con la prueba en muestras de agua (salobres) con una conductividad por arriba de 20,000 $\mu\text{Siemens/cm}$ a 25°C . Por lo que es necesario hacer una dilución 1:10 con agua estéril (deionizada o destilada).

E.4.2. Presencia/Ausencia.

E.4.2.1. Las muestras deben alcanzar una temperatura ambiente (18°C a 30°C). Separar cuidadosamente un paquete (que contiene el reactivo) de la tira. Golpear el paquete para asegurarse que todo el polvo se vaya al fondo. Abrir el paquete rompiendo la parte superior de la línea punteada. No tocar la parte expuesta de la misma. Agregar el reactivo a 100mL de una muestra de agua, la cual está en un recipiente estéril, transparente y no fluorescente o comercialmente disponible. Cubrir y sellar asépticamente el recipiente. Agitar hasta disolución del polvo. Incubar por 24h a $41^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. Observar la fluorescencia a las 24h con la lámpara de UV de 6 watts y 366-nm de longitud onda en un cuarto oscuro. Asegurarse que la luz se encuentre alejada de sus ojos y dirigida hacia la muestra. Si se observa fluorescencia, se confirma entonces la presencia de enterococos.

E.4.2.2. Si la muestra se incuba por más de 28h, aplicar lo siguiente: Si no hay fluorescencia después de 28h, se considera una prueba negativa válida. Si hay fluorescencia después de 28h, se considera como un resultado inválido.

E.4.3. NMP Procedimiento de enumeración para 100mL de muestra.

E.4.3.1. Las muestras deben alcanzar una temperatura ambiente (18°C a 30°C). Separar cuidadosamente un paquete (que contiene el reactivo) de la tira. Golpear el paquete para asegurarse que todo el polvo se vaya al fondo. Abrir el paquete rompiendo la parte superior de la línea punteada. No tocar la parte expuesta de la misma. Agregar el reactivo a 100mL de una muestra de agua, la cual está en un recipiente estéril, transparente y no fluorescente o comercialmente disponible. Cubrir y sellar asépticamente el recipiente. Agitar hasta disolución del polvo. Vaciar la muestra con el reactivo dentro de la charola de cuantificación, evitar el contacto con la hoja de la charola y el sello (consultar el instructivo del reactivo). Incubar 24h a $41^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. Observar la fluorescencia a las 24h con la lámpara de UV de 6 watts y 366-nm de longitud onda en un cuarto oscuro. Asegurarse que la luz se encuentre alejada de sus ojos y dirigida hacia la muestra. Si se observa fluorescencia, se confirma entonces la presencia de enterococos. Contar el número de celdas positivas (fluorescencia). Interpolarse en las tablas ver tabla E.1 y tabla E.2, proporcionada por el fabricante para determinar el NMP/100mL. El NMP en 100mL de muestra equivale, en un 95% de confianza a las unidades formadoras de colonias presentes en 100mL.

E.4.4. Cálculos.

Para determinar presencia/ausencia no hay cálculos que realizar. Para la cuantificación referirse a las tablas de NMP correspondientes. Considerar en los cálculos la dilución cuando proceda.

Tabla E.1 de NMP para charolas de 51 celdas.

No. de celdas positivas	NMP/100mL de muestra	Límite del 95 % de confianza	
		Bajo	Alto
0	< 1	0,0	3,7
1	1,0	0,3	5,6
2	2,0	0,6	7,3
3	3,1	1,1	9,0
4	4,2	1,7	10,7
5	5,3	2,3	12,3
6	6,4	3,0	13,9
7	7,5	3,7	15,5
8	8,7	4,5	17,1
9	9,9	5,3	18,8
10	11,1	6,1	20,5
11	12,4	7,0	22,1
12	13,7	7,9	23,9
13	15,0	8,8	25,7
14	16,4	9,8	27,5
15	17,8	10,8	29,4
16	19,2	11,9	31,3
17	20,7	13,0	33,3
18	22,2	14,1	35,2
19	23,8	15,3	37,3
20	25,4	16,5	39,4
21	27,1	17,7	41,6
22	28,8	19,0	43,9
23	30,6	20,4	46,3
24	32,4	21,8	48,7
25	34,4	23,3	51,2
26	36,4	24,7	53,9
27	38,4	26,4	56,6
28	40,6	28,0	59,5
29	42,9	29,7	62,5
30	45,3	31,5	65,6
31	47,8	33,4	69,0
32	50,4	35,4	72,5
33	53,1	37,5	76,2
34	56,0	39,7	80,1
35	59,1	42,0	84,4
36	62,4	44,6	88,8
37	65,9	47,2	93,7
38	69,7	50,0	99,0
39	73,8	53,1	104,8
40	78,2	56,4	111,2
41	83,1	59,9	118,3
42	88,5	63,9	126,2
43	94,5	68,2	135,4
44	101,3	73,1	146,0
45	109,1	78,6	158,7
46	118,4	85,0	174,5
47	129,8	92,7	195,0
48	144,5	102,3	224,1
49	165,2	115,2	272,2
50	200,5	135,8	387,6
51	> 200,5	146,1	Infinito

Tabla No. E.2 de NMP (UFC/100mL) para charolas de 48 celdas pequeñas y 48 celdas grandes.

No. Large Wells Positive,	No. Small Wells Positive																							
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
0	<1	1.0	2.0	3.0	4.0	5.0	6.0	7.0	8.0	9.0	10.0	11.0	12.0	13.0	14.0	15.1	16.1	17.1	18.1	19.1	20.2	21.2	22.2	23.2
1	1.0	2.0	3.0	4.0	5.0	6.0	7.0	8.1	9.1	10.1	11.1	12.1	13.2	14.2	15.2	16.2	17.3	18.3	19.3	20.4	21.4	22.4	23.5	24.5
2	2.0	3.0	4.1	5.1	6.1	7.1	8.1	9.2	10.2	11.2	12.2	13.3	14.3	15.3	16.4	17.4	18.5	19.5	20.6	21.6	22.6	23.7	24.8	25.8
3	3.1	4.1	5.1	6.1	7.2	8.2	9.2	10.3	11.3	12.4	13.4	14.4	15.5	16.5	17.6	18.6	19.7	20.8	21.8	22.9	23.9	25.0	26.1	27.1
4	4.1	5.2	6.2	7.2	8.3	9.3	10.4	11.4	12.5	13.5	14.5	15.6	16.7	17.8	18.8	19.9	21.0	22.0	23.1	24.2	25.2	26.3	27.4	28.5
5	5.2	6.3	7.3	8.4	9.4	10.5	11.5	12.6	13.7	14.7	15.8	16.9	17.9	19.0	20.1	21.2	22.2	23.3	24.4	25.5	26.6	27.7	28.8	29.9
6	6.3	7.4	8.4	9.5	10.6	11.6	12.7	13.8	14.9	15.9	17.0	18.1	19.2	20.3	21.4	22.5	23.6	24.7	25.8	26.9	28.0	29.1	30.2	31.3
7	7.4	8.5	9.6	10.7	11.8	12.8	13.9	15.0	16.1	17.2	18.3	19.4	20.5	21.6	22.7	23.8	24.9	26.0	27.1	28.3	29.4	30.5	31.6	32.8
8	8.6	9.7	10.8	11.9	13.0	14.1	15.2	16.3	17.4	18.5	19.6	20.7	21.8	22.9	24.1	25.2	26.3	27.4	28.6	29.7	30.8	32.0	33.1	34.3
9	9.8	10.9	12.0	13.1	14.2	15.3	16.4	17.5	18.7	19.8	20.9	22.0	23.2	24.3	25.4	26.6	27.7	28.9	30.0	31.2	32.3	33.5	34.6	35.8
10	11.0	12.1	13.2	14.3	15.5	16.6	17.7	18.9	20.0	21.1	22.3	23.4	24.6	25.7	26.9	28.0	29.2	30.3	31.5	32.7	33.8	35.0	36.2	37.4
11	12.2	13.4	14.5	15.6	16.8	17.9	19.1	20.2	21.4	22.5	23.7	24.8	26.0	27.2	28.3	29.5	30.7	31.9	33.0	34.2	35.4	36.6	37.8	39.0
12	13.5	14.6	15.8	16.9	18.1	19.3	20.4	21.6	22.7	23.9	25.1	26.3	27.5	28.6	29.8	31.0	32.2	33.4	34.6	35.8	37.0	38.2	39.4	40.7
13	14.8	16.0	17.1	18.3	19.5	20.7	21.8	23.0	24.2	25.4	26.6	27.8	29.0	30.2	31.4	32.6	33.8	35.0	36.2	37.5	38.7	39.9	41.1	42.4
14	16.1	17.3	18.5	19.7	20.9	22.1	23.3	24.4	25.7	26.9	28.1	29.3	30.5	31.7	33.0	34.2	35.4	36.7	37.9	39.1	40.4	41.6	42.9	44.2
15	17.5	18.7	19.9	21.1	22.3	23.5	24.7	25.9	27.2	28.4	29.6	30.9	32.1	33.3	34.6	35.8	37.1	38.4	39.6	40.9	42.2	43.4	44.7	46.0
16	18.9	20.1	21.3	22.6	23.8	25.0	26.2	27.5	28.7	30.0	31.2	32.5	33.7	35.0	36.3	37.5	38.8	40.1	41.4	42.7	44.0	45.3	46.6	47.9
17	20.3	21.6	22.8	24.0	25.3	26.5	27.8	29.1	30.3	31.6	32.9	34.1	35.4	36.7	38.0	39.3	40.6	41.9	43.2	44.5	45.9	47.2	48.5	49.8
18	21.8	23.1	24.3	25.6	26.9	28.1	29.4	30.7	32.0	33.3	34.6	35.9	37.2	38.5	39.8	41.1	42.4	43.8	45.1	46.4	47.8	49.1	50.5	51.9
19	23.3	24.6	25.9	27.2	28.5	29.8	31.1	32.4	33.7	35.0	36.3	37.6	38.9	40.3	41.6	43.0	44.3	45.7	47.1	48.4	49.8	51.2	52.6	54.0
20	24.9	26.2	27.5	28.8	30.1	31.4	32.8	34.1	35.4	36.8	38.1	39.5	40.8	42.2	43.6	44.9	46.3	47.7	49.1	50.5	51.9	53.3	54.7	56.1
21	26.5	27.8	29.2	30.5	31.8	33.2	34.5	35.9	37.3	38.6	40.0	41.4	42.8	44.1	45.5	46.9	48.4	49.8	51.2	52.6	54.1	55.5	56.9	58.4
22	28.2	29.5	30.9	32.3	33.6	35.0	36.4	37.7	39.1	40.5	41.9	43.3	44.7	46.2	47.6	49.0	50.5	51.9	53.4	54.8	56.3	57.8	59.3	60.7
23	29.9	31.3	32.7	34.1	35.4	36.8	38.2	39.7	41.1	42.5	43.9	45.4	46.8	48.3	49.7	51.2	52.7	54.2	55.6	57.1	58.6	60.2	61.7	63.2
24	31.7	33.1	34.5	35.9	37.3	38.8	40.2	41.6	43.1	44.6	46.0	47.5	49.0	50.5	51.9	53.4	55.0	56.5	58.0	59.5	61.1	62.6	64.2	65.8
25	33.5	35.0	36.4	37.9	39.3	40.8	42.2	43.7	45.2	46.7	48.2	49.7	51.2	52.7	54.3	55.8	57.3	58.9	60.5	62.0	63.6	65.2	66.8	68.4
26	35.5	36.9	38.4	39.9	41.3	42.8	44.3	45.8	47.4	48.9	50.4	52.0	53.5	55.1	56.7	58.2	59.8	61.4	63.0	64.7	66.3	67.9	69.6	71.2
27	37.4	38.9	40.4	41.9	43.5	45.0	46.5	48.1	49.6	51.2	52.8	54.4	56.0	57.6	59.2	60.8	62.4	64.1	65.7	67.4	69.1	70.8	72.5	74.2
28	39.5	41.0	42.6	44.1	45.7	47.2	48.8	50.4	52.0	53.6	55.2	56.9	58.5	60.1	61.8	63.5	65.2	66.9	68.6	70.3	72.0	73.7	75.5	77.3
29	41.6	43.2	44.8	46.4	48.0	49.6	51.2	52.8	54.5	56.1	57.8	59.5	61.2	62.9	64.6	66.3	68.0	69.8	71.5	73.3	75.1	76.9	78.7	80.5
30	43.9	45.5	47.1	48.7	50.4	52.0	53.7	55.4	57.1	58.8	60.5	62.2	64.0	65.7	67.5	69.3	71.0	72.8	74.7	76.5	78.3	80.2	82.1	84.0
31	46.2	47.9	49.5	51.2	52.9	54.6	56.3	58.1	59.8	61.6	63.3	65.1	66.9	68.7	70.5	72.4	74.2	76.1	78.0	79.9	81.8	83.7	85.7	87.6
32	48.7	50.4	52.1	53.8	55.6	57.3	59.1	60.9	62.7	64.5	66.3	68.1	70.0	71.9	73.8	75.7	77.6	79.5	81.5	83.5	85.4	87.5	89.5	91.5
33	51.2	53.0	54.7	56.5	58.3	60.1	62.0	63.8	65.7	67.6	69.5	71.4	73.3	75.2	77.2	79.2	81.2	83.2	85.2	87.3	89.3	91.4	93.5	95.7
34	53.9	55.7	57.6	59.4	61.3	63.3	65.0	66.9	68.9	70.8	72.8	74.8	76.8	78.8	80.8	82.8	85.0	87.1	89.2	91.4	93.5	95.7	97.9	100.1
35	56.8	58.6	60.5	62.4	64.4	66.3	68.3	70.3	72.3	74.3	76.3	78.4	80.5	82.6	84.7	86.9	89.1	91.3	93.5	95.7	98.0	100.3	102.6	105.0
36	59.8	61.7	63.7	65.7	67.7	69.7	71.7	73.8	75.9	78.0	80.1	82.3	84.5	86.7	88.9	91.2	93.5	95.8	98.1	100.5	102.9	105.3	107.7	110.2
37	62.9	65.0	67.0	69.1	71.2	73.3	75.4	77.6	79.8	82.0	84.2	86.5	88.8	91.1	93.4	95.8	98.2	100.6	103.1	105.6	108.1	110.7	113.3	115.9
38	66.3	68.4	70.4	72.5	74.6	76.7	78.8	81.0	83.2	85.4	87.6	89.9	92.2	94.5	96.8	99.3	101.8	104.3	106.8	109.4	112.0	114.6	117.2	120.0
39	69.9	72.2	74.4	76.6	78.9	81.1	83.4	85.6	88.0	90.3	92.6	95.0	97.4	100.0	102.6	105.3	108.0	110.8	113.6	116.4	119.4	122.2	125.2	128.2
40	73.8	76.2	78.5	80.9	83.3	85.7	88.2	90.7	93.3	95.9	98.5	101.2	103.9	106.7	109.5	112.4	115.3	118.2	121.2	124.2	127.3	130.5	133.7	137.0
41	78.0	80.5	83.0	85.5	88.0	90.6	93.3	95.9	98.7	101.4	104.3	107.1	110.0	113.0	116.0	119.1	122.2	125.4	128.7	132.0	135.3	138.8	142.3	145.9
42	82.6	85.2	87.8	90.5	93.2	96.0	98.8	101.7	104.6	107.6	110.6	113.7	116.9	120.1	123.3	126.7	130.1	133.6	137.1	140.8	144.5	148.3	152.2	156.1
43	87.6	90.4	93.2	96.0	99.0	101.9	105.0	108.1	111.2	114.5	117.8	121.1	124.6	128.1	131.7	135.4	139.1	143.0	147.0	151.0	155.1	159.4	163.8	168.2
44	93.1	96.1	99.1	102.2	105.4	108.6	111.9	115.3	118.7	122.3	125.9	129.6	133.4	137.4	141.4	145.5	149.7	154.1	158.5	163.1	167.8	172.7	177.7	182.9
45	99.3	102.5	105.8	109.2	112.6	116.2	119.8	123.6	127.4	131.3	135.4	139.6	143.9	148.3	152.9	157.6	162.4	167.4	172.6	177.9	183.5	189.2	195.1	201.2
46	106.3	109.8	113.4	117.2	121.0	125.0	129.1	133.3	137.6	142.1	146.7	151.5	156.5	161.6	166.9	172.5	178.2	184.2	190.4	196.8	203.5	210.5	217.8	225.4
47	114.3	118.3	122.4	126.6	130.9	135.4	140.1	145.0	150.0	155.3	160.7	166.4	172.3	178.5	185.0	191.8	198.9	206.3	214.2	222.4	231.0	240.0	249.5	259.5
48	123.9	128.4	133.1	137.9	143.0	148.3	153.9	159.7	165.8	172.2	178.9	186.0	193.5	201.4	209.6	218.7	228.2	238.2	248.9	260.2	272.3	285.1	298.7	313.0
49	135.5	140.8	146.4	152.3	158.5	165.0	172.0	179.3	187.2	195.6	204.5	214.3	224.7	235.9	248.1	261.3	275.5	290.9	307.6	325.5	344.8	365.4	387.3	410.6

Tabla E.2 de NMP (Continuación).

No.	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48
	25.3	26.3	27.4	28.4	29.5	30.5	31.5	32.6	33.6	34.7	35.7	36.8	37.8	38.9	39.9	41.0	42.1	43.1	44.2	45.3	46.3	47.4	48.5	49.5
	26.6	27.6	28.7	29.7	30.8	31.9	32.9	34.0	35.0	36.1	37.2	38.2	39.3	40.4	41.4	42.5	43.6	44.7	45.7	46.8	47.9	49.0	50.1	51.2
	27.9	29.0	30.1	31.1	32.2	33.2	34.3	35.4	36.5	37.5	38.6	39.7	40.8	41.9	42.9	44.0	45.1	46.2	47.3	48.4	49.5	50.6	51.7	52.8
	29.3	30.3	31.4	32.5	33.6	34.7	35.7	36.8	37.9	39.0	40.1	41.2	42.3	43.4	44.5	45.6	46.7	47.8	48.9	50.0	51.2	52.3	53.4	54.5
	30.7	31.7	32.8	33.9	35.0	36.1	37.2	38.3	39.4	40.5	41.6	42.8	43.9	45.0	46.1	47.2	48.3	49.5	50.6	51.7	52.9	54.0	55.1	56.3
	32.1	33.2	34.3	35.4	36.5	37.6	38.7	39.8	41.0	42.1	43.2	44.3	45.5	46.6	47.7	48.9	50.0	51.2	52.3	53.5	54.6	55.8	56.9	58.1
	33.5	34.6	35.8	36.9	38.0	39.1	40.3	41.4	42.6	43.7	44.8	46.0	47.1	48.3	49.4	50.6	51.7	52.9	54.1	55.2	56.4	57.6	58.7	59.9
	35.0	36.2	37.3	38.4	39.6	40.7	41.9	43.0	44.2	45.3	46.5	47.7	48.8	50.0	51.2	52.3	53.5	54.7	55.9	57.1	58.2	59.4	60.6	61.8
	36.5	37.7	38.9	40.0	41.2	42.3	43.5	44.7	45.9	47.0	48.2	49.4	50.6	51.8	53.0	54.1	55.3	56.5	57.7	58.9	60.2	61.4	62.6	63.8
	38.1	39.3	40.5	41.6	42.8	44.0	45.2	46.4	47.6	48.8	50.0	51.2	52.4	53.6	54.8	56.0	57.2	58.4	59.7	60.9	62.1	63.4	64.6	65.8
	39.7	40.9	42.1	43.3	44.5	45.7	46.9	48.1	49.3	50.6	51.8	53.0	54.2	55.5	56.7	57.9	59.2	60.4	61.6	62.9	64.2	65.4	66.7	67.9
	41.4	42.6	43.8	45.0	46.3	47.5	48.7	49.9	51.2	52.4	53.6	54.9	56.1	57.4	58.6	59.9	61.2	62.4	63.7	65.0	66.2	67.5	68.8	70.1
	43.1	44.3	45.6	46.8	48.1	49.3	50.5	51.8	53.1	54.3	55.6	56.8	58.1	59.4	60.7	61.9	63.2	64.5	65.8	67.1	68.4	69.7	71.0	72.3
	44.9	46.1	47.4	48.6	49.9	51.2	52.4	53.7	55.0	56.3	57.6	58.9	60.2	61.5	62.8	64.1	65.4	66.7	68.0	69.3	70.7	72.0	73.3	74.7
	46.7	48.0	49.3	50.5	51.8	53.1	54.4	55.7	57.0	58.3	59.6	60.9	62.3	63.6	64.9	66.3	67.6	68.9	70.3	71.6	73.0	74.4	75.7	77.1
	48.6	49.9	51.2	52.5	53.8	55.1	56.4	57.8	59.1	60.4	61.8	63.1	64.5	65.8	67.2	68.5	69.9	71.3	72.6	74.0	75.4	76.8	78.2	79.6
	50.5	51.8	53.2	54.5	55.8	57.2	58.5	59.9	61.2	62.6	64.0	65.3	66.7	68.1	69.5	70.9	72.3	73.7	75.1	76.5	77.9	79.3	80.8	82.2
	52.5	53.9	55.2	56.6	58.0	59.3	60.7	62.1	63.5	64.9	66.3	67.7	69.1	70.5	71.9	73.3	74.8	76.2	77.6	79.1	80.5	82.0	83.5	84.9
	54.6	56.0	57.4	58.8	60.2	61.6	63.0	64.4	65.8	67.2	68.6	70.1	71.5	73.0	74.4	75.9	77.3	78.8	80.3	81.8	83.3	84.8	86.3	87.8
	56.8	58.2	59.6	61.0	62.4	63.9	65.3	66.7	68.2	69.7	71.1	72.6	74.1	75.5	77.0	78.5	80.0	81.5	83.1	84.6	86.1	87.6	89.2	90.7
	59.0	60.4	61.8	63.3	64.8	66.3	67.7	69.2	70.7	72.2	73.7	75.2	76.7	78.2	79.7	81.3	82.8	84.4	85.9	87.5	89.1	90.6	92.2	93.8
	61.3	62.8	64.3	65.8	67.3	68.8	70.3	71.8	73.3	74.9	76.4	77.9	79.5	81.0	82.6	84.2	85.8	87.4	89.0	90.6	92.2	93.8	95.4	97.1
	63.7	65.3	66.8	68.3	69.8	71.4	72.9	74.5	76.1	77.6	79.2	80.8	82.4	84.0	85.6	87.2	88.9	90.5	92.1	93.8	95.5	97.1	98.8	100.5
	66.3	67.9	69.4	71.0	72.5	74.1	75.7	77.3	78.9	80.5	82.1	83.8	85.4	87.1	88.7	90.4	92.1	93.8	95.5	97.2	98.9	100.6	102.3	104.1
	68.9	70.5	72.1	73.7	75.3	77.0	78.6	80.2	81.9	83.6	85.2	86.9	88.6	90.3	92.0	93.8	95.5	97.2	99.0	100.7	102.5	104.3	106.1	107.9
	71.7	73.3	75.0	76.6	78.3	80.0	81.6	83.3	85.0	86.8	88.5	90.2	92.0	93.7	95.5	97.3	99.1	100.9	102.7	104.5	106.3	108.2	110.0	111.9
	74.6	76.3	78.0	79.7	81.4	83.1	84.8	86.6	88.4	90.1	91.9	93.7	95.5	97.4	99.3	101.2	103.1	105.0	106.9	108.8	110.8	112.7	114.7	116.6
	77.6	79.4	81.1	82.9	84.6	86.4	88.2	90.0	91.9	93.7	95.5	97.4	99.3	101.2	103.1	105.0	106.9	108.8	110.8	112.7	114.7	116.7	118.7	120.7
	80.8	82.6	84.4	86.2	88.1	89.9	91.8	93.7	95.6	97.5	99.4	101.3	103.3	105.2	107.2	109.2	111.2	113.2	115.2	117.3	119.3	121.4	123.5	125.6
	84.2	86.1	87.9	89.8	91.7	93.6	95.6	97.5	99.5	101.5	103.5	105.5	107.5	109.5	111.6	113.7	115.7	117.8	120.0	122.1	124.2	126.4	128.6	130.8
	87.8	89.7	91.7	93.6	95.6	97.6	99.6	101.6	103.7	105.7	107.8	109.9	112.0	114.1	116.3	118.5	120.6	122.8	125.1	127.3	129.5	131.8	134.1	136.4
	91.6	93.6	95.6	97.7	99.7	101.8	103.9	106.0	108.2	110.3	112.5	114.7	116.9	119.1	121.4	123.6	125.9	128.2	130.5	132.9	135.3	137.7	140.1	142.5
	95.7	97.7	99.8	102.0	104.2	106.3	108.5	110.7	113.0	115.2	117.5	119.8	122.1	124.5	126.8	129.2	131.6	134.0	136.5	139.0	141.5	144.0	146.6	149.1
	100.0	102.2	104.4	106.6	108.9	111.2	113.5	115.8	118.2	120.5	122.9	125.3	127.8	130.3	132.8	135.3	137.8	140.4	143.0	145.6	148.3	150.9	153.6	156.4
	104.7	107.0	109.3	111.7	114.0	116.4	118.9	121.3	123.8	126.3	128.8	131.4	134.0	136.6	139.2	141.9	144.6	147.3	150.1	152.9	155.7	158.6	161.5	164.4
	109.7	112.2	114.6	117.1	119.6	122.1	124.7	127.3	129.9	132.6	135.3	138.0	140.8	143.6	146.4	149.2	152.1	155.0	158.0	161.0	164.0	167.1	170.2	173.3
	115.2	117.8	120.4	123.0	125.7	128.4	131.1	133.9	136.7	139.5	142.4	145.3	148.3	151.3	154.3	157.3	160.4	163.6	166.8	170.0	173.3	176.6	179.9	183.3
	121.3	124.0	126.8	129.6	132.4	135.3	138.2	141.2	144.2	147.2	150.3	153.5	156.6	159.9	163.1	166.4	169.8	173.2	176.7	180.2	183.7	187.3	191.0	194.7
	127.9	130.8	133.8	136.8	139.9	143.0	146.1	149.3	152.6	155.9	159.2	162.6	166.1	169.6	173.2	176.8	180.4	184.2	188.0	191.8	195.7	199.6	203.7	207.7
	135.3	138.5	141.7	145.0	148.3	151.7	155.1	158.6	162.1	165.7	169.4	173.1	176.9	180.7	184.7	188.6	192.7	196.8	201.0	205.3	209.6	214.0	218.5	223.0
	143.7	147.1	150.6	154.2	157.8	161.5	165.3	169.1	173.0	177.0	181.1	185.2	189.4	193.7	198.1	202.5	207.0	211.7	216.4	221.1	226.0	231.0	236.0	241.1
	153.2	157.0	160.9	164.8	168.9	173.0	177.2	181.4	185.8	190.3	194.8	199.5	204.2	209.1	214.0	219.0	224.2	229.4	234.8	240.2	245.8	251.5	257.2	263.1
	164.3	168.6	172.9	177.3	181.9	186.5	191.3	196.1	201.1	206.2	211.4	216.7	222.1	227.7	233.4	239.2	245.2	251.3	257.5	263.8	270.3	276.9	283.6	290.5
	177.5	182.3	187.3	192.4	197.6	202.9	208.4	214.0	219.8	225.8	231.8	238.1	244.5	251.0	257.7	264.6	271.7	278.9	286.3	293.8	301.5	309.4	317.4	325.6
	193.6	199.3	205.0	211.0	217.2	223.5	230.0	236.7	243.6	250.7	258.1	265.6	273.3	281.2	289.4	297.8	306.3	315.1	324.1	333.3	342.8	352.4	362.3	372.4
	214.1	220.9	227.9	235.1	242.7	250.4	258.4	266.7	275.3	284.1	293.2	302.6	312.3	322.3	332.5	343.0	353.8	364.9	376.2	387.9	399.8	412.0	424.5	437.4
	241.5	250.0	258.9	268.2	277.8	287.7	298.1	308.8	319.9	331.4	343.3	355.5	368.1	381.1	394.5	408.3	422.5	437.0	452.0	467.4	483.3	499.5	516.3	533.5
	280.9	292.4	304.4	316.9	330.0	343.6	357.8	372.5	387.7	403.4	419.8	436.6	454.1	472.1	490.7	509.9	529.8	550.4	571.7	593.8	616.7	640.5	665.3	691.0
	344.1	360.9	378.4	396.8	416.0	436.0	456.9	478.6	501.2	524.7	549.2	574.8	601.5	629.4	658.6	689.3	721.5	755.5	791.5	829.7	870.4	913.9	960.6	1011.1
	461.1	488.4	517.2	547.5	579.4	613.1	648.8	686.7	727.0	770.1	816.4	866.4	920.8	980.4	1046.2	1119.9	1203.3	1299.7	1413.6	1553.1	1732.9	1966.3	2419.2	>2419.2

E.4.5. Interpretación de resultados.

Si se observa fluorescencia en los frascos, tubos o charolas, se confirma entonces la presencia de Enterococos.

E.4.6. Criterios de validez de la prueba.

E.4.6.1. Revisar y registrar las temperaturas de las incubadoras diariamente, a fin de asegurarse que se encuentran dentro de los límites establecidos.

E.4.6.2. Deberá llevarse a cabo un control de calidad en cada nuevo lote de reactivo, el cual consiste del siguiente protocolo:

E.4.6.2.1. Para cada tipo de cepa ATCC enlistadas más adelante, estriar en AST o a placas de agar sangre e incubar a 35°C por 18h a 24h.

E.4.6.2.2. De cada cepa bacteriana, tomar una asada de 1µl de cada colonia e inocular un tubo de ensaye con 5mL de agua deionizada estéril. Cerrar y agitar completamente.

E.4.6.2.3. A continuación tomar una asada de 1µl del tubo de ensayo y usar para inocular un frasco con 100mL de agua deionizada o destilada estéril debidamente etiquetado. Seguir los pasos del inciso E.4.2 de presencia/ausencia, señalados anteriormente.

E.4.6.2.4. Comparar los resultados de esta prueba con los resultados esperados de la siguiente tabla:

Control	ATCC	Resultados esperados
E. faecium	335667	Fluorescencia
Serratia marcescens (Gram -)	43862	No fluorescencia
Aerococcus viridians (Gram +)	10400	No fluorescencia

E.4.7. Informe de prueba.

Informar como presencia, ausencia o el resultado basado en el cálculo de la densidad de enterococos determinado en la tabla de NMP E.1. y E.2.

E.5. MEDIOS DE CULTIVO.

E.5.1. Medio que contiene el sustrato fluorogénico definido (comercialmente disponible).

Apéndice Normativo F.

Método aprobado para la determinación de Enterococos fecales en agua técnica de filtración por membrana.

F.1. INTRODUCCIÓN.

El recuento de enterococos intestinales se basa en la filtración de un volumen determinado de una muestra de agua, a través de un filtro de membrana con un tamaño de poro suficiente para retener las bacterias (0.45µm). La membrana es colocada en un medio selectivo sólido que contiene azida de sodio, la cual inhibe el crecimiento de bacterias Gram negativas. El cloruro de 2, 3, 5 – trifeniltetrazolio es un compuesto incoloro, que por la acción de los enterococos intestinales, se reduce a formazán de color rojo.

Las colonias típicas de enterococos intestinales, son elevadas de color rojo, marrón o rosa.

Confirmación: si se observan colonias típicas, la prueba de confirmación es necesaria y la membrana se transfiere a una caja con agar bilis esculina azida, precalentada a 44°C. Los enterococos intestinales hidrolizan la esculina, dando como producto final la 6, 7-dihidroxycumarina, que al combinarse con los iones Fe³⁺, forman un compuesto colorido que va desde marrón a negro que se difunde en el agar.

F.2. MEDIOS DE CULTIVO.

PRECAUCIÓN. La azida de sodio es un polvo fino altamente tóxico y mutagénico. Durante su preparación, debe emplearse guantes, cubrebocas especiales para polvos, lentes de protección y lavarse las manos inmediatamente después de su preparación.

Los medios que contienen azida no deben mezclarse con ácidos minerales fuertes, ya que puede producirse azida de hidrógeno que es tóxica. Las soluciones que contienen azida pueden formar también compuestos explosivos por contacto con tuberías metálicas, por ejemplo, en los desagües.

Las azidas pueden descomponerse de forma segura, por adición de un exceso de solución saturada de nitrito.

F.3. MATERIALES.

F.3.1. Botellas de dilución de vidrio de boro silicato o frascos de poli-propileno.

F.3.2. Pipetas serológicas de 10mL.

F.3.3. Pipetas serológicas de 1mL.

F.3.4. Pinzas estériles para membrana.

F.3.5. Matraces Kitazato de 1000 mL.

F.3.6. Filtros de membranas estériles de tamaño de poro de 0.45 µm.

F.3.7. Cajas Petri de vidrio de borosilicato o plástico estériles de 60 X 15mm o 50 X 9mm u otro tamaño apropiado.

F.3.8. Propipeta.

F.3.9. Manguera de hule para equipo de filtración.

F.4. APARATOS E INSTRUMENTOS.

F.4.1. Autoclave, capaz de mantener una temperatura de 121°C ± 1°C con termómetro calibrado y/o verificado.

F.4.2. Potenciómetro con sensibilidad de 0,1 de unidad de pH.

F.4.3. Equipo de filtración con trampa.

F.4.4. Bomba de vacío.

F.4.5. Cuenta colonias.

F.4.6. Incubadora, capaz de mantener una temperatura de 36°C ± 2°C con termómetro verificado y/o calibrado.

F.4.7. Incubadora, capaz de mantener una temperatura de 44°C ± 0.5°C con termómetro verificado y/o calibrado.

F.4.8. PROCEDIMIENTO ANALÍTICO.

F.4.8.1. Filtración e incubación: Conectar el equipo de filtración a la bomba de vacío. Utilizando pinzas estériles, colocar la membrana con la cuadrícula hacia arriba sobre el portafiltro. Colocar cuidadosamente el embudo sobre el receptáculo y asegurarlo en su lugar. Abrir la llave de paso y filtrar a través de la membrana, 100mL de muestra aplicando suficiente vacío, (aproximadamente 70 kPa). Cerrar la llave de paso tan pronto como la muestra haya sido filtrada. Es aconsejable enjuagar el embudo mediante la filtración de una a tres porciones de 10 a 30mL de diluyente estéril, mientras la membrana permanezca en su lugar. Inmediatamente después cerrar la llave de paso. Retirar el embudo para dejar expuesta la membrana de filtración. Colocar la membrana con pinzas estériles en el agar Slanetz & Bartley. Evitar la formación de burbujas entre la membrana y la superficie del agar. Incubar las placas invertidas a 36°C ± 2°C durante 44h ± 4h.

F.4.8.2. Confirmación y Recuento. Las colonias típicas de enterococos son elevadas, de color rojo, marrón o rosado. Si hay colonias típicas, transferir la membrana con pinzas estériles a una placa con agar bilis esculina azida. Incubar a 44°C ± 0.5°C durante 2h. Leer la placa inmediatamente después de la incubación. Las colonias típicas de enterococos intestinales presentan un color marrón a negro alrededor de la colonia. Con ayuda de un cuenta colonias, seleccionar cajas que contengan entre 20 y 80 colonias típicas y contar el número de UFC.

Nota: Una distribución desigual de las colonias o la presencia de microbiota competitiva, puede interferir con la diferenciación de colonias positivas debido a la difusión del color a las colonias adyacentes.

F.4.9. Cálculos.

Aplicar la siguiente fórmula para determinar la cantidad de enterococos:

Fórmula 1

$$C_S = \frac{Z}{V_{tot}} \times V_s$$

Donde:

C_s es el número estimado de UFC en un volumen de referencia de la muestra (100mL)

Z es la suma de colonias contadas en las membranas provenientes de diferentes diluciones $d_1, d_2, \dots, d_i$ o de volúmenes separados de muestras filtradas.

V_s el volumen de referencia seleccionado para expresar la concentración de enterococos en la muestra.

V_{tot} es la suma del volumen total de las porciones probadas de muestra o dilución.

Fórmula 2

$$V_{tot} = (n_1 V_1 d_1) + (n_2 V_2 d_2) + \dots (n_i V_i d_i)$$

Donde:

$n_1, n_2, \dots, n_i$ es el número de membranas filtradas por dilución $d_1, d_2, \dots, d_i$

$V_1, V_2, \dots, V_i$ es el volumen analizado en la dilución $d_1, d_2, \dots, d_i$ o porción de muestra

$d_1, d_2, \dots, d_i$ es la dilución utilizada por cada porción de volumen analizado $V_1, V_2, \dots, V_i$ ($d = 1$ para la muestra sin diluir, $d = 0.1$ para una dilución 1:10, etc.)

Ejemplo:

Volumen probado	Cuentas
100 mL	82 colonias
10 mL	11 colonias

$$Z = 82 + 11 = 93$$

$$V_{tot} = (1 \times 100 \times 1) + (1 \times 10 \times 1) = 110$$

y si V_s es por 100 mL:

$$C_s = \frac{93}{110} \times 100 = 84 \text{ UFC/100mL}$$

110

F.4.10. Interpretación de resultados.

La presencia de colonias color marrón a negro alrededor de la colonia en agar bilis esculina azida, incubado a $44^\circ\text{C} \pm 0.5^\circ\text{C}$ durante 2h, se considera una prueba confirmativa de enterococos.

F.4.11. Criterios de validez de la prueba.

Esta prueba tiene validez si se obtienen cajas que contengan entre 20 a 80 UFC.

Una distribución desigual de las colonias o la presencia de microbiota competitiva, puede interferir con la diferenciación de colonias positivas debido a la difusión del color a las colonias adyacentes.

F.5. Informe de prueba.

F.5.1. Informar como: Enterococos intestinales UFC / 100mL.

F.5.2. Si se observan menos de 20 colonias, aplicar la fórmula 1 e informar como valor estimado.

F.5.3. Placas sin colonias, informar como $< 1 / V_{tot}$ UFC / 100mL e informar como valor estimado.

Donde: V_{tot} es la suma del volumen total de las porciones probadas de muestra o dilución (ver inciso 2.6).

También se puede informar como "Cero" u "organismos no detectables" indicando el volumen de muestra analizada.

F.5.4. En caso que se tengan placas con más de 80 colonias, informar como > 80 UFC/100mL.

F.6. MEDIOS DE CULTIVO.**F.6.1. Medio Slanetz y Bartley.****F.6.1.1. Medio base.**

Ingredientes	Cantidad
Triptosa	20,0g
Extracto de Levadura	5,0g
Glucosa	2,0g
Fosfato dipotásico, K ₂ HPO ₄	4,0g
Azida de Sodio NaN ₃	0.4g
Agar	8 a 18g* (* La cantidad de agar depende de la gelificación del agar)
Agua	1L

Disolver los ingredientes en un L de agua hirviendo. Calentar durante 5 min más. Enfriar entre 50°C y 60°C.

F.6.1.2. Solución de TTC 0.1%.

Ingredientes	Cantidad
Cloruro de 2,3,5-trifeniltetrazolio TTC	1,0g
Agua	100mL

Disolver el indicador en 100mL de agua, agitando constantemente. Esterilizar por filtración (0,2µm de poro). Proteger la solución de la luz. Descartar cuando aparezca una coloración rosa.

F.6.1.3. Medio Completo.

Ingredientes	Cantidad
Medio Base	1L
Solución de TTC	10mL

Adicionar la solución de TTC sobre el medio base enfriado a una temperatura de 50°C a 60°C. El pH después de la esterilización debe ser de $7,2 \pm 0,1$ a 25°C. Distribuir en placas de Petri. Dejar solidificar sobre una superficie horizontal fría. Conservar en la oscuridad por 2 semanas a $5^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$.

F.6.2. Agar bilis esculina azida.

Ingredientes	Cantidad
Triptona	17,0g
Peptona	3,0g
Extracto de Levadura	5,0g
Bilis de buey deshidratada	10,0g
Cloruro de Sodio	5,0g
Esculina	1,0g
Citrato de Hierro III y amonio	0,5g
Azida de Sodio NaN ₃	0,15g
Agar	de 8 a 18g* (* Dependiendo de la gelificación del agar)
Agua	1L

Disolver los ingredientes en un L de agua y hervir. Esterilizar a $121^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$. El pH después de la esterilización debe ser de $7,1 \pm 0,1$ a 25°C. Enfriar entre 50°C y 60°C. Distribuir en placas Petri para obtener un espesor de 3mm a 5mm. Dejar solidificar en una superficie horizontal. Conservar hasta 2 semanas a $5^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$.

Apéndice Normativo G.

Método aprobado para el monitoreo de Enterococos fecales recomendado para el monitoreo de aguas para uso recreativo.

G.1. INTRODUCCIÓN:

Se basa en la filtración de un volumen determinado de una muestra de agua, a través de un filtro de membrana con un tamaño de poro suficiente para retener las bacterias (0.45µm). La membrana es colocada en agar mEI el cual contiene entre otros ingredientes, el comógeno indoxil-β-D-glucosido, que debido a la acción de la enzima β-D-glucosidasa sintetizada por los enterococos, producen un compuesto azul índigo alrededor de la colonia que se difunde en el medio.

G.2. MATERIALES.

G.2.1. Botellas de dilución de vidrio de boro silicato o frascos de poli-propileno.

G.2.2. Pipetas serológicas de 10mL.

G.2.3. Pipetas serológicas de 1mL.

G.2.4. Pinzas estériles para membrana.

G.2.5. Matraces Kitazato de 1000 mL.

G.2.6. Filtros de membranas estériles de tamaño de poro de 0.45µm.

G.2.7. Cajas Petri de vidrio de borosilicato o plástico estériles de 60 X 15mm o 50 X 9mm u otro tamaño apropiado.

G.2.8. Propipeta.

G.2.9. Manguera de hule para equipo de filtración.

G.3. APARATOS E INSTRUMENTOS.

G.3.1. Potenciómetro con sensibilidad de 0,1 de unidad de pH.

G.3.2. Equipo de filtración con trampa.

G.3.3. Bomba de vacío.

G.3.4. Cuenta colonias.

G.3.5. Incubadora, capaz de mantener una temperatura de 36°C ± 2°C con termómetro verificado y/o calibrado.

G.3.6. Incubadora, capaz de mantener una temperatura de 41°C ± 0.5°C con termómetro verificado y/o calibrado.

G.4. MEDIOS DE CULTIVO.

G.4.1. BHI.

G.4.2. BHI con 6.5% NaCl.

G.4.3. Agar infusión cerebro corazón.

G.4.4. ABE.

G.4.5. Agar mEI.

G.5. PROCEDIMIENTO.

G.5.1. Consultar el inciso 2.5 y colocar la membrana en la superficie del agar mEI e incubar a 41°C ± 0.5°C por 24 h. Seleccionar cajas que contengan entre 20 y 60 colonias que independientemente de su color tengan un halo azul correspondiente a enterococos. Las colonias con halo azul se pueden verificar.

G.5.2. La verificación de las colonias puede ser necesaria para evidenciar cúmulos y también para control de calidad al implementar la prueba, cambios en los sitios de muestreo, lotes de medio comercial o preparado por ingredientes. Transferir al menos 10 colonias típicas aisladas a caldo BHI y agar infusión cerebro corazón inclinado. Incubar los caldos por 24h y los agares por 48h a 35°C ± 0.5°C. Después de 24h de incubación transferir una asada de los tubos de BHI a agar bilis esculina y a BHI y BHI con 6.5% de NaCl.

G.5.2.1. Incubar el agar bilis esculina y el BHI con 6.5% de NaCl a $35^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ por 48h.

G.5.2.2. Incubar el caldo BHI a $45^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ por 48h.

G.5.3. Observar crecimiento.

G.5.3.1. Después de las 48h de incubación, hacer una tinción de Gram al crecimiento de los agares de BHI.

G.5.3.2. Los cocos Gram positivos que crecen e hidrolizan la esculina en agar bilis esculina (producción un precipitado negro o café) y crecen en caldo BHI a $45^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ y caldo BHI con 6.5% de NaCl a $35^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ son confirmados como enterococos.

G.6. Cálculos

Aplicar la siguiente fórmula para determinar la cantidad de enterococos:

Fórmula 1.

$$C_s = \frac{Z}{V_{\text{tot}}} \times V_s$$

Donde:

C_s es el número estimado de UFC en un volumen de referencia de la muestra (100mL)

Z es la suma de colonias contadas en las membranas provenientes de diferentes diluciones $d_1, d_2, \dots, d_i$ o de volúmenes separados de muestras filtradas.

V_s el volumen de referencia seleccionado para expresar la concentración de enterococos en la muestra.

V_{tot} es la suma del volumen total de las porciones probadas de muestra o dilución.

Fórmula 2.

$$V_{\text{tot}} = (n_1 V_1 d_1) + (n_2 V_2 d_2) + \dots + (n_i V_i d_i)$$

Donde:

$n_1, n_2, \dots, n_i$ es el número de membranas filtradas por dilución $d_1, d_2, \dots, d_i$

$V_1, V_2, \dots, V_i$ es el volumen analizado en la dilución $d_1, d_2, \dots, d_i$ o porción de muestra

$d_1, d_2, \dots, d_i$ es la dilución utilizada por cada porción de volumen analizado $V_1, V_2, \dots, V_i$ ($d = 1$ para la muestra sin diluir, $d = 0.1$ para una dilución 1:10, etc.).

Ejemplo:

Volumen probado	Cuentas
100 mL	82 colonias
10 mL	11 colonias

$$Z = 82 + 11 = 93$$

$$V_{\text{tot}} = (1 \times 100 \times 1) + (1 \times 10 \times 1) = 110$$

y si V_s es por 100mL:

$$C_s = \frac{93}{110} \times 100 = 84 \text{ UFC/100mL}$$

110

G.6.1. Interpretación de resultados.

La presencia de colonias que independientemente de su color presenten un halo azul en agar mEI, incubado a $41^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ por 24 h, se considera una prueba confirmativa de enterococos.

G.6.2. Criterios de validez de la prueba.

Esta prueba tiene validez si se obtienen cajas que contengan entre 20 a 80 UFC.

Una distribución desigual de las colonias o la presencia de microbiota competitiva, puede interferir con la diferenciación de colonias positivas debido a la difusión del color a las colonias adyacentes.

G.6.3. Informe de prueba.

Informar como: Enterococos intestinales UFC / 100mL.

Si se observan menos de 20 colonias, aplicar la fórmula 1 e informar como valor estimado.

Placas sin colonias, informar como $< 1 / V_{\text{tot}}$ UFC / 100mL e informar como valor estimado.

Donde: V_{tot} es la suma del volumen total de las porciones probadas de muestra o dilución (ver inciso 2.6).

También se puede informar como "Cero" u "organismos no detectables" indicando el volumen de muestra analizada.

En caso que se tengan placas con más de 80 colonias, informar como > 80 UFC/100mL.

G.7. PREPARACIÓN DE MEDIOS DE CULTIVO.**G.7.1. BHI.****G.7.1.1. Fórmula.**

Infusión de cerebro de ternera	200.0g
Infusión de corazón de res	250.0g
Proteosa peptona	10.0g
Cloruro de sodio	5.0g
Fosfato disódico	2.5g
Dextrosa	2.0g
Agua destilada	1.0L

G.7.1.2. Preparación: Disolver los ingredientes o 37.0g del medio deshidratado en un matraz con 1L de agua destilada, distribuir volúmenes de 10mL en tubos de ensaye con tapón de rosca. Esterilizar en autoclave a 121°C por 15 min. El pH final del medio deberá ser de 7.4 ± 0.2 .

G.7.2. BHI con 6.5% de NaCl.

G.7.2.1. Fórmula: BHI con 6.5% de NaCl seguir las instrucciones que en BHI antes descrito, pero agregando NaCl.

G.7.2.2. Preparación: Agregar 60.0g de NaCl por cada L de medio. Dado que la presentación comercial deshidratada contiene 5g de NaCl, esta cantidad deberá restarse de los 65g necesarios por L para obtener una concentración final de 6.5% de NaCl.

G.7.3. Agar infusión cerebro corazón

G.7.3.1. Fórmula: El agar BHI contiene los mismo ingredientes que el BHI pero adicionando 5.0g de agar por cada L de medio.

G.7.3.2. Preparación: Suspender los ingredientes o 52g del medio agar BHI deshidratado en 1L de agua destilada. Calentar a ebullición hasta disolver los ingredientes. Distribuir 10mL del medio en tubos con tapón de rosca y esterilizar a 121°C por 15 min. Después de la esterilización, solidificar inclinado, pH final 7.4 ± 0.2 .

G.7.4. BEA.**G.7.4.1. Fórmula.**

Extracto de carne	3.0g
Peptona	5.0g
Sales biliares	40.0g
Esculina	1.0L
Citrato férrico	0.5g
Agar	15.0g
Agua destilada	1.0L

G.7.4.2. Preparación: Disolver los ingredientes o 64.0g del medio deshidratado en un 1L de agua destilada, calentar a ebullición hasta la disolución de los ingredientes.

Distribuir volúmenes de 10mL a tubos con tapón de rosca o frascos. Esterilizar en autoclave a 121°C por 15 min, Después de esterilizar, solidificar los tubos inclinados o dejar enfriar a 50°C en baño de agua y distribuir en cajas Petri, dejar solidificar. El pH final del medio es 6.6 ± 0.2 . Almacenar en refrigeración.

G.7.5. Agar mEI

G.7.5.1. Fórmula.

Peptona	10.0g
Cloruro de sodio	15.0g
Extracto de levadura	30.0g
Esculina	1.0g
Actidiona (Cicloheximida)	0.05g
Azida de sodio	0.15g
Agar	15.0g
Agua destilada	1.0L

G.7.5.2. Preparación: Agregar a un matraz, los ingredientes o 71.2g del medio comercial deshidratado más 0.75g de indoxyl- β -D-glucósido a 1L de agua destilada. Calentar a ebullición hasta completa disolución. Esterilizar a 121°C durante 15 min y enfriar en baño de agua a 50°C.

Reactivos que se agregan después de esterilizar: Mezclar 0.24g de ácido nalidíxico en 5mL de agua destilada, agregar unas gotas de NaOH 0.1N hasta disolución y agregar al medio mEI y mezclar. Agregar 0.02g de cloruro de trifetil tetrazolium (TTC) al mEI y mezclar.

Alternativamente se pueden agregar las siguientes soluciones:

a) Ácido nalidíxico. Agregar 0.48g de ácido nalidíxico y 0.4mL de NaOH 10N a 10mL de agua destilada y mezclar. Esterilizar la solución por filtración y adicione 5.2mL por cada L de medio.

b) Cloruro de trifentiltetrazolium (TTC): Agregar 0.1g de TTC a 10mL de agua destilada y calentar para disolver. Esterilizar la solución por filtración y adicione 2mL por cada L de medio.

c) Vaciar en cajas de 9 X 50mm y de 4 a mm de espesor (aproximadamente de 4 a 6mL) y dejar solidificar. El pH final del medio deberá estar entre 7.1 ± 0.2 . Conservar en refrigeración.

Apéndice Normativo H.

Método aprobado para la estimación de la densidad de Coliformes Fecales y *E. coli* por la técnica del número más probable presentes en muestras de alimentos para consumo humano y agua.

Este método es aplicable para la estimación de la densidad de Coliformes Fecales y *E. coli* por la técnica del número más probable presentes en muestras de alimentos para consumo humano y agua.

Este método es aplicable para la detección de coliformes fecales y *E. coli*, especialmente en productos que se encuentran en bajas concentraciones de microorganismos y para aquellos alimentos cuyas características particulares puedan interferir en la exactitud de la cuenta de UFC.

H.1. INTRODUCCIÓN.

Actualmente se utilizan tres grupos de indicadores microbianos con diferentes aplicaciones. La detección de bacterias coliformes se usa como indicador de la calidad sanitaria del agua o como indicador de las condiciones sanitarias en el procesamiento de alimentos. Los coliformes fecales y *E. coli* continúan siendo el indicador de elección que manifiesta contaminación fecal reciente o condiciones higiénicas inadecuadas. El método del número más probable consiste de una prueba presuntiva y confirmativa. El uso de las series de 3, 5 y 10 tubos va a depender de la contaminación esperada y el grado de exactitud deseada.

El principio de la técnica se basa en la dilución de la muestra en tubos múltiples, de tal forma que todos los tubos de la menor dilución sean positivos y todos los tubos de la dilución mayor sean negativos. El resultado positivo se demuestra por la presencia de gas y/o crecimiento microbiano propiedad de los microorganismos coliformes para producir gas a partir de la fermentación de lactosa dentro de las 48h de incubación a $45.5 \pm 0.2^\circ\text{C}$ (coliformes fecales y *E. coli*).

Para obtener el NMP en los resultados se aplica la teoría de la probabilidad, lo cual tiene como condición lo siguiente:

- Una distribución aleatoria de las bacterias que existen en la muestra.
- Las bacterias se encuentran como entidades no agrupadas.
- Los microorganismos presentes en la muestra crecerán en el medio cuando son incubados y se mantengan en las condiciones adecuadas para su desarrollo.

Alrededor del 96% de las cepas de *E. coli* incluso las cepas anaerogénicas producen la enzima beta-glucuronidasa (GUD), la cual rompe el sustrato específico 4-metilumbelliferyl-beta-D-glucurónido (MUG) en 4-metilumbelliferona (MU), que al ser expuesto a una fuente de luz UV de onda larga (365nm) produce una fluorescencia azul, fácil de observar cuando el MUG es incorporado al caldo EC o al caldo lauril.

Una excepción es la *E.coli* enterohemorrágica serotipo O157:H7, que es GUD negativa; por lo que es común que esta prueba se utilice para diferenciar este serotipo de las demás *E. coli*.

La producción de GUD por otras bacterias de la familia *Enterobacteriaceae* es rara. Algunas *Shigellas* (44-58%) y *Salmonellae* (20-29%) son GUD positivas, sin embargo no se considera una desventaja de esta prueba para su uso en salud pública.

Si se espera una cuenta microbiana alta, la muestra deberá diluirse para dar cumplimiento a las condiciones. La forma más común de realizar esta prueba es mediante diluciones decimales y usando un inóculo en series de tubos. A medida que el número de tubos inoculados para cada dilución aumenta, se reducen los límites de confianza.

H.2. EQUIPO.

H.2.1 Baño de agua con: recirculación continua, tapa de dos aguas y termostato que evite variaciones mayores a 0.1°C.

H.2.2 Lámpara de luz UV de 365nm longitud de onda.

H.2.3 Incubadora de 35°C ± 0.5°C.

H.2.4 Balanza con capacidad adecuada y sensibilidad de 0,1g.

H.2.5 Motor de licuadora u homogenizador peristáltico.

H.2.6 Potenciómetro con sensibilidad de 0,1 de unidad de pH.

H.2.7 Mecheros Bunsen.

H.2.8 Autoclave que alcance una temperatura de 121°C con termómetro y previamente evaluada con esporas de *Bacillus stearothermophilus*.

H.3. MATERIALES.

H.3.1 Tubos de cultivo de 18 x 150mm, 18 x 200, 16 x 150mm, 16 x 160mm, 22 x 175mm con tapón de rosca.

H.3.2 Campanas de fermentación de 5cm de largo por 5mm de diámetro (campanas de Durham).

H.3.3 Gradillas de plástico y metal.

H.3.4 Asas bacteriológicas de 3 a 3.5mm de diámetro con portaasa.

H.3.5 Lentes protectores.

H.3.6 Termómetros de inmersión parcial con división mínima de 0.5°C para incubadora calibrado y/o verificado.

H.3.7 Termómetro de máximas para autoclave con división mínima de 0.5°C calibrado.

H.3.8 Termómetro de inmersión total de 1 - 55°C de aproximadamente 55mm de longitud con subdivisiones de 0.1°C, calibrado.

H.3.9 Cinta testigo para procesos de esterilización por calor húmedo.

H.3.10 Vasos de licuadora estériles o bolsas estériles para homogeneizador peristáltico.

H.3.11 Pipetas graduadas bacteriológicas de 1, 2, 5 y 10mL.

H.3.12 Probetas de 100, 500 y 1000mL.

H.3.13 Botellas de dilución de vidrio de borosilicato con tapa de rosca.

H.3.14 Frascos con capacidad 500mL con tapa de rosca.

H.3.15 Espátulas, cucharas, cuchillos, pinzas.

H.4. MEDIOS DE CULTIVO.

H.4.1 Caldo A-1.

H.4.2 Caldo lauril Triptosa.

H.4.3 Caldo EC.

H.4.4 EMB-L.

H.4.5 Caldo triptona al 1%.

H.4.6 Caldo RM – VP.

H.4.7 Caldo Citrato de Koser.

H.4.8 Citrato de Simmons.

H.5. REACTIVOS.

H.5.1 Regulador de fosfatos solución concentrada.

H.5.2 Diluyente de peptona al 0.1%.

H.5.3 Reactivo de Kovacs.

H.5.4 Reactivo de VP.

H.5.5 Indicador rojo de metilo.

H.5.6 Reactivos para la coloración de Gram.

H.5.7 Caldo EC – MUG.

H.6. PROCEDIMIENTO ANALÍTICO.

H.6.1 Procedimiento para determinar Coliformes Fecales y *E. coli* en agua y hielo.

H.6.1.1 Prueba presuntiva. Agitar la muestra vigorosamente, la cantidad necesaria para el análisis deberá ser de 100mL como mínimo.

H.6.1.1.1 Agua para uso y consumo humano y envasada, transferir 5 porciones de 20mL, 10mL o una porción de 100mL. Consultar las tablas H.7.2.2, H.7.2.3 y H.7.2.4 para seleccionar las diferentes concentraciones de caldo lauril de acuerdo a los diferentes volúmenes de muestra a inocular.

H.6.1.1.2 Agua para uso recreativo. Utilizar 5 tubos de caldo lauril por cada porción de 10, 1 y 0.1mL, hacer diluciones decimales cuando se espere una densidad microbiana alta.

H.6.1.1.3 Hielo. Fundir el hielo a 45°C y realizar el análisis como agua para uso y consumo humano. Incubar los tubos de caldo lauril inoculados a $35 \pm 0.5^\circ\text{C}$. Examinar los tubos a las 24h y observar si hay formación de gas. Anotar los resultados. Si la formación de gas no se observa, incubar 24h más y anotar los resultados.

H.6.1.2 Prueba confirmativa. De cada tubo que muestre formación de gas, tomar una asada y sembrar en un número igual de tubos con el medio indicado para la prueba confirmativa; para bacterias coliformes totales, utilizar el caldo verde brillante lactosa bilis y para coliformes fecales utilizar EC. Inocular en tubos de EC un control positivo de *E. coli* y un control negativo de *Enterobacter aerogenes* e incubar con las muestras.

H.6.1.3 Incubar los tubos para prueba de coliformes totales a $35 \pm 0.5^\circ\text{C}$ por $48 \pm 2\text{h}$ y para la prueba de coliformes fecales a $45.5 \pm 0.2^\circ\text{C}$ en baño de agua con recirculación continua durante 24h, observar si hay formación de gas, registrar la lectura, en caso de no haber formación de gas, incubar 24h más. Utilizar estos resultados para calcular el NMP de coliformes totales y coliformes fecales respetivamente. Consultar la sección de cálculos.

Nota: Para todos los alimentos que se les determine coliformes fecales, la incubación debe ser a $45.5^\circ\text{C} \pm 0.2^\circ\text{C}$ por 24 a 48h, excepto para muestras de agua que deberán incubarse a $44.5 \pm 0.2^\circ\text{C}$ durante 24h.

H.6.1.4 Prueba complementaria.

H.6.1.4.1 Esta es una prueba optativa de calidad para todas las muestras de agua que tiene como objetivo confirmar el 10% de los tubos positivos de coliformes totales en caldo verde brillante. Tomar una asada de cada uno de los tubos positivos de caldo verde brillante y sembrar por estría cruzada en agar Mc Conkey. Incubar a $35^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ por $24\text{h} \pm 2\text{h}$. Observar las colonias típicas fermentadoras de color rojo que pueden estar rodeadas de un halo opaco de precipitación de sales biliares.

H.6.1.4.2 Seleccionar 1 o más colonias aisladas con las características anteriores o lo más parecido a esta descripción e inocular igual número de tubos de fermentación con caldo lauril triptosa y a tubos con agar nutritivo inclinado; Incubar a $35^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ examinar los tubos a las 24h y observar si hay formación de gas. Anotar los resultados. Si la formación de gas no se observa, incubar 24h más y anotar los resultados.

H.6.1.4.3 Realizar tinción de Gram a partir del crecimiento en el agar nutritivo para observación de la morfología microscópica de las colonias.

H.6.1.4.4 La formación de gas en los tubos de caldo lauril sulfato dentro de las $48\text{h} \pm 3\text{h}$ y la observación de bacterias Gram negativas, en forma de bacilos no esporulados constituyen una prueba positiva a la presencia del grupo coliforme.

H.6.1.5 Prueba confirmativa para *E. coli* (por identificación bioquímica).**H.6.1.5.1 Prueba presuntiva.**

H.6.1.5.1.1 Tomar una asada de cada uno de los tubos positivos de caldo EC y sembrar por estría cruzada en agar EMB-L para su aislamiento. Incubar las placas invertidas a 35°C por 18-24h. Seleccionar dos colonias de cada plaza con la morfología colonial típica: colonias con centro negro, planas con o sin brillo metálico y sembrarlas en agar cuenta estándar (placa o agar inclinado), para realizar las pruebas de morfología microscópica y pruebas bioquímicas. Incubar las placas o tubos a 35°C por 18 a 24h.

H.6.1.5.1.2 Si no hay colonias con morfología típica, probar una o más colonias lo más parecido a *E. coli* de cada placa. Realizar un frotis y tefirlo por Gram. Observar al microscopio la presencia de bacilos cortos Gram negativos.

H.6.1.5.1.3 Pruebas bioquímicas: Indol, Rojo de metilo, VP, citrato.

H.6.1.5.1.4 Producción de indol. Inocular un tubo con caldo triptona e incubarlo a $35 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ por $24 \pm 2\text{h}$. Adicionar 0.2 – 0.3mL de reactivo de Kovacs. La presencia de una coloración roja en la superficie del tubo se considera una prueba positiva.

H.6.1.5.1.5 VP. Inocular un tubo con caldo MR-VP e incubar a $35 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ por $48 \pm 2\text{h}$. Transferir 1mL a un tubo de 13 x 100mm. Adicionar 0.6mL de solución alfa naftol y 0.2mL de KOH al 40% y agitar. Se considera una prueba positiva cuando se desarrolla un color rojo rosado de 15 a 30 min.

H.6.1.5.1.6 Rojo de metilo. Inocular un tubo adicional con caldo MR-VP e incubar a $35^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ por $48 \pm 2\text{h}$. Adicionar 5 gotas de solución de rojo de metilo. Se considera una prueba positiva cuando se desarrolla un color rojo. Un color amarillo definido es una prueba negativa.

H.6.1.5.1.7 Citrato. Sembrar con inóculo ligero un tubo con caldo citrato de Koser, evitar turbiedad en el tubo. Incubar a $35^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ por 96h. Una reacción positiva se observa mediante el desarrollo de turbiedad detectable. Se puede utilizar como alternativa citrato de Simmons el cual se debe inocular por estría. Incubar $35^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ por 48h. Una prueba positiva se observa mediante crecimiento y un cambio a coloración azul; la ausencia de crecimiento se considera una prueba negativa.

H.6.1.5.1.8 Interpretación de resultados de las pruebas bioquímicas.

H.6.1.5.1.9 Todos los cultivos que fermenten la lactosa con producción de gas dentro de las 48h a 35°C , sean bacilos o bacilos cortos Gram negativos no esporulados y se obtengan las siguientes combinaciones para el IMViC:

Pruebas	Biotipo 1*	Biotipo 2*
Indol	+	-
RM	+	+
VP	-	-
Citrato	-	-

* Son consideradas como *E. coli*.

H.6.1.5.1.10 Calcular el NMP de *E. coli* basada en la proporción de los tubos positivos de caldo EC confirmados. Consultar el H.7 Cálculos.

H.6.2 Prueba para detectar *E. coli* en alimentos refrigerados o congelados.

H.6.2.1 Prueba Presuntiva. Seguir lo indicado en el punto **Procedimiento para Alimentos**. Utilizando caldo lauril con MUG en vez de caldo lauril. Inocular un tubo con una cepa de *E. coli* GUD positiva como control (ATCC 25922). Además inocular otro tubo con una cepa de *Enterobacter aerogenes* (ATCC13048) como control negativo, para facilitar la diferenciación entre los tubos que presenten solo crecimiento y crecimiento con fluorescencia. Inocular los tubos por 24 a 48 ± 2h a 35°C. Examinar cada tubo con crecimiento (turbiedad y gas), después, observar los tubos en la oscuridad con una lámpara de luz UV. Una prueba positiva para *E. coli* es la presencia de fluorescencia en el tubo. La lectura a las 24h de incubación, identifica a *E. coli* en un 83-95%, mientras que a las 48h de incubación la identifica en un 96-100%.

H.6.2.2 Prueba confirmativa. Confirmar todos los tubos positivos estriando en una placa de agar L-EMB, incubar a 35°C por 24h y continuar como en el punto.

H.6.2.2.1. Prueba confirmativa para *E. coli* (por identificación bioquímica). Calcular el NMP de *E. coli* basada en la confirmación de tubos en las 3 diluciones consecutivas.

H.6.3 Procedimiento para Alimentos.

H.6.3.1 Prueba Presuntiva. Pesar 25g o 50g del alimento en 225 o 450mL de regulador de fosfatos y moler por 2 min en vaso de licuadora u homogeneizador peristáltico, el volumen total en el vaso debe cubrir totalmente las aspas. Las muestras congeladas deben mantenerse en refrigeración (2-5°C) un máximo de 18h antes de su análisis, sin llegar a la descongelación. En caso de que la cantidad de muestra disponible sea menor a 25g y el análisis necesite ser efectuado (por denuncia o queja ante la autoridad), utilizar una cantidad de muestra que represente una proporción 1:10.

H.6.3.2 Preparar diluciones decimales con regulador de fosfatos. La cantidad de diluciones dependerá de la densidad de coliformes esperada. Agitar las diluciones 25 veces en un arco de 30cm por 7 seg transferir volúmenes de 1mL a 3 tubos con 10mL de caldo lauril sulfato de sodio por cada dilución por lo menos tres diluciones consecutivas (el volumen que se transfiera nunca debe ser menor del 10% de la capacidad total de la pipeta). Mantener la pipeta en ángulo de tal manera que descansen sobre el borde del tubo. El tiempo entre la homogeneización de la muestra y la inoculación de los tubos no debe exceder de 15 a 20 min.

H.6.3.3 Utilizar como medio de enriquecimiento caldo lauril triptosa, una vez inoculados incubar a 35 ± 0.5°C. Examinar los tubos a las 24h y observar si hay formación de gas. Anotar los resultados. Si la formación de gas no se observa, incubar 24h más y anotar los resultados.

H.6.3.4 Prueba Confirmativa. Continuar como en el **H.6.1.2. Prueba Confirmatoria**, considerando que si la formación de gas no se observa, continuar la incubación 24h más.

H.7. CALCULOS.

H.7.1 Con frecuencia es necesario calcular el NMP con cantidades de muestra diferentes de los enlistados en las tablas H.7.4 desde el primer número de la combinación encontrada. Si la cantidad de muestra es mayor que 0,01g multiplicar el NMP enlistado en la tabla por 10.

H.7.2 Una determinación de 5 tubos que dé 3 tubos positivos en 0.01g; 2 tubos positivos en 0.001g y 1 tubo positivo en 0.0001g (3-2-1) el resultado obtenido al leer en la tabla 7.4.1, es 17, multiplicar por 10 para así obtener 170 como el NMP final por gramo de muestra. De igual forma si la cantidad más grande utilizada para la tabla de referencia es 1g en lugar de 0.1g, dividir el NMP derivado de la tabla entre 10. Por ejemplo el resultado de la determinación del NMP en 3 tubos para *Salmonella spp* que de 3 tubos positivos en 1g; 1 tubo positivo en 0.1g y ningún positivo en 0,01g (3 - 1 - 0) el resultado obtenido al leer en la tabla H.7.4.2 es 43 y dividir entre 10, lo que da 4,3 como el NMP presuntivo por gramo de muestra.

H.7.3 Un método alternativo para obtener el número más probable es usando la siguiente fórmula:

$$(\text{NMP/g de la tabla} - 100) \times \text{factor de dilución del tubo de en medio} = \text{NMP/g.}$$

Para calcular el NMP/100 g multiplicar por 100.

H.7.4 Tablas.**H.7.4.1 Tabla 1. NMP para 1g de muestra cuando se usan 3 tubos con porciones de 0.1; 0.01 y 0.001g.**

Tubos Positivos				Tubos Positivos				Tubos Positivos				Tubos Positivos			
0.1 mL	0.01 mL	0.001 mL	NMP	0.1 mL	0.01 mL	0.001 mL	NMP	0.1 mL	0.01 mL	0.001 mL	NMP	0.1 mL	0.01 mL	0.001 mL	NMP
0	0	0	< 3	1	0	0	3.6	2	0	0	9.1	3	0	0	23
0	0	1	3	1	0	1	7.2	2	0	1	14	3	0	1	39
0	0	2	6	1	0	2	11	2	0	2	20	3	0	2	64
0	0	3	9	1	0	3	15	2	0	3	26	3	0	3	95
0	1	0	3	1	1	0	7.3	2	1	0	15	3	1	0	43
0	1	1	6.1	1	1	1	11	2	1	1	20	3	1	1	75
0	1	2	9.2	1	1	2	15	2	1	2	27	3	1	2	120
0	1	3	12	1	1	3	19	2	1	3	34	3	1	3	160
0	2	0	6.2	1	2	0	11	2	2	0	21	3	2	0	93
0	2	1	9.3	1	2	1	15	2	2	1	28	3	2	1	150
0	2	2	12	1	2	2	20	2	2	2	35	3	2	2	210
0	2	3	16	1	2	3	24	2	2	3	42	3	2	3	290
0	3	0	9.4	1	3	0	16	2	3	0	29	3	3	0	240
0	3	1	13	1	3	1	20	2	3	1	36	3	3	1	460
0	3	2	16	1	3	2	24	2	3	2	44	3	3	2	1100
0	3	3	19	1	3	3	29	2	3	3	53	3	3	3	>1100

Referencia: Official Methods of Analysis of AOAC International, 18 ed. 2005. Chapter 17.3, pag. 5

H.7.4.2 Tabla 2. NMP para 100mL de muestra cuando se usan 5 porciones en cada una de 3 diluciones con series geométricas.

No. de Tubos Positivos				No. de Tubos Positivos				No. de Tubos Positivos				No. de Tubos Positivos				No. de Tubos Positivos				No. de Tubos Positivos			
10mL	1mL	0.1mL	NMP	10mL	1mL	0.1mL	NMP	10mL	1mL	0.1mL	NMP	10mL	1mL	0.1mL	NMP	10mL	1mL	0.1mL	NMP	10mL	1mL	0.1mL	NMP
0	0	0	<1.8	1	0	0	2	2	0	0	4.5	3	0	0	7.8	4	0	0	13	5	0	0	23
0	0	1	1.8	1	0	1	4	2	0	1	6.8	3	0	1	11	4	0	1	17	5	0	1	31
0	0	2	3.6	1	0	2	6	2	0	2	9.1	3	0	2	13	4	0	2	21	5	0	2	43
0	0	3	5.4	1	0	3	8	2	0	3	12	3	0	3	16	4	0	3	25	5	0	3	58
0	0	4	7.2	1	0	4	10	2	0	4	14	3	0	4	20	4	0	4	30	5	0	4	76
0	0	5	9	1	0	5	12	2	0	5	16	3	0	5	23	4	0	5	36	5	0	5	95
0	1	0	1.8	1	1	0	4	2	1	0	6.8	3	1	0	11	4	1	0	17	5	1	0	33
0	1	1	3.6	1	1	1	6.1	2	1	1	9.2	3	1	1	14	4	1	1	21	5	1	1	46
0	1	2	5.4	1	1	2	8.1	2	1	2	12	3	1	2	17	4	1	2	26	5	1	2	64
0	1	3	7.2	1	1	3	10	2	1	3	14	3	1	3	20	4	1	3	31	5	1	3	84
0	1	4	9.1	1	1	4	12	2	1	4	17	3	1	4	23	4	1	4	35	5	1	4	110
0	1	5	11	1	1	5	14	2	1	5	19	3	1	5	27	4	1	5	42	5	1	5	130
0	2	0	3.7	1	2	0	6.1	2	2	0	9.3	3	2	0	14	4	2	0	22	5	2	0	49
0	2	1	5.5	1	2	1	8.2	2	2	1	12	3	2	1	17	4	2	1	26	5	2	1	70
0	2	2	7.4	1	2	2	10	2	2	2	14	3	2	2	20	4	2	2	32	5	2	2	95
0	2	3	9.2	1	2	3	12	2	2	3	17	3	2	3	24	4	2	3	38	5	2	3	120
0	2	4	11	1	2	4	15	2	2	4	19	3	2	4	27	4	2	4	44	5	2	4	150
0	2	5	13	1	2	5	17	2	2	5	22	3	2	5	31	4	2	5	50	5	2	5	180
0	3	0	5.6	1	3	0	8.3	2	3	0	12	3	3	0	17	4	3	0	27	5	3	0	79
0	3	1	7.4	1	3	1	10	2	3	1	14	3	3	1	21	4	3	1	33	5	3	1	110
0	3	2	9.3	1	3	2	13	2	3	2	17	3	3	2	24	4	3	2	39	5	3	2	140
0	3	3	11	1	3	3	15	2	3	3	20	3	3	3	28	4	3	3	45	5	3	3	180
0	3	4	13	1	3	4	17	2	3	4	22	3	3	4	31	4	3	4	52	5	3	4	210
0	3	5	15	1	3	5	19	2	3	5	25	3	3	5	35	4	3	5	59	5	3	5	250
0	4	0	7.5	1	4	0	11	2	4	0	15	3	4	0	21	4	4	0	34	5	4	0	130
0	4	1	9.4	1	4	1	13	2	4	1	17	3	4	1	24	4	4	1	40	5	4	1	170
0	4	2	11	1	4	2	15	2	4	2	20	3	4	2	28	4	4	2	47	5	4	2	220
0	4	3	13	1	4	3	17	2	4	3	23	3	4	3	32	4	4	3	54	5	4	3	280
0	4	4	15	1	4	4	19	2	4	4	25	3	4	4	36	4	4	4	62	5	4	4	350
0	4	5	17	1	4	5	22	2	4	5	28	3	4	5	40	4	4	5	69	5	4	5	430
0	5	0	9.4	1	5	0	13	2	5	0	17	3	5	0	25	4	5	0	41	5	5	0	240
0	5	1	11	1	5	1	15	2	5	1	20	3	5	1	29	4	5	1	48	5	5	1	350
0	5	2	13	1	5	2	17	2	5	2	23	3	5	2	32	4	5	2	56	5	5	2	540
0	5	3	15	1	5	3	19	2	5	3	26	3	5	3	37	4	5	3	64	5	5	3	920
0	5	4	17	1	5	4	22	2	5	4	29	3	5	4	41	4	5	4	72	5	5	4	1600
0	5	5	19	1	5	5	24	2	5	5	32	3	5	5	45	4	5	5	81	5	5	5	>1600

Referencia: Official Methods of Analysis of AOAC Internacional, 18 ed. 2005. Chapter 17.3, pag. 40

H.7.4.3 Tabla 3. NMP 100mL de muestra de agua o hielo e intervalos de confianza del 95%, utilizando 5 tubos con 20mL de muestra.

Tubos Positivos	NMP/100 mL	95% de Límite de Confianza (aproximado)	
		Inferior	Superior
0	<1.1	0	3.0
1	1.1	0.05	6.3
2	2.6	0.3	9.6
3	4.6	0.8	14.7
4	8.0	1.7	26.4
5	>8.0	4.0	-

Referencia: American Public Health Association. Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater. 20th edition 1998. Washington DC.

H.7.4.4 Tabla 4. NMP por gramo de muestra e intervalos de confianza del 95%, utilizando 10 tubos con 10mL de muestra.

Tubos positivos	NMP/100mL	Límite de confianza	
		Inferior	Superior
0	<1.1	-	3.3
1	1.1	0.05	5.9
2	2.2	0.37	8.1
3	3.6	0.91	9.7
4	5.1	1.6	13
5	9	2.5	15
6	9.2	3.3	19
7	12	4.8	24
8	16	5.9	33
9	23	8.1	53
10	>23	12	-

Referencia: American Public Health Association. Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater. 20th edition 1998. Washington DC.

H.7.4.5 Tabla 5. NMP por gramo de muestra e intervalos de confianza del 95%, utilizando 3 tubos con 0.1, 0.01 y 0.001g de muestra.

Número más probable por gramo de muestra e intervalos de confianza del 95%, utilizando 3 tubos con 0.1, 0.01 y 0.001 g de muestra.											
Tubos positivos			NMP/g	Límite de confianza		Tubos positivos			NMP/g	Límite de confianza	
0,10	0,01	0,001		Inferior	Superior	0,10	0,01	0,001		Inferior	Superior
0	0	0	<3,0	--	9,5	2	2	0	21	4.5	42
0	0	1	3,0	0.15	9,6	2	2	1	28	8.7	94
0	1	0	3,0	0.15	11	2	2	2	35	8.7	94
0	1	1	6,1	1.2	18	2	3	0	29	8.7	94
0	2	0	6,2	1.2	18	2	3	1	36	8.7	94
0	3	0	9,4	3.6	38	3	0	0	23	4.6	94
1	0	0	3,6	0.17	18	3	0	1	38	8.7	110
1	0	1	7,2	1.3	18	3	0	2	64	17	180
1	0	2	11	3.6	38	3	1	0	43	9	180
1	1	0	7,4	1.3	20	3	1	1	75	17	200
1	1	1	11	3.6	38	3	1	2	120	37	420
1	2	0	11	3.6	42	3	1	3	160	40	420
1	2	1	15	4.5	42	3	2	0	93	18	420
1	3	0	16	4.5	42	3	2	1	150	37	420
2	0	0	9,2	1.4	38	3	2	2	210	40	430
2	0	1	14	3.6	42	3	2	3	290	90	1,000
2	0	2	20	4.5	42	3	3	0	240	42	1,000
2	1	0	15	3.7	42	3	3	1	460	90	2,000
2	1	1	20	4.5	42	3	3	2	1100	180	4,100
2	1	2	27	8.7	94	3	3	3	>1100	420	--

Referencia: Bacteriological Analytical Manual. FDA, 8th Edition, Revision A, 1998. Actualización diciembre 2003.

H.7.4.6 Tabla 6. NMP por gramo de muestra e intervalos de confianza del 95%, utilizando 5 tubos con 0.1, 0.01 y 0.001 g de muestra.

NMP por gramo de muestra e intervalos de confianza del 95 %, utilizando 5 tubos con 0,1; 0,01 y 0,001g de muestra.											
No. Tubos positivos			NMP/g	Límite de confianza		No. Tubos positivos			NMP/g	Límite de confianza.	
0.1	0.01	0.001		Inferior	Superior	0.1	0.01	0.001		Inferior	Superior
0	0	0	<1.8	--	6,8	4	0	2	21	6,8	40
0	0	1	1.8	0,09	6,8	4	0	3	25	9,8	70
0	1	0	1.8	0,09	6,9	4	1	0	17	6	40
0	1	1	3.6	0,7	10	4	1	1	21	6,8	42
0	2	0	3.7	0,7	10	4	1	2	26	9,8	70
0	2	1	5.5	1,8	15	4	1	3	31	10	70
0	3	0	5.6	1.8	15	4	2	0	22	6.8	50
1	0	0	2	0.1	10	4	2	1	26	9.8	70
1	0	1	4	0.7	10	4	2	2	32	10	70
1	0	2	6	1.8	15	4	2	3	38	14	100
1	1	0	4	0.7	12	4	3	0	27	9.9	70
1	1	1	6.1	1.8	15	4	3	1	33	10	70
1	1	2	8.1	3.4	22	4	3	2	39	14	100
1	2	0	6.1	1.8	15	4	4	0	34	14	100
1	2	1	8.2	3.4	22	4	4	1	40	14	100
1	3	0	8.3	3.4	22	4	4	2	47	15	120
1	3	1	10	3.5	22	4	5	0	41	14	100
1	4	0	11	3.5	22	4	5	1	48	15	120
2	0	0	4.5	0.79	15	5	0	0	23	6.8	70
2	0	1	6.8	1.8	15	5	0	1	31	10	70
2	0	2	9.1	3.4	22	5	0	2	43	14	100
2	1	0	6.8	1.8	17	5	0	3	58	22	150
2	1	1	9.2	3.4	22	5	1	0	33	10	100
2	1	2	12	4.1	26	5	1	1	46	14	120
2	2	0	9.3	3.4	22	5	1	2	63	22	150
2	2	1	12	4.1	26	5	1	3	84	34	220
2	2	2	14	5.9	36	5	2	0	49	15	150
2	3	0	12	4.1	26	5	2	1	70	22	170
2	3	1	14	5.9	36	5	2	2	94	34	230
2	4	0	15	5.9	36	5	2	3	120	36	250
3	0	0	7.8	2.1	22	5	2	4	150	58	400
3	0	1	11	3.5	23	5	3	0	79	22	220
3	0	2	13	5.6	35	5	3	1	110	34	250
3	1	0	11	3.5	26	5	3	2	140	52	400
3	1	1	14	5.6	36	5	3	3	180	70	400
3	1	2	17	6	36	5	3	4	210	70	400
3	2	0	14	5.7	36	5	4	0	130	36	400
3	2	1	17	6.8	40	5	4	1	170	58	400
3	2	2	20	6.8	40	5	4	2	220	70	440
3	3	0	17	6.8	40	5	4	3	280	100	710
3	3	1	21	6.8	40	5	4	4	350	100	710
3	3	2	24	9.8	70	5	4	5	430	150	1.100
3	4	0	21	6.8	40	5	5	0	240	70	710
3	4	1	24	9.8	70	5	5	1	350	100	1100
3	5	0	25	9.8	70	5	5	2	540	150	1700
4	0	0	13	4.1	35	5	5	3	920	220	2600
4	0	1	17	5.9	36	5	5	4	1600	400	4600
						5	5	5	>1600	700	--

Bacteriological Analytical Manual. Appendix 2. Most Probable Number for Serial Dilutions. FDA. Online. Octubre 2010.

H.7.4.7 Tabla 7. NMP por gramo de muestra e intervalos de confianza del 95%, utilizando 5 tubos con 0.1, 0.01 y 0.001 g de muestra.

NMP por gramo de muestra e intervalos de confianza del 95 %, utilizando 10 tubos con 0.1; 0.01 y 0.001 g de muestra.											
Tubos Positivos			NMP/g	Límite de confianza		No. tubos positivos			NMP/g	Límite de confianza	
0.1	0.01	0.001		Inferior	Superior	0.1	0.01	0.001		Inferior	Superior
0	0	0	<0.90	--	3.1	8	2	0	17	7.7	34
0	0	1	0.9	0.04	3.1	8	2	1	19	9	34
0	0	2	1.8	0.33	5.1	8	2	2	21	10	39
0	1	0	0.9	0.04	3.6	8	2	3	23	11	44
0	1	1	1.8	0.33	5.1	8	3	0	19	9	34
0	2	0	1.8	0.33	5.1	8	3	1	21	10	39
0	2	1	2.7	0.8	7.2	8	3	2	24	11	44
0	3	0	2.7	0.8	7.2	8	3	3	26	12	50
1	0	0	0.94	0.05	5.1	8	4	0	22	10	39
1	0	1	1.9	0.33	5.1	8	4	1	24	11	44
1	0	2	2.8	0.8	7.2	8	4	2	26	12	50
1	1	0	1.9	0.33	5.7	8	4	3	29	14	58
1	1	1	2.9	0.8	7.2	8	5	0	24	11	44
1	1	2	3.8	1.4	9	8	5	1	27	12	50
1	2	0	2.9	0.8	7.2	8	5	2	29	14	58
1	2	1	3.8	1.4	9	8	5	3	32	15	62
1	3	0	3.8	1.4	9	8	6	0	27	12	50
1	3	1	4.8	2.1	11	8	6	1	30	14	58
1	4	0	4.8	2.1	11	8	6	2	33	15	62
2	0	0	2	0.37	7.2	8	7	0	30	14	58
2	0	1	3	0.81	7.3	8	7	1	33	17	73
2	0	2	4	1.4	9	8	7	2	36	17	74
2	1	0	3	0.82	7.8	8	8	0	34	17	73
2	1	1	4	1.4	9	8	8	1	37	17	74
2	1	2	5	2.1	11	9	0	0	17	7.5	31
2	2	0	4	1.4	9.1	9	0	1	19	9	34
2	2	1	5	2.1	11	9	0	2	22	10	39
2	2	2	6.1	3	14	9	0	3	24	11	44
2	3	0	5.1	2.1	11	9	1	0	19	9	39
2	3	1	6.1	3	14	9	1	1	22	10	40
2	4	0	6.1	3	14	9	1	2	25	11	44
2	4	1	7.2	3.1	15	9	1	3	28	14	58
2	5	0	7.2	3.1	15	9	1	4	31	14	58
3	0	0	3.2	0.9	9	9	2	0	22	10	44
3	0	1	4.2	1.4	9.1	9	2	1	25	11	46
3	0	2	5.3	2.1	11	9	2	2	28	14	58
3	1	0	4.2	1.4	10	9	2	3	32	14	58
3	1	1	5.3	2.1	11	9	2	4	35	17	73
3	1	2	6.4	3	14	9	3	0	25	12	50
3	2	0	5.3	2.1	12	9	3	1	29	14	58
3	2	1	6.4	3	14	9	3	2	32	15	62
3	2	2	7.5	3.1	15	9	3	3	36	17	74
3	3	0	6.5	3	14	9	3	4	40	20	91
3	3	1	7.6	3.1	15	9	4	0	29	14	58
3	3	2	8.7	3.6	17	9	4	1	33	15	62

NMP por gramo de muestra e intervalos de confianza del 95 %, utilizando 10 tubos con 0.1; 0.01 y 0.001 g de muestra.											
Tubos Positivos			NMP/g	Límite de confianza		No. tubos positivos			NMP/g	Límite de confianza	
0.1	0.01	0.001		Inferior	Superior	0.1	0.01	0.001		Inferior	Superior
3	4	0	7.6	3.1	15	9	4	2	37	17	74
3	4	1	8.7	3.6	17	9	4	3	41	20	91
3	5	0	8.8	3.6	17	9	4	4	45	20	91
4	0	0	4.5	1.6	11	9	5	0	33	17	73
4	0	1	5.6	2.2	12	9	5	1	37	17	74
4	0	2	6.8	3	14	9	5	2	42	20	91
4	1	0	5.6	2.2	12	9	5	3	46	20	91
4	1	1	6.8	3	14	9	5	4	51	25	120
4	1	2	8	3.6	17	9	6	0	38	17	74
4	2	0	6.8	3	15	9	6	1	43	20	91
4	2	1	8	3.6	17	9	6	2	47	21	100
4	2	2	9.2	3.7	17	9	6	3	53	25	120
4	3	0	8.1	3.6	17	9	7	0	44	20	91
4	3	1	9.3	4.5	18	9	7	1	49	21	100
4	3	2	10	5	20	9	7	2	54	25	120
4	4	0	9.3	4.5	18	9	7	3	60	26	120
4	4	1	11	5	20	9	8	0	50	25	120
4	5	0	11	5	20	9	8	1	55	25	120
4	5	1	12	5.6	22	9	8	2	61	26	120
4	6	0	12	5.6	22	9	8	3	68	30	140
5	0	0	6	2.5	14	9	9	0	57	25	120
5	0	1	7.2	3.1	15	9	9	1	63	30	140
5	0	2	8.5	3.6	17	9	9	2	70	30	140
5	0	3	9.8	4.5	18	10	0	0	23	11	44
5	1	0	7.3	3.1	15	10	0	1	27	12	50
5	1	1	8.5	3.6	17	10	0	2	31	14	58
5	1	2	9.8	4.5	18	10	0	3	37	17	73
5	1	3	11	5	21	10	1	0	27	12	57
5	2	0	8.6	3.6	17	10	1	1	32	14	61
5	2	1	9.9	4.5	18	10	1	2	38	17	74
5	2	2	11	5	21	10	1	3	44	20	91
5	3	0	10	4.5	18	10	1	4	52	25	120
5	3	1	11	5	21	10	2	0	33	15	73
5	3	2	13	5.6	23	10	2	1	39	17	79
5	4	0	11	5	21	10	2	2	46	20	91
5	4	1	13	5.6	23	10	2	3	54	25	120
5	4	2	14	7	26	10	2	4	63	30	140
5	5	0	13	6.3	25	10	3	0	40	17	91
5	5	1	14	7	26	10	3	1	47	20	100
5	6	0	14	7	26	10	3	2	56	25	120
6	0	0	7.8	3.1	17	10	3	3	66	30	140
6	0	1	9.2	3.6	17	10	3	4	77	34	150
6	0	2	11	5	20	10	3	5	89	39	180
6	0	3	12	5.6	22	10	4	0	49	21	120
6	1	0	9.2	3.7	18	10	4	1	59	25	120
6	1	1	11	5	21	10	4	2	70	30	150
6	1	2	12	5.6	22	10	4	3	82	38	180

NMP por gramo de muestra e intervalos de confianza del 95 %, utilizando 10 tubos con 0.1; 0.01 y 0.001 g de muestra.											
Tubos Positivos			NMP/g	Límite de confianza		No. tubos positivos			NMP/g	Límite de confianza	
0.1	0.01	0.001		Inferior	Superior	0.1	0.01	0.001		Inferior	Superior
6	1	3	14	7	26	10	4	4	94	44	180
6	2	0	11	5	21	10	4	5	110	50	210
6	2	1	12	5.6	22	10	5	0	62	26	140
6	2	2	14	7	26	10	5	1	74	30	150
6	2	3	15	7.4	30	10	5	2	87	38	180
6	3	0	12	5.6	23	10	5	3	100	44	180
6	3	1	14	7	26	10	5	4	110	50	210
6	3	2	15	7.4	30	10	5	5	130	57	220
6	4	0	14	7	26	10	5	6	140	70	280
6	4	1	15	7.4	30	10	6	0	79	34	180
6	4	2	17	9	34	10	6	1	94	39	180
6	5	0	16	7.4	30	10	6	2	110	50	210
6	5	1	17	9	34	10	6	3	120	57	220
6	5	2	19	9	34	10	6	4	140	70	280
6	6	0	17	9	34	10	6	5	160	74	280
6	6	1	19	9	34	10	6	6	180	91	350
6	7	0	19	9	34	10	7	0	100	44	210
7	0	0	10	4.5	20	10	7	1	120	50	220
7	0	1	12	5	21	10	7	2	140	61	280
7	0	2	13	6.3	25	10	7	3	150	73	280
7	0	3	15	7.2	28	10	7	4	170	91	350
7	1	0	12	5	22	10	7	5	190	91	350
7	1	1	13	6.3	25	10	7	6	220	100	380
7	1	2	15	7.2	28	10	7	7	240	110	480
7	1	3	17	7.7	31	10	8	0	130	60	250
7	2	0	13	6.4	26	10	8	1	150	70	280
7	2	1	15	7.2	28	10	8	2	170	80	350
7	2	2	17	7.7	31	10	8	3	200	90	350
7	2	3	19	9	34	10	8	4	220	100	380
7	3	0	15	7.2	30	10	8	5	250	120	480
7	3	1	17	9	34	10	8	6	280	120	480
7	3	2	19	9	34	10	8	7	310	150	620
7	3	3	21	10	39	10	8	8	350	150	620
7	4	0	17	9	34	10	9	0	170	74	310
7	4	1	19	9	34	10	9	1	200	91	380
7	4	2	21	10	39	10	9	2	230	100	480
7	4	3	23	11	44	10	9	3	260	120	480
7	5	0	19	9	34	10	9	4	300	140	620
7	5	1	21	10	39	10	9	5	350	150	630
7	5	2	23	11	44	10	9	6	400	180	820
7	6	0	21	10	39	10	9	7	460	210	970
7	6	1	23	11	44	10	9	8	530	210	970
7	6	2	25	12	46	10	9	9	610	280	1300
7	7	0	23	11	44	10	10	0	240	110	480
7	7	1	26	12	50	10	10	1	290	120	620
8	0	0	13	5.6	25	10	10	2	350	150	820
8	0	1	15	7	26	10	10	3	430	180	970

NMP por gramo de muestra e intervalos de confianza del 95 %, utilizando 10 tubos con 0.1; 0.01 y 0.001 g de muestra.											
Tubos Positivos			NMP/g	Límite de confianza		No. tubos positivos			NMP/g	Límite de confianza	
0.1	0.01	0.001		Inferior	Superior	0.1	0.01	0.001		Inferior	Superior
8	0	2	17	7.5	30	10	10	4	540	210	1300
8	0	3	19	9	34	10	10	5	700	280	1500
8	1	0	15	7.1	28	10	10	6	920	350	1900
8	1	1	17	7.7	31	10	10	7	1200	480	2400
8	1	2	19	9	34	10	10	8	1600	620	3400
8	1	3	21	10	39	10	10	9	2300	810	5300
						10	10	10	>2300	1300	--

Bacteriological Analytical Manual, FDA, 8th Edition, Revision A, 1998. Actualización diciembre 2003.

H.7.4.8 Tabla 8. NMP por 100mL de muestra inoculando tubos de cada una de tres diluciones geométricas.

Tubos Positivos				Tubos Positivos				Tubos Positivos				Tubos Positivos			
10 mL	1 mL	0.1 mL	NMP	10 mL	1 mL	0.1 mL	NMP	10 mL	1 mL	0.1 mL	NMP	10 mL	1 mL	0.1 mL	NMP
0	0	0	< 3	1	0	0	3.6	2	0	0	9.1	3	0	0	23
0	0	1	3	1	0	1	7.2	2	0	1	14	3	0	1	39
0	0	2	6	1	0	2	11	2	0	2	20	3	0	2	64
0	0	3	9	1	0	3	15	2	0	3	26	3	0	3	95
0	1	0	3	1	1	0	7.3	2	1	0	15	3	1	0	43
0	1	1	6.1	1	1	1	11	2	1	1	20	3	1	1	75
0	1	2	9.2	1	1	2	15	2	1	2	27	3	1	2	120
0	1	3	12	1	1	3	19	2	1	3	34	3	1	3	160
0	2	0	6.2	1	2	0	11	2	2	0	21	3	2	0	93
0	2	1	9.3	1	2	1	15	2	2	1	28	3	2	1	150
0	2	2	12	1	2	2	20	2	2	2	35	3	2	2	210
0	2	3	16	1	2	3	24	2	2	3	42	3	2	3	290
0	3	0	9.4	1	3	0	16	2	3	0	29	3	3	0	240
0	3	1	13	1	3	1	20	2	3	1	36	3	3	1	460
0	3	2	16	1	3	2	24	2	3	2	44	3	3	2	1100
0	3	3	19	1	3	3	29	2	3	3	53	3	3	3	>1100

Referencia: Recommended Procedures for the Examination of Sea Water and Shellfish. Fourth Edition 1970. APHA. New York.

H.7.5 ESTIMACIÓN DE LA DENSIDAD MICROBIANA POR LA TÉCNICA DE NMP. Uso de tablas de NMP con 95% de límite de confianza.

H.7.5.1 Las tablas H.7.4.5, H.7.4.6, H.7.4.7 presentan la estimación estadística de los valores del NMP que corresponden al 95% de límite de confianza cuando se utilizan 3, 5 y 10 tubos. Otras combinaciones de resultados positivos y negativos no encontrados en estas tablas, tienen muy baja probabilidad de que se presenten. Si los resultados no están incluidos en las tablas, se deberá repetir la prueba a partir de la muestra original. Si no es posible, el NMP se puede obtener aplicando una ecuación (véase Cálculo aproximado del NMP y el 95% de Límite de Confianza) para tener el NMP aproximado (para las combinaciones de 3 y 5 tubos).

H.7.5.2 El intervalo del 95% de confianza se interpreta como sigue: si el analista supone que el número real de microorganismos cae dentro de los límites, entonces se asume que será correcto el 95% de las veces. El valor del NMP tabulado representa un intervalo y no un valor absoluto.

H.7.5.3 Cuando se preparan más de 3 diluciones de una muestra, el NMP deberá determinarse a partir de los resultados de tres diluciones consecutivas. Primero, para todas las diluciones que tengan todos los tubos positivos, seleccionar la dilución mayor. Después usar las 2 siguientes diluciones mayores (A y B en los ejemplos H.7.5.3.1 y H.7.5.3.2). Cuando en ninguna de las diluciones probadas hubiera crecimiento en todos los tubos, seleccionar (si es posible) las primeras tres diluciones consecutivas para que la dilución media contenga resultados positivos (C de los ejemplos H.7.5.3.1 y H.7.5.3.2). Cuando se presenta un resultado positivo en la dilución más alta no seleccionada (menor cantidad de muestra), sumar el número de tubos positivos a la dilución más alta seleccionada (D de los ejemplos H.7.5.3.1 y H.7.5.3.2). Cuando todos los tubos de todas las diluciones son positivos seleccionar las tres diluciones más altas. (E de los ejemplos H.7.5.3.1 y H.7.5.3.2).

H.7.5.3.1 Ejemplo para determinar el NMP estimado en series de tres tubos con 1g (mL) de muestra por tubo.

Ejemplo	Cantidad de muestra (g o mL) ^a					Valores positivos reportados	NMP estimado/g o mL ^b
	0.1	0.01	0.001	0.0001	0.00001		
A	3/3	3/3	2/3	0/3	0/3	3-2-0	930
B	3/3	3/3	3/3	2/3	0/3	3-2-0	9300
C	0/3	0/3	1/3	0/3	0/3	0-1-0	30
D	3/3	3/3	2/3	1/3	1/3	3-2-2	2100
E	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3-3-3	>110000

^a Numerador/denominador = número de tubos positivos/número de tubos inoculados.

^b Multiplicar todos los valores de NMP/g (mL) por 100 para expresarlos como NMP/100 g (mL).

H.7.5.3.2 Ejemplo para determinar el NMP estimado en series de 5 tubos con 1 g (mL) de muestra por tubo.

Ejemplo	Cantidad de muestra (g o mL) ^a					Valores positivos reportados	NMP estimado/g o mL ^b
	0.1	0.01	0.001	0.0001	0.00001		
A	5/5	5/5	2/5	0/5	0/5	5-2-0	490
B	5/5	5/5	5/5	2/5	0/5	5-2-0	4900
C	0/5	0/5	1/5	0/5	0/5	0-1-0	18
D	5/5	5/5	3/5	1/5	1/5	5-3-2	1400
E	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5-5-5	>160000

^a Numerador/denominador = número de tubos positivos/número de tubos inoculados.

^b Multiplicar todos los valores de NMP/g (mL) por 100 para expresarlos como NMP/100 g (mL).

H.8. CÁLCULO APROXIMADO DEL NMP Y EL 95% DE LÍMITE DE CONFIANZA.

H.8.1 Debido a la inherente complejidad para calcular los límites de confianza del NMP lo más común es el uso de tablas. Generalmente estas tablas están limitadas al uso de 3, 5 y 10 tubos por dilución, incluso usando un método aceptado, pueden presentarse datos irregulares o accidentes de laboratorio que causan pérdida de 1 o más tubos de dilución. En este caso una serie de diluciones de por ejemplo: 5, 4, 4 puede dar una lectura de 5 - 2 - 0. Para estos casos se puede aplicar una fórmula sencilla, la cual no corresponde exactamente con los resultados obtenidos teóricamente; sin embargo, las desviaciones generalmente son pequeñas, esta fórmula no debe ser aplicada para fines de regulación. La fórmula no restringe el número de tubos o las diluciones y puede aplicarse para todo tipo de pruebas. El cálculo aproximado de Thomas está dado por la siguiente ecuación:

$$\text{NMP/g} = P/(N T)^{1/2}$$

Donde: P es el número de tubos positivos, N es la cantidad total de muestra (g) en todos los tubos negativos y T es la cantidad total de muestra (g) en todos los tubos.

Por ejemplo, considerando que se tuvieran serie de diluciones al doble:

MUESTRA (g)	No. DE TUBOS	No. DE TUBOS POSITIVOS
8	5	5
4	5	4
2	5	2
1	5	0
0,5	5	1
0,25	5	0

El número de tubos positivos es:

$$P = (5 + 4 + 2 + 1) = 12;$$

$$N = (8 \times 0) + (4 \times 1) + (2 \times 3) + (1 \times 5) + (0,5 \times 4) + (0,25 \times 5) = 18,25; \text{ y}$$

$$I = 5 (8 + 4 + 2 + 1 + 0,5 + 0,25) = 78,75$$

$$\text{NMP/g} = 12 / (18,25 \times 78,75)^{1/2} = 0,32/\text{g o } 32/100 \text{ g.}$$

Los límites de confianza del 95% estimados, pueden obtenerse del antilogaritmo de base 10 con la siguiente ecuación:

$$\log (\text{NMP/g}) \pm 1,078 [(\log a)/n]^{1/2}$$

$$\text{Log (NMP/g)} \pm (1,96) (0,55)$$

Donde: a es el radio de dilución 2 y

n es el número de tubos por dilución.

Para el ejemplo anterior el NMP con n = 5 y un límite de confianza aproximado de 95% será el siguiente:

$$\log 0,32 \pm (1,078)[(\log a)/n]^{1/2}$$

$$= -0,495 \pm 0,265$$

Entonces el límite inferior es el antilogaritmo $(-0,76) = 0,17/\text{g o } 17/100 \text{ g}$ y el límite superior es el antilogaritmo $(-0,23) = 0,59/\text{g o } 59/100 \text{ g}$. Cuando se compara con las tablas el NMP podría ser 0,31/g con límites de confianza de 0,16/g y 0,57/g.

H.9. INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS.

H.9.1 Expresar en NMP/g o mL para alimentos y NMP/100mL para agua.

H.9.2 Cuando se obtienen resultados negativos (ausencia de gas en los tubos), informar el límite de detección que corresponde a menos de una vez el valor más bajo del NMP de la tabla utilizada. Excepto en los casos de agua para uso y consumo humano que por acuerdo internacional se informa como "No detectable" o "ND".

H.10. MEDIDAS DE CONTROL DE CALIDAD.

H.10.1 Verificar la funcionalidad del procedimiento analítico mediante cultivos control con cepas de *E. coli* y *E. aerogens* para coliformes fecales y *E. coli* y *K. pneumoniae* para la determinación de *E. coli* con caldo EC-MUG.

H.10.2 Cuando el ingreso de muestras para esta determinación sea frecuente, analizar un duplicado cada mes; si el ingreso no es frecuente, realizar un duplicado cada 10 muestras.

H.10.3 Registrar las temperaturas de incubación con termómetros verificados.

H.10.4 Pesar la muestra en balanza calibrada y verificada.

H.10.5 Verificar el ciclo de esterilización de autoclaves con indicador biológico y termómetro de máximas calibrado o verificado.

H.10.6 Verificar el ciclo de esterilización de hornos con indicador biológico.

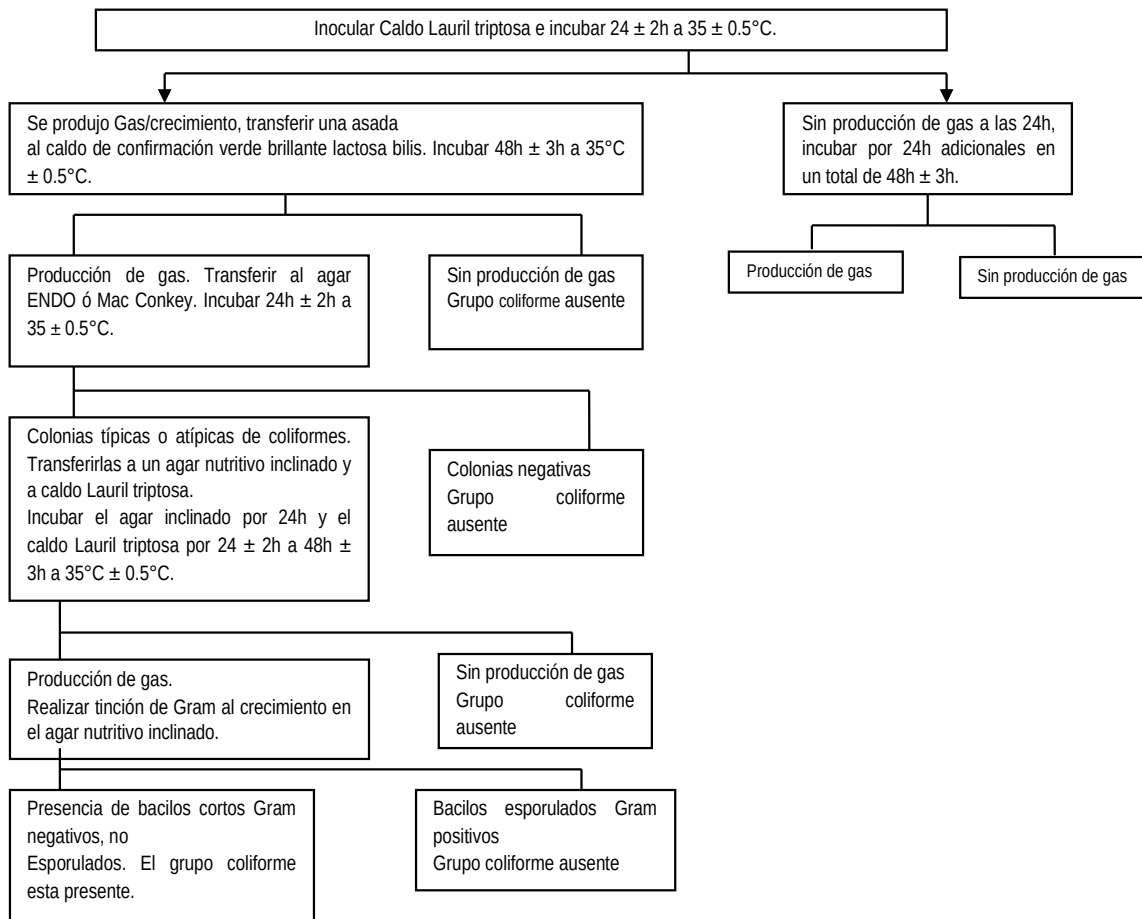
H.10.7 Realizar control de medios de cultivo con cepas tipo (evaluación biológica) y evaluación física.

H.10.8 Realizar control ambiental por el método de sedimentación.

H.11. VALIDEZ DE LA PRUEBA.

H.11.1 Si el crecimiento de los controles no es característico la prueba se invalida.

H.11.2 Cuando todos los tubos de la menor dilución sean positivos y todos los tubos de la dilución mayor sean negativos o la combinación de ambos.

H.12. Diagrama de Flujo.**H.13. Preparación de Medios de Cultivo.****H.13.1 Caldo A-1.****H.13.1.1. Fórmula.**

Este medio se debe preparar a partir de ingredientes:

Lactosa	5,0g
Triptona	20,0g
Cloruro de sodio	5,0g
Salicina	0,5g
Eter <i>p</i> -isocetilfenil polietilen glicol (Tritón X-100)	1,0mL
Agua destilada	1000mL

H.13.1.2. Preparación: Calentar los ingredientes hasta su disolución, agregar 1mL del Tritón X-100 y ajustar el pH a $6,9 \pm 0,1$. Para alícuotas de 10mL preparar y utilizar el medio a doble concentración. Para lograr aproximadamente el mismo nivel del medio e inóculo en todos los tubos, distribuir porciones de 10mL del caldo en tubos de 18 x 150mm. Los tubos deben contener campanas de Durham; usar tubos de 22 x 175mm para el caldo a doble concentración. Esterilizar en autoclave a 121°C por 10 min y guardar el medio a temperatura ambiente en un lugar oscuro por no más de 7 días. La formación de precipitado particularmente en los tubos de doble concentración, no afecta el desempeño.

Nota: Debido a que las diferencias geográficas pueden afectar el desempeño del método medio A-1, antes de empezar a utilizarlo determinar su comparabilidad con el método de tubos lauril Sulfato – Caldo EC. Más aun, el medio A-1 debe prepararse a partir de sus ingredientes individuales.

H.13.2 Caldo lauril Triptosa.**H.13.2.1. Fórmula.**

Bacto triptosa	20,0g
Bacto lactosa	5,0g
Fosfato potásico dibásico	2,75g
Fosfato potásico monobásico	2,75g
Cloruro de sodio	5,0g
Lauril sulfato de sodio	0,1g
Agua destilada	1000,0mL
pH final: $6,8 \pm 0,2$ a 25°C .	

H.13.2.2. Preparación: Disolver los ingredientes en un L de agua destilada, ajustar el pH si es necesario y distribuir en tubos de ensaye 16 X 150mm con campanas de Durham de 5 x 45mm. Adicionar el volumen de medio de acuerdo con la siguiente tabla cuando se prepare a partir de medio completo deshidratado. Esterilizar en autoclave durante 15 min a 121°C .

Preparación de caldo lauril triptosa.

Cantidad de medio por tubo (mL)	Volumen de medio más inóculo (mL)	Caldo lauril Triptosa requerido g/l
10 o más	11 o más	35,6
10	20	71,2
20	30	53,4
10	30	106,8
50	150	106,8
35	135	137,1
20	120	213,6

H.13.3 Caldo EC.**H.13.3.1. Fórmula.**

Bacto triptosa o tripticasa	20,0g
Bacto lactosa	5,0g
Bacto sales biliares No. 3	1,5g
Fosfato dipotásico	4,0g
Fosfato monopotásico	1,5g
Cloruro de sodio	5,0g
Agua destilada	1000,0mL
pH final: $6,9 \pm 0,2$ a 25°C .	

H.13.3.2. Preparación: Disolver los ingredientes en un L de agua destilada, dejar en reposo durante 5 a 10 min, mezclar bien hasta que se disuelva por completo. Ajustar el pH si es necesario. Distribuir en porciones de 10mL en tubos de ensaye de 16 x 150 mm con campanas de Durham de 5 x 50mm y esterilizar en autoclave durante 15 min a 121°C .

H.13.4 EMB-L**H.13.4.1. Fórmula.**

Peptona	10,0g
Lactosa	10,0g
K ₂ HPO ₄	2,0g
Eosina Y	0,4g
Azul de metileno	0,065g
Agar	15,0g
Agua destilada	1000mL
pH final: $7,1 \pm 0,2$	

H.13.4.2. Preparación: Disolver la peptona, el fosfato y el agar en un L de agua, calentar hasta ebullición para la disolución completa, distribuir en porciones de 100 o 200mL y esterilizar a no más de 121°C por 15 min.

Fundir antes de su uso y adicionar a cada porción de 100mL; lo siguiente:

- a) 5mL de solución de lactosa al 20% estéril.
- b) 2mL de solución acuosa de eosina y al 2%.
- c) 4,3mL de solución acuosa de azul de metileno al 0,15%.

Cuando se use el producto deshidratado, disolver todos los ingredientes de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

H.13.5 Caldo triptona al 1 %.

H.13.5.1. Fórmula.

Triptona o tripticasa	10g
Agua destilada	1000mL
pH final: 6,9 ± 0,2	

H.13.5.2. Preparación: Disolver los ingredientes, distribuir en porciones de 5mL en tubos de ensaye de 16 x 125 o 16 x 150mm y esterilizar a 121°C por 15 min.

H.13.6 Caldo MR – VP.

H.13.6.1. Fórmula.

Peptona tamponada	7g
Glucosa	5g
K ₂ HPO ₄	5g
Agua destilada	1000mL
pH final: 6,9 ± 0,2	

o

Digerido Pancreático de caseína	3.5g
Digerido péptico de tejido animal	3.5g
Dextrosa	5g
Fosfato de potasio	5g
Agua destilada	1000mL
pH 6.9 ± 0.2	

o

Peptona	5g
Glucosa	5g
Regulador de Fosfatos	5g
Agua destilada	1000mL
pH 7.5 ± 0.2	

H.13.6.2. Preparación: Disolver los ingredientes con calentamiento suave si es necesario, distribuir en volúmenes de 10mL en tubos de ensaye de 16 x 150mm y esterilizar a 121°C por 15 min.

H.13.7 Caldo Citrato de Koser.

H.13.7.1. Fórmula.

NaNH ₄ HPO ₄ •4H ₂ O	1,5g
KH ₂ PO ₄ (monobásico)	1,0g
MgSO ₄ •7H ₂ O	0,2g
Citrato de 97ódio •2H ₂ O	3,0g
Agua destilada	1000mL

H.13.7.2. Preparación: Distribuir 5mL del caldo preferentemente en tubos de ensaye con tapa de rosca y esterilizar a 121°C por 15 min.

Esta formulación se recomienda en los métodos de análisis oficial de AOAC y en los Métodos Estándares para el Análisis de Agua y Aguas de Desecho (APHA). Éste difiere de la composición del medio deshidratado disponible comercialmente y es recomendable su uso.

H.13.8 Citrato de Simmons.

H.13.8.1. Fórmula.

NaNH ₄ HPO ₄ •4H ₂ O	1,5g
KH ₂ PO ₄ (monobásico)	1,0g
MgSO ₄ •7H ₂ O	0,2g
Citrato de 98ódio •2H ₂ O	3,0g
NaCl	5,0g
Agar	5g
Azul de bromotimol	0,08g
Agua destilada	1000mL

H.13.8.2. Preparación: Disolver los ingredientes y calentar a ebullición por 1 min. Distribuir en porciones de 5mL, en tubos con tapón de rosca, esterilizar por 15 min a 121°C y dejar solidificar en una superficie lo suficientemente inclinada para tener una profundidad de 3 cm.

H.13.9 Regulador de fosfatos solución concentrada.

H.13.9.1. Fórmula.

KH ₂ PO ₄	34g
Agua destilada	500mL

H.13.9.2. Preparación: Solución concentrada: Disolver el fosfato en 500mL de agua y ajustar el pH a 7,2 con solución de hidróxido de sodio 1,0N, llevar a un L con agua y esterilizar durante 15 min a 121°C. Conservar en refrigeración.

Solución de trabajo: Tomar 1,25mL de la solución concentrada y llevar a un L con agua. Distribuir en porciones de 99, 90 y 9mL según se requiera. Esterilizar a 121°C durante 15 min. Después de la esterilización, el pH y los volúmenes finales de la solución de trabajo deberán ser iguales a los iniciales.

H.13.10. Diluyente de peptona al 0.1 %.

H.13.10.1. Fórmula.

Peptona	1g
Agua destilada	1000mL
pH: 7,0 ± 0,2	

H.13.10.2. Preparación: Disolver la peptona en el agua destilada y esterilizar a 121°C por 15 min.

H.13.11. Reactivo de Kovacs.

H.13.11.1 Fórmula.

p-dimetilaminobenzaldehído	5g
Alcohol amílico (normal)	75mL
HCl concentrado	25mL

H.13.11.2. Preparación: Disolver el p-Dimetilaminobenzaldehído en alcohol amílico normal, adicionar lentamente el HCl. Almacenar a 4°C.

H.13.12 . Reactivo de VP.

H.13.12.1. Fórmula.

Solución 1.

alfa-naftol	5g
Alcohol Absoluto	100mL

Solución 2.

KOH	40g
Agua destilada	Para llevar a 100mL

H.13.13 . Indicador rojo de metilo.

H.13.13.1.Fórmula.

Rojo de metilo	0,10g
Etanol al 95%	300mL
Agua destilada	Para completar 500mL

H.13.13.2. Preparación: Disolver el rojo de metilo en 300mL de etanol y aforar a 500mL con agua destilada.

H.13.14. Reactivos para la coloración de Gram.

H.13.14.1 Cristal Violeta.

H.13.14.1.1. Fórmula.

Solución A.

Cristal violeta (colorante 90%)	2g
Etanol 95%	20mL

Solución B.

Oxalato de amonio	0,8g
Agua destilada	80mL

H.13.14.1.2. Preparación: Mezclar la solución A y B y filtrar a través de un papel filtro. Almacenar por 24h.

H.13.14.2 Iodo.

H.13.14.2.1. Fórmula

Iodo	1g
Ioduro de potasio (KI)	2g
Agua Destilada	300mL

H.13.14.2.2. Preparación: Colocar el KI en un mortero, adicionar el iodo, triturar con el pistilo por 5 a 10 seg, adicionar 1mL de agua y triturar. Adicionar 5mL de agua y triturar. Adicionar 10mL de agua y triturar. Vaciar esta solución en una botella de reactivo, enjuagar el mortero y el pistilo con la cantidad de agua necesaria para completar 300mL.

H.13.14.3 Colorante de contraste (solución concentrada).

H.13.14.3.1. Fórmula.

Safranina	2,5g
Etanol al 95%	100mL

H.13.14.3.2. Preparación: Solución de trabajo: Adicionar 10mL de la solución concentrada a 90mL de agua destilada.

H.13.14.4 Caldo EC – MUG

H.13.14.4.1. Preparación: Preparar el caldo EC y adicionar 50mg de 4-metilumbelliferyl-beta-D-glucurónido (MUG) por L antes de esterilizar (121°C por 15 min). El caldo EC-MUG está comercialmente disponible.

Apéndice normativo I.

Método aprobado para la estimación de la densidad de *E. coli* por la técnica del NMP, para productos de la pesca.

Este método es aplicable para pescados y productos de la pesca como: pescados crudos, enteros o filetes sin piel y cabeza, pescado salado, seco, ahumado, cefalópodo entero o en rebanada, crustáceos entero como langostas, cangrejo, gasterópodos, bivalvos, caracoles, procesados pescados y crustáceos moluscos como: secos, ahumados, marinados, troceado, horneado, pescado entero o filetes con o sin piel cocidos, surimi, crustáceos enteros y moluscos en su concha, congelados, pescado, entero, filetes y piezas, cangrejo, cefalópodos, moluscos en concha cocidos y caracoles en concha.

I.1. INTRODUCCIÓN.

Este método consta de dos etapas. La primera es un enriquecimiento mediante la inoculación de la muestra previamente homogeneizada y diluida en 5 tubos por dilución, en caldo glutamato con minerales modificado e incubado a $37 \pm 1^\circ\text{C}$ por 24h. La segunda es la confirmación de la presencia de *E.coli* mediante la resiembra de tubos en los que se observe producción de ácido en agar que contenga 5-bromo-4-cloro-3-indol- β -D glucuronido y detectar la actividad de β -glucuronidasa incubado a $44 \pm 1^\circ\text{C}$ por $22 \pm 1^\circ\text{C}$.

I.2. EQUIPO.

I.2.1 Emplear el equipo e instrumentos de laboratorio habituales incluyendo.

I.2.2 Homogeneizador peristáltico y bolsas.

I.2.3 Motor homogeneizador rotatorio) y vasos de licuadora.

I.2.4 Gabinete de flujo laminar (clase II).

I.2.5 Refrigerador a $3^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$.

I.2.6 Material de vidrio estéril.

I.2.7 Cuchillos desconchadores, tijeras, pinzas, espátulas estériles.

I.2.8 Mechero Bunsen.

I.2.9 Guantes de látex.

I.2.10 Incubadora a $37^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ y a $44^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$.

I.2.11 Asas bacteriológicas.

I.2.12 Pipetas de 1mL, 2mL y 10mL.

I.3. MATERIALES.

I.3.1 Cajas Petri desechables 15mm x 100mm.

I.3.2 Tubos de ensaye 18mm x 200mm y de 16mm x160mm con tapón de rosca.

I.3.3 Botellas de dilución de vidrio de borosilicato con tapa de rosca.

I.3.4 Botellas de 500mL esterilizables.

I.4. REACTIVOS Y MEDIOS DE CULTIVO.

I.4.1 Etanol.

I.4.2 Agua peptonada al 0.1% (concentración simple).

I.4.3 MMGB medio selectivo de enriquecimiento.

I.4.4 TBGA

I.5. CULTIVOS DE REFERENCIA.

I.5.1 *E. coli* ATCC 25922 o ATCC 8739.

I.5.2 *E. faecalis* ATCC 29212 o ATCC 19433.

I.6. PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS.

I.6.1 Procedimientos generales. Todas las preparaciones de la muestras deben llevarse a cabo en condiciones asépticas con materiales estériles y evitar contaminaciones de fuentes externas.

I.6.2 Productos congelados. Los productos congelados deben permitir que obtengan una consistencia adecuada para ser muestreados en el laboratorio, almacenados de 18 a 27° (temperatura del laboratorio) por máximo de 3h o a $2^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ por de 24h. Las muestras deben ser analizadas tan rápido como sea posible después de este paso. Si el producto todavía está congelado, tomar una porción del diluyente a temperatura del laboratorio y adicionar para facilitar la descongelación.

I.6.3 Productos secos y duros. No homogeneizar en un homogeneizador rotatorio por más de 2.5 min.

Para productos secos y duros heterogéneos, puede ser necesario picarlos o moler la muestra por no más de 2.5 min para evitar el aumento de temperatura.

I.6.4 Productos líquidos no viscosos. Antes de analizar la muestra agitar con la manos 25 veces en un arco de 25cm o por medios mecánicos para asegurar la distribución homogénea de los microorganismos.

I.6.5 Productos heterogéneos. Para las muestras que contienen diferentes piezas de alimentos, muestrear varias alícuotas representativas de las diferentes porciones del producto. También se puede homogeneizar toda la muestra del recibida en el laboratorio y tomar una porción analítica de este homogeneizado. Para lo cual puede ser necesario picar o moler por más de 1 min para evitar sobrecalentamiento de la muestra.

I.6.6 Productos ácidos. Cuando se analicen productos ácidos es necesario llevar el pH a la neutralidad. El uso de un diluyente con un indicador de pH puede evitar el uso de tiras de reactivas de pH. Para lo cual es necesario adicionar NaOH (0.1 M) y ajustar cuando el indicador cambie de coloración.

I.6.7 Alimentos altos en grasa. (aproximadamente sobre el 20% de grasa). Usar diluyente con Tween 80 entre 1 y 10mg/l de acuerdo al contenido de grasa mejora la emulsificación de la suspensión.

I.6.8 Pescado fresco entero. Las áreas de las branquias, el intestino y el año deben ser cubiertas con algodón estéril empapado de alcohol al 70%. Tomar porciones cúbicas del músculo dorsal y moler con el diluyente.

I.6.9 Rebanadas y filete de pescado. Tomar una porción representativa de la muestra y diluir 1 + 9 de diluyente.

I.6.10 Cefalópodos enteros y en rebanadas. Remover la piel y las ventosas con pinzas y bisturí. Tomar porciones cúbicas del músculo dorsal y porciones de los tentáculos. Adicionar diluyente necesario para tener una dilución 1:10. La carne de los cefalópodos es relativamente firme, moler con el diluyente con homogeneizador rotatorio o cortar en piezas finas.

I.6.11 Crustáceos enteros como cangrejos. Utilizar martillo, pinzas y pinzas para romper la concha y tenazas para extraer la cantidad máxima de carne para el análisis. Adicionar el diluyente y moler con homogeneizador rotatorio. Alternativamente se puede cortar en piezas finas y colocarlo en doble bolsa de homogeneizador peristáltico para evitar derrames durante la homogeneización.

I.6.12 Carne de crustáceo en concha. Tomar una porción necesaria para tener una suspensión 1:10 y homogeneizar.

I.6.13 Crustáceos como gambas, langostinos y langostas. Remover la cabeza y la cola antes del análisis de la carne del cuerpo. Excepto para animales pequeños cortar la carne en piezas. Homogeneizar en licuadora. Adicionar la cantidad necesaria de diluyente para tener una dilución 1:10.

I.6.14 Moluscos bivalvos, gasterópodos y otros. Las muestras en el laboratorio deben ser almacenadas a $4 \pm 2^\circ\text{C}$. Los moluscos deben estar vivos. Desechar los moluscos con las conchas abiertas o dañadas. Una muestra representativa debe contener al menos 6 conchas individuales que deberán ser aproximadamente 75 a 100g (25g para animales pequeños). La muestra de bivalvos debe contener carne y líquido intervalvar (licor). Abrir la cantidad necesaria de moluscos para tener la cantidad suficiente de muestra para el método.

I.6.14.1 Bivalvos. Lavar y cepillar cada concha con agua potable corriente, especialmente del músculo abductor o bisagra. Colocar los bivalvos en una charola con un papel absorbente. Con un cuchillo desconchador estéril, insertar la punta entre las valvas y hacer palanca para cortar el músculo abductor y abrir la concha. Penetrar sobre la concha superior y drenar el licor y la carne en un vaso de precipitados estéril. Adicionar una parte de carne y licor (agua intervalvar) y 2 partes de diluyente y homogeneizar en homogeneizador rotatorio por 30 seg a 2 min. De esta manera se obtiene una suspensión 1:2 de diluyente, puede adicionarse la cantidad necesaria para obtener una dilución 1:9.

I.6.14.2 Gasterópodos. Lavar y cepillar cada concha, lavarlas con al alcohol al 70%, romper la concha con un martillo para extraer el animal. Preparar una dilución 1:2 en diluyente y posteriormente completar el volumen a una dilución 1:10.

I.6.14.3 Erizos de mar. Lavar 6 piezas individualmente con agua potable corriente y colocarlos en una charola estéril. Sostener los animales con unas pinzas y con un guante apropiado cortar una pieza del lado ventral con unas tijeras afiladas. Colectar la carne y en fluido en un contenedor estéril para homogeneizarlo. Preparar una dilución 1:2 con diluyente y después una cantidad necesaria para tener una dilución 1 + 9 con el mismo diluyente.

I.6.15 Productos salados y encurtidos. Tomar tiras del producto para obtener el homogeneizado. En caso de que sea muy salado es necesario diluir más de 1:10.

I.6.16 Pescado seco. Con unas tijeras cortar piezas de cuerpo del pescado incluyendo la piel. Preparar una suspensión 1:2 con el diluyente y homogeneizar un motor de licuadora, adicionar la cantidad suficiente para tener una dilución 1:10 usando el mismo diluyente.

I.6.17 Pescado seco y salado. Prepara la muestra igual que para el pescado seco. Si es necesario rehidratar la muestra con agitación por 60 min de 18 a 27°C.

I.6.18 Pescado ahumado entero. Si el pescado se come entero, incluir en la muestra la piel, si no se come entero excluir la piel.

I.6.19 Pescado ahumado en filetes o rebanadas con o sin piel. Tomas porciones en cubo de la muestra retirando la piel.

I.6.20 Productos marinados. Para productos acidificados bajar el pH.

I.6.21 Pescados empanizados, surimi, crustáceos y moluscos delicatessen. Tomar porciones representativas de la muestra y diluir 1:10.

I.6.22 Platos con pescado, crustáceos y moluscos cocidos. Tomar una porción de cada componente. Homogeneizar toda la muestra para tomar una muestra analítica.

I.6.23 Gasterópodos cocidos. Tomar una porción del cuerpo del animal con pinzas y diluir 1:10.

I.6.24 Langostinos en concha congelados en bloque. Descongelar poco a poco por 1 h a 18- 27°C (temperatura ambiente) para que el bloque se pueda romper, extraer los langostinos con pinzas estériles. Mezclar las piezas con un homogeneizador peristáltico.

I.6.25 Bloques congelados de carne de cangrejo en hojuelas. Descongelar poco a poco por 1 h a 18- 27°C (temperatura ambiente) para que el bloque se pueda romper, extraer trozos con pinzas estériles. Mezclar con el diluyente con un homogeneizador rotario.

I.6.26 Cefalópodos enteros congelados en bloque. Descongelar poco a poco por 1 h a 18-27°C (temperatura ambiente) para que el bloque se pueda romper, extraer con pinzas o tijeras estériles. Mezclar las piezas con un homogeneizador rotario.

I.6.27 Filetes de pescado congelado en bloques. Tomar una muestra perforando el bloque o permitir que se descongele de 18 a 27°C por 1 h y tomar porciones con pinzas estériles o dejar que se descongele lo suficiente por no más de 3h para tomar porciones con pinzas estériles.

I.6.28 Piezas grandes de pescado congelado en bloques. Descongelar poco a poco por 1 h a 18- 27°C (temperatura ambiente) para que el bloque se pueda romper, rebanadas con cuchillo bien afilado estéril por la mitad del bloque.

I.6.29 Porciones pequeñas de pescado congeladas individuales. Descongelar poco a poco por 1 hora a 18- 27°C (temperatura ambiente). Tratar la muestra como un producto fresco.

I.6.30 Atún entero congelado. Si el atún es descongelado tomar una pieza del músculo debajo de la piel usando un cuchillo estéril. Si el atún no se descongela usar un perforador. Pescado congelado y piezas de pescado congelado. Descongelar poco a poco por no más de 3h a 18-27°C (temperatura ambiente) o descongelar en el refrigerador de 0°C a 4°C por máximo de 48h o tomar piezas con un perforador evitando los huesos si es posible.

I.6.31 Preparación de diluciones decimales. Transferir 1mL de la suspensión inicial a un tubo con 9mL de diluyente estéril.

NOTA: Si es necesario tener un volumen más grande de la suspensión inicial (más de 1mL) adicionar 9 partes del diluyente empleado. Introducir la pipeta no más de 1cm de profundidad. Utilizar una pipeta para cada dilución. Mezclar perfectamente entre cada dilución preferentemente usando un agitador mecánico para obtener una dilución 10^{-2} . Si es necesario repetir la operación con una pipeta nueva diferente para obtener 10^{-3} , 10^{-4} etc. hasta obtener la dilución apropiada y obtener la cantidad de microorganismos necesaria. Se deberán suficientes diluciones decimales para obtener resultados negativos.

I.6.32 Duración del proceso. El tiempo inicial entre la preparación de la suspensión y el momento final cuando el inóculo entre en contacto con el medio no debe ser mayor a 45 min, mientras que el límite de tiempo entre la preparación de la suspensión inicial y el comienzo de las diluciones de las diluciones decimales siguientes no debe ser mayor a 30 min a menos que se especifique otra cosa.

I.7. MEDIOS DE CULTIVO.

I.7.1 Agua peptonada al 0.1% (concentración simple).

I.7.2 Caldo glutamato con minerales modificado (MMGB medio selectivo de enriquecimiento).

I.7.3 Agar bilis glucuronido (TBGA segundo medio selectivo).

I.8. PROCEDIMIENTO, INOCULACIÓN DEL ENRIQUECIMIENTO SELECTIVO.

I.8.1 En caso general inocular 3 tubos por cada dilución. Para moluscos vivos, u otros productos especiales y/o cuando sea necesario obtener resultados más exactos es necesario inocular series de 5 tubos por dilución. Tomar 3 tubos de medios de enriquecimiento selectivo. Con una pipeta estéril transferir 10mL de la muestra líquida o 10mL de la suspensión original en caso de otros productos. Tomar 3 tubos de concentración simple de medios de enriquecimiento selectivo, usando otra pipeta estéril, transferir a cada uno de estos tubos 1mL de la muestra líquida o 1mL de la suspensión en caso de otros productos. Realizar diluciones decimales y repetir los puntos anteriores para cada dilución. Mezclar cuidadosamente el inóculo y el medio.

I.8.2 Incubar a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ por $24\text{h} \pm 2\text{h}$.

I.8.3 Para cada tubo inoculado que muestre presencia coloración amarilla estriar con un asa a una placa de agar triptona bilis glucuronido para obtener colonias aisladas.

I.8.4 Incubar las placas a $44^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ por $24\text{h} \pm 2\text{h}$ 14.

I.8.5 Después del periodo de incubación, observar la presencia de colonias de cualquier tono azul (oscuro o pálido), indican la presencia de β -glucuronidasa positivo de *E. coli*.

I.9. INTERPRETACIÓN.

I.9.1 Considerar como positivo cada tubo del cual se obtengan colonias azules a azules-verdes en la palca del medio selectivo. Contar por cada dilución el número de tubos positivos en el medio.

I.10. EXPRESIÓN DE RESULTADOS.

I.10.1 Calcular el número más probable a partir del número de tubos positivos por cada dilución consultando las tablas I.1 o I.2 dependiendo de la serie de tubos que se utilice. Considerar la cantidad de gramos de muestra en cada dilución e informar por 100g de molusco o por gramo para productos de la pesca en general.

I.11. PRECISIÓN.

I.11.1 La técnica del NMP tiene amplias variaciones en los resultados en series de 3 tubos por dilución. Por lo que los resultados obtenidos deben ser usados con precaución. Cuando se use las series de 5 tubos, se debe de reportar con la precisión obtenida la cual es comparable con los métodos de cuenta de colonias. Los límites de confianza se encuentran en se encuentran en las tablas.

Ejemplo:

Para una muestra sólida, en el 95% de los casos los límite de confianza varían de 13 a 200 *E.coli* β glucuronidasa positiva 7.4×10^{-1} NMP por gramo y de 4 a 99 *E.coli* β glucuronidasa positiva en NMP 2.4×10^{-1} por gramo.

I.12. INFORME DE PRUEBA.

I.12.1 El informe debe especificar:

I.12.1.1 Toda la información necesaria y completa para la identificación de la muestra.

I.12.1.2 El método de muestreo usado, si se conoce.

I.12.1.3 El método de prueba usado.

I.12.1.4 Todos los detalles no especificado en la técnica.

I.12.1.5 Los resultados obtenidos y/o si la repetitividad se ha realizado.

Tabla I.1. Número más probable por gramo de muestra e intervalos de confianza del 95 %, utilizando 3 tubos con 0,1, 0,01, y 0,001 g de muestra.											
No. de tubos positivos			NMP/g	Límite de confianza		Tubos positivos			NMP/g	Límite de confianza	
0,1	0,01	0,001		Inferior	Superior	0,10	0,01	0,001		Inferior	Superior
0	0	0	<3,0	--	9,5	2	2	0	21	4,5	42
0	0	1	3,0	0,15	9,6	2	2	1	28	8,7	94
0	1	0	3,0	0,15	11	2	2	2	35	8,7	94
0	1	1	6,1	1,2	18	2	3	0	29	8,7	94
0	2	0	6,2	1,2	18	2	3	1	36	8,7	94
0	3	0	9,4	3,6	38	3	0	0	23	4,6	94
1	0	0	3,6	0,17	18	3	0	1	38	8,7	110
1	0	1	7,2	1,3	18	3	0	2	64	17	180
1	0	2	11	3,6	38	3	1	0	43	9	180
1	1	0	7,4	1,3	20	3	1	1	75	17	200
1	1	1	11	3,6	38	3	1	2	120	37	420
1	2	0	11	3,6	42	3	1	3	160	40	420
1	2	1	15	4,5	42	3	2	0	93	18	420
1	3	0	16	4,5	42	3	2	1	150	37	420
2	0	0	9,2	1,4	38	3	2	2	210	40	430
2	0	1	14	3,6	42	3	2	3	290	90	1,000
2	0	2	20	4,5	42	3	3	0	240	42	1,000
2	1	0	15	3,7	42	3	3	1	460	90	2,000
2	1	1	20	4,5	42	3	3	2	1100	180	4,100
2	1	2	27	8,7	94	3	3	3	>1100	420	--

Tabla I.2. NMP por gramo de muestra e intervalos de confianza del 95 %, utilizando 5 tubos con 0,1, 0,01, y 0,001 g de muestra.											
No. Tubos positivos			NMP/g	Límite de confianza		No. Tubos positivos			NMP/g	Límite de confianza	
0,1	0,01	0,001		Inferior	Superior	0,1	0,01	0,001		Inferior	Superior
0	0	0	<1,8	--	6,8	4	0	2	21	6,8	40
0	0	1	1,8	0,09	6,8	4	0	3	25	9,8	70
0	1	0	1,8	0,09	6,9	4	1	0	17	6	40
0	1	1	3,6	0,7	10	4	1	1	21	6,8	42
0	2	0	3,7	0,7	10	4	1	2	26	9,8	70
0	2	1	5,5	1,8	15	4	1	3	31	10	70
0	3	0	5,6	1,8	15	4	2	0	22	6,8	50
1	0	0	2	0,1	10	4	2	1	26	9,8	70
1	0	1	4	0,7	10	4	2	2	32	10	70
1	0	2	6	1,8	15	4	2	3	38	14	100
1	1	0	4	0,7	12	4	3	0	27	9,9	70
1	1	1	6,1	1,8	15	4	3	1	33	10	70
1	1	2	8,1	3,4	22	4	3	2	39	14	100
1	2	0	6,1	1,8	15	4	4	0	34	14	100
1	2	1	8,2	3,4	22	4	4	1	40	14	100
1	3	0	8,3	3,4	22	4	4	2	47	15	120
1	3	1	10	3,5	22	4	5	0	41	14	100
1	4	0	11	3,5	22	4	5	1	48	15	120
2	0	0	4,5	0,79	15	5	0	0	23	6,8	70
2	0	1	6,8	1,8	15	5	0	1	31	10	70
2	0	2	9,1	3,4	22	5	0	2	43	14	100
2	1	0	6,8	1,8	17	5	0	3	58	22	150
2	1	1	9,2	3,4	22	5	1	0	33	10	100
2	1	2	12	4,1	26	5	1	1	46	14	120
2	2	0	9,3	3,4	22	5	1	2	63	22	150
2	2	1	12	4,1	26	5	1	3	84	34	220
2	2	2	14	5,9	36	5	2	0	49	15	150
2	3	0	12	4,1	26	5	2	1	70	22	170
2	3	1	14	5,9	36	5	2	2	94	34	230
2	4	0	15	5,9	36	5	2	3	120	36	250
3	0	0	7,8	2,1	22	5	2	4	150	58	400
3	0	1	11	3,5	23	5	3	0	79	22	220
3	0	2	13	5,6	35	5	3	1	110	34	250
3	1	0	11	3,5	26	5	3	2	140	52	400
3	1	1	14	5,6	36	5	3	3	180	70	400
3	1	2	17	6	36	5	3	4	210	70	400
3	2	0	14	5,7	36	5	4	0	130	36	400
3	2	1	17	6,8	40	5	4	1	170	58	400
3	2	2	20	6,8	40	5	4	2	220	70	440
3	3	0	17	6,8	40	5	4	3	280	100	710
3	3	1	21	6,8	40	5	4	4	350	100	710
3	3	2	24	9,8	70	5	4	5	430	150	1,100
3	4	0	21	6,8	40	5	5	0	240	70	710
3	4	1	24	9,8	70	5	5	1	350	100	1100
3	5	0	25	9,8	70	5	5	2	540	150	1700
4	0	0	13	4,1	35	5	5	3	920	220	2600
4	0	1	17	5,9	36	5	5	4	1600	400	4600
						5	5	5	>1600	700	--

I.13. MEDIOS DE CULTIVO.**I.13.1** Agua peptonada al 0.1% (concentración simple).

Peptona bacteriológica (Oxoid LPP37) 1.0±0.1g

Agua deionizada 1L

pH

I.13.2 Caldo glutamato con minerales modificado (MMGB medio selectivo de enriquecimiento).

Ingredientes	Doble concentración	Concentración simple
Glutamato de sodio (Oxoid L124)	12.7g	6.35g
Lactosa	20.0g	10.0g
Formato de sodio	0.5g	0.25g
L-Cisteína	0.04g	0.02g
L(-) Ácido aspártico	0.048g	0.024g
L(+) - Arginina	0.04g	0.02g
Tiamina	0.002g	0.001g
Ácido nicotínico	0.002g	0.001g
Ácido pantogénico	0.002g	0.001g
Sulfato de magnesio septahidratado	0.2g	0.1g
Citrato de fierro III	0.02g	0.01g
Cloruro de calcio dihidratado	0.02g	0.01g
Fosfato dipotásico	1.8g	0.9g
Púrpura de bromocresol	0.02g	0.01g
Cloruro de amonio	5.0g	2.5g
Agua destilada	1000mL	1000mL

I.13.2.1. Preparación: Disolver el cloruro de amonio en agua. Adicionar el resto de los componentes hasta su completa disolución y calentar si es necesario. Para mejorar la estabilidad del almacenamiento del medio. Adicionar el glutamato de sodio por separado. Ajustar el pH si es necesario, así como después de la esterilización el cual debe de ser de 6.7 ± 0.1 a 25°C . Distribuir el medio en volúmenes de 10mL en caso de concentración simple y tubos de 22mm X 175mm para el caso de concentración doble de medio. Esterilizar en autoclave a 116°C Alternativamente calentar a 100°C por 30 min en 3 días sucesivos.

I.13.3 Agar bilis glucuronido (TBGA segundo medio selectivo).

Digerido enzimático de caseína	20.0g
Sales biliares No.3	1.5g
5-Bromo-4-cloro-3-Indol- β -D- glucuronido ácido (BCIG)	144 μmol^{a}
Dimetil sulfoxido (DMSO) ^b	3mL
Agar	9 a 18g ^c
Agua	1000mL

a Por ejemplo 0.075g de

b Dimetil sulfoxido es peligroso al inhalarlo y al contacto. Se recomienda el uso de cubrebocas para humos y equipo de protección apropiado para manejar este reactivo.

c Depende de la concentración del gel el agar.

I.13.3.1. Preparación: Disolver el medio anterior en el dimetil sulfoxido. Disolver todos los componentes en aguas calentando a ebullición. Ajustar el pH si es necesario, así como después de la esterilización el cual debe de ser de 7.2 ± 0.2 a 25°C . Esterilizar el medio a 121°C por 15 min. Vaciar de 12 a 15mL en placas Petri estériles y dejar secar. Las placas pueden ser almacenadas a 5°C hasta 5 días. El agar debe estar lo suficientemente seco para permitir que el exceso de humedad desaparezca dentro de los 15 min después de extender el inóculo.

TERCERA SECCION

SECRETARIA DE SALUD

PROYECTO de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable y un medicamento biotecnológico es biocomparable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas.

Al margen un sello con el Escudo Nacional, que dice: Estados Unidos Mexicanos.- Secretaría de Salud.

MIKEL ANDONI ARRIOLA PEÑALOSA, Comisionado Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios y Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, con fundamento en los artículos 39, de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 4, de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo; 3o., fracciones XXIV y XXV, 17 bis, fracciones III y VI, 100, 102, 194, 194 bis, 195, 214, 221, 257, 258, 259, 260, fracción I y 391 Bis, de la Ley General de Salud; 38, fracción II, 40, fracciones I, V, XI y XII, 41, 43 y 47, fracción I, de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 2o., fracciones VII bis 2 y XIII bis I, 11, 72, 73, 100, 122, 177 bis 2, 177 bis 3, 177 bis 4 y 177 bis 5 y 211, del Reglamento de Insumos para la Salud; 28 y 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 2, Apartado C, fracción X, 36 y 37 del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud, 3o. fracciones I, literal b y II, 10 fracciones IV y VIII, del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, he tenido a bien ordenar la publicación en el Diario Oficial de la Federación del Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable y un medicamento biotecnológico es biocomparable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas.

El presente proyecto se publica a efecto de que los interesados, dentro de los siguientes 60 días naturales, contados a partir de la fecha de su publicación en el Diario Oficial de la Federación, presenten sus comentarios en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante el Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, sito en Oklahoma número 14, planta baja, colonia Nápoles, código postal 03810, México, D.F., teléfono 50-80-52-00, extensión 1333, fax 55-11-14-99, correo electrónico rfs@cofepris.gob.mx.

Durante el plazo mencionado, los documentos que sirvieron de base para la elaboración del proyecto, así como la Manifestación del Impacto Regulatorio (MIR) estarán a disposición del público para su consulta en el domicilio del Comité.

PREFACIO

En la elaboración de la presente Norma participaron las siguientes instituciones y organismos:

SECRETARÍA DE SALUD.

COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS.

Comisión de Autorización Sanitaria.

Comisión de Control Analítico y Ampliación de Cobertura.

Comisión de Operación Sanitaria.

Comisión de Fomento Sanitario.

Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos.

Coordinación General Jurídica y Consultiva.

CONSEJO DE SALUBRIDAD GENERAL.

Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud.

Grupo de expertos en pruebas de Intercambiabilidad.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

División Institucional de Cuadros Básicos de Insumos para la Salud.

INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL.

Centro de Investigación y de Estudios Avanzados.

Escuela Nacional de Ciencias Biológicas.

Escuela Superior de Medicina.

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO.

Dirección Médica. Cuadros Básicos.

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS "Ismael Cosío Villegas".

Unidad de Investigación en Farmacología.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

Facultad de Química.

Facultad de Medicina.

COMISIÓN PERMANENTE DE LA FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS.

CÁMARA NACIONAL DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA.

ACADEMIA NACIONAL DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS, A.C.

ASOCIACIÓN FARMACÉUTICA MEXICANA, A.C.

COLEGIO NACIONAL DE QUÍMICOS FARMACÉUTICOS BIOLÓGOS MÉXICO, A.C.

PRODUCCIÓN QUÍMICO FARMACÉUTICA, A.C.

ASOCIACIÓN MEXICANA DE LABORATORIOS FARMACÉUTICOS.

ASOCIACIÓN MEXICANA DE TERCEROS AUTORIZADOS PARA LA INTERCAMBIABILIDAD DE MEDICAMENTOS, A.C.

Axis Clinicals Latina, S.A. de C.V.

Centro de Estudios de Bioequivalencia, A.C.

Clínica de Enfermedades Crónicas y de Procedimientos Especiales, S.C.

Investigación Farmacológica y Biofarmacéutica, S.A.P.I. de C.V.

Ipharma, S.A. de C.V.

Laboratorios Clínicos de Puebla de Bioequivalencia, S.A. de C.V.

Qually Corporación, S.A. de C.V.

Red FARMED.

ÍNDICE

0. Introducción.
 1. Objetivos.
 2. Campo de aplicación.
 3. Referencias.
 4. Definiciones.
 5. Símbolos y abreviaturas.
 6. Criterios y requisitos generales de Intercambiabilidad (biodisponibilidad o bioequivalencia).
 7. Criterios y requisitos para la evaluación de perfiles de disolución como prueba de intercambiabilidad para formas farmacéuticas de liberación inmediata.
 8. Criterios y requisitos para realizar pruebas de intercambiabilidad (biodisponibilidad o bioequivalencia) en humanos.
 9. Criterios y requisitos para el análisis de muestras biológicas de un estudio de biodisponibilidad y/o bioequivalencia.
 10. Criterios y requisitos para los Terceros Autorizados que realicen los estudios de intercambiabilidad.
 11. Criterios y requisitos para los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen los estudios de biocomparabilidad.
 12. Sistema de Gestión de Calidad Estudios de Intercambiabilidad y Biocomparabilidad.
 13. Concordancia con normas internacionales y mexicanas.
 14. Bibliografía.
 15. Observancia de la norma.
 16. Procedimiento de Evaluación de la Conformidad.
 17. Vigencia.
- Apéndice Normativo A. Protocolos Clínicos para Estudios de Intercambiabilidad.
- Apéndice Normativo B. Informe Final de un estudio de Bioequivalencia como Prueba de Intercambiabilidad.
- Apéndice Normativo C. Análisis Estadístico de Estudios de Bioequivalencia.

Apéndice Normativo D. Protocolo para Perfiles de Disolución.

Apéndice Normativo E. Informe Final en un Estudio de Intercambiabilidad por perfiles de Disolución.

Apéndice Normativo F. Contenido del Informe Final de Aseguramiento de Calidad.

Apéndice Normativo G. Lista de Procedimientos Normalizados de Operación.

Apéndice Normativo H. Formato de Protocolo Clínico para Estudios de Biocomparabilidad.

Apéndice Normativo I. Formatos de Protocolo Preclínico.

0. Introducción.

En la actualidad existen medicamentos con categoría de genéricos los cuales deben de cumplir con pruebas de intercambiabilidad, así como medicamentos biotecnológicos biocomparables que deben cumplir con pruebas de biocomparabilidad.

Los medicamentos con la categoría de genéricos, son las especialidades farmacéuticas que cumplen con las pruebas de intercambiabilidad señaladas por el Consejo de Salubridad General.

Para establecer la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos es necesario realizar, de manera científica, pruebas que demuestren que éstos son equivalentes con respecto al medicamento de referencia dentro de un intervalo definido. Entre las principales pruebas, están las de biodisponibilidad, bioequivalencia y la comparación de perfiles de disolución, las cuales están incluidas en esta Noma. Para asegurar la validez de los estudios, es necesario que éstos se realicen de manera científica y técnica, así como con calidad y en apego a la regulación, por Terceros Autorizados específicamente establecidos para éste propósito, que sean capaces de demostrar su competencia técnica y cumpliendo con los criterios y marco jurídico de esta norma y demás disposiciones aplicables.

Los medicamentos biotecnológicos biocomparables, son aquellos medicamentos biotecnológicos no innovadores que demuestran ser biocomparables con un medicamento biotecnológico de referencia.

Para establecer la biocomparabilidad de los medicamentos biotecnológicos se requieren llevar a cabo pruebas que demuestren su seguridad, eficacia y calidad. Para efectos de lo anterior, la Secretaría con base en la opinión del Comité de Moléculas Nuevas, previa consulta que éste realice al Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos determinará las pruebas de biocomparabilidad caso por caso. Para asegurar la validez de las pruebas preclínicas, clínicas y analíticas es necesario que éstas se realicen, de manera científica, técnica, con calidad y apego a la regulación, por Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias específicamente establecidos para este propósito que sean capaces de demostrar su competencia técnica y cumpliendo con los criterios y marco jurídico de esta norma

1. Objetivos.

Esta norma establece los criterios y requisitos que deben observarse en:

1.1 La realización de las pruebas para demostrar la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos, así como los requisitos a que deberán sujetarse los Terceros Autorizados que lleven a cabo dichas pruebas.

1.2 La realización de las pruebas para demostrar la biocomparabilidad de los medicamentos biotecnológicos, así como los requisitos a que deberán sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que lleven a cabo dichas pruebas.

2. Campo de aplicación.

Esta norma es de observancia obligatoria para todos los Terceros Autorizados que realicen las pruebas para demostrar la intercambiabilidad y Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas para demostrar la biocomparabilidad. Las pruebas deberán realizarse en territorio nacional con población mexicana.

3. Referencias.

Para la correcta aplicación de esta norma es necesario consultar las siguientes normas oficiales mexicanas o las que la sustituya:

3.1 Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico.

3.2 Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

3.3 Norma Oficial Mexicana NOM-036-SSA2-2012, Prevención y control de enfermedades. Aplicación de vacunas, toxoides, sueros, faboterápicos (sueros) e inmunoglobinas en el humano.

3.4 Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la Fabricación de Medicamentos.

3.5 Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos.

3.6 Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-1998, Buenas prácticas de fabricación para fármacos.

3.7 Norma Oficial Mexicana NOM-176-SSA1-1998, Requisitos sanitarios que deben cumplir los fabricantes, distribuidores y proveedores de fármacos utilizados en la elaboración de medicamentos de uso humano.

3.8 Norma Oficial Mexicana NOM-016-SSA3-2012, Que establece las características mínimas de infraestructura y equipamiento de hospitales y consultorios de atención médica especializada.

3.9 Norma Oficial Mexicana NOM-206-SSA1-2002, Regulación de los servicios de salud, que establece los criterios de funcionamiento y atención en los servicios de urgencias de los establecimientos de atención médica.

3.10 Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, Instalación y Operación de la Farmacovigilancia.

3.11 Norma Oficial Mexicana NOM-008-SCFI- 2002, Sistema General de Unidades de Medida.

3.12 Norma Oficial Mexicana NOM-019-STPS-2011, Constitución, integración, organización y funcionamiento de las comisiones de seguridad e higiene.

3.13 Norma Oficial Mexicana NOM-026-STPS-2008, Colores y señales de seguridad e higiene, e identificación de riesgos por fluidos conducidos en tuberías.

3.14 Norma Oficial Mexicana NOM-051-ZOO-1995, Trato humanitario en la movilización de animales.

3.15 Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio.

3.16 Norma Oficial Mexicana NOM-052-SEMARNAT-2005, Que establece las características, el procedimiento de identificación, clasificación y los listados de los residuos peligrosos.

3.17 Norma Oficial Mexicana NOM-054-SEMARNAT-1993, Que establece el procedimiento para determinar la incompatibilidad entre dos o más residuos considerados como peligrosos por la Norma Oficial Mexicana NOM-052-SEMARNAT-1993.

3.18 Norma Oficial Mexicana NOM-087-SEMARNAT-SSA1-2002, Protección ambiental–Salud ambiental–Residuos peligrosos biológico-infecciosos–Clasificación y especificaciones de manejo.

4. Definiciones.

Para efectos de esta norma se entiende por:

4.1 Adecuabilidad del Sistema (Verificación del Sistema), a la verificación de que el sistema analítico opera con base a criterios preestablecidos, que permitan asegurar su desempeño óptimo.

4.2 Aditivo, a toda sustancia que se incluya en la formulación de los medicamentos y que actúe como vehículo, conservador o modificador de alguna de sus características para favorecer su eficacia, seguridad, estabilidad, apariencia o aceptabilidad.

4.3 Afinidad, a la suma de todos los enlaces que participan para estabilizar la unión entre dos moléculas (anticuerpo-antígeno, ligando-receptor, etc.) definida por una constante de equilibrio (K) según la ley de acción de masas.

4.4 Agentes adventicios, a los microorganismos contaminantes de un cultivo celular y/o de los materiales de partida (incluyendo bacterias, hongos, mycoplasma-espiroplasma, mycobacterias, rickettsia, virus, protozoarios, parásitos, priones, agentes de la encefalopatía espongiforme transmisible u otras formas moleculares) que se introducen de manera no intencional dentro del proceso de fabricación y que potencialmente pueden contaminar células procarióticas o eucarióticas usadas en la producción.

4.5 Alternativa farmacéutica, a los productos que se administran por la misma vía, contienen la misma dosis molar del fármaco(s) o sustancia(s) activa(s) que pueden diferir en la forma farmacéutica (tabletas vs. cápsulas), en la forma química del fármaco o sustancia activa (diferentes sales, diferentes ésteres) o en ambas y que cumplen con las especificaciones de la FEUM. (La cual debe de ser previamente autorizada por la autoridad sanitaria).

4.6 Aseguramiento de calidad, a un sistema planeado de actividades que provee la certeza de que los productos y los servicios cumplen los requisitos de calidad y proporciona los elementos para la mejora continua. Esencialmente, el aseguramiento de calidad describe los medios para hacer cumplir los estándares del control de calidad y se utiliza para confirmar que un sistema es eficaz.

4.7 Banco Celular de Trabajo, al que se prepara de alícuotas de una suspensión homogénea de células obtenidas de cultivar el Banco Celular Maestro bajo condiciones de cultivo definidas.

4.8 Banco Celular Maestro, al alícuota de una colección celular que ha sido preparada de las células clonadas seleccionadas bajo condiciones definidas, contenida dentro de múltiples envases y almacenada bajo condiciones específicas.

4.9 Biocarga, al número y tipo de microorganismos en un sistema dado.

4.10 Biodisponibilidad, a la proporción del fármaco inalterado o su metabolito activo que se absorbe a la circulación general después de la administración de un medicamento y el tiempo que requiere para hacerlo.

4.11 Biodisponibilidad comparativa, a la relación entre biodisponibilidades de dos formas farmacéuticas administradas por vía extravascular.

4.12 Bioequivalencia, a la relación entre dos equivalentes farmacéuticos cuando al ser administrados bajo condiciones similares producen biodisponibilidades comparables.

4.13 Biofármaco, a toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga actividad farmacológica, que se identifique por sus propiedades físicas, químicas y biológicas y que reúna las condiciones para ser empleada como principio activo de un medicamento biotecnológico.

4.14 Bioterio, al conjunto de instalaciones, muebles e inmuebles destinados al alojamiento y manutención de animales de laboratorio durante una o varias de las fases de su ciclo vital; esto es, nacimiento, desarrollo, reproducción y muerte.

4.15 Buenas Prácticas Clínicas, al conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a regir los estudios clínicos de suerte que su diseño, ejecución y el correspondiente informe sobre las actividades realizadas ofrezcan garantía pública que los datos son confiables y que los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos han sido debidamente protegidos.

4.16 Buenas Prácticas de Laboratorio, al conjunto de reglas, procedimientos operacionales y prácticas establecidas para asegurar la calidad e integridad de las actividades realizadas en el laboratorio y de los datos analíticos obtenidos de ensayos o pruebas.

4.17 Calibración, a la demostración de que un instrumento particular o dispositivo produce resultados dentro de límites especificados, en comparación con los producidos por una referencia o estándar trazable sobre un intervalo de mediciones apropiado.

4.18 Calificación de la ejecución o desempeño de los equipos, a la evidencia documentada de que los equipos se desempeñan cumpliendo los criterios de aceptación previamente establecidos.

4.19 Calificación operacional de los equipos, a la evidencia documentada que demuestra que los equipos operan consistentemente, de acuerdo a las especificaciones de diseño establecidas.

4.20 Calificación de la instalación de los equipos, a la evidencia documentada de que los equipos se han instalado de acuerdo a las especificaciones de diseño previamente establecidas.

4.21 Cegado, al desconocimiento de pacientes y/o investigadores de si los sujetos están recibiendo las intervenciones en investigación o las de control (o estándar) en un ensayo clínico.

4.22 Centros de Investigación, a todas aquellas instituciones que realicen investigación en el área de la salud.

4.23 Certificado analítico, al documento que avala los resultados obtenidos en un estudio para determinar la composición o naturaleza de una muestra, de conformidad con las disposiciones de la Ley, el presente Reglamento y demás disposiciones aplicables.

4.24 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación, al documento emitido por la Autoridad Sanitaria de un país, posterior a una visita de verificación sanitaria realizada a un establecimiento, para confirmar su estado de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación conforme al marco regulatorio sanitario aplicable.

4.25 Comité de Bioseguridad, al encargado de determinar y normar al interior del establecimiento el uso de radiaciones ionizantes o de técnicas de ingeniería genética, con base a las disposiciones jurídicas aplicables.

4.26 Comité de ética en Investigación, al responsable de evaluar y dictaminar los protocolos de investigación en seres humanos, formulando las recomendaciones de carácter ético que correspondan, así como de elaborar lineamientos y guías éticas institucionales para la investigación en salud, debiendo dar seguimiento a sus recomendaciones.

4.27 Comité de investigación, al responsable de evaluar y dictaminar los protocolos de investigación en seres humanos, formulando las recomendaciones de carácter científico que correspondan.

4.28 Comité Interno y uso de los animales de laboratorio, al que tiene como función el asegurar la existencia de un mecanismo encargado de revisar que el cuidado y uso de los animales de laboratorio con propósitos de investigación y que la conducción de las pruebas sea de manera apropiada y humanitaria.

4.29 Comité de Moléculas Nuevas, al órgano auxiliar de consulta y opinión previa a las solicitudes de registros de medicamentos y demás insumos para la salud que sean presentados ante la Secretaría y que puedan contener una molécula nueva en términos del Reglamento de Insumos para la Salud y la normatividad aplicable en la materia.

4.30 Concentración, a la cantidad del fármaco presente en el medicamento expresada como peso/peso, peso/volumen o unidad de dosis/volumen.

4.31 Confidencialidad, a la garantía de no divulgar la identidad u otra información de los voluntarios sanos o pacientes, conforme a la Ley Federal de Protección de Datos Personales y al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación, así como la identidad de los profesionales de la salud, instituciones y organismos que formulan las notificaciones de sospecha de las Reacciones Adversas. Así como mantener confidencial la información proporcionada por el patrocinador.

4.32 Consentimiento informado, al acuerdo por escrito, mediante el cual el sujeto de investigación o, en su caso, su representante legal autoriza su participación en la investigación, con pleno conocimiento de la naturaleza de los procedimientos y riesgos a los que se someterá, con la capacidad de libre elección y sin coacción alguna.

4.33 Contaminante, a las impurezas indeseables de naturaleza química o microbiológica, o de materia extraña, introducidas a una materia prima, intermedio o fármaco durante la producción, muestreo, empaque o re empaque, almacenamiento o transporte.

4.34 Control de calidad, a un sistema de actividades operacionales rutinarias puestas en el lugar donde se desarrollan los procesos para identificar y corregir las desviaciones de los requisitos establecidos.

4.35 Corrida analítica, al conjunto de muestras analizadas en forma continua, bajo las mismas condiciones experimentales.

4.36 Cromatograma o espectrograma, a la figura gráfica de la respuesta analítica derivada de la aplicación de la técnica y el método analíticos correspondientes.

4.37 Curva de calibración, al conjunto de concentraciones que describen el intervalo en el cual se cuantifica el compuesto por analizar.

4.38 Denominación Común Internacional, al nombre que identifica una sustancia farmacéutica o principio activo farmacéutico mediante un nombre único que es reconocido a nivel mundial y es de dominio público.

4.39 Documento fuente, a los documentos, datos y registros originales del proceso clínico.

4.40 Efecto de acarreo, al efecto generado por la aparición o aumento de la señal del analito o estándar interno causado por la contaminación de muestras anteriores.

4.41 Eficacia, al grado en que una intervención o tratamiento origina un resultado esperado en ciertas condiciones, medido en el contexto de un Ensayo Clínico o Preclínico Controlado.

4.42 Enmienda al protocolo, a la descripción escrita de una modificación o clarificación formal de un protocolo.

4.43 Equivalentes farmacéuticos, a los medicamentos que contienen la misma cantidad de la misma sustancia o sustancias activas, en la misma forma farmacéutica, que cumplen con las especificaciones de la FEUM. Cuando en ésta no aparezca la información, puede recurrirse a farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente.

4.44 Estabilidad, a la capacidad de un fármaco, biofármaco o un medicamento de permanecer dentro de las especificaciones de calidad establecidas, en el envase que lo contiene durante su período de vida útil.

4.45 Estabilidad a largo plazo, a la propiedad del compuesto por analizar en una matriz biológica, de conservar sus características, desde el momento del muestreo hasta el análisis de todas las muestras, así como reanálisis (en caso de realizarse este último).

4.46 Estudio de biocomparabilidad, a las pruebas, ensayos y análisis que sean indispensables para demostrar que un medicamento biotecnológico biocomparable tiene las mismas características de calidad, seguridad y eficacia de un medicamento biotecnológico de referencia.

4.47 Estudios clínicos, a las pruebas realizadas en seres humanos para demostrar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos.

4.48 Estudios preclínicos, a los estudios in vitro o en animales para demostrar la calidad, seguridad y eficacia del producto y cuyos resultados pudieran ser extrapolados a los humanos.

4.49 Estudios de estabilidad, a la capacidad de un fármaco, biofármaco o medicamento de permanecer dentro de las especificaciones de calidad establecidas, en el envase que lo contiene durante su periodo de vida útil.

4.50 Estudio piloto, al estudio con carácter exploratorio (descriptivo, comparativo o informativo), cuyo objetivo es investigar o conocer las características farmacocinéticas y/o seguridad de un fármaco en la población en estudio, para establecer los procesos, los tiempos de muestreo, sensibilidad del método analítico, determinación del número de sujetos participantes o alguna otra necesidad con base a los objetivos del estudio, que quedarán definidos en un protocolo clínico final.

4.51 Exactitud, a la concordancia entre el valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia.

4.52 Expediente clínico, al conjunto de documentos escritos, gráficos e imagenológicos o de cualquier otra índole, en el cual el personal de salud, deberá hacer los registros, anotaciones y certificaciones correspondientes a su intervención, con arreglo a las disposiciones sanitarias.

4.53 Formato de reporte de caso, a un documento impreso, óptico o electrónico diseñado para registrar toda la información requerida del estudio clínico.

4.54 Gene, a la unidad natural de material hereditario que es la base física para la transmisión de las características de organismos vivos de una generación a otra.

4.55 Gestión de calidad, a las actividades coordinadas para dirigir y controlar una organización en lo relativo a la calidad y que está conformada por cuatro elementos: planificación, control, aseguramiento y mejora continua de la calidad.

4.56 Inactivación viral, a la reducción de la actividad viral, causada por modificación química o física.

4.57 Inmunogenicidad, a la capacidad de una sustancia que puede inducir una respuesta inmune.

4.58 Instalación, a las áreas, los equipos y los servicios destinados para realizar una operación o proceso específico.

4.59 Intervalo de trabajo, al intervalo de un método analítico definido por las concentraciones comprendidas entre los niveles superior e inferior del compuesto, en el cual se ha demostrado que el método es preciso, exacto y lineal.

4.60 Justificación, al informe que contiene los datos técnicos y la evaluación de profesionales expertos que fundamentan las decisiones correspondientes.

4.61 Linealidad, a la capacidad de un método analítico, en un intervalo de trabajo, para obtener una respuesta proporcional a la concentración del compuesto en la muestra.

4.62 Línea Celular, al tipo de población celular originada por subcultivos consecutivos de una población celular que puede ser almacenada.

4.63 Límite de cuantificación, a la cantidad mínima de analito en una muestra que puede ser determinada con exactitud y precisión aceptable, bajo las condiciones de aplicación del método.

4.64 Límite inferior de cuantificación, a la concentración más baja del analito que puede medirse cumpliendo con la precisión y exactitud, determinada en función de las necesidades de cuantificación del estudio.

4.65 Límite superior de cuantificación, a la concentración más alta del analito que puede medirse con la precisión y exactitud, determinada en función de las necesidades de cuantificación del estudio.

4.66 Lote, a la cantidad de un fármaco o un medicamento, que se produce en un ciclo de fabricación y cuya característica esencial es su homogeneidad.

4.67 Lote de producción, es la cantidad de unidades producidas en un solo ciclo de fabricación y destinado para comercialización.

4.68 Material de referencia, al material o sustancia, en la cual uno o más valores de sus propiedades son suficientemente homogéneos y bien definidos, para ser utilizados para calibración de aparatos, la evaluación de un método de medición, o para asignar valores a materiales.

4.69 Matriz biológica, al material de origen biológico en el cual se encuentra el analito o fármaco de interés.

4.70 Medicamento biotecnológico de prueba, al medicamento biotecnológico proveniente de un lote de producción o de un tamaño no menor al 10% del mismo cuando éste sea mayor a 100 000 unidades, manteniendo el equipo y el proceso de manufactura, que se fabrique conforme a la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, (véase numeral 3.4 del capítulo de referencias), cuando en ésta no aparezca la información, podrá recurrirse a otra bibliografía científica reconocida internacionalmente y cuyos procedimientos hayan sido validados.

4.71 Medicamento de prueba, al medicamento proveniente de un lote de producción o de un tamaño no menor al 10% del mismo cuando éste sea mayor a 100 000 unidades, manteniendo el equipo y el proceso de manufactura, que se fabrique conforme a la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, (véase numeral 3.4 del capítulo de referencias) y que cumpla con los estándares de calidad oficiales establecidos en la FEUM.

4.72 Medicamento de referencia, al medicamento indicado por la Secretaría como tal, que cuente con el registro de dicha dependencia, que se encuentre disponible comercialmente y es seleccionado conforme a las guías de Criterios para la designación de Medicamentos de referencia, que se encuentran disponibles en <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Paginas/Registros%20Sanitarios/RegistroSanitarioMedicamentos.aspx>

4.73 Mejora de la calidad, a incrementar la capacidad de cumplir con los requisitos establecidos.

4.74 Muestra blanco, a la matriz biológica sin la adición del analito o sustancia de interés y sin el estándar interno.

4.75 Muestra cero, a la matriz biológica con la adición del estándar interno.

4.76 Muestras control, a las muestras de matriz adicionada con el analito en concentración específica usada para validar y monitorear el desempeño de un método analítico.

4.77 Muestra control baja, a la muestra de la matriz adicionada de analito en concentración equivalente hasta 3 veces el límite inferior de cuantificación.

4.78 Muestra control media, a la muestra de la matriz adicionada de analito en concentración intermedia entre MCB y la MCA.

4.79 Muestra control alta, a la muestra de la matriz adicionada de analito en concentración entre el 75-85% de la concentración del límite superior de cuantificación.

4.80 Muestra control diluida, a la muestra de la matriz adicionada de analito en concentración mayor al LSC que se diluye con matriz exenta del analito a una concentración dentro del intervalo de la curva de calibración.

4.81 Patrocinador, a la empresa, institución, organización o su representante legal, que es corresponsable de la realización y supervisión, y responsable del financiamiento del estudio.

4.82 Placebo, a la muestra que contiene todos los componentes de un producto a excepción del fármaco.

4.83 Plan de manejo de riesgos, al documento que describe las actividades e intervenciones designadas para caracterizar y prevenir los potenciales riesgos previamente identificados, relacionados con los medicamentos, incluyendo la medición de la efectividad de dichas intervenciones. Se llevan a cabo en las fases preclínica, clínica y de comercialización. Deben tener objetivos prácticos, específicos y medibles para poder alcanzar la meta y esto dependerá del tipo, frecuencia y severidad del riesgo. Consta de tres partes: 1) especificación sobre la seguridad del producto y características epidemiológicas a tratar, 2) plan de farmacovigilancia, y 3) actividades de minimización de riesgos (acciones propuestas de cómo minimizar las preocupaciones relacionadas a asuntos de seguridad).

4.84 Perfil de disolución, a la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica.

4.85 Polifármaco, a aquel medicamento que en su formulación contiene dos o más fármacos.

4.86 Precisión, al grado de concordancia entre resultados analíticos individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes porciones de una muestra homogénea; se evalúa como repetibilidad y reproducibilidad.

4.87 Productos bioequivalentes, a los equivalentes farmacéuticos en los cuales no se observa diferencia significativa en la velocidad y cantidad absorbida del fármaco, cuando son administrados ya sea en dosis única o dosis múltiple bajo condiciones experimentales similares.

4.88 Producto intermedio, al material obtenido durante etapas de la producción de un fármaco, que sufre otros cambios moleculares o purificación antes de convertirse en un fármaco. Puede o no estar aislado.

4.89 Proporcionalidad de fórmulas, a la relación constante entre el fármaco y los excipientes dentro de una formulación con distintas dosis y misma forma farmacéutica.

4.90 Protocolo, al documento que describe el objetivo(s), justificación, diseño, metodología, consideraciones estadísticas, organización de un estudio, la forma en que se cumplirá con los requerimientos regulatorios y, en su caso, las enmiendas correspondientes.

4.91 Protocolo de validación, al documento donde se define y describe las pruebas, criterios y procedimientos para realizar y demostrar que un método analítico cumple con lo establecido.

4.92 Pruebas Toxicológicas, a los ensayos que evalúan las relaciones nocivas entre la cantidad de un medicamento administrado y el efecto tóxico que produce.

4.93 Reacción adversa, a cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de la función fisiológica.

4.94 Repetibilidad, a la precisión bajo las mismas condiciones de operación en un intervalo corto de tiempo.

4.95 Reproducibilidad intralaboratorio, a la precisión bajo las variaciones que comúnmente pueden ocurrir dentro del laboratorio: diferentes días, diferentes analistas, diferentes equipos.

4.96 Requisito, a la necesidad o expectativa generalmente implícita u obligatoria.

4.97 Secretaría, a la Secretaría de Salud.

4.98 Seguridad, a la valoración del beneficio que produce un medicamento frente a sus posibles riesgos en un momento dado.

4.99 Selectividad, a la capacidad de un método analítico para diferenciar y cuantificar el compuesto a analizar, en presencia de otros compuestos en la muestra.

4.100 Sistema de gestión, a la estructura aprobada para la gestión y mejora continua de las políticas y procedimientos y los procesos de la organización.

4.101 Sistema de Gestión de Calidad, al conjunto de actividades coordinadas para dirigir y controlar una organización con respecto a la calidad.

4.102 Sistema vector-hospedero, al elemento genético capaz de introducir ácido desoxirribonucleico y causar su replicación y expresión en una célula hospedera.

4.103 Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos, al encargado de estudiar y evaluar los productos biotecnológicos biocomparables para la obtención del registro sanitario, previa consulta del Comité de Moléculas Nuevas.

4.104 Sustancia de referencia, a la sustancia de uniformidad reconocida destinada a utilizarse en comprobaciones analíticas, físicas, químicas o microbiológicas en el transcurso de las cuales sus propiedades se comparan con las sustancias en evaluación.

4.105 Tercero Autorizado, a la persona autorizada por la Secretaría para realizar con probidad, imparcialidad y de manera calificada actividades en apoyo al control sanitario, así como la evaluación técnica de actividades, establecimientos, procedimientos y servicios en el territorio nacional o en el extranjero, así como proporcionar información, y realizar estudios respecto del cumplimiento de requisitos establecidos por la propia Secretaría o en las disposiciones generales aplicables, cuyos informes técnicos podrán auxiliar a la autoridad sanitaria.

4.106 Trazabilidad, a la propiedad del resultado de una medición o del valor de un estándar, por la cual ésta puede relacionarse con un material de referencia reconocido a través de una cadena ininterrumpida de comparaciones, teniendo todas las incertidumbres determinadas. Sus requisitos deben especificarse para un cierto periodo o desde un cierto momento de la partida.

4.107 Unidades Analíticas, a aquellas que cuentan con la capacidad para implementar el proceso analítico de acuerdo a la presenta norma.

4.108 Unidades Clínicas, a aquellas que cuentan con la capacidad para implementar el proceso clínico de acuerdo a la presenta norma.

4.109 Unidades Preclínicas, a aquellas que cuentan con la capacidad para implementar el proceso preclínico de acuerdo a la presenta norma.

4.110 Verificación, a la constatación ocular o comprobación mediante muestreo, medición, pruebas de laboratorio, o examen de documentos que se realizan para evaluar la conformidad en un momento determinado.

4.111 Voluntario, al sujeto sano o paciente que haya expresado por escrito su consentimiento informado a participar en el estudio.

5. Símbolos y abreviaturas.

Cuando en esta Norma se haga referencia a las siguientes abreviaturas, se entenderá:

5.1	°	Grado Celsius.
5.2	±	Más, menos.
5.3	%	Por ciento.
5.4	<	Menor que.
5.5	≤	Menor o igual que.
5.6	>	Mayor que.
5.7	≥	Mayor o igual que.
5.8	µm	Micrómetro.
5.9	% desv.	Por ciento de la desviación relativa.
5.10	AgsVHB	Antígeno de superficie del Virus de la Hepatitis B.
5.11	ABC	Área bajo la curva.
5.12	ABC _{0-∞}	Área bajo la curva de concentración plasmática extrapolada a infinito.
5.13	ABC _{0-t}	Área bajo la curva de concentración plasmática desde la administración hasta el tiempo t.
5.14	ABC _{0-tau}	Área bajo la curva de la concentración sérica, plasmática o en sangre total durante un intervalo de dosificación en estado estacionario.
5.15	ABC ₀₋₇₂	Área Bajo la Curva de 0 a 72 horas de muestreo en estudios truncados.
5.16	Add-on	Estudio secuencial en dos etapas.
5.17	Ae _t	Excreción urinaria acumulada del fármaco inalterado desde la administración al tiempo t.
5.18	Ae _∞	Excreción urinaria acumulada del fármaco inalterado extrapolada a infinito.
5.19	ANADEVA	Análisis de varianza.
5.20	BCM	Banco Celular Maestro.
5.21	BCT	Banco Celular de Trabajo.

5.22	BPC	Buenas Prácticas Clínicas.
5.23	BPL	Buenas Prácticas de Laboratorio.
5.24	Cav _{ee}	Concentración sérica, plasmática o en sangre total promedio al estado estacionario.
5.25	CCAYAC	Comisión de Control Analítico y Ampliación de Cobertura.
5.26	Cmáx _{ee}	Concentración sérica, plasmática o en sangre total máxima en estado estacionario.
5.27	Cmín _{ee}	Concentración sérica, plasmática o en sangre total mínima en estado estacionario.
5.28	CI	Depuración o aclaramiento.
5.29	CNFV	Centro Nacional de Farmacovigilancia.
5.30	C _{máx}	Concentración sérica, plasmática o en sangre total máxima.
5.31	C _{mín}	Concentración sérica, plasmática o en sangre total mínima.
5.32	COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.
5.33	CV%	Coefficiente de variación.
5.34	$\partial A_{ex}/\partial t$	Tasa (velocidad) de excreción urinaria, expresada como el cambio de la cantidad excretada con respecto al tiempo.
5.35	DCI	Denominación Común Internacional.
5.36	dL	Decilitro.
5.37	ECM	Error cuadrado medio.
5.38	EI	Estándar interno.
5.39	f ₂	Factor de similitud.
5.40	FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
5.41	FMN	Factor Matriz Normalizado.
5.42	FTM	Fluctuaciones a través del máximo (Cmáx _{ee} -Cmín _{ee})/Cav _{ee} .
5.43	h	Hora.
5.44	HPFB	Agencia de Productos para la Salud y Alimentos.
5.45	HPLC	Cromatografía Líquida de Alta Resolución.
5.46	IC	Intervalo de confianza.
5.47	ICH	Comité Internacional de Armonización.
5.48	IPP	Información para prescribir.
5.49	Ke	Constante de eliminación.
5.50	kg/m ²	Kilogramo por metro cuadrado.
5.51	LC-MS	Cromatografía de líquidos acoplada a un espectrómetro de masas.
5.52	LC-MS-MS	Cromatografía de líquidos acoplada a un espectrómetro de masas/masas.
5.53	LIC	Límite inferior de cuantificación.
5.54	LSC	Límite superior de cuantificación.
5.55	Log-terminal	Fase terminal para obtener la constante de velocidad de eliminación.
5.56	M.B.	Medicamento biotecnológico.
5.57	M.B.B.	Medicamento biotecnológico biocomparable.
5.58	m/s	metro sobre segundo.
5.59	m ³	metro cúbico.
5.60	mg	Miligramo.
5.61	mL	Mililitro.
5.62	mm	Milímetro.
5.63	N	Normalidad.
5.64	NOM	Norma Oficial Mexicana.
5.65	OGM	Organismo Genéticamente Modificado.
5.66	MC	Muestra control.

5.67	MCA	Muestra control alta.
5.68	MCB	Muestra control baja.
5.69	MCD	Muestra control diluida.
5.70	MCM	Muestra control media.
5.71	OMS	Organización Mundial de la Salud.
5.72	pH	Potencial de hidrógeno.
5.73	PK/PD	farmacocinética/farmacodinamia.
5.74	PNO	Procedimiento normalizado de operación.
5.75	r	Coeficiente de correlación.
5.76	r ²	Coeficiente de determinación.
5.77	Rmáx	Proporción máxima de excreción urinaria.
5.78	Rpm	Revoluciones por minuto.
5.79	Secretaría	Secretaría de Salud.
5.80	S	Segundo.
5.81	t _½	Vida media de eliminación.
5.82	t _{máx}	Tiempo en el que se alcanza la concentración plasmática máxima desde la administración del medicamento.
5.83	Tmáx _{ee}	Tiempo en alcanzar la concentración plasmática máxima en estado estacionario.
5.84	TMR	Tiempo medio de residencia.
5.85	UV	Ultravioleta.
5.86	VHC	Virus de la Hepatitis C.
5.87	Vd	Volumen aparente de distribución.
5.88	VDRL	Prueba de utilidad en el diagnóstico de sífilis.
5.89	VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

6. Criterios y requisitos generales de Intercambiabilidad (biodisponibilidad o bioequivalencia).

6.1 Pruebas de Intercambiabilidad.

6.1.1 Para el cumplimiento de esta norma, los tipos de prueba que pueden practicarse están basados en el Acuerdo que determina el tipo de prueba para demostrar la intercambiabilidad de Medicamentos Genéricos y sus actualizaciones.

6.1.2 Las pruebas de intercambiabilidad deberán realizarse por Terceros Autorizados en territorio nacional con población mexicana.

6.2 Medicamentos.

6.2.1 Las pruebas de intercambiabilidad se deben realizar con un lote de producción y elaborado de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006 (véase numeral 3.4 del capítulo de referencias), y que cuente con un certificado de análisis de acuerdo a FEUM; cuando en ésta no aparezca la información, puede recurrirse a farmacopeas de otros países o utilizar métodos analíticos validados.

6.2.2 El medicamento de referencia será el indicado por la autoridad sanitaria competente y deberá ser adquirido por el patrocinador o por el Tercero Autorizado, contenido en su envase original y con copia de la factura de compra.

6.2.3 Cuando el medicamento de prueba contenga más de un fármaco de efecto sistémico, realizar la prueba de bioequivalencia para cada uno de ellos, de acuerdo a esta norma.

6.2.4 El medicamento de prueba y referencia deben tener una fecha de caducidad vigente al momento de ser utilizados en las pruebas de intercambiabilidad, de tal manera que su vigencia abarque toda la duración del estudio.

6.2.5 Los medicamentos de prueba y de referencia deben proporcionarse en cantidad suficiente para realizar una vez el estudio y mantener en resguardo otro tanto.

6.2.6 Los medicamentos de prueba y de referencia deben contar con un certificado analítico en el que se señalen las pruebas de control de calidad realizadas, ya sea proporcionado por el patrocinador o por un Laboratorio de Prueba, Tercero Autorizado.

6.2.7 Las pruebas de control de calidad entre las que se incluyen valoración y uniformidad de dosis expresada como uniformidad de contenido y si aplica, disolución; deben realizarse siguiendo los métodos descritos en la FEUM, en farmacopeas reconocidas internacionalmente o métodos validados.

6.2.8 El porcentaje de valoración del medicamento de prueba debe estar dentro de los límites farmacopeicos y no debe diferir en más del 5% del medicamento de referencia.

6.2.9 Los medicamentos de prueba y de referencia deben cumplir con los criterios de uniformidad de contenido descritos en el método general de análisis de uniformidad de dosis de la FEUM.

6.2.10 Los medicamentos de prueba y de referencia deben proporcionarse en cantidad suficiente para realizar una vez el estudio y mantener en resguardo otro tanto.

6.2.11 Las conclusiones de la prueba de intercambiabilidad sólo son válidas para los lotes subsecuentes del medicamento de prueba que se elaboren de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006 (véase numeral 3.4 del capítulo de referencias), que incluyan la validación del proceso de producción y no presenten cambios en la formulación o en el proceso de producción del medicamento que puedan modificar la farmacocinética del medicamento.

6.3 Prueba de bioequivalencia para otras concentraciones.

6.3.1 En caso de que no se comercialice la concentración a comparar del medicamento de referencia, se podrá utilizar una concentración proporcionalmente mayor o menor, siempre y cuando esté definido como referencia y previa consulta a la COFEPRIS.

6.3.2 Para salvaguardar la integridad de los voluntarios participantes en un estudio, la prueba de bioequivalencia se podrá realizar a una dosis diferente a la máxima, cuando se establezca que el uso de la dosis máxima provoca reacciones adversas conocidas, que podrían poner en riesgo la integridad de los voluntarios. Esto debe establecerse claramente en el protocolo y documentarse claramente en el mismo.

6.4 Exención de la prueba de bioequivalencia para otras concentraciones.

6.4.1 Para aquellos medicamentos que se presentan en más de una concentración, en la misma forma farmacéutica, se puede realizar estudio de bioequivalencia con una de las concentraciones, siempre y cuando estén consideradas en el medicamento de referencia. Los resultados pueden ser extrapolables para las otras concentraciones, cumpliendo con los siguientes requisitos:

6.4.1.1 Existe proporcionalidad en el contenido de fármaco(s) y aditivos en la fórmula cuali-cuantitativa con respecto al medicamento que fue declarado bioequivalente. La proporcionalidad se determina bajo los siguientes criterios:

6.4.1.1.1 El o los fármaco(s) y el o los aditivo(s) se encuentran en la misma proporción entre las diferentes concentraciones.

6.4.1.1.2 El o los fármaco(s) y el o los aditivo(s) no se encuentran exactamente en la misma proporción entre las diferentes dosis, pero la relación de ingredientes activos con respecto al peso total de la forma de dosificación puede variar hasta un 10% sin que exista impacto en la velocidad de disolución del fármaco.

6.4.1.1.3 Para fármacos de alta potencia, en donde la cantidad de éstos dentro de la forma de dosificación es muy baja (menores a 10 mg), y el peso total de la forma de dosificación es igual en todas las dosis, existe proporcionalidad, si éstas no varían en más del 10% del peso total de la forma de dosificación.

6.4.1.1.4 En el caso de formulaciones de liberación inmediata, los componentes de la recubierta, colorantes, saborizantes y cubierta de la cápsula no deben ser considerados en los cálculos para establecer la proporcionalidad de fórmulas.

6.4.1.2 El perfil de disolución es similar entre el medicamento bioequivalente y el medicamento con la concentración a exentar, mismo que deberá ser realizado por un Tercero Autorizado.

6.4.1.3 Demostrar una farmacocinética lineal en el intervalo de las concentraciones solicitadas.

6.4.1.4 Los procesos de fabricación estén validados.

6.4.1.5 Cualquier otra condición quedará sujeta a evaluación de la COFEPRIS, de acuerdo a la evidencia científica presentada.

7. Criterios y requisitos para la evaluación de perfiles de disolución como prueba de intercambiabilidad para formas farmacéuticas de liberación inmediata.

7.1 Verificación y calibración del equipo de disolución.

7.1.1 El equipo y la realización de la prueba de disolución debe cumplir con las especificaciones descritas en el método general de análisis MGA 0291 de la edición vigente de la FEUM y sus suplementos.

7.2 Perfil de disolución como prueba de intercambiabilidad.

7.2.1 Todos los métodos analíticos empleados para la cuantificación de muestras provenientes de un perfil de disolución, deben ser validados por el Tercero Autorizado, en el sitio de análisis.

7.2.2 Las condiciones para la prueba de perfiles de disolución deben ser las establecidas en la FEUM y sus suplementos. Cuando en éste no aparezca la información, podrá recurrirse a farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente.

7.2.3 El estudio del perfil de disolución se debe registrar en un protocolo antes de su realización. El protocolo debe contener lo indicado en el Apéndice Normativo D. Dicho Apéndice se encuentra disponible y se actualizará en el sitio oficial de la COFEPRIS (www.cofepris.gob.mx).

7.2.4 En los casos donde se especifiquen estudios de perfiles de disolución en tres pH's, se llevarán a cabo con el aparato I (canasta) a 100 rpm o el aparato II (paletas) a 50 rpm empleando 900 mL de los siguientes medios de disolución:

- Solución 0.1 N de ácido clorhídrico o fluido gástrico simulado sin enzima.
- Solución reguladora pH 4.5
- Solución reguladora pH 6.8 o fluido intestinal simulado sin enzima.

7.2.5 En el caso que se justifique, se puede utilizar fluido gástrico o intestinal simulado con enzima. Se recomienda emplear el aparato I para cápsulas o productos que flotan, mientras que para tabletas se recomienda el aparato II; para aquellas formas farmacéuticas que una vez que se desintegran se depositan en el fondo del vaso, se recomienda utilizar el aparato I.

7.2.6 Realizar los perfiles de disolución con 12 unidades, tanto del medicamento de prueba como el de referencia, en cada uno de los medios de disolución.

7.2.7 Para realizar el perfil de disolución, deben seleccionarse por lo menos 5 tiempos de muestreo, que permitan caracterizar apropiadamente la curva ascendente y la fase de meseta. Únicamente dos puntos estarán en la meseta de la curva y los otros tres distribuidos entre la fase ascendente y de inflexión.

7.2.8 En los medios de disolución en los que tanto el medicamento de prueba como el medicamento de referencia se disuelva en más del 85% en 15 minutos o menos, no es necesario emplear el factor de similitud y por lo tanto no es necesario caracterizar la curva ascendente.

7.2.9 En cada uno de los medios de disolución utilizar una curva de calibración del estándar de referencia para calcular por interpolación la concentración del fármaco disuelto.

7.2.10 El volumen extraído puede o no reemplazarse; cuando no se reemplace el volumen, no se debe extraer más del 10% del medio de disolución. En cualquier caso para el cálculo de porcentaje disuelto se debe considerar el volumen de alícuota tomada en cada muestreo.

7.3 Perfil de Disolución para exención.

7.3.1 Los medicamentos susceptibles a exención deben cumplir con los requerimientos de un medicamento de prueba.

7.3.2 El perfil de disolución se debe realizar entre la concentración del medicamento de prueba que demostró bioequivalencia y la concentración del medicamento de prueba que se solicita exentar.

7.3.3 Las condiciones para la prueba de perfiles de disolución deben ser las establecidas en la FEUM y sus suplementos. Cuando en ésta no aparezca la información, podrá recurrirse a farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente.

7.3.4 El informe de perfil de disolución para exención debe contener lo señalado en el Apéndice Normativo E. Dicho Apéndice se encuentra disponible y se actualizará en el sitio oficial de la COFEPRIS (www.cofepris.gob.mx).

7.4 Validación del método analítico para cuantificar el (los) fármaco(s) disuelto(s).

7.4.1 Los métodos de análisis para la cuantificación del fármaco de interés deben validarse por el Tercero Autorizado de acuerdo a esta norma.

7.4.2 La validación del método debe estar descrita en un protocolo, aprobado por el responsable del área analítica; el método analítico para cuantificar muestras de perfiles de disolución, deben cumplir al menos con los siguientes parámetros de desempeño:

7.4.3 Parámetros de validación con el fármaco.

7.4.3.1 Linealidad. Preparar una curva, por duplicado, al menos con 5 puntos de concentración, sin incluir el punto cero.

7.4.3.1.1 Coeficiente de correlación mayor o igual que 0.99.

7.4.3.1.2 Error relativo debido a la regresión no mayor que el 2%.

7.4.3.2 Precisión. Con los datos de linealidad del sistema calcular el coeficiente de variación del factor de respuesta.

7.4.3.2.1 Coeficiente de variación del factor de respuesta menor o igual al 2%.

7.4.3.3 Estabilidad de la muestra. Determinar las condiciones de temperatura y tiempo entre otros, en las que el compuesto permanezca estable.

7.4.3.3.1 La diferencia absoluta del promedio del porcentaje cuantificado en el análisis inicial y final debe ser menor o igual a 3%.

7.4.3.4 Influencia del filtro. Determinar que no exista adherencia del fármaco al filtro.

7.4.3.4.1 La diferencia absoluta entre el promedio de los datos de por lo menos 6 muestras de solución filtrada y sin filtrar debe ser igual o menor al 2%.

7.4.4 Parámetros de validación con el medicamento.

Validar el método, tanto para el medicamento de prueba como para el medicamento de referencia.

7.4.4.1 Linealidad. El método debe demostrar una linealidad con al menos 5 puntos de concentración por duplicado, sin incluir el punto cero, a partir de 10 unidades que representen el peso promedio.

7.4.4.1.1 Coeficiente de correlación mayor o igual que 0.99.

7.4.4.1.2 Error relativo debido a la regresión no mayor que el 3%. Valor cero debe quedar incluido en el intervalo de confianza al 95% para la ordenada al origen. Valor uno debe quedar incluido en el intervalo de confianza al 95% para la pendiente.

7.4.4.2 Exactitud. Con los datos de concentración cuantificada, obtenidos en la linealidad del método, calcular el porcentaje cuantificado.

7.4.4.2.1 El 100% debe quedar incluido en el intervalo de confianza al 95% o el promedio del porcentaje cuantificado debe encontrarse entre 97% y 103%.

7.4.4.3 Precisión.

7.4.4.3.1 Repetibilidad. Con los datos de exactitud del método, calcular el coeficiente de variación del porcentaje cuantificado.

7.4.4.3.1.1 El coeficiente de variación del porcentaje cuantificado debe ser menor o igual al 3%.

7.4.4.3.2 Reproducibilidad. En caso de que participen dos o más analistas evaluar su efecto en la precisión del método. Para cada condición de interés analizar, como indica el método propuesto, una muestra homogénea de la disolución del producto, por triplicado y calcular el porcentaje cuantificado.

7.4.4.3.2.1 El coeficiente de variación global, del porcentaje cuantificado, debe ser menor o igual al 3%.

7.4.4.4 Selectividad. Se debe demostrar la selectividad del método para el fármaco ante otros componentes de la muestra, cualquier interferencia no debe producir un error mayor al aceptado en precisión y exactitud.

7.5 Evaluación de perfiles de disolución.

7.5.1 El porcentaje disuelto debe calcularse con respecto a la dosis nominal del fármaco.

7.5.2 Se deben reportar los porcentajes disueltos a cada tiempo de muestreo en cada unidad de dosificación, así como los porcentajes disueltos promedio, los coeficientes de variación y los valores máximo y mínimo en cada uno de los medios de disolución.

7.5.3 Se deben graficar los porcentajes disueltos promedio en cada uno de los medios de disolución.

7.5.4 Si el coeficiente de variación del porcentaje disuelto es menor o igual que el 20% para el primer tiempo de muestreo y menor o igual que el 10% para los tiempos subsecuentes, se comparan los perfiles de disolución usando el factor de similitud (f_2) definido en la siguiente ecuación:

$$f_2 = 50 * \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{1}{t} \sum_i (\bar{R}_i - \bar{P}_i)^2}} \right]$$

Donde:

t = número de tiempos de muestreo.

i = Promedio del porcentaje disuelto del medicamento de referencia en el i-ésimo tiempo de muestreo.

i = Promedio del porcentaje disuelto del medicamento de prueba en el i-ésimo tiempo de muestreo.

7.5.5 Calcular el valor de f_2 en cada uno de los medios de disolución el cual no debe ser redondeado, para tal fin, comparar los valores promedio desde el primer tiempo de muestreo hasta máximo un tiempo de muestreo después de que el medicamento de referencia ha alcanzado el 85% del fármaco disuelto; si el valor de f_2 es mayor o igual a 50, en el medio o en los 3 medios de disolución, según aplique los perfiles de disolución son similares.

7.5.6 A otros valores de pH, en caso de que no existir disolución suficiente para aplicar el modelo de f_2 , podrán utilizarse modelos alternativos soportados con diferencias de no más del 10% y en su caso justificar la relevancia del pH en la absorción u otros factores que pudieran afectar como la descomposición química; los tiempo de muestreo deberán ser los mismos de la muestra de alta disolución.

7.5.7 En el caso que tanto el medicamento de prueba como el medicamento de referencia se disuelvan 85% o más en 15 minutos o menos tiempo, en el medio de disolución, no es necesario emplear el factor de similitud y los productos se clasifican como de muy rápida disolución.

7.5.8 Si el coeficiente de variación del porcentaje disuelto es mayor al establecido en el numeral 7.5.4, utilizar un procedimiento de región de certeza multivariado independiente de modelo, un enfoque dependiente de modelo o modelo de series de tiempo tanto para el medicamento de prueba como de referencia.

7.6 Informe del Estudio de Perfil de Disolución.

7.6.1 El informe debe contener lo indicado en el Apéndice Normativo E. Dicho Apéndice se encuentra disponible y se actualizará en el sitio oficial de la COFEPRIS (www.cofepris.gob.mx).

8 Criterios y requisitos para realizar pruebas de intercambiabilidad (biodisponibilidad o bioequivalencia) en humanos.

8.1 Estos criterios y requisitos aplican para los medicamentos con prueba "C" de intercambiabilidad señalado en el Acuerdo que determina el tipo de prueba para demostrar intercambiabilidad Medicamentos Genéricos.

8.2 Los estudios deben realizarse con base en lo dispuesto en la Ley General de Salud, en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Normas Oficiales Mexicanas (véase capítulo de referencias), Comisión Nacional de Bioética, BPC, Buenas Prácticas de Documentación, y demás disposiciones jurídicas aplicables.

8.3 Las pruebas de intercambiabilidad que se realizan en humanos se podrán llevar a cabo en voluntarios sanos o en pacientes, acorde a las características de los fármacos a evaluar y las recomendaciones de la Secretaría.

8.4 Diseño experimental.

8.4.1 El diseño del estudio debe estar basado en el análisis del fármaco inalterado, a menos que no sea posible su cuantificación por limitaciones analíticas, debido a una biotransformación rápida o necesidades específicas del estudio, en cuyo caso, se debe incluir una justificación científica apropiada en el protocolo clínico correspondiente, para el analito(s) que serán evaluados.

8.4.2 El diseño del estudio debe ser realizado de tal manera que el efecto de la formulación pueda ser distinguido de otros efectos y debe estar previamente establecido y justificado científicamente en el protocolo.

8.4.3 El procedimiento estadístico utilizado debe evitar la posibilidad de aceptar erróneamente una bioequivalencia que no existe y limitar el riesgo de negar una equivalencia real, es decir un nivel de significancia $\alpha = 0.05$ y una potencia $(1 - \beta)$ mayor o igual a 0.8 para el cálculo del tamaño de muestra.

8.4.4 Se podrá realizar un estudio piloto antes de proceder con un estudio completo de bioequivalencia, el tamaño de muestra estará definido con base en el objetivo del estudio y no podrá ser menor de 8 voluntarios.

8.4.5 En el caso de no existir referencia bibliográfica sobre la variabilidad intrasujeto, el diseño del estudio piloto deberá ser un diseño replicado; cualquier otro diseño empleado deberá ser justificado científicamente.

8.4.6 Un estudio piloto no puede emplearse para dictaminar la bioequivalencia.

8.4.7 Los estudios podrán realizarse mediante un diseño cruzado, cuando esto no sea posible pueden elegirse otros diseños cuyo empleo debe justificarse en el protocolo.

8.4.8 Se pueden aplicar diseños alternativos, como:

8.4.8.1 Los diseños cruzados o paralelos con muestreo truncado a un mínimo de 72 h para fármacos con vida media larga.

8.4.8.2 Los diseños replicados para fármacos de alta variabilidad (coeficiente de variación intrasujeto mayor o igual al 30%).

8.4.8.3 Diseños de William para comparar más de dos formulaciones.

8.4.8.4 Diseños para realizar el estudio de bioequivalencia en más de una etapa.

8.4.8.5 Diseños a dosis múltiple hasta alcanzar el estado estacionario.

8.4.9 Cuando por razones científicamente justificadas y sustentadas en el protocolo, no se pueda llevar a cabo el estudio de bioequivalencia mediante el análisis de variables farmacocinéticas, podrán ser admitidos estudios farmacodinámicos y clínicos comparativos.

8.4.10 La asignación de voluntarios a la secuencia de tratamiento o al producto de investigación, debe hacerse de acuerdo con una tabla de aleatorización o mediante otro método de aleatorización documentado en un PNO.

8.4.11 La administración de los medicamentos debe ser de acuerdo a lo indicado en el protocolo.

8.4.12 En un estudio cruzado de dosis única la administración de los medicamentos debe estar separada por un periodo de lavado, para garantizar la eliminación de la dosis previa del fármaco residual antes de administrar la siguiente; el periodo de lavado debe ser por lo menos de siete vidas medias del fármaco bajo estudio.

8.4.13 En general es suficiente llevar a cabo estudios de dosis única.

8.4.13.1 Cuando no es factible diferenciar concentraciones basales a una dosis convencional, el incremento de una dosis única para fines de cuantificación podrá ser aceptado en casos excepcionales, siempre y cuando esta dosis no sobrepase la dosis máxima tolerada por día, lo cual debe estar previamente justificado en el protocolo clínico y autorizado por la COFEPRIS.

8.4.14 En estudios con dosis múltiples para asegurar que el estado estacionario se ha alcanzado, a cada sujeto se le deben tomar como mínimo tres muestras en C_{min} antes del intervalo de tiempo en el cual se va a estudiar la bioequivalencia.

8.4.14.1 Las tres muestras deben tomarse en intervalos de tiempo iguales, para que los resultados de la estimación del cálculo de la pendiente sean confiables; entre estos tres puntos se debe correr una regresión lineal y calcular el estimador de intervalo al 95% de la pendiente, en este intervalo deberá estar incluido el cero.

8.4.14.2 La falta de sensibilidad del método analítico por sí sola, no justifica un estudio en dosis múltiples.

8.4.14.3 En el caso de estudios de dosis múltiple el parámetro para determinar la cantidad absorbida será el $ABC_{0-t_{au}}$, aquellos voluntarios que no alcancen el estado estacionario serán excluidos del análisis estadístico.

8.4.15 Para medicamentos de liberación inmediata con vida media de eliminación larga (> 24 h) se podrán realizar estudios truncados de ABC, obteniendo muestras por un mínimo de 72 h.

8.4.16 La dieta de los voluntarios durante el estudio debe ser la misma en los dos periodos y congruente con el diseño del mismo y las características del fármaco en estudio.

8.4.16.1 Los estudios de bioequivalencia para medicamentos de liberación inmediata deben ser realizados bajo condiciones de ayuno a excepción de aquellos casos en donde el esquema de dosificación establecido en la IPP del medicamento de referencia recomiende una administración después de la ingesta de alimentos.

8.4.16.2 La administración de los medicamentos debe efectuarse a los 30 minutos de haber iniciado la ingesta de los alimentos.

Para medicamentos de liberación modificada, el estudio de bioequivalencia se llevará a cabo conforme a la Guía que se encuentra disponible en <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Paginas/Ensayos%20C1%C3%ADnicos/Temas/Tr%C3%A1mites-y-gu%C3%ADas.aspx>

8.4.17 Si el voluntario presenta vómito en un periodo de tiempo comprendido entre 0 y 2 veces el $t_{máx}$, mediana o del sujeto/periodo podrá ser eliminado del análisis estadístico.

8.4.18 En el caso de medicamentos de liberación modificada si el vómito se presenta dentro del intervalo de dosificación terapéutico el voluntario puede ser retirado.

8.5 Tamaño de la muestra.

8.5.1 El número de voluntarios a incluir en un estudio convencional de bioequivalencia (en paralelo, cruzado, replicado, William, o secuencial) debe estar basado en un cálculo apropiado del tamaño de muestra, el cual debe obtenerse a partir del coeficiente de variación intrasujeto del parámetro farmacocinético ($C_{máx}$, ABC_{0-t} o $ABC_{0-\infty}$) con mayor variabilidad, el cual a su vez debe obtenerse del ECM obtenido en el ANADEVA; esta información se podrá obtener de un estudio piloto o de estudios previos publicados.

8.5.1.1 El tamaño de la muestra debe satisfacer los criterios a cumplir con respecto al nivel de significancia deseado o error tipo I (α), el error tipo II (β) y una diferencia mínima a detectar, con relación a la biodisponibilidad promedio entre el medicamento de prueba y el medicamento de referencia, la potencia estadística no debe ser menor al 80%, el error tipo I debe ser menor o igual al 5%.

8.5.2 El número de voluntarios evaluables no debe ser menor a 12 y se debe especificar previamente en el protocolo y en el informe.

8.5.3 En los casos en los cuales no se dictamine bioequivalencia y la potencia sea menor al 80% se podrá correr un estudio (add on), el número de voluntarios a agregar en este estudio debe ser calculado a partir del coeficiente de variación intrasujeto.

8.5.4 En el caso de estudios de interacción farmacocinética, estudios con un carácter descriptivo, estudios en pacientes, estudios clínicos de farmacodinamia, estudios de no inferioridad o algún otro, el cálculo del tamaño de muestra debe realizarse con técnicas estadísticas apropiadas y debe justificarse previamente en el protocolo, indicando los errores tipo I y tipo II esperados en el estudio.

8.5.5 Todos los voluntarios tratados deben ser incluidos en el análisis estadístico, sin embargo, los voluntarios que en un diseño cruzado no proporcionen datos evaluables, tanto del medicamento de prueba como del medicamento de referencia, o que no presentan datos evaluables en el único periodo de un diseño en paralelo, no deben ser incluidos en el análisis estadístico de acuerdo a lo establecido en el Apéndice Normativo C.

8.5.6 No se permite la sustitución o reemplazo de voluntarios.

8.6 Protocolo Clínico para las Pruebas de Bioequivalencia

8.6.1 Cada protocolo de un estudio clínico, debe ser previamente aprobado por el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Investigación, así como autorizado por COFEPRIS.

8.6.2 El protocolo debe cumplir con lo señalado en la Ley General de Salud, en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Normas Oficiales Mexicanas (véase capítulo de referencias), BPC, Buenas Prácticas de Documentación y demás disposiciones jurídicas aplicables.

8.6.3 Los protocolos deben ser aprobados por el Investigador Principal y por el Responsable Sanitario.

8.6.4 El protocolo debe contener lo indicado en el Apéndice Normativo A y cumplir con lo señalado por las BPC y conforme a las Guías que se encuentran disponibles en <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Paginas/Ensayos%20Cl%C3%ADnicos/Temas/Tr%C3%A1mites-y-gu%C3%ADas.aspx> y <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Paginas/Ensayos%20Cl%C3%ADnicos/Temas/Marco-Jur%C3%ADdico.aspx>

8.6.5 Toda la información y datos generados en el desarrollo del estudio clínico deben registrarse en el Documento Fuente en tiempo y forma; estos datos serán trasladados a los Formatos de Reporte de Caso.

8.7 Selección de voluntarios

8.7.1 Los voluntarios deben ser registrados en el programa de voluntarios de la COFEPRIS antes de iniciar el primer periodo del estudio.

8.7.2 No deberá existir relación de subordinación entre los voluntarios y los investigadores.

8.7.3 Los voluntarios deben ser informados de los riesgos de participar en el estudio y firmar el consentimiento informado; las voluntarias mujeres deben firmar además una carta compromiso de no embarazo.

8.7.4 Todos los documentos en los que los voluntarios autoricen la realización de las pruebas deben estar previamente aprobados por el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Investigación.

8.7.5 Los voluntarios deben ser remunerados en función del riesgo y tiempo empleado en el estudio.

8.7.6 La selección de un solo género de voluntarios para participar en un estudio debe estar justificada en el protocolo (diferencias farmacocinéticas, aspectos éticos, etc.).

8.7.7 Los criterios de inclusión, exclusión y eliminación deben establecerse en el protocolo correspondiente de acuerdo al perfil del medicamento a estudiar.

8.7.8 Antes de participar en el estudio se debe contar con una descripción detallada de las características antropométricas y exploración física de los voluntarios, así como una historia clínica completa, de acuerdo antes de acuerdo a la normatividad jurídica aplicable.

8.7.9 El voluntario sólo podrá participar en un estudio cada 3 meses.

8.7.10 Los voluntarios deben ser personas clínicamente sanas y sin antecedentes de hipersensibilidad o alergias al fármaco bajo estudio.

8.7.11 Los voluntarios deben tener una edad entre 18 y 55 años, con un índice de masa corporal entre 18 a 27.0 kg/m². El estado de salud de los voluntarios se determina por medio de historia clínica, pruebas de laboratorio y gabinete.

8.7.12 Las pruebas clínicas de laboratorio deben ser como mínimo:

- examen general de orina;
- química sanguínea que evalúe la función hepática, la renal, lípidos y glucosa en ayunas;
- biometría hemática completa con cuenta diferencial, además de;
- los estudios para descartar la presencia de hepatitis B y C, VIH y VDRL.

8.7.12.1 La vigencia de estas pruebas será como máximo de 3 meses siempre que no existan datos clínicos que indiquen algún cambio en el estado de salud de los voluntarios.

8.7.13 Las pruebas de gabinete deben incluir: electrocardiograma y tele de tórax con vigencia de 3 meses y 1 año, respectivamente, a menos que haya patología reportada en ese periodo.

8.7.14 Las pruebas cualitativas de abuso de drogas y de embarazo se deben realizar durante el proceso de selección y previo al ingreso en cada periodo del estudio.

8.7.15 Estas pruebas deben realizarse en laboratorios clínicos y de gabinete que cumplan con las disposiciones jurídicas aplicables; previamente auditado por el Tercero Autorizado y que cuenten con su Licencia Sanitaria y permisos correspondientes.

8.7.16 Los voluntarios no deben tener antecedentes de abuso y dependencia de alcohol, sustancias psicoactivas o uso crónico de medicamentos.

8.7.16.1 No deben haber consumido café, tabaco o bebidas que contengan xantinas como cafeína, teobromina, teofilina, entre otros, que afecten la farmacocinética del fármaco en evaluación, al menos 10 horas antes del inicio del estudio.

8.7.16.2 Los protocolos deben prever y justificar las modificaciones de la temporalidad, de acuerdo a la naturaleza del medicamento.

8.7.17 En caso de requerir pruebas especiales debido a las características del fármaco o para demostrar el estado de salud de los voluntarios, antes, durante o después del estudio, éstas deben estar claramente justificadas en el protocolo.

8.7.18 Cuando la naturaleza del fármaco así lo determine y de acuerdo a las recomendaciones de la Secretaría, el estudio debe realizarse en pacientes voluntarios.

8.8 Administración del medicamento.

8.8.1 Los medicamentos que se administren por vía oral deben ingerirse con 250 mL.

8.8.1.1 En caso de requerirse un volumen diferente u otro líquido, debe justificarse científicamente en el protocolo.

8.8.2 Las condiciones de ayuno deben ser por lo menos 10 horas antes de la administración del medicamento y por dos horas como mínimo después de la administración.

8.8.2.1 Los tiempos de ingesta de agua antes y después de la administración deben establecerse en el protocolo.

8.8.3 El ayuno previo al estudio debe asegurarse mediante internamiento de los sujetos una noche previa al inicio del estudio.

8.9 Toma de muestras

8.9.1 El método de recolección de las muestras y las precauciones que deben tomarse durante el proceso deben establecerse en el protocolo.

8.9.2 Los tiempos para la toma de las muestras deben diseñarse de tal manera que se puedan caracterizar los parámetros farmacocinéticos, particularmente ABC y $C_{m\acute{a}x}$, definiendo el tiempo de tolerancia en el protocolo.

8.9.3 Cualquier desviación debe ser reportada a la unidad analítica y ser considerada en el análisis estadístico e incluirse en el reporte final.

8.9.4 Debe ser recolectado un número suficiente de muestras para describir el perfil de concentración plasmática respecto al tiempo.

8.9.5 El horario de muestreo debe incluir muestreos frecuentes alrededor del valor de $T_{m\acute{a}x}$ esperado para proporcionar un estimado confiable del $C_{m\acute{a}x}$ y debe ser planeado para evitar que el primer tiempo de muestreo corresponda al $C_{m\acute{a}x}$, de tal manera, que permita caracterizar el 80% del ABC (mínimo 4 $t_{1/2}$ de eliminación, con al menos cuatro muestras durante la fase log-terminal para obtener la constante de velocidad de eliminación) a excepción de estudios truncados.

8.10 Manejo de muestras.

8.10.1 Las muestras deben manejarse de acuerdo a los PNOs establecidos y aprobados en la unidad respectiva, que aseguren su correcta separación (pre-proceso), identificación, almacenamiento, trazabilidad, manejo, conservación e integridad, así como traslado y disposición final de las mismas.

8.11 Estudio clínico.

8.11.1 Los estudios deben ser realizados de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Normas Oficiales Mexicanas (véase capítulo de referencias), BPC, y demás disposiciones jurídicas aplicables.

8.11.2 En los estudios deben registrarse todos los eventos adversos que se presenten.

8.11.2.1 El registro debe hacerse en las formas de reporte de caso que emplee la unidad clínica y en apego con la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012 (véase numeral 3.12 del capítulo de referencias).

8.11.3 Durante la realización del estudio debe haber vigilancia médica continua; debe existir un PNO en donde se establezcan con claridad las medidas a seguir en caso de una contingencia médica, de acuerdo con lo que se establezca en el protocolo y con las características del medicamento en estudio.

8.11.4 Todas las maniobras realizadas en caso de una contingencia médica deben ser registradas y reportadas de acuerdo a lo que establezca el o los PNOs para este efecto.

8.11.5 Se debe contar con un médico competente para atender cualquier eventualidad que ponga en peligro la seguridad o la integridad física de los voluntarios, debe contar así mismo con un equipo completo de resucitación y transporte a un centro hospitalario o a un servicio de urgencias con quien se tenga firmado un contrato de servicios.

8.11.6 El patrocinador del estudio es corresponsable con el Tercero Autorizado de asegurarse de que el estudio se realiza de acuerdo a las BPC, a esta norma y al protocolo autorizado.

8.11.7 El patrocinador debe realizar un monitoreo clínico del estudio, cuyo reporte debe ser parte anexa del informe final del estudio de intercambiabilidad.

8.11.8 Los Terceros Autorizados que realicen la parte clínica de los estudios de bioequivalencia deben contar con los PNOs, personal, instalaciones, equipo y la infraestructura necesaria para asegurar el bienestar y la seguridad de los voluntarios participantes.

8.11.9 Deben llevar a cabo el estudio de acuerdo al protocolo; contar con los mecanismos que aseguren la confidencialidad de los datos de los voluntarios, de los estudios y el adecuado resguardo y manejo de los medicamentos y las muestras.

8.11.10 Al concluir el estudio clínico, se debe emitir un informe clínico. El informe debe contener lo indicado en el Apéndice Normativo B; el cual se integrará como parte del informe final.

8.12 Estudio de excreción urinaria.

8.12.1 Para llevar a cabo estudios de excreción urinaria, el fármaco se debe eliminar por vía renal en proporción de al menos 20% en forma inalterada.

8.12.2 Se debe administrar una cantidad de agua tal que provoque diuresis y obtener un número suficiente de muestras de orina durante las primeras horas; se recomienda una administración de 400 mL de agua en ayuno una hora antes de iniciar el estudio y 250 mL de agua con el medicamento, seguido de 200 mL cada hora durante las siguientes cuatro horas.

8.12.3 El esquema de administración de líquidos adoptado debe ser siempre el mismo en las diferentes fases del estudio.

8.12.4 Hay que vaciar la vejiga antes de la administración del medicamento y guardar una muestra de orina que servirá como blanco para el análisis.

8.12.5 Para cada tiempo de muestreo, es necesario anotar el volumen de orina excretado.

8.12.6 Se deben coleccionar y analizar todas las muestras de orina. Si una muestra se pierde, se invalidan los datos provenientes del voluntario.

8.12.7 La orina debe coleccionarse por al menos 3 $t_{1/2}$ de eliminación o hasta un máximo de 72 h.

8.12.8 Si se requiere conocer la farmacocinética de los metabolitos eliminados por vía renal, se debe cumplir con todos los requisitos anteriores en relación a los metabolitos para obtener datos adecuados y confiables.

8.13 Parámetros farmacocinéticos a determinar.

8.13.1 Después de la administración de una sola dosis del medicamento, se deben calcular los siguientes parámetros farmacocinéticos: ABC_{0-t} , $ABC_{0-\infty}$, C_{max} , t_{max} K_e y la $t_{1/2}$ estimada en la fase terminal.

8.13.2 En estudios con periodos de muestreo truncado se obviará el cálculo de $ABC_{0-\infty}$, K_e y $t_{1/2}$.

8.13.3 En caso de liberación modificada, también debe reportarse el TMR.

8.13.4 En los estudios de bioequivalencia realizados en estado estacionario, una vez alcanzado éste, deben calcularse los parámetros farmacocinéticos a partir de la curva de concentración caracterizada en el último intervalo de dosificación y reportarse los parámetros $ABC_{0-\tau}$, C_{max} , C_{min} , T_{max} y FTM.

8.13.5 En estudios con datos de excreción urinaria se deben determinar el Aet y R_{max} .

8.13.6 En estudios farmacocinéticos se deben usar métodos no compartimentales para la determinación de los parámetros farmacocinéticos, el uso de métodos compartimentales no será aceptable.

8.14 Parámetros farmacodinámicos a determinar.

8.14.1 En los casos justificados en los que se emplee como parámetro de bioequivalencia la magnitud de los efectos farmacodinámicos, las mediciones deben tener una evolución temporal detallada y los valores basales deben ser similares. El método estadístico empleado para el cálculo de las constantes farmacodinámicas debe quedar asentado en el protocolo.

8.14.2 Sólo son aplicables los métodos farmacodinámicos, que demuestren especificidad, precisión y reproducibilidad mediante la validación de éstas determinaciones, en todos los casos deberán ser determinaciones paramétricas.

8.14.3 Los protocolos específicos para la conducción de este tipo de estudios serán establecidos por la COFEPRIS.

9 Criterios y requisitos para el análisis de muestras biológicas de un estudio de biodisponibilidad y/o bioequivalencia.

9.1 Validación de métodos analíticos (características de desempeño).

9.1.1 Los métodos de análisis para la cuantificación del fármaco de interés deben cumplir con las características de desempeño señaladas en esta norma.

9.1.2 Las características del desempeño del método estarán sujetas a actualización de acuerdo al tipo de técnica, avance tecnológico y homologación regulativa internacional.

9.1.3 Antes de iniciar la validación, debe elaborarse un protocolo de validación, que incluya:

- La descripción detallada del método analítico;
- Las características de desempeño a evaluar en la validación, y
- Los criterios de aceptación y rechazo.

9.1.4 Todos los métodos analíticos empleados para la cuantificación de muestras biológicas deben ser validados en el sitio de análisis y alcanzar el propósito para el que han sido desarrollados, independientemente si son metodologías desarrolladas por la unidad analítica o se adquieren comercialmente, como es el caso de los métodos basados en técnicas inmunológicas u otras.

9.1.5 Las curvas de calibración y las muestras de control de calidad se deben preparar en la misma matriz biológica que las muestras a analizar.

9.1.6 Las muestras control deben ser diferentes a las de la curva de calibración y deben estar incluidas en el intervalo de trabajo.

9.1.7 Al preparar las soluciones patrón del fármaco en la matriz biológica, el porcentaje del disolvente utilizado no debe ser mayor al 5% del volumen final preparado; cualquier desviación a este criterio debe sustentarse científicamente.

9.1.8 Se debe analizar el fármaco inalterado excepto en los casos mencionados en el numeral 8.4.1.

9.1.9 Una vez establecidas las condiciones analíticas; la validación del método debe incluir como mínimo:

9.1.9.1 Selectividad.

9.1.9.1.1 Demostrar la no interferencia de compuestos endógenos de la matriz biológica mediante la evaluación individual de al menos 6 unidades de ésta. Analizar la matriz biológica normal, la lipémica y la hemolizada. Considerar posibles interferencias de fármacos de uso común, metabolitos, anticoagulantes, u otras sustancias que puedan estar presentes en la matriz biológica.

9.1.9.1.2 La respuesta analítica de las interferencias próximas al tiempo de retención debe ser menor al 20% para el límite inferior de cuantificación del analito y del 5% para el estándar interno.

9.1.9.1.3 En el caso de métodos donde el fármaco de interés sea una entidad endógena, la evaluación de la selectividad se centra en que el método sea capaz de diferenciar la cuantificación del fármaco de interés adicionado intencionalmente del endógeno, presente en la matriz biológica que pueda interferir en la cuantificación.

9.1.9.2 Efecto de matriz para métodos por espectrometría de masas.

9.1.9.2.1 Analizar individualmente, al menos 6 unidades de matriz blanco, adicionalmente considerar al menos matriz biológica lipémica y hemolizada.

9.1.9.2.2 Extraer cada muestra blanco de matriz, posteriormente adicionar el analito y el estándar interno en solución para obtener la respuesta analítica correspondiente. Comparar las respuestas analíticas obtenidas respecto a las respuestas del analito y el estándar interno en solución. Para cada unidad se debe obtener un factor matriz normalizado por el estándar interno, conforme a la siguiente fórmula:

$$FMN = \frac{[\text{Respuesta del analito en la matriz/Respuesta del estándar interno en la matriz}]}{[\text{Respuesta del analito en solución/Respuesta del estándar interno en solución}]}$$

9.1.9.2.3 El coeficiente de variación del FMN calculado de las 6 unidades de la matriz no debe ser mayor que el 15%. Esta determinación debe ser realizada con la MCB y MCA.

9.1.9.3 Efecto de acarreo para métodos por espectrometría de masas.

9.1.9.3.1 Realizar un mínimo de 3 inyecciones de la misma muestra blanco siendo una antes y dos después de una inyección del límite superior de cuantificación. Los resultados deben ser comparados respecto a la respuesta del límite inferior de cuantificación.

9.1.9.3.2 La respuesta analítica de las interferencias próximas al tiempo de retención debe ser menor al 20% para el límite inferior de cuantificación del analito y del 5% para el estándar interno.

9.1.9.4 Límite inferior de cuantificación.

9.1.9.4.1 Se debe determinar con base en el 5% del $C_{\text{máx}}$ reportado para el analito de interés, a menos que los objetivos del estudio especifiquen otra cosa, por ejemplo un muestreo truncado, una distribución rápida o alta variabilidad farmacocinética.

9.1.9.5 Curva de calibración.

9.1.9.5.1 Establecer el intervalo de la curva de calibración en función a las concentraciones esperadas del analito(s) a cuantificar durante el análisis de las muestras.

9.1.9.5.2 Caracterizar por lo menos seis concentraciones distintas sin incluir las muestras blanco.

9.1.9.5.3 Definir un modelo matemático que describa adecuadamente la relación entre la concentración y la respuesta, la cual debe ser continua y reproducible en el intervalo de trabajo de la curva de calibración.

9.1.9.5.4 Cada curva de calibración debe incluir una muestra de blanco de matriz (muestra procesada sin la adición del analito y del estándar interno) y muestra cero (muestra procesada con la adición del estándar interno).

9.1.9.5.5 Deben ser evaluadas un mínimo de 3 curvas de calibración e incluir los resultados de la concentración recuperada y el porcentaje de desviación.

9.1.9.5.6 Los datos de concentración recuperada de la curva de calibración deben estar dentro del 15% de la concentración nominal en cada nivel de concentración, excepto para el límite inferior de cuantificación, ya que puede ser menor o igual que el 20%. Al menos el 75% de las concentraciones de la curva de calibración con un mínimo de 6 puntos deben cumplir con este criterio.

9.1.9.5.7 Cuando un punto de la curva de calibración no cumpla con el criterio de aceptación, debe ser rechazado y la curva de calibración debe ser recalculada sin modificar el modelo matemático.

9.1.9.5.8 Del total de las curvas evaluadas, al menos el 50% de cada nivel de concentración debe cumplir con el criterio del 15% de la concentración nominal y 20% para el límite inferior de cuantificación.

9.1.9.5.9 Para métodos inmunológicos la curva de calibración se considera válida si el valor absoluto del porcentaje de la desviación relativa son menores o iguales que el 20%, en cada nivel de concentración, excepto para el nivel más bajo, ya que para este punto el valor puede ser menor o igual que el 25%.

9.1.9.6 Precisión.**9.1.9.6.1 Repetibilidad.**

9.1.9.6.1.1 Analizar en un mismo día al menos por quintuplicado las siguientes muestras control LIC, MCB, MCM, MCA y MCD. Calcular la concentración obtenida para cada nivel interpolando su respuesta analítica en la curva de calibración.

9.1.9.6.1.2 La muestra control MCD debe ser realizada para cada factor de dilución que será aplicado a las muestras durante el estudio. La dilución debe ser realizada con la matriz biológica exenta del fármaco.

9.1.9.6.1.3 El coeficiente de variación del valor promedio no debe ser mayor que el 15%, excepto para el límite inferior de cuantificación, el cual debe ser menor o igual que 20% para métodos cromatográficos y para métodos inmunológicos, no debe ser mayor que el 20%, excepto para el límite inferior de cuantificación, el cual debe ser menor o igual que 25%.

9.1.9.6.2 Reproducibilidad.

9.1.9.6.2.1 Analizar al menos por quintuplicado en tres corridas analíticas diferentes y en al menos 2 días, las muestras control LIC, MCB, MCM y MCA.

9.1.9.6.2.2 Para cada muestra control calcular la concentración recuperada interpolando la respuesta analítica en la curva de calibración. La adición de otro analista o el uso de otro equipo debe cumplir con los criterios de reproducibilidad.

9.1.9.6.2.3 El coeficiente de variación del valor promedio no debe ser mayor que el 15%, excepto para el límite inferior de cuantificación, el cual debe ser menor o igual que 20% para métodos cromatográficos y para métodos inmunológicos, no debe ser mayor que el 20%, excepto para el límite inferior de cuantificación, el cual debe ser menor o igual que 25%.

9.1.9.7 Exactitud.

9.1.9.7.1 De los datos de repetibilidad y reproducibilidad calcular la desviación de la concentración obtenida respecto al valor nominal (% de desviación) empleando la siguiente ecuación.

$$\% \text{ desviación} = 100 \times \frac{\text{Concentración adicionada} - \text{Concentración obtenida}}{\text{Concentración adicionada}}$$

9.1.9.7.2 El valor promedio del por ciento de desviación no debe ser mayor que el 15%, excepto para el límite inferior de cuantificación, el cual debe ser menor o igual que 20%. Para métodos inmunológicos, no debe ser mayor que el 20%, excepto para el límite inferior de cuantificación, el cual debe ser menor o igual que 25%.

9.1.9.8 Estabilidad de la muestra.

9.1.9.8.1 Determinar las condiciones de temperatura y tiempo entre otros, en las que el fármaco permanezca estable en la matriz biológica, durante su manejo, toma de muestra, almacenamiento y procesamiento analítico.

9.1.9.8.2 Evaluar por triplicado la respuesta del analito a las concentraciones de las MCB y MCA, las cuales son analizadas inmediatamente después de su preparación y después de ser sometidas a las condiciones del ensayo evaluadas.

9.1.9.8.3 Las muestras control son interpoladas en una curva de calibración recién preparada y las concentraciones obtenidas son comparadas contra la concentración nominal. La concentración promedio de cada nivel debe estar dentro del 15% de la concentración nominal.

9.1.9.9 Estabilidad a corto plazo.

9.1.9.9.1 Evaluar la estabilidad del analito(s) en la matriz biológica a la temperatura y tiempo de procesamiento de la muestra.

9.1.9.10 Estabilidad a largo plazo.

9.1.9.10.1 Evaluar la estabilidad del analito(s) en la matriz biológica, bajo las condiciones de almacenamiento en las que se mantendrán las muestras, por un periodo de tiempo por lo menos equivalente al que transcurre desde la obtención de la muestra hasta su análisis.

9.1.9.11 Estabilidad de la muestra procesada.

9.1.9.11.1 Evaluar la estabilidad del analito(s) en la muestra procesada a temperatura ambiente o bajo las condiciones de almacenamiento a ser usadas durante el estudio.

9.1.9.12 Estabilidad en el automuestreador.

9.1.9.12.1 Evaluar la estabilidad del analito(s) en la muestra procesada a la temperatura del inyector o automuestreador.

9.1.9.13 Estabilidad ciclos de congelación-descongelación.

9.1.9.13.1 Evaluar la estabilidad del analito(s) en la matriz biológica, almacenadas a la temperatura de congelación en que estarán las muestras reales por al menos 12 horas, descongelarlas completamente a temperatura ambiente y volver a congelar por al menos 12 horas bajo las mismas condiciones. El número de ciclos de congelación/descongelación debe ser al menos de 3 ciclos.

9.1.9.14 Estabilidad en solución.

9.1.9.14.1 En caso de no utilizar una solución de referencia de manera inmediata, demostrar la estabilidad del analito(s) y estándar interno (si aplica), en al menos una muestra inyectada por triplicado de una solución de referencia principal (de mayor concentración) y de una solución de trabajo (de menor concentración) por triplicado por un tiempo igual o mayor al periodo de uso o almacenamiento que será utilizado durante el análisis de las muestras.

9.1.9.14.2 Las estabilidades de la solución de referencia principal y de trabajo deben ser evaluadas con una dilución apropiada, teniendo en consideración la linealidad y detector de medición utilizado.

9.1.9.14.3 El valor promedio de la respuesta analítica del o las soluciones en estudio deben ser comparadas con respecto al valor promedio obtenido por el análisis por triplicado de una solución recién preparada.

9.1.9.14.4 En el caso de que sea empleado un isótopo estable como estándar interno en espectrometría de masas, no es necesario realizar un estudio de estabilidad en solución, siempre y cuando se compruebe la ausencia de reacciones de intercambio de isótopos a las mismas condiciones de estabilidad que fueron demostradas para el analito de interés.

9.1.9.14.5 Las soluciones serán consideradas estables si la desviación de la respuesta analítica promedio con respecto a la obtenida con muestras recién preparadas, no es mayor que 10%.

9.1.9.14.6 Todas las respuestas analíticas obtenidas deben ser incluidas en el cálculo del valor promedio y sólo se pueden eliminar aquellas que presentaron problemas por alguna causa asignable, exclusivamente al sistema analítico.

9.1.10 Las especificaciones establecidas anteriormente estarán sujetas a actualización de acuerdo al tipo de técnica, avance tecnológico y homologación regulativa internacional.

9.1.11 Informe de la validación del método analítico.

9.1.11.1 Elaborar un informe de la validación del método analítico. El informe debe presentar los parámetros señalados en esta norma, evaluados en su totalidad y contener los indicados en el Apéndice Normativo B. Dicho Apéndice se encuentra disponible y se actualizará en el sitio oficial de la COFEPRIS (www.cofepris.gob.mx).

9.2 Validación parcial.

9.2.1 En situaciones en donde se realizan cambios menores a un método analítico validado, se debe realizar una validación parcial y las características de desempeño a evaluar dependerán de la magnitud de los cambios realizados, como:

9.2.1.1 Cambio en el intervalo de concentración.

9.2.1.2 Procesamiento de muestras.

9.2.1.3 Cambio de equipo.

9.2.1.4 Volumen limitado de muestra.

9.2.1.5 Presencia de interferencias por medicación concomitante o metabolitos (cuando aplique).

9.2.2 Informe de la validación parcial del método analítico.

9.2.2.1 Elaborar un informe de la validación parcial del método analítico. El informe debe presentar los parámetros señalados en esta norma, evaluados en su totalidad y contener lo indicado en el Apéndice Normativo B. Dicho Apéndice se encuentra disponible y se actualizará en el sitio oficial de la COFEPRIS (www.cofepris.gob.mx).

9.3 Análisis de las muestras biológicas.

9.3.1 Antes de iniciar el análisis de las muestras se debe contar con la validación completa del método en cada uno de los parámetros señalados en esta norma.

9.3.2 El análisis de las muestras debe cumplir con los requerimientos señalados, mismos que estarán sujetos a actualización de acuerdo al tipo de técnica, avance tecnológico y homologación regulativa internacional.

9.3.3 Las muestras biológicas recibidas de la unidad clínica, deben estar identificadas con un código que evite al analista relacionarlas con la identidad de los medicamentos en estudio.

9.3.4 Realizar antes del análisis de muestras biológicas un plan de trabajo donde se indique:

- El responsable del análisis;
- Las actividades asignadas a cada persona;
- El orden de análisis de las muestras; y,
- Los criterios de aceptación, rechazo de la corrida analítica y reanálisis.

9.3.5 Realizar el análisis de las muestras biológicas, muestras control y curva de calibración en las mismas condiciones analíticas establecidas en la validación del método analítico.

9.3.6 Las muestras control sirven como criterio de aceptación o rechazo de una corrida analítica.

9.3.7 Cada corrida analítica consiste de una muestra blanco, muestra cero, curva de calibración (mínimo 6 niveles de concentración) y al menos 3 niveles de concentración de muestras control (MCB, MCM y MCA) por duplicado (o al menos el 5% del número de las muestras del estudio, lo que resulte más alto) y las muestras a analizar.

9.3.8 Las muestras control deben ser distribuidas de manera homogénea a lo largo de la corrida analítica de tal manera que la precisión y exactitud sea asegurada.

9.3.9 En el caso de corridas analíticas de reanálisis con muestras diluidas, se debe incluir las MCD.

9.3.10 Todas las muestras de un voluntario y muestras control (MCB, MCM y MCA) deben ser procesadas de forma subsecuente, bajo condiciones homogéneas y analizadas bajo la misma curva de calibración, en la misma corrida analítica, en el mismo equipo y con los analistas que hayan demostrado su reproducibilidad. A excepción de limitaciones por la estabilidad a corto plazo, en cuyo caso se debe justificar por grupos pequeños de muestras, cada grupo de muestras de voluntarios debe incluir MCB, MCM y MCA.

9.3.11 Se debe contar con criterios de aceptación o rechazo de una corrida analítica completa, y en el caso de contar con corridas analíticas con varios grupos de muestras, considerar criterios para corrida completa y grupos individuales.

9.3.12 La respuesta de interferencia de muestras blanco y muestra cero no debe ser mayor al 20% del límite inferior de cuantificación para el analito y 5% para el estándar interno cuando éste sea empleado.

9.3.13 La concentración obtenida de cada punto de la curva de calibración debe cumplir con el criterio de $\pm 15\%$ para métodos cromatográficos ($\pm 20\%$ para métodos inmunológicos) de la concentración nominal, excepto el límite inferior de cuantificación que debe estar dentro del $\pm 20\%$ ($\pm 25\%$ para métodos inmunológicos). Al menos el 75% de los estándares de la curva de calibración con un mínimo de 6 puntos debe cumplir con este criterio.

9.3.14 La curva de calibración debe cubrir las MCB, MCM y MCA.

9.3.15 Las MC para métodos cromatográficos deben cumplir con la exactitud del $\pm 15\%$ (para métodos inmunológicos $\pm 20\%$) respecto a la concentración nominal. Al menos el 67% de las MC y el 50% de cada nivel de concentración deben cumplir con este criterio.

9.3.16 Durante el análisis de las muestras, al menos dos MC se deben encontrar dentro del intervalo de concentraciones de las muestras del estudio.

9.3.17 Las especificaciones establecidas anteriormente estarán sujetas a actualización de acuerdo al tipo de técnica, avance tecnológico y homologación regulativa internacional, de acuerdo a las Guías que se encuentran disponibles en el sitio oficial de la COFEPRIS (www.cofepris.gob.mx).

9.4 Reanálisis de muestras biológicas.

9.4.1 Establecer en un procedimiento los casos y el criterio a aplicar en los que se podrá considerar el reanálisis de muestras biológicas.

9.4.2 Se puede considerar el reanálisis en los siguientes casos:

9.4.2.1 Cuando la concentración cuantificada sea mayor al límite superior de la curva de calibración.

9.4.2.2 Cuando se rechace una corrida analítica por no cumplir con los criterios establecidos para la misma.

9.4.2.3 Cuando el reanálisis de un cierto número de muestras, se considere como parte del control del método analítico.

9.4.2.4 Muestras predosis con respuesta por arriba del límite inferior de cuantificación.

9.4.2.5 Si la respuesta del estándar interno, cuando éste sea utilizado, difiere significativamente de la respuesta de los estándares de la curva de calibración y las muestras control.

9.4.2.6 Falla del equipo, inyección inadecuada de la muestra o pobre señal cromatográfica.

9.4.2.7 La concentración obtenida está por arriba del límite inferior de cuantificación o límite superior de cuantificación en corridas analíticas donde fue necesario eliminar los estándares originales de la curva de calibración.

9.4.2.8 La reinyección de las muestras en caso de falla del equipo es válida si la reproducibilidad de la reinyección o la estabilidad en el automuestreador ha sido demostrada.

9.4.3 En estudios de biodisponibilidad comparativa o de bioequivalencia, no se deben realizar reanálisis de muestras por motivos farmacocinéticos.

9.4.4 En cualquier caso, los criterios de reanálisis deben justificarse ampliamente y la documentación de las muestras reanalizadas debe incluir:

9.4.4.1 Resultado inicial y reanálisis;

9.4.4.2 Identificación de la corrida analítica, y

9.4.4.3 Autorización del responsable de aseguramiento de calidad para llevar a cabo el reanálisis.

9.5 Informe analítico del análisis de las muestras.

9.5.1 Elaborar un informe que incluya los resultados del seguimiento del método durante el análisis y reanálisis de muestras biológicas, curvas de calibración de cada día de análisis, así como los resultados de las muestras control. El informe de análisis de muestras debe contener lo indicado en el Apéndice Normativo B. Dicho Apéndice se encuentra disponible y se actualizará en el sitio oficial de la COFEPRIS (www.cofepris.gob.mx).

9.6 Análisis de datos y estadística de Bioequivalencia.

9.6.1 Los parámetros a evaluar para establecer la conclusión acerca de la posible bioequivalencia de los productos, serán $C_{\text{máx}}$ ($C_{\text{máx,ee}}$ en el caso de estudios al estado estacionario) como indicativo de velocidad de absorción y ABC (ABC_{0-t} , $ABC_{0-\tau}$, ABC_{0-72}) como indicativo de la cantidad absorbida, según corresponda al diseño.

9.6.2 En los casos en que los datos urinarios sean empleados, utilizar A_{et} como parámetro para establecer la conclusión del estudio.

9.6.3 Para estudios que no son de bioequivalencia, en el protocolo deben estar previa y científicamente justificados los errores tipo I y tipo II esperados en el estudio.

9.6.4 El criterio para dictaminar bioequivalencia en estudios farmacocinéticos entre los medicamentos de prueba y de referencia, son los intervalos de confianza al 90% de las medias geométricas de los cocientes (prueba/referencia) de los parámetros $C_{m\acute{a}x}$ y ABC de acuerdo al diseño, los cuales se deben encontrar entre 80.00 y 125.00%.

9.6.5 Para fármacos con alta variabilidad intrasujeto demostrada y que no presenten un rango terapéutico estrecho, el rango de aceptación para el intervalo de confianza al 90% de las medias geométricas del cociente prueba/referencia para $C_{m\acute{a}x}$ podrá ampliarse previa justificación científica de la variabilidad intrasujeto en el protocolo.

9.6.5.1 En el caso de los fármacos de alta variabilidad demostrada o estrecho margen de seguridad, los criterios de aceptación pueden cambiar de acuerdo a las Guías que se encuentran disponibles en el sitio oficial de la COFEPRIS (www.cofepris.gob.mx).

9.6.6 Para los medicamentos con estrecho margen terapéutico los intervalos de confianza para las ABC se deben encontrar entre 90.00 y 111.11%.

9.6.6.1 En los fármacos donde es de particular importancia la seguridad, la eficacia o el nivel de monitorización de los mismos, también se debe considerar la reducción del intervalo de aceptación para $C_{m\acute{a}x}$.

9.6.6.2 Los fármacos y criterios de aceptación dentro de esta modalidad serán establecidos por la Secretaría y la COFEPRIS.

9.6.7 Se debe reportar la potencia, la cual será sólo de carácter informativo cuando la conclusión sea de bioequivalencia de los medicamentos evaluados.

9.6.8 Sólo en los casos en los cuales la conclusión no sea a favor de la bioequivalencia y la potencia sea menor al 80%, debe analizarse la posibilidad de considerar un estudio de dos etapas (add on), la justificación debe estar científicamente sustentada mediante herramientas de predicción estadística.

9.6.8.1 El estudio add on quedará sujeto a la aprobación de la COFEPRIS.

9.6.8.2 La muestra adicional incluirá el número de sujetos faltantes para obtener una potencia de al menos el 80%, y debe ser calculada a partir del coeficiente de variación intrasujeto demostrado, según los criterios expuestos en el apartado de tamaño de muestra.

9.7 Informe final.

9.7.1 Las conclusiones del análisis estadístico se registrarán en un informe final o global, acompañados del informe clínico y del informe analítico, el cual debe contener los puntos que se indican en el Apéndice Normativo C y cumplir con las Guías que se encuentran disponibles en el sitio oficial de la COFEPRIS (www.cofepris.gob.mx).

10 Criterios y requisitos para los Terceros Autorizados que realicen los estudios de intercambiabilidad.

10.1 Disposiciones generales.

10.1.1 Los Terceros Autorizados para realizar las pruebas de intercambiabilidad de medicamentos, deben cumplir los requisitos que se establezcan en la Ley General de Salud, el Reglamento de Insumos para la Salud, Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en esta norma, en la Convocatoria dirigida a Terceros Autorizados, Guías que se encuentran disponibles en el sitio oficial de la COFEPRIS (www.cofepris.gob.mx) y demás disposiciones jurídicas aplicables.

10.1.2 Contar con las instalaciones, personal con competencia técnica, equipo, instrumentos, materiales, servicios auxiliares necesarios para que se realicen correctamente los estudios.

10.1.3 En caso de emplear instalaciones externas de otras Instituciones (Hospitalarias, Institutos, Universidades, etc.) previa autorización de COFEPRIS, para la realización de estudios con pacientes, los Terceros Autorizados, deben establecer los convenios correspondientes y asegurar que el Sistema de Gestión de Calidad cubre las actividades realizadas fuera de las instalaciones autorizadas.

10.1.4 Facilitar la supervisión de las autoridades sanitarias, así como del personal del establecimiento solicitante del estudio.

10.1.5 Informar conforme lo solicite la Secretaría sobre los estudios realizados y sus resultados.

10.1.6 Informar en tiempo y forma a la autoridad de los cambios que modifiquen las condiciones bajo las cuales se le otorga la autorización.

10.1.7 Cuando los estudios se realicen en conjunto por varios Terceros Autorizados deben asegurar la coordinación de sus actividades, entre ellos incluido el aseguramiento de la calidad, así como la confiabilidad y trazabilidad de todos los registros generados del trabajo global.

10.1.8 Los documentos y registros derivados del estudio deben resguardarse por el Tercero Autorizado durante 5 años a partir de la conclusión del informe final del estudio, evitando su alteración o deterioro.

10.2 Figuras del proceso clínico.**10.2.1 Comité de Ética en Investigación.**

10.2.1.1 Debe estar dado de alta ante COFEPRIS y estar conformado de acuerdo a lo señalado por la Comisión Nacional de Bioética, conforme a las Guías que se encuentran disponibles en el sitio oficial de la COFEPRIS (www.cofepris.gob.mx) y demás disposiciones jurídicas aplicables.

10.2.1.2 Debe ser capaz de demostrar la capacitación y experiencia que le permita asumir su responsabilidad dentro de las actividades a desarrollar.

10.2.1.3 Es el responsable de evaluar y emitir una resolución para el protocolo del estudio, consentimiento informado, y demás documentos relacionados al estudio, además de generar la evidencia documental de dicha evaluación y sus participantes.

10.2.2 Comité de Investigación.

10.2.2.1 Debe estar dado de alta ante COFEPRIS y estar conformado de acuerdo a lo señalado por la Comisión Nacional de Bioética, conforme a las Guías que se encuentran disponibles en el sitio oficial de la COFEPRIS (www.cofepris.gob.mx) y demás disposiciones jurídicas aplicables.

10.2.2.2 Debe ser capaz de demostrar la capacitación y experiencia que le permita asumir su responsabilidad dentro de las actividades a desarrollar.

10.2.2.3 Es responsable de evaluar y emitir una resolución para el protocolo del estudio, consentimiento informado, y demás documentos relacionados al estudio, además de generar la evidencia documental de dicha evaluación y sus participantes.

10.2.3 Investigador Principal.

10.2.3.1 Debe ser un médico titulado con la capacitación y experiencia demostrable que le permita asumir la responsabilidad de la realización del estudio y realizar por lo menos las siguientes funciones:

10.2.3.2 Elaborar o, en su caso, revisar el protocolo del estudio clínico y asegurar la factibilidad del mismo tomando en cuenta las instalaciones y el personal disponible.

10.2.3.3 Dirigir el desarrollo del estudio bajo los lineamientos de las BPC que incluya al menos las siguientes actividades:

10.2.3.3.1 Someter el protocolo para su autorización ante COFEPRIS.

10.2.3.3.2 Someter el protocolo, formato de reporte de caso, consentimiento informado y demás documentos relacionados al estudio para su evaluación por el Comité de Investigación y Comité de Ética en Investigación.

10.2.3.3.3 Informar el alcance, naturaleza y riesgos del estudio en cuestión al voluntario así, como obtener su consentimiento informado.

10.2.3.3.4 Informar al voluntario que no puede participar en más de 4 estudios al año, llevar registro de éste en el programa de voluntarios de la COFEPRIS y no permitir la participación de un voluntario rechazado.

10.2.3.3.5 Establecer al personal que participe en el estudio sus responsabilidades en la realización del protocolo y su apego a las BPC.

10.2.3.3.6 Verificar que los voluntarios cumplan con los criterios de inclusión y que no estén comprometidos en algún criterio de exclusión.

10.2.3.3.7 Verificar el registro oportuno y la fidelidad de la transcripción de los datos en el formato de reporte de caso y demás documentos relacionados al estudio.

10.2.3.3.8 Contar con los recursos humanos e infraestructura necesaria para hacer frente a una contingencia médica durante el desarrollo de un estudio.

10.2.3.3.9 Registrar y reportar los eventos adversos de acuerdo con lo que establece la Ley, sus reglamentos y demás disposiciones jurídicas aplicables.

10.2.3.3.10 Informar de inmediato al CNFV, al Comité de Ética en Investigación, Comité de Investigación, responsable sanitario y al patrocinador sobre cualquier evento adverso no esperado o suceso que ponga en riesgo la salud y bienestar de los voluntarios.

10.2.3.3.11 Revisar en forma completa y oportuna las actividades y mediciones durante la realización del estudio.

10.2.3.3.12 Vigilar el estado físico de los voluntarios durante y después del estudio y realizar un seguimiento posterior en caso necesario.

10.2.3.3.13 Revisar que el expediente clínico del voluntario presente su historia clínica, resultados de laboratorio y gabinete y cumplir con lo señalado en la NOM-004-SSA3-2012 (véase numeral 3.1 del capítulo de referencias).

10.2.3.3.14 Verificar la administración del medicamento.

10.2.3.3.15 Vigilar que la obtención de muestras se realice en el tiempo establecido en el protocolo.

10.2.3.3.16 Participar en la elaboración del informe clínico del estudio.

10.2.3.4 Otras que señalen disposiciones aplicables.

10.3 Figuras del proceso analítico.

10.3.1 Responsable del estudio analítico.

10.3.1.1 Debe ser un profesional titulado del área químico biológica o químico farmacéutica con capacitación y experiencia en el desarrollo y validación de métodos analíticos y bioanalíticos que le permita asumir la responsabilidad de la realización del estudio biodisponibilidad, bioequivalencia o perfiles de disolución y realizar las siguientes funciones:

10.3.1.1.2 Es el responsable de elaborar o, en su caso, revisar el protocolo del estudio, el protocolo de validación, así como informe de la validación e informe analítico del estudio.

10.3.1.1.3 Debe asegurar la factibilidad del estudio tomando en cuenta las instalaciones y el personal disponible.

10.3.1.1.4 Debe coordinar las actividades y el desarrollo del estudio bajo los lineamientos de las BPL que incluyan de acuerdo a su rubro al menos las siguientes:

10.3.1.1.4.1 Mantener control sobre el manejo de las muestras biológicas.

10.3.1.1.4.2 Revisar el plan de trabajo de análisis de parámetros para la validación del método, su cumplimiento en tiempo y forma, así como de los resultados.

10.3.1.1.4.3 Revisar el plan de trabajo de análisis de las muestras biológicas, adecuabilidad del sistema, blancos, secuencia de inyección, corrida analítica, así como los resultados de los puntos control, curvas de calibración y reanálisis.

10.3.1.1.4.4 Verificar los registros técnicos y cálculos que se generen durante la realización del estudio de biodisponibilidad, bioequivalencia o perfiles de disolución.

10.3.1.1.4.5 Elaborar el informe de la validación del método analítico.

10.3.1.1.4.6 Elaborar un informe que incluya los resultados del seguimiento del método durante el análisis y reanálisis.

10.3.1.1.4.7 Elaborar el informe final del estudio analítico.

10.3.1.1.4.8 Supervisar el trabajo operativo.

10.3.1.1.4.9 Constatar la ejecución del perfil de disolución, condiciones y análisis con blancos, curva de calibración, así como la comparación de perfiles usando el factor de similitud f_2 .

10.3.1.1.4.10 Corroborar que los analistas siguen las actividades en apego a los protocolos y PNOs.

10.3.1.1.4.11 Otras que señalen las disposiciones aplicables.

10.3.2 Responsable del análisis estadístico.

10.3.2.1 Debe ser un profesional titulado con capacitación y experiencia demostrada en el uso y conocimiento de diferentes pruebas estadísticas, bioestadísticas, estadística de bioequivalencia, farmacocinética.

10.3.2.2 Debe manejar software estadístico que le permita realizar un análisis confiable de la información.

10.3.2.3 Debe asumir la responsabilidad de la realización del análisis de los datos del estudio, así como realizar las siguientes funciones:

10.3.2.3.1 Colaborar en la revisión del diseño del estudio, tamaño de muestra y apartado de estadística del protocolo clínico.

10.3.2.3.2 Asegurar que el análisis estadístico es congruente con el diseño del estudio establecido en el protocolo.

10.3.2.3.3 Realizar el análisis farmacocinético y estadístico de los datos.

10.3.2.3.4 Elaborar un plan de análisis estadístico de acuerdo con el diseño experimental y controlar las bases de datos farmacocinéticas.

10.3.2.3.5 Respalda electrónicamente el reporte estadístico.

10.3.2.3.6 Asegurar la correcta transferencia, captura de datos y manejo de la información a fin de evitar pérdida o confusión.

10.3.2.3.7 Realizar el cálculo de los parámetros farmacocinéticos, empleando los tiempos reales de toma de muestra que la unidad clínica entregue.

10.3.2.3.8 Identificar y analizar valores extremos.

10.3.2.3.9 Elaborar el informe del análisis farmacocinético y estadístico.

10.3.2.3.10 Otras que señalen las disposiciones aplicables.

10.4 Figuras de la gestión de la calidad para Terceros Autorizados, Unidades Clínicas, Analíticas y de Perfiles de Disolución.

10.4.1 Los responsables de la gestión de la calidad deben ser independientes de los procesos de la operación clínica y analítica.

10.4.2 Deben estar conformados por aseguramiento de calidad y control de calidad, los cuales deben ser profesionales titulados del área químico biológicas o de la salud, con la capacitación y experiencia para realizar por lo menos las siguientes funciones:

10.4.2.1 Aseguramiento de la calidad debe:

10.4.2.1.1 Realizar el seguimiento y verificación de los estudios para asegurar la calidad de los procesos clínicos, analíticos, estadísticos y de perfiles de disolución, de acuerdo a sus PNOs.

10.4.2.1.2 Elaborar PNOs, programas y planes del sistema de calidad.

10.4.2.1.3 Revisar y aprobar los documentos inherentes al estudio como protocolos e informes finales.

10.4.2.1.4 Verificar las etapas (antes, durante y después del estudio), así como los puntos críticos de los procesos, además de registros y documentos, los cuales deben de cumplir con los requisitos de calidad establecidos, y esta norma.

10.4.2.1.5 Realizar la identificación de productos o servicios no conformes, su análisis de causa raíz, así como el seguimiento de la implementación de las acciones correctivas y preventivas para subsanar las desviaciones detectadas y evitar su reincidencias.

10.4.2.1.6 Elaborar en tiempo y forma un informe de aseguramiento de calidad del estudio de intercambiabilidad, el cual debe incluir las actividades verificadas, las desviaciones detectadas, así como las acciones recomendadas y ejecutadas para resolverlas (véase Apéndice Normativo F).

10.4.2.1.7 Entregar el informe de Aseguramiento de Calidad a la dirección del Tercero Autorizado para que en conjunto se establezcan las acciones que favorezcan la mejora continua.

10.4.2.1.8 Asegurar el resguardo de la documentación del sistema, así como del expediente o archivo maestro de los estudios.

10.4.2.1.9 Informar oportunamente de cualquier desviación que comprometa la confiabilidad y veracidad de los resultados obtenidos.

10.4.2.1.10 Evaluar al comité de ética en investigación y comité de investigación para constatar que cumplen con los estándares de calidad como proveedores de un servicio.

10.4.2.1.11 Supervisar las actividades de control de calidad.

10.4.2.1.12 Otras que señalen las disposiciones aplicables.

10.4.2.2 Control de la calidad para el estudio clínico debe verificar que:

10.4.2.2.1 Se cumple con las BPC.

10.4.2.2.2 Se cuenta con la evidencia de la comunicación, envío y aprobación del protocolo, consentimiento informado, demás documentos del estudio clínico, así como sus enmiendas por el Comité de ética en Investigación y el Comité de Investigación.

10.4.2.2.3 El protocolo haya sido debidamente autorizado por las instancias competentes.

10.4.2.2.4 La selección de los voluntarios se realizó de acuerdo a los criterios de inclusión del protocolo.

10.4.2.2.5 Se obtuvo el consentimiento informado de los sujetos que participen en el estudio.

10.4.2.2.6 Se registró a los voluntarios en el programa de voluntarios de la COFEPRIS antes de iniciar el primer periodo del estudio.

10.4.2.2.7 El investigador principal del estudio, realice sus actividades de acuerdo con el protocolo.

10.4.2.2.8 Los equipos e instrumentos a utilizarse, tengan vigentes su calibración y verificación.

10.4.2.2.9 La recepción, almacenamiento y balance de medicamentos de prueba y de referencia se realiza con apego a los criterios establecidos y PNOs.

10.4.2.2.10 Los medicamentos de prueba y de referencia se almacenan bajo las condiciones indicadas y se llevan los registros de contabilidad correspondientes.

10.4.2.2.11 La administración de los medicamentos de prueba y referencia, toma de muestra y evaluación de los voluntarios, se lleva a cabo de acuerdo a la tabla de aleatorización, en los tiempos establecidos en el protocolo, y en caso de existir desviaciones, éstas se documentan.

10.4.2.2.12 Los datos se registren oportunamente en los formatos de reporte de caso y demás registros, los cuales deben corresponder al documento fuente.

10.4.2.2.13 El procesamiento de muestras se realiza de acuerdo a lo indicado en el PNO y en las condiciones señaladas.

10.4.2.2.14 La toma de muestra se efectuó dentro de la tolerancia establecida y, en su caso, se documentaron las desviaciones.

10.4.2.2.15 La toma de signos vitales se realiza de acuerdo al protocolo.

10.4.2.2.16 La dieta de los voluntarios es homogénea en ambos periodos.

10.4.2.2.17 Las muestras biológicas se encuentran completas, codificadas y almacenadas bajo condiciones controladas.

10.4.2.2.18 El envío, entrega, manejo, transporte y almacenamiento de las muestras biológicas se realiza de acuerdo con los PNOs establecidos.

10.4.2.2.19 Los eventos adversos se documenten en los formatos de reporte de caso y que se informen oportunamente.

10.4.2.2.20 Los voluntarios en el estudio sean vigilados adecuadamente para asegurar su bienestar durante el transcurso del mismo.

10.4.2.2.21 Se documente el retiro de los voluntarios y se anexe la justificación.

10.4.2.2.22 Los datos técnicos se registren en forma oportuna, precisa, verás, completa, y trazable, manteniendo su confidencialidad a través de la integración en archivos y resguardos del expediente maestro de cada uno de los estudios.

10.4.2.2.23 Los documentos y registros que se generen durante el estudio cumplan con las Buenas Prácticas de Documentación.

10.4.2.2.24 Se documentan y resuelven las desviaciones en el proceso.

10.4.2.2.25 Se dispone de las instalaciones, equipo, personal, materiales, procedimientos y documentación requerida para el estudio.

10.4.2.2.26 El estudio se realiza en apego a esta norma, protocolos y los PNOs.

10.4.2.2.27 Otras que señalen las disposiciones aplicables.

10.4.2.3 Control de la calidad para el estudio analítico, debe verificar que:

10.4.2.3.1 Se cumple con las BPL.

10.4.2.3.2 La recepción de las muestras biológicas cumplen con los criterios de aceptación, que conservan su integridad, seguridad y rastreabilidad.

10.4.2.3.3 El manejo y almacenamiento de muestras se realiza de acuerdo con los PNOs establecidos.

10.4.2.3.4 Se cuenta con los protocolos para las actividades analíticas.

10.4.2.3.5 Se emplean métodos validados de acuerdo a esta norma.

10.4.2.3.6 La validación, revalidación de la corrida analítica, las muestras control y curvas de calibración cumplen con los criterios de aceptación establecidos.

10.4.2.3.7 El análisis de muestras se realizó bajo las mismas condiciones establecidas en la validación del método.

10.4.2.3.8 El reanálisis de muestras se realiza en forma justificada y bajo autorización del responsable analítico y aseguramiento de calidad conforme a los PNOs.

10.4.2.3.9 Se emplean formas de cálculo validadas.

10.4.2.3.10 Los datos técnicos se registren oportunamente en el medio correspondiente, y son rastreables a los documentos fuente.

10.4.2.3.11 Los equipos e instrumentos a utilizar tengan vigente su calificación, calibración y verificación.

10.4.2.3.12 Se lleve registro, control y balance de las sustancias de referencia las cuales deben estar vigentes, contar con un certificado y almacenadas bajo condiciones controladas e indicadas de acuerdo a sus especificaciones.

10.4.2.3.13 Se cuenta con registro, control e inventario de los reactivos, y se mantienen las condiciones de seguridad para su manejo y almacenamiento.

10.4.2.3.14 Los documentos y registros que se generen durante el estudio cumplen con las Buenas Prácticas de Documentación.

10.4.2.3.15 Se documenten y se dé seguimiento a las desviaciones en el proceso.

10.4.2.3.16 Se dispone de las instalaciones, equipo, personal, materiales, procedimientos y documentación requerida para el estudio.

10.4.2.3.17 El estudio se realiza en apego a esta norma, protocolos y los PNOs.

10.4.2.3.18 Otras que señalen las disposiciones aplicables.

10.4.2.4 Control de la calidad para la parte estadística, debe verificar que:

10.4.2.4.1 El responsable del análisis estadístico lleve a cabo el registro y la captura oportuna, correcta y veraz de la información para el análisis.

10.4.2.4.2 El software para el análisis estadístico, farmacocinético o farmacodinámico, esté validado y verificado, garantizando la confiabilidad de los resultados y el dictamen emitido.

10.4.2.4.3 La transferencia de datos de concentración del analito en la muestra biológica al software, es completa correcta, trazable y que no se omitieron o alteraron datos versus los documentos fuente.

10.4.2.4.4 Se realizó el análisis de valores extremos identificando valores aberrantes y de influencia.

10.4.2.4.5 Se realizó el cálculo de los parámetros farmacocinéticos utilizando los tiempos reales de toma de muestra.

10.4.2.4.6 Otras que señalen las disposiciones aplicables.

10.4.2.5 Control de la calidad para perfiles de disolución, debe verificar que:

10.4.2.5.1 Se cumple con las BPL.

10.4.2.5.2 Se cuenta con la documentación que avala que el medicamento de prueba y de referencia cumplen con los requisitos establecidos en esta norma.

10.4.2.5.3 El registro de la recepción, almacenamiento y balance de medicamentos de prueba y de referencia se realiza de acuerdo a los criterios y procedimientos establecidos.

10.4.2.5.4 Los medicamentos de prueba y de referencia se almacenan bajo las condiciones indicadas y que se llevan los registros de contabilidad correspondientes.

10.4.2.5.5 Se cuenta con los protocolos para las actividades analíticas.

10.4.2.5.6 Se emplean métodos validados de acuerdo a esta norma.

10.4.2.5.7 El análisis de muestras se realizó bajo las mismas condiciones establecidas en la validación del método.

10.4.2.5.8 Se verifican los controles de calidad para las condiciones del método.

10.4.2.5.9 Se emplean formas de cálculo validadas.

10.4.2.5.10 Se verifican los cálculos de porcentaje disuelto y f_2 .

10.4.2.5.11 Los datos técnicos se registren oportunamente en el medio correspondiente, y son rastreables a los documentos fuente y están revisados por el responsable analítico.

10.4.2.5.12 Los equipos e instrumentos a utilizarse tengan vigente su calificación, calibración, y verificación.

10.4.2.5.13 Se emplea material volumétrico calibrado.

10.4.2.5.14 Se lleva registro, control y balance de las sustancias de referencia las cuales deben estar vigentes y que se almacenan bajo las condiciones indicadas.

10.4.2.5.15 Se cuenta con registro, control e inventario de los reactivos y que se mantienen las condiciones de seguridad para su manejo y almacenamiento.

10.4.2.5.16 Los documentos y registros que se generen durante el estudio cumplan con las Buenas Prácticas de Documentación.

10.4.2.5.17 Se documentan y resuelven las desviaciones en el proceso.

10.4.2.5.18 Se dispone de las instalaciones, equipo, personal, materiales, procedimientos y documentación requerida para el estudio.

10.4.2.5.19 El estudio se realiza con apego a esta norma, protocolos y los PNOs.

10.4.2.5.20 Otras que señalen las disposiciones aplicables.

10.4.2.6 Los Terceros Autorizados, Unidades Clínicas, Analíticas y Perfiles de disolución, deben contar con un Responsable Sanitario, el cual debe ser profesional titulado del área químico biológicas o de la salud, con la capacitación y experiencia para cubrir los requisitos y cumplir con las obligaciones que señalan la Ley General de Salud, el Reglamento de Insumos para la Salud y verificar que se cumplan las BPC, BPL y demás disposiciones aplicables.

11. Criterios y requisitos para los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen los estudios de biocomparabilidad.

11.1 Disposiciones generales.

11.1.1 Los estudios y las pruebas de biocomparabilidad preclínicas, clínicas y analíticas deben realizarse por los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias en territorio nacional y excepcionalmente en el extranjero, cuando así lo determine la Secretaría con base en la opinión del Comité de Moléculas Nuevas, previa consulta que éste realice al Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos.

11.1.2 En caso de emplear instalaciones externas, se deben establecer los convenios correspondientes y asegurar que el Sistema de Gestión de Calidad cubre las actividades realizadas fuera de las instalaciones autorizadas.

11.2 Selección de medicamentos biotecnológicos para las pruebas de biocomparabilidad.

11.2.1 Las pruebas de biocomparabilidad se deben realizar con lotes del medicamento biotecnológico de prueba que se elaboren de acuerdo con las consideraciones aplicables de la NOM-059-SSA1-2006 (véase el numeral 3.4 del capítulo de referencias), que cuenten con un certificado de análisis conforme a la FEUM vigente en cuanto a calidad, pureza, identidad y potencia; cuando en ésta no aparezca la información, puede recurrirse a farmacopeas de otros países o utilizar métodos analíticos validados.

11.2.2 El medicamento biotecnológico de referencia, elegido por el patrocinador, puede ser entregado por el patrocinador o adquirido por los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias y deben presentarse en su envase original y con copia de la factura de compra.

11.2.3 Los medicamentos biotecnológicos de prueba y de referencia deben estar vigentes al momento de realizar el estudio, además de presentar evidencia documental que demuestre su integridad desde su traslado hasta el momento de su recepción por los Terceros Autorizados, Centro de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen el estudio.

11.2.4 No se pueden utilizar medicamentos biotecnológicos de prueba con más de 24 meses de fabricado.

11.2.5 Los medicamentos biotecnológicos de prueba y de referencia deben almacenarse en cantidad suficiente para desarrollar todas las fases del estudio y contar con muestras de retención en cantidad que permita un análisis completo, cuando resulte procedente.

11.2.6 Antes de iniciar los estudios, los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias deben asegurarse que los medicamentos de referencia y de prueba cuentan con todas las pruebas de calidad, pureza, identidad y potencia.

11.2.7 La caracterización fisicoquímica del medicamento biotecnológico de prueba y de referencia, deben demostrar la identidad, heterogeneidad y pureza de éstos, empleando equipo y metodología para este fin.

11.3 Realización de las pruebas.

11.3.1 Toda la información generada durante la realización del estudio incluyendo los eventos no esperados deben ser registrados, almacenados y reportados a la COFEPRIS.

11.3.2 Los registros deben resguardarse para evitar su alteración o deterioro durante 5 años a partir de la conclusión del informe final del estudio.

11.3.3 El medicamento biotecnológico de prueba debe presentar la misma forma farmacéutica, dosis, potencia, mismo mecanismo de acción e indicaciones terapéuticas que el medicamento biotecnológico de referencia.

11.3.4 Las conclusiones de las pruebas de biocomparabilidad sólo son válidas para los lotes subsecuentes del medicamento biotecnológico de prueba que se elabore de acuerdo con las consideraciones aplicables de la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006 (véase numeral 3.4 del capítulo de referencias), que incluyan la validación del proceso de producción y no presenten cambios en las propiedades físicas, químicas y biológicas.

11.3.5 En caso de que existan cualquier cambio o modificación en el proceso de producción o en las propiedades físicas, químicas y biológicas del medicamento biotecnológico de prueba se deben realizar las pruebas de biocomparabilidad que determine la Secretaría.

11.4 Personal del proceso preclínico.

11.4.1 Las Unidades Preclínicas Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias, deben contar con:

11.4.1.1 Investigador titular, profesional en ciencias químico biológicas o ciencias de la salud con la experiencia comprobable de acuerdo al campo de aplicación, debe ser experto en la línea de investigación científica, es responsable de:

11.4.1.1.1 Elaborar y revisar el protocolo de pruebas preclínicas y de asegurar su correcta ejecución.

11.4.1.1.2 Coordinar la realización de las pruebas y de revisar sus resultados.

11.4.1.1.3 Someter el protocolo al Comité interno para el cuidado y uso de los animales de laboratorio en caso de que éstos sean empleados.

11.4.1.1.4 Elaborar el informe final de estudios preclínicos efectuados y debe asegurar:

11.4.1.1.4.1 Que se trabaje con protocolos aprobados.

11.4.1.1.4.2 Que el personal técnico involucrado en las pruebas cuenta con la capacitación y experiencia en la ejecución de las mismas.

11.4.1.1.4.3 Que el personal técnico requerido conoce y se apegue al protocolo de pruebas preclínicas.

11.4.1.1.4.4 Que todos los datos experimentales sean registrados adecuadamente y estén verificados.

11.4.1.1.4.5 Que se apliquen las BPL.

11.4.1.1.4.6 Que todos los datos crudos, documentación, protocolos y reportes finales estén identificados y sean archivados al concluir el estudio.

11.4.1.1.4.7 Que se empleen instrumentos y equipos calibrados y calificados.

11.4.1.2 Deben contar con un Comité interno para el cuidado y uso de los animales de laboratorio, el personal que lo constituye debe:

11.4.1.2.1 Tener la capacitación y experiencia que le permita asumir su responsabilidad dentro de las actividades a desarrollar.

11.4.1.2.2 Evaluar y aprobar el protocolo del estudio, el uso de animales, así como contar con la evidencia de dicha evaluación y darle seguimiento.

11.4.1.2.3 Cumplir con lo establecido en esta norma y demás disposiciones jurídicas aplicables.

11.5 Personal del proceso clínico.

11.5.1 Investigador principal, el cual debe ser un médico titulado con la capacitación y experiencia comprobable en el desarrollo de protocolos de investigación clínica, que le permita asumir la responsabilidad de la realización del estudio, con formación y capacitación en metodología de la investigación, farmacología clínica, bioestadística, y regulación sanitaria o especialista en el área clínica; es el responsable de:

11.5.1.1 Elaborar y revisar el protocolo del estudio clínico y asegurar la factibilidad del mismo tomando en cuenta la capacidad instalada y el personal disponible, en conjunto con el Coordinador Clínico.

11.5.1.2 Realizar el envío del protocolo Clínico a la COFEPRIS para su Autorización.

11.5.1.3 Ser el enlace con el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Investigación, con el Subinvestigador Clínico y Coordinador del estudio clínico.

11.5.1.4 Definir los lineamientos para el desarrollo del estudio bajo las BPC y demás disposiciones jurídicas aplicables.

11.5.1.5 Que el protocolo, formato de reporte de caso, enmiendas a los protocolos, el consentimiento informado y demás documentos inherentes al estudio, estén autorizados por el Comité de Ética en Investigación, el Comité de Investigación y la COFEPRIS.

11.5.1.6 Aprobar el reporte clínico del estudio, así como de reportar sus desviaciones.

11.5.1.7 Reportar los eventos adversos de acuerdo a lo establecido en la Norma Oficial NOM-220-SSA1-2012 (véase numeral 3.12 del capítulo de referencias).

11.5.1.8 Informar de inmediato al Responsable Sanitario, Comité de Ética en Investigación y Comité de Investigación, al CNFV y al patrocinador del estudio, acerca de cualquier evento adverso serio no esperado o cualquier suceso que ponga en riesgo la salud y bienestar de los voluntarios.

11.5.1.9 Programar, citar y asegurar la presencia del Subinvestigador clínico especialista para la correcta ejecución del protocolo a desarrollar.

11.5.2 Coordinador del estudio clínico, debe ser un profesional del área de la salud titulado, que cuente con la capacitación y experiencia que le permita asumir la responsabilidad de la realización de los protocolos clínicos; es responsable de:

11.5.2.1 Coordinar o realizar el programa de actividades para el desarrollo del estudio bajo los lineamientos de las BPC que incluya al menos las siguientes acciones:

11.5.2.1.1 Informar el alcance, naturaleza y riesgos del estudio en cuestión y verificar la obtención del consentimiento informado de los voluntarios.

11.5.2.1.2 Informar a los voluntarios del estudio que no pueden participar en más de 4 estudios farmacocinéticos por año en el caso de voluntarios sanos, considerando que entre estudio y estudio el periodo mínimo sea de al menos de 3 meses; en el caso de pacientes voluntarios su participación dependerá de los beneficios clínicos y en apego a las BPC.

11.5.2.1.3 Que el personal que forme parte del estudio conozcan con anterioridad sus responsabilidades y actividades concretas en la realización del estudio y se apeguen a lo establecido en el protocolo.

11.5.2.1.4 Que el personal que forme parte del estudio (médicos, enfermeras, químicos etc. que manejen muestras de laboratorio), deben realizarse estudios de bioseguridad (Ags VHB, VHC VDRL y VIH).

11.5.2.1.5 Que los voluntarios de estudio cumplan con los criterios de inclusión y que no estén comprometidos en algún criterio de exclusión.

11.5.2.1.6 Se tenga registro oportuno en el documento fuente y la fidelidad de la transcripción de los datos en los reportes de caso y demás documentos inherentes al estudio.

11.5.2.1.7 Que se cuente con los recursos humanos y la infraestructura necesaria para hacer frente a una contingencia médica durante el desarrollo de un estudio.

11.5.2.1.8 Registrar y reportar al Investigador principal los eventos adversos de acuerdo con lo que establece la Ley General de Salud, sus reglamentos y demás disposiciones jurídicas aplicables.

11.5.2.1.9 Garantizar que se registre por el personal a su cargo en forma completa y oportuna las actividades y mediciones que se realicen durante la ejecución del estudio.

11.5.2.1.10 Que se vigile el estado físico de los voluntarios durante y después del estudio y realizar un seguimiento posterior en caso necesario.

11.5.2.1.11 Que el expediente clínico del sujeto de estudio presente su historia clínica, resultados de laboratorio y gabinete y cumplir con lo señalado en la NOM-004-SSA3-2012 (véase numeral 3.1 del capítulo de referencias).

11.5.2.1.12 Que la obtención de muestras se realice en el tiempo establecido en el protocolo.

11.5.2.2 Colaborar en la elaboración del reporte clínico del estudio.

11.5.3 Personal médico, paramédico y enfermería, que cuente con la capacitación y experiencia que le permita asumir sus responsabilidades y funciones respectivas de acuerdo al protocolo clínico; dentro de sus funciones se encuentran:

11.5.3.1 Cuidar que los derechos y el bienestar de los voluntarios del estudio estén protegidos.

11.5.3.2 Realizar sus actividades de acuerdo al protocolo.

11.5.4 Monitor Clínico de Calidad, es el responsable de vigilar el cumplimiento de los procedimientos operativos relacionados al estudio clínico durante de la ejecución de los mismos.

11.5.4.1 Debe informar al Responsable de Aseguramiento de Calidad de las desviaciones detectadas en el desarrollo del estudio.

11.5.5 Subinvestigador Clínico, debe ser un médico titulado, con especialidad en el área del protocolo a desarrollar. Es el encargado de ejecutar el protocolo en conjunto con el Coordinador del estudio Clínico.

11.5.6 Comité de Ética en Investigación:

11.5.6.1 Debe estar dado de alta ante COFEPRIS y estar conformado de acuerdo a lo señalado por la Comisión Nacional de Bioética y demás disposiciones aplicables.

11.5.6.2 Debe ser capaz de demostrar la capacitación y experiencia que le permita asumir su responsabilidad dentro de las actividades a desarrollar.

11.5.6.3 Es el responsable de evaluar y aprobar (si es el caso) el protocolo del estudio, consentimiento informado, y de generar la evidencia documental de dicha evaluación, así como de la participación de los miembros del Comité.

11.5.7 Comité de Investigación:

11.5.7.1 Debe estar dado de alta ante COFEPRIS y estar conformado de acuerdo a lo señalado en las disposiciones jurídicas aplicables y demás disposiciones aplicables.

11.5.7.2 Debe ser capaz de demostrar la capacitación y experiencia que le permita asumir su responsabilidad dentro de las actividades a desarrollar.

11.5.7.3 Es el responsable de evaluar y aprobar el protocolo y de generar la evidencia documental de dicha evaluación.

11.6 Personal proceso analítico

11.6.1 Coordinador de estudio, debe ser un profesional titulado del área químico-biológica con la capacitación y experiencia que le permita asumir la responsabilidad de la realización de las pruebas; tiene las siguientes funciones:

11.6.1.1 Dirigir técnicamente las pruebas, así como el procesamiento de datos y muestras, la interpretación, documentación e informe de resultados.

11.6.1.2 Aprobar el protocolo de validación y verificar su apego y cumplimiento.

11.6.1.3 Elaborar el plan de trabajo.

11.6.1.4 Elaborar el informe final de las pruebas realizadas.

11.7 Personal de Gestión de Calidad.

11.7.1 Responsable de Aseguramiento de Calidad, el cual debe ser un profesional titulado, del área química biológica o de la salud, con el entrenamiento y experiencia que aseguren el desempeño apropiado de sus actividades en sistemas de gestión de calidad, regulación sanitaria y realización de pruebas preclínicas, clínicas y analíticas (según aplique) e independiente de la operación del estudio, sus funciones son las siguientes:

11.7.1.1 Autorizar los protocolos e informes finales.

11.7.1.2 Elaborar en tiempo y forma un informe de aseguramiento de calidad del estudio (el cual debe presentar las desviaciones al mismo, así como las acciones recomendadas y ejecutadas para resolver el problema), el cual se entrega a la dirección del Tercero Autorizado para que en conjunto se establezcan las acciones que favorezcan la mejora continua.

11.7.1.3 Verificar que se cumple en tiempo y forma con el programa de mantenimiento verificación y calibración de equipos e instrumentos, según corresponda.

11.7.1.4 Asegurar el resguardo de la documentación del sistema, así como del expediente o archivo maestro de los estudios.

11.7.1.5 Supervisar de manera sistemática la operación del estudio.

11.7.1.6 Verificar los procesos, registros, documentos, y actividades los cuales deben de cumplir con los requisitos de calidad establecidos, y esta normativa.

11.7.1.7 Verificar que se cumple con las BPC y de BPL.

11.7.2 Responsable de Gestión de Calidad, el cual debe tener definida la responsabilidad y la autoridad para asegurarse de que el sistema de gestión relativo a la calidad será implementado y respetado en todo momento, debe tener acceso directo al nivel directivo en el cual se toman decisiones sobre la política y los recursos de la organización.

11.7.3 Responsable Sanitario el cual debe cumplir las obligaciones que señalan la Ley General de Salud, sus reglamentos y demás disposiciones jurídicas aplicables.

11.8 Unidades Preclínicas, Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias.**11.8.1** Consideraciones Generales.

11.8.1.1 Las Unidades Preclínicas Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen los estudios preclínicos, deben de contar con instalaciones, equipo y metodología analítica, farmacológica y toxicológica que permita llevar a cabo las pruebas biológicas y de seguridad en modelos animales y modelos de laboratorio capaces de mostrar la identidad biológica de los medicamentos en estudio.

11.8.1.2 El Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos podrá solicitar la extensión de pruebas de caracterización fisicoquímica y biológica cuando así lo considere pertinente.

11.8.2 Instalaciones de Unidad Preclínica.

11.8.2.1 Las instalaciones en donde se realicen las pruebas deben presentar espacio suficiente, distribuido e identificado de acuerdo a los requisitos específicos, deben ser funcionales y permitir que el trabajo se realice sin dificultad.

11.8.2.2 El área de laboratorio debe de estar equipada en su totalidad (equipos, insumos, reactivos) y acondicionada para realizar el tipo de prueba que se especifique, así como cumplir con los requisitos de bioseguridad inherentes.

11.8.2.3 Se requiere contar con un área de almacenamiento para insumos y reactivos.

11.8.2.4 Se requiere un área para almacenamiento controlado de medicamentos biotecnológicos que evite su degradación, contaminación o mezclas.

11.8.2.5 Para los ensayos en animales deben contar con las instalaciones respectivas de acuerdo a las disposiciones correspondientes.

11.8.3 Criterios y requisitos para el diseño y desarrollo de pruebas preclínicas.

11.8.3.1 El Comité de Moléculas Nuevas previa consulta al Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos evalúa los protocolos preclínicos (caso por caso) y podrá solicitar la extensión de pruebas preclínicas cuando así lo considere pertinente para productos nacionales.

11.8.3.2 En el caso de productos biotecnológicos innovadores o biocomparables de procedencia extranjera el Comité de Moléculas Nuevas previa consulta al Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos evaluará si la información preclínica es suficiente y podrá solicitar la extensión de pruebas preclínicas cuando así lo considere pertinente.

11.8.3.3 Mientras más caracterizado esté el biofármaco y mejor se demuestre su comparabilidad fisicoquímica, menor evidencia preclínica se requerirá.

11.8.3.3.1 El medicamento biotecnológico a usar en los estudios de farmacología y toxicología debe ser comparable analíticamente al medicamento biotecnológico innovador.

11.8.3.4 Los métodos y técnicas analíticas empleadas deben validarse con los parámetros de validación que demuestren que cumplen con el propósito para el cual fue diseñado.

11.8.3.5 Los estudios fisicoquímicos y biológicos deben permitir distinguir atributos con respecto de la composición, estructura primaria y estructura de orden superior de los biofármacos.

11.8.3.6 El análisis de la estructura de orden superior debe realizarse empleando métodos analíticos que permitan conocer la estructura tridimensional e integridad química, a saber: plegamiento, estabilidad termodinámica, tamaño, modificaciones postraduccionales, isoformas y variantes de carga (oxidaciones, de amidaciones, isomerizaciones entre otras), masa absoluta, y todas aquellas que aporten información sobre la identidad, heterogeneidad y pureza del biofármaco.

11.8.3.7 Cada protocolo de estudio preclínico debe ser elaborado y revisado por el Investigador Titular, aprobado por el Responsable de Aseguramiento de Calidad, Responsable Sanitario, Patrocinador y en el caso de que el estudio implique el uso de animales, por el Comité Interno para el cuidado y uso de los animales de laboratorio.

11.8.3.8 El protocolo debe ser acorde al tipo de producto a evaluar, de acuerdo a lo señalado en el Apéndice Normativo I.

11.8.3.9 Las pruebas requeridas deben cumplir con lo establecido en el Reglamento de Insumos para la Salud y con las BPL.

11.8.3.10 El diseño y la aplicación de los modelos de prueba, dependerá de la naturaleza del medicamento biotecnológico de referencia.

11.8.3.11 En los ensayos donde se requiera el uso de animales de laboratorio éstos deben contar con certificado de salud, genético y microbiológico.

11.8.3.12 Las pruebas preclínicas se pueden clasificar como pruebas de seguridad y pruebas de actividad biológica.

11.8.3.12.1 Pruebas de seguridad. Se realizarán para definir los efectos toxicológicos y farmacológicos previos a los estudios en humanos a través del desarrollo del estudio clínico. Tanto estudios *in vitro* como *in vivo*, pueden contribuir a la caracterización del medicamento biocomparable. El medicamento biotecnológico que sea estructural y farmacológicamente comparable al innovador y del cual existe amplia experiencia en la práctica clínica necesitará estudios toxicológicos menos extensos. Los estudios de seguridad preclínica deben considerar:

11.8.3.12.1.1 La elección de especies relevantes; aquella en la cual el material de prueba es farmacológicamente activo, ya sea por la expresión de un receptor, de un epítipo (en el caso de anticuerpos monoclonales) o un efecto biológico determinado. Una variedad de técnicas (pruebas inmunoquímicas o de funcionalidad) pueden ser usadas para identificar la especie relevante. El conocimiento de la distribución del receptor/epítipo puede proveer mayor entendimiento del potencial tóxico *in vivo*.

11.8.3.12.1.2 El uso de dos especies relevantes; sin embargo, en ciertos casos justificados, el uso de una especie puede ser suficiente (cuando sólo pueda ser identificada una especie relevante o cuando la actividad biológica del biotecnológico esté bien entendida).

11.8.3.12.1.3 Animales transgénicos que expresen el receptor humano o el uso de proteínas homólogas podrán ser empleados cuando no existan especies relevantes y se justifique su uso.

11.8.3.12.1.4 Cuando no sea posible el uso de modelos animales transgénicos o de proteínas homólogas, se deben evaluar algunos aspectos de la toxicidad potencial en una evaluación de toxicidad limitada a una sola especie.

11.8.3.12.1.5 Sólo en casos específicos, los estudios efectuados en modelos animales de enfermedad pueden ser usados como una alternativa a los estudios de toxicidad en animales normales, no obstante debe proveerse una justificación científica del uso de estos modelos animales de enfermedad como soporte de estudios de seguridad.

11.8.3.12.1.6 El número de animales usado por dosis, debe tener una relación directa para determinar toxicidad.

11.8.3.12.1.7 La ruta y frecuencia de dosis y administración debe ser lo más cercana posible a la propuesta para uso clínico; deben hacerse consideraciones de los efectos del volumen, concentración, formulaciones y sitio de administración; el uso de vías de administración diferentes a las usadas clínicamente pueden ser aceptadas si la vía de administración presenta limitaciones de biodisponibilidad, debidas a la vía o al tamaño y fisiología de la especie animal.

11.8.3.12.1.8 El intervalo de dosis debe seleccionarse para proveer información sobre la relación dosis-respuesta, incluyendo dosis tóxica y de dosis tolerada (sin eventos adversos observables).

11.8.3.12.1.9 Para productos con baja toxicidad puede ser difícil definir una dosis máxima específica; en estos casos, el protocolo empleado debe justificar científicamente el razonamiento para la selección de dosis que incluya consideraciones de los efectos fisiológicos y farmacológicos esperados y del uso pretendido en el ensayo.

11.8.3.12.1.10 Los estudios de seguridad deben de estar diseñados considerando al menos: la edad, el estado fisiológico y el sexo de las especies relevantes.

11.8.3.12.1.11 Todos los estudios de toxicidad deben ser efectuados en cumplimiento de las BPL.

11.8.3.12.2 Pruebas para evaluar actividad biológica y farmacodinámica: La actividad biológica debe ser evaluada mediante ensayos *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo* que puedan demostrar efectos del producto relacionados con la actividad biológica descrita, éstos deben considerar:

11.8.3.12.2.1 La selección de biomarcadores de acuerdo a su relevancia a fin de demostrar la eficacia terapéutica del producto tanto en el diseño como en el desarrollo del estudio preclínico.

11.8.3.12.2.2 El empleo de líneas celulares, derivadas de mamíferos, para predecir aspectos específicos de la actividad *in vivo* de los biotecnológicos y para obtener cuantitativamente la sensibilidad relativa de varias especies (incluyendo el humano); tales estudios deben ser diseñados para determinar entre otros, la ocupación del receptor, la afinidad por el receptor y los efectos farmacológicos, así como para ayudar en la selección de una especie animal apropiada para más estudios farmacológicos y toxicológicos *in vivo*.

11.8.3.12.2.3 El empleo de líneas celulares o cultivos primarios para examinar los efectos directos sobre el fenotipo celular, la proliferación, activación celular y la unión a moléculas blanco. En el caso de emplearse líneas celulares deben obtenerse a partir de especies relevantes para las pruebas de actividad biológica.

11.8.3.12.2.4 En el caso de anticuerpos monoclonales, el diseño y desarrollo del estudio preclínico debe evaluar las propiedades inmunológicas de la unión específica a la molécula blanco, antigenicidad específica, enlace complemento, citotoxicidad mediada por anticuerpo y cualquier otra reactividad o citotoxicidad hacia tejidos humanos diferentes del blanco de intención.

11.8.3.12.2.5 La inmunogenicidad en animales se realizará sólo en estudios de toxicidad a dosis repetidas con la finalidad de ayudar a la interpretación de estos estudios y sólo cuando se demuestre la relevancia de la especie.

11.8.3.12.2.6 En el caso de emplear modelos animales transgénicos para la evaluación de la actividad biológica, los anticuerpos de respuesta deben ser caracterizados y su aparición debe ser correlacionada con cualquier cambio toxicológico o farmacológico.

11.8.3.12.2.7 Todos los estudios de actividad biológica o farmacodinámica deben ser efectuados en cumplimiento de las BPL.

11.8.3.12.2.8 Los modelos empleados para evaluar la actividad del biocomparable deben establecer y justificar una potencia estadística e intervalos de confianza adecuados a fin de demostrar biocomparabilidad entre los productos de estudio; dichos parámetros deben establecerse desde el diseño del protocolo.

11.8.3.13 Los estudios de dosis única pueden generar datos útiles para describir la relación de dosis para toxicidad sistémica y local.

11.8.3.14 Cuando sea posible, los estudios de dosis única deben incluir toxicocinética. Para biotecnológicos que inducen efectos farmacológicos y toxicológicos prolongados, un grupo de animales debe ser monitoreado hasta que se demuestre la reversibilidad.

11.8.3.15 La duración de los estudios de dosis repetida debe basarse en la duración de la exposición clínica pretendida y la indicación para la enfermedad.

11.8.3.16 La duración reportada de los estudios debe estar técnicamente justificada para permitir la detección de diferencias relevantes en la toxicidad y respuestas inmunes entre el medicamento biotecnológico biocomparable y el medicamento biotecnológico de referencia.

11.8.3.17 Si los resultados de los estudios mencionados no son suficientes, se deben incluir observaciones relevantes en el mismo estudio toxicológico de dosis repetida, incluyendo, tolerabilidad local.

11.8.3.18 Sólo se requerirán reportes de otros estudios toxicológicos como seguridad farmacológica, toxicología reproductiva, mutagénesis y carcinogénesis para la evaluación de medicamentos biotecnológicos biocomparables, si los resultados de los estudios de dosis repetida así lo requieren.

11.8.3.19 Si los estudios preclínicos emplean OGM deben efectuarse en concordancia con la normatividad aplicable.

11.9 Unidades Clínicas, Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias.**11.9.1 Consideraciones generales.**

11.9.1.1 Los estudios clínicos se deben de realizar en apego a la Ley General de Salud, Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Reglamento de Insumos para la Salud, Normas Oficiales Mexicanas (véase capítulo de referencias), BPC y demás disposiciones jurídicas aplicables.

11.9.1.2 Las Unidades Clínicas Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias, deben tener lo necesario para realizar alguno de los siguientes estudios para establecer la biocomparabilidad de los medicamentos biotecnológicos biocomparables: estudios de farmacocinética, farmacodinamia, eficacia clínica, y seguridad (inmunogenicidad), cuando aplique, según el tipo de producto biotecnológico biocomparable del que se trate.

11.9.1.3 La farmacovigilancia, debe cubrir los requisitos establecidos en Ley General de Salud, Reglamento de Insumos para la Salud y la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012 (véase numeral 3.12 del capítulo de referencias).

11.9.1.4 Considerar que la información sobre la seguridad del medicamento biocomparable, debe ser científicamente sólida, de forma tal que permita obtener conclusiones válidas sobre la intensidad, frecuencia y causalidad de las reacciones adversas observadas.

11.9.2 Criterios y requisitos para realizar estudios de biocomparabilidad en humanos.

11.9.2.1 Para la correcta ejecución de los estudios, los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias deben solicitar al patrocinador toda la información con respecto a la caracterización fisicoquímica, estudios preclínicos de los productos bajo estudio y demás documentos, así como la información necesaria para la elaboración del protocolo clínico.

11.9.2.2 Cada protocolo de un estudio clínico, debe cumplir con lo señalado en la Ley General de Salud, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y debe ser acorde al tipo de producto a evaluar y pruebas requeridas de acuerdo a lo señalado en el Reglamento de Insumos para la Salud cumpliendo con las BPC, las BPL, y demás disposiciones jurídicas aplicables.

11.9.2.3 El protocolo debe tener al menos los elementos señalados en el Apéndice Normativo H de esta norma.

11.9.2.4 El diseño y la aplicación de los estudios, dependen de la naturaleza del medicamento biotecnológico de referencia.

11.9.2.4.1 Mientras más caracterizado esté el biofármaco y mejor se demuestre su comparabilidad fisicoquímica, menor evidencia clínica se requerirá.

11.9.2.4.2 El medicamento biotecnológico a usar en los estudios de farmacología y toxicología debe ser comparable analíticamente al medicamento biotecnológico innovador.

11.9.2.5 El Protocolo debe ser aprobado por el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Investigación autorizado por la Secretaría.

11.9.2.6 El Comité de Ética en Investigación y Comité de Investigación debe estar registrado ante COFEPRIS.

11.9.2.7 El Comité de Moléculas Nuevas previa consulta al Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos, evalúa los protocolos clínicos de biocomparabilidad (caso por caso) y podrá solicitar la extensión de pruebas clínicas cuando así lo considere pertinente.

11.9.2.8 Los estudios clínicos deben tener además de lo que indique la Secretaría, si aplica estudios de eficacia, inmunogenicidad, reportes de eventos adversos, reporte comparativo de farmacocinética, toxicología y tolerabilidad.

11.9.2.9 Para la elaboración del protocolo se debe incluir la participación del estadístico (cálculo de tamaño de muestra, pruebas estadísticas de biocomparabilidad, etc.)

11.9.2.10 La selección de los voluntarios sanos o pacientes debe realizarse de acuerdo a los objetivos establecidos en el protocolo, los criterios de inclusión y exclusión.

11.9.2.11 El Diseño Experimental, dependerá de la naturaleza del biotecnológico (véase Apéndice Normativo H), según aplique. En caso de requerirse un diseño diferente a éstos, debe justificarlo científicamente.

11.9.2.12 La administración de los medicamentos y la toma de muestras debe de ajustarse al protocolo.

11.9.2.13 Durante la realización del estudio debe haber vigilancia médica, de acuerdo con lo que se establezca en el protocolo y las características del biotecnológico en estudio, así como un Plan de Manejo de Contingencias de acuerdo a la Norma correspondiente.

11.9.2.14 Las muestras biológicas deben ser entregadas bajo un procedimiento de transporte y entrega que garantice la integridad de éstas. Los responsables de Aseguramiento de Calidad de ambas unidades deben verificar dicha actividad.

11.10 Unidades Analíticas, Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias.**11.10.1 Consideraciones generales.****11.10.1.1 Validación de métodos para demostrar biocomparabilidad.**

11.10.1.1.1 Antes de iniciar la validación, debe elaborarse un protocolo de validación, que incluya: la descripción detallada del método analítico, los parámetros a evaluar y los criterios de aceptación o rechazo.

11.10.1.1.2 Los métodos analíticos para la cuantificación de muestras biológicas de interés deben cumplir con las características de desempeño indicadas por la Secretaría de Salud o cuando por avances tecnológicos no esté contemplado dentro del marco normativo, se podrá recurrir a lo descrito por organismos especializados u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente.

11.10.1.1.3 Los métodos analíticos empleados para la cuantificación de muestras biológicas deben ser validados en el sitio de análisis para el propósito para el cual fue diseñado, independientemente si son metodologías desarrolladas o se adquieren comercialmente, como es el caso de los métodos basados en técnicas inmunológicas u otras de acuerdo a las Guías que se encuentran disponibles en el sitio oficial de la COFEPRIS (www.cofepris.gob.mx).

11.10.1.1.4 Validar la metodología analítica de acuerdo al medicamento biotecnológico en estudio.**11.10.1.1.5** Criterios y requisitos de la validación.

11.10.1.1.5.1 Los criterios de aceptación de los parámetros de validación deben justificarse científicamente de acuerdo al caso particular del producto biotecnológico en estudio.

11.10.1.1.5.2 Las metodologías empleadas deben demostrar caso por caso que son adecuadas para el propósito intencionado deben evaluar los parámetros mencionados en la siguiente tabla y cuando alguno de estos no aplique se debe justificar los parámetros utilizados.

Tabla de Parámetros de Validación

Parámetro	Cuantitativo	Pruebas Límite	Identidad
Linealidad	+	-	-
Exactitud	+	-	-
Precisión/Repetibilidad	+	-	-
Precisión/Reproducibilidad	+	-	-
Especificidad	+	+	+
Límite de cuantificación	+	-	-
Estabilidad	+	-	-

11.10.1.1.5.3 La validación de los métodos podrá ser de tres tipos: validación completa, validación parcial y validación cruzada.

11.10.1.1.5.4 La validación completa se llevará a cabo contemplando los parámetros mencionados anteriormente, y que sean aplicables para la tecnología empleada.

11.10.1.1.5.5 La validación parcial se lleva a cabo cuando existen cambios menores en métodos analíticos que ya hayan sido previamente validados; las características de desempeño a evaluar, dependerán de la magnitud de los cambios que se hagan al método analítico y deberán estar justificados.

11.10.1.1.5.6 La validación cruzada se emplea cuando se pretende comparar dos o más técnicas analíticas o bien, cuando se pretende usar un mismo método en diferentes sitios

11.10.1.1.6 Informe de la validación del método analítico.

11.10.1.1.6.1 Elaborar un informe de la validación del método analítico que incluya los parámetros evaluados el cual debe estar aprobado por el Responsable de Aseguramiento de Calidad.

11.10.2 Análisis de muestras biológicas

11.10.2.1 Las muestras biológicas recibidas, deben estar identificadas con un código que evite al analista relacionarlas con la identidad de los productos en estudio, de acuerdo a su procedimiento.

11.10.2.2 Realizar antes del análisis de muestras biológicas un plan de trabajo donde se indique: el responsable del análisis, las actividades asignadas a cada persona, el orden de análisis de las muestras, los criterios de aceptación, rechazo y reanálisis.

11.10.2.3 Realizar el análisis de las muestras en las mismas condiciones analíticas establecidas en la validación del método analítico.

11.10.2.4 Se debe asegurar que no existan interferencias en la matriz biológica usada como blanco de referencia.

11.10.2.5 Se debe asegurar que no exista interferencia con la cuantificación del compuesto por analizar en las muestras predosis, para cada periodo del estudio, y en el caso de que se trate de un compuesto endógeno, determinar los valores iniciales.

11.10.2.6 Cada día se procesarán por lo menos por duplicado las MC, las cuales se distribuirán a lo largo de la corrida analítica.

11.10.2.7 Analizar las MC bajo el mismo procedimiento y al mismo tiempo que las muestras problema, las MC deben cumplir con los criterios de especificidad y/o precisión y exactitud establecidos durante la validación del método.

11.10.2.8 Las MC sirven como criterio de aceptación o rechazo de una corrida analítica.

11.10.2.9 Para cada día de análisis se debe procesar una curva de calibración de manera idéntica a lo establecido en la validación y debe cumplir con los criterios establecidos durante la validación, previa evaluación de la adecuabilidad del sistema.

11.10.2.10 Si la estabilidad del analito lo permite, las muestras biológicas provenientes de un voluntario o paciente en sus diferentes periodos (cuando se trate de estudios cruzados), se analizarán bajo la misma curva de calibración, en la misma corrida analítica y en el mismo instrumento; cuando esto no sea posible, se sustentará científicamente.

11.10.2.11 Cuando se obtengan concentraciones por encima del punto máximo de la curva de calibración; en el reanálisis, la muestra debe diluirse con el mismo tipo de matriz biológica (si esto es posible) y documentarlo.

11.10.2.12 Registrar las condiciones instrumentales empleadas durante el análisis de las muestras biológicas, los resultados deben ser trazables.

11.10.2.13 Reanálisis de muestras biológicas. Establecer en un procedimiento los casos en los que se podrá considerar el reanálisis de muestras biológicas del estudio de biocomparabilidad.

11.10.3 Informe analítico del análisis de las muestras.

11.10.3.1 Elaborar un informe que incluya los resultados del seguimiento del método de cada día de análisis así como los resultados de los puntos control.

11.11 Estudios Farmacocinéticos.

11.11.1 Se podrán realizar estudios de una sola dosis, o de dosis múltiple.

11.11.2 Los intervalos de aceptación para cualquier parámetro farmacocinético se deben basar en el criterio clínico, tomando en cuenta toda la información disponible de eficacia y seguridad en los productos de referencia y de prueba.

11.11.3 La realización de estudios de Farmacocinética poblacional representa una opción adecuada para los medicamentos biotecnológicos, el diseño del estudio debe estar completamente justificado.

11.12 Estudios Farmacodinámicos.

11.12.1 Los biomarcadores farmacodinámicos deben seleccionarse con base en la relevancia que tengan para demostrar la eficacia terapéutica del producto.

11.12.2 La duración y el diseño de los estudios deben de ser justificados, los estudios combinados de farmacocinética/farmacodinamia pueden dar información útil sobre la relación entre la exposición y el efecto.

11.12.3 La realización de estudios de farmacodinamia poblacional o de farmacocinética y farmacodinamia poblacional representan una opción adecuada para los medicamentos biotecnológicos, el diseño del estudio debe estar completamente justificado.

12. Sistema de Gestión de Calidad, Estudios de Intercambiabilidad y Biocomparabilidad.

12.1 Los Terceros Autorizados para realizar las pruebas de intercambiabilidad de medicamentos y Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias para realizar las pruebas de biocomparabilidad deben contar con un sistema de gestión de la calidad.

12.2 El sistema de gestión de la calidad se debe establecer, documentar, implementar, mantener, evaluar y mejorar, en caso de modificaciones que afecten el diseño del sistema se debe demostrar que no se afecta su integridad.

12.3 Se debe contar con un manual de calidad que establezca las políticas y los objetivos de calidad, éstos deben ser establecidos, revisados y aprobados por la dirección.

12.4 El manual de calidad debe contener o hacer referencia a los procesos procedimientos, así como describir la estructura de la documentación utilizada en el sistema de gestión.

12.5 Debe existir un manual de organización con la descripción actualizada de los perfiles de puestos, así como las funciones y responsabilidades para cada uno de ellos.

12.6 El sistema de gestión de la calidad debe contener elementos de documentación relativos a las políticas o lineamientos, manuales, programas, planes, procedimientos, instructivos, registros y bitácoras.

12.7 La documentación del sistema se debe comunicar al personal, ser comprendida por él, estar a su disposición y aplicarse correctamente.

12.8 El sistema de gestión de la calidad debe:

12.8.1 Asegurar la correcta transferencia de datos, a fin de evitar su pérdida, modificación, alteración, omisión y falsificación.

12.8.2 Contar con políticas y procedimientos para proteger la información confidencial y para proteger los datos en los archivos (papel y electrónico).

12.8.3 Contener todos los procedimientos necesarios para asegurar el desarrollo correcto del estudio. Cualquier desviación de la ejecución de las actividades establecidas en los protocolos y procedimientos debe documentarse y justificarse.

12.9 Todos los productos finales de los procesos deben ser liberados por aseguramiento de calidad.

12.10 Control de documentos

12.10.1 El sistema de gestión de calidad debe asegurar la correcta emisión, revisión, aprobación, difusión, distribución, control y actualización de los PNOs.

12.10.1.1 Los PNOs e instructivos deben asegurar, de manera clara, completa, precisa y descriptiva la correcta ejecución de sus actividades conforme a la normativa correspondiente.

12.10.1.2 Los documentos del sistema deben tener rastreabilidad.

12.10.2 Deben establecer una lista maestra para el control de la documentación, identificando el estado de revisión vigente, clave de identificación así como su distribución, la cual debe ser fácilmente accesible con el fin de evitar el uso de documentos no válidos u obsoletos.

12.10.3 Los documentos obsoletos, retenidos por motivos legales o de preservación deben ser identificados.

12.10.4 Deben de contar con un control de cambios que permita identificar el texto modificado o nuevo en el documento.

12.11 Control de registros.

12.11.1 El sistema de gestión de la calidad debe asegurar la generación de registros identificables, legibles, completos, correctos y trazables al documento fuente.

12.11.2 Deben establecer y mantener procedimientos para la identificación, la recopilación, la codificación, el acceso, el archivo, el almacenamiento, el mantenimiento y la disposición de los registros.

12.11.3 Todos los registros deben ser legibles y se deben almacenar y conservar de modo que sean fácilmente recuperables en un sitio seguro y en confidencialidad.

12.11.4 Deben tener procedimientos para proteger y salvaguardar los registros almacenados electrónicamente, prevenir el acceso no autorizado, la modificación de dichos registros y evitar pérdida o cambio de los datos originales.

12.11.5 Deben conservar por un periodo de 5 años los registros de las observaciones originales, de los datos derivados y de la información generada durante el estudio.

12.11.6 Deben tener procedimientos para aplicar las Buenas Prácticas de Documentación.

12.12 Revisión de las solicitudes y contratos.

12.12.1 Deben establecer y mantener procedimientos para la elaboración y revisión de las solicitudes y contratos.

12.12.1.1 El contrato para la realización de un estudio debe ser por escrito, con las firmas de los interesados y las fechas.

12.12.2 Cualquier diferencia entre la solicitud y el contrato, debe ser resuelta antes de iniciar cualquier trabajo, cada contrato debe ser aceptado por ambas partes.

12.12.3 Si un contrato necesita ser modificado después de haber comenzado el trabajo, se debe repetir el mismo proceso de revisión de contrato y se deben comunicar los cambios a todo el personal afectado.

12.13 Compras, servicios y suministros.

12.13.1 Deben solicitar los servicios y suministros de proveedores que cumplan con los requisitos de calidad establecidos en su sistema de calidad y deben mantener registros de las evaluaciones realizadas a éstos.

12.13.2 Deben tener una política y procedimientos para la selección, compra y verificación de los servicios y suministros que utiliza y que afectan a la calidad de los estudios.

12.13.3 Deben existir procedimientos para la compra, la recepción y el almacenamiento de los reactivos y materiales consumibles que se necesiten para los estudios.

12.14 Quejas.

12.14.1 Deben tener una política y un procedimiento para la retroalimentación y resolución de las quejas recibidas de los patrocinadores o del personal involucrado en el estudio.

12.14.2 Se deben mantener los registros de todas las quejas, así como de las investigaciones y de las acciones correctivas llevadas a cabo para mejorar el sistema de gestión y las actividades inherentes al proceso.

12.14.3 Control de trabajos no conformes.

12.14.4 Deben tener una política y procedimientos implementados; para la identificación, evaluación y seguimiento del trabajo no conforme.

12.14.5 Deben definir la responsabilidad para autorizar la reanudación del estudio.

12.15 Auditorías internas.

12.15.1 Deben efectuarse auditorías internas de acuerdo a un procedimiento y programa en el cual se consideren todos los elementos del sistema de gestión de calidad, incluidas las actividades operativas para la realización de los estudios, tales auditorías deben ser efectuadas por personal competente, quien será independiente de la actividad a ser auditada.

12.15.2 La auditoría de seguimiento debe verificar y registrar la implementación y eficacia de las acciones correctivas tomadas.

12.16 Acciones correctivas.

12.16.1 Deben establecer una política y un procedimiento para la implementación de acciones correctivas cuando se haya identificado un trabajo no conforme o desvíos de las políticas y procedimientos del sistema de gestión de calidad o de las operaciones técnicas, y deben designar personas autorizadas para implementarlas.

12.16.2 El procedimiento de acciones correctivas debe comenzar con una investigación para determinar la o las causas raíz del problema.

12.16.3 Deben realizar el seguimiento de los resultados para asegurarse de la eficacia de las acciones correctivas implementadas.

12.17 Acciones preventivas.

12.17.1 Se deben identificar las mejoras necesarias y las potenciales fuentes de no conformidades, ya sean técnicas o relativas al sistema de gestión de calidad.

12.17.2 Cuando se identifiquen oportunidades de mejora o si se requiere una acción preventiva, se deben desarrollar, implementar y realizar el seguimiento de planes de acción, a fin de reducir la probabilidad de ocurrencia de dichas no conformidades y aprovechar las oportunidades de mejora.

12.17.3 Los procedimientos para las acciones preventivas deben incluir el seguimiento de los resultados para asegurarse de la eficacia de las acciones preventivas implementadas.

12.18 Mejora.

12.18.1 Deben mejorar continuamente la eficacia de su sistema de gestión mediante el uso de la política de la calidad, los objetivos de la calidad, los resultados de las auditorías, el análisis de los datos, las acciones correctivas y preventivas y la revisión por la dirección.

12.19 Organización.

12.19.1 Tener personalidad jurídica propia, en caso de que se encuentren establecidos dentro de algún hospital u otro establecimiento, además de comprobar dicha personalidad, deben acreditar que han sido designados para funcionar como Tercero Autorizado dentro de las instalaciones del hospital o establecimiento de que se traten.

12.19.2 Contar con una estructura organizacional que establezca claramente las líneas de comunicación y los niveles jerárquicos permitiendo que cada persona esté enterada, del alcance del área y sus funciones.

12.19.3 La estructura organizacional debe asegurar la confiabilidad y seguridad de los datos e información generados durante el curso de los estudios.

12.19.4 Debe existir la descripción actualizada de puestos, así como la evidencia documentada de la preparación y capacitación, conocimientos técnicos y experiencia para desempeñar satisfactoriamente las funciones asignadas.

12.19.5 Para pruebas de intercambiabilidad, contar con las figuras de representante legal, responsable sanitario, investigador principal, responsable del estudio analítico, responsable del análisis estadístico, responsable de aseguramiento de calidad y control de calidad.

12.19.6 Para pruebas de biocomparabilidad, contar con las figuras de representante legal, responsable sanitario, investigador principal, coordinador clínico, subinvestigador, monitor clínico y aseguramiento de calidad.

12.19.7 Debe existir un registro del personal de la organización con respecto a su puesto y de conocimiento de firma o rúbrica.

12.20 Personal.

12.20.1 Debe existir una política y procedimientos para la capacitación y detección de necesidades de formación del personal.

12.20.2 El personal debe estar bajo contrato con la organización.

12.20.3 El personal debe estar calificado para su puesto sobre la base de una formación académica, experiencia y habilidades demostradas en el campo de las actividades que va a desarrollar.

12.20.4 El personal de nuevo ingreso debe cumplir con un periodo de inducción al puesto y ser capacitado para el desempeño de sus funciones y no debe ejecutar ninguna actividad para la que no fue previamente capacitado.

12.20.5 El personal debe estar capacitado para las funciones que desempeña mediante programas continuos de capacitación interna y externa; de los cuales se deben conservar las constancias respectivas y registros de evaluación.

12.20.5.1 El programa de capacitación debe ser pertinente a las actividades a desarrollar y necesidades detectadas.

12.20.6 Debe existir el número suficiente de personal para realizar apropiadamente cada prueba o análisis, así como personal competente que pueda sustituirlo en caso necesario.

12.20.7 El personal debe guardar confidencialidad sobre toda la información obtenida en el desempeño de sus tareas, sin perjuicio de las facultades de las autoridades competentes para solicitar información; para ello, se deben establecer las medidas de seguridad necesarias para proteger los derechos intelectuales y de marca, así como la confidencialidad de la información.

12.20.8 El personal debe estar libre de cualquier presión o influencia interna o externa, comercial, financiera o de otro tipo de conflicto de interés que pueda afectar el resultado de los estudios.

12.21 Instalaciones /Condiciones ambientales.

12.21.1 Se debe contar con un plano de la instalación de los espacios destinados a las pruebas.

12.21.2 Los espacios deben ser adecuados para las funciones que en ellos se desempeñen y se deben encontrar en buen estado de conservación.

12.21.3 El acceso de personas a las áreas operativas deben estar controladas.

12.21.4 Las instalaciones y condiciones ambientales deben de asegurar el bienestar, la protección y la seguridad de los voluntarios.

12.21.5 Las instalaciones y condiciones ambientales deben asegurar lo establecido en los protocolos de prueba con animales en los estudios preclínicos.

12.21.6 Las dimensiones de las áreas deben ser funcionales, y permitir la realización de los procesos sin dificultad y estar identificadas.

12.21.7 Las áreas deben estar ordenadas y limpias, con iluminación adecuada, ventilación de acuerdo al tipo de trabajo que se realiza y con las instalaciones eléctricas y servicios necesarios con las condiciones de seguridad establecidas, en buen estado e identificadas con código de color de acuerdo a la norma correspondiente.

12.21.8 Deben contar con una fuente de energía eléctrica de emergencia, en operación y con registros de su mantenimiento.

12.21.9 Deben asegurar que sus condiciones ambientales no invaliden los resultados de los estudios o afecten la calidad requerida de éstos.

12.21.10 Deben asegurar mediante un programa el mantenimiento y la limpieza de sus instalaciones.

12.21.11 Deben contar con un área de tránsito confinada y restringida, para residuos químicos y biológicos infecciosos de acuerdo a las disposiciones jurídicas aplicables.

12.21.12 Deben contar con un área de archivo para la documentación, con acceso exclusivo al personal autorizado.

12.21.13 Deben tener un área séptica para el control de materiales de limpieza.

12.21.14 Deben contar con servicios de apoyo necesarios propios o contratados (ambulancia, alimentos para los voluntarios, camilla de traslado, laboratorio clínico, y para estudios de gabinete) y equipos auxiliares para cumplir con los propósitos de los estudios.

12.21.15 Deben contar con un área para el almacenamiento de los medicamentos de prueba y de referencia cuyo acceso es exclusivo al personal autorizado y que cuente con condiciones controladas de temperatura, humedad y luz.

12.21.16 Deben contar con ultracongelador el cual cuente con servicio de calificación para almacenar las muestras biológicas cuyo manejo sea exclusivo al personal autorizado y que garanticen la estabilidad de la muestra así como el control y registro continuo de temperatura y sistemas de soporte y contingencia.

12.21.17 No se pueden emplear instalaciones de otras unidades o instituciones no autorizadas. En el caso de estudios compartidos la unidad que realice la validación del método deberá llevar acabo también el análisis de las muestras en sus mismas instalaciones.

12.21.18 En caso de emplear instalaciones externas de otras instituciones (hospitalarias, institutos, universidades, etc.) para la ejecución de protocolos clínicos con pacientes se debe solicitar previa autorización de COFEPRIS, así como establecer los contratos correspondientes y asegurar que el sistema de gestión de calidad cubre las actividades realizadas fuera de las instalaciones autorizadas.

12.21.19 Instalaciones Unidad Clínica Intercambiabilidad o en su caso de Biocomparabilidad.

12.21.19.1 Dormitorio con el número de camas necesario de acuerdo a los voluntarios participantes en el estudio.

12.21.19.2 En caso de realizarse dentro de una instalación hospitalaria, las camas deben estar en un área separada del resto de la institución, sobre todo en el caso de los voluntarios sanos, para evitar contagios en términos de lo dispuesto por las disposiciones jurídicas aplicables.

12.21.19.3 Los dormitorios deben contar con suficiente espacio, iluminación y ventilación así como con las comodidades y factibilidad de control y vigilancia inmediata.

12.21.19.4 Baños (regaderas y sanitarios) en cantidad suficiente para el número de camas con las que se cuenta y que sean exclusivos para el uso de los voluntarios participantes en el estudio.

12.21.19.5 Área de comedor con disponibilidad de espacio con los servicios requeridos.

12.21.19.6 Área de recreo con disponibilidad de espacio para descanso y servicios de recreo para los voluntarios.

12.21.19.7 Área para mantener bajo resguardo las pertenencias de los voluntarios.

12.21.19.8 Área para el almacén de insumos para los voluntarios como ropa de cama, cobijas, sabanas, así como de materiales auxiliares.

12.21.19.9 Área de toma de muestras exclusiva con condiciones de ventilación e iluminación y funcionalidad, que permita el libre tránsito de los voluntarios y del personal involucrado (médicos y enfermeras) en el desarrollo del estudio clínico, ésta debe contar con relojes sincronizados.

12.21.19.10 Área de preparación de muestras exclusiva y separada para preparar las muestras, con espacio para la manipulación de las muestras y su disposición, con centrífuga y demás insumos necesarios.

12.21.19.11 Consultorios equipados con: mesa de exploración, estuche diagnóstico, esfigmomanómetro, estetoscopio y báscula clínica así como lavabo.

12.21.19.12 Área de enfermería con botiquín de primeros auxilios y disponibilidad de espacio para la ejecución de sus actividades y para el resguardo de los instrumentos.

12.21.19.13 Área de emergencia médica con disponibilidad de varias camas para emergencia, que deberá contar con los recursos suficientes para la reanimación cardio-pulmonar de un voluntario, paciente con soporte de oxígeno, carro rojo, electrocardiógrafo y desfibrilador, la presencia de un médico especialista en urgencias médicas independientemente de contar con el apoyo de un servicio de urgencias debidamente acreditado, ya sea en las inmediaciones de la unidad o dentro de la misma Tercero Autorizado, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias, así como un contrato con ambulancia para transporte.

12.21.19.14 Área de archivo para el almacenamiento de expedientes clínicos y estudios que cuente con las medidas de seguridad necesarias para garantizar la integridad y confidencialidad de los mismos.

12.21.19.15 Área de almacenamiento de medicamentos con acceso restringido, condiciones controladas de luz, temperatura y humedad.

12.21.19.16 Área de almacenamiento de muestras biológica con disponibilidad de espacio para el ultracongelador.

12.21.19.17 Área de médico de guardia que permita monitorear a los voluntarios durante su internamiento.

12.21.20 Instalaciones Unidad analítica Intercambiabilidad o en su caso de Biocomparabilidad.

12.21.20.1 Área que permitan realizar las pruebas y análisis bajo condiciones ambientales controladas de acuerdo a las características del fármaco (termolábil/fotosensible) cuando así se requiera.

12.21.20.2 Área para el almacenamiento de medicamentos si aplica.

12.21.20.3 Área para el almacenamiento de reactivos y disolventes la cual debe estar equipada con un sistema de extracción, alarma de detección de humo y estantes con bandas de protección.

12.21.20.4 Área para la recepción de muestras biológicas.

12.21.20.5 Área de lavado de material equipada con tarjas, escurridores, horno para el secado de material y equipo para la obtención de agua de alta pureza.

12.21.20.6 Área de pesado que cuente con balanzas analíticas colocadas sobre superficies diseñadas para evitar vibraciones, delimitada y sin corrientes de aire.

12.21.20.7 Áreas de instrumentación y equipo.

12.21.20.8 Área de archivo.

12.22 Seguridad.

12.22.1 Contar con una Comisión de Higiene y Seguridad así como con los PNO o Manuales respectivos.

12.22.2 Contar con rutas de evacuación señalizadas y salidas de emergencia claramente identificada y zona de seguridad.

12.22.3 Dar mantenimiento a los equipos de seguridad de acuerdo aún programa.

12.22.4 Contar con un programa de adiestramiento en primeros auxilios, manejo y uso de extinguidores.

12.22.5 El personal debe disponer de los materiales y el equipo de seguridad necesario para realizar su trabajo (bata, zapatos cerrados con suela de goma, lentes, mascarilla, mandiles y guantes).

12.22.6 El personal debe disponer de los procedimientos, materiales y el equipo de seguridad apropiados para prevenir la contaminación durante el manejo, transporte y desecho de muestras biológicas.

12.22.7 Disponer de los dispositivos inherentes a los riesgos de incendio, explosión, derrames de reactivos y otros que puedan originarse (extintores identificados y con carga vigente, regaderas de emergencia, campanas de extracción, lavajos, botiquín de primeros auxilios, etc.)

12.22.8 Contar con el equipo, materiales y procedimientos apropiados para prevenir accidentes del personal durante el manejo, transporte y desecho de residuos químicos y biológicos.

12.22.9 Contar con los dispositivos inherentes a contingencias médicas.

12.22.10 Se debe contar con un programa de seguridad que incluya simulacros de evacuación en general y simulacros de evacuación en emergencia con voluntarios los cuales deben ser impartidos por personal competente.

12.22.11 En caso de manejar fuentes radioactivas durante el estudio y análisis, se debe implantar y vigilar las medidas de seguridad radiológica y física establecidas en el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y demás disposiciones jurídicas aplicables.

12.22.12 El manejo de residuos químicos se debe realizar conforme a las Normas Oficiales Mexicanas correspondientes.

12.22.13 Se debe contar con los servicios de empresas autorizadas para el desecho final de los residuos químicos.

12.23 Medicamentos, y medicamentos biotecnológicos de prueba y de referencia.

12.23.1 Los medicamentos de prueba y de referencia deben almacenarse bajo condiciones controladas por el Tercero Autorizado donde se realice el estudio, de acuerdo con las indicaciones de la etiqueta, desde su recepción hasta un año posterior a la conclusión del estudio o al vencimiento de la fecha de caducidad.

12.23.2 Después de esta fecha los medicamentos deberán ser puestos a disposición final para su destrucción por una empresa autorizada para este servicio.

12.23.3 Muestras biológicas.

12.23.3.1 Todas las muestras de fluidos biológicos deben considerarse potencialmente peligrosas o infecciosas y manejarse de conformidad con la normatividad correspondiente y apegados al PNO.

12.23.3.2 Todos los procesos de manejo de las muestras biológicas deberán estar especificados en los procedimientos normalizados de operación respectivos.

12.23.3.3 Todo el personal involucrado en el manejo de muestras debe conocer las propiedades de los materiales bajo estudio para que se manejen, almacenen, transporten y desechen apropiadamente, se debe contar con PNO establecidos para ello.

12.23.3.4 Se deberá llevar un registro de manejo de las muestras biológicas, desde el momento en que son obtenidas hasta su análisis.

12.24 Transporte de muestras biológicas.

12.24.1 El traslado de las muestras biológicas realizado por la unidad clínica debe llevarse acabo de acuerdo con un PNO que considere tipo de contenedor, registros continuo de las condiciones de transporte (temperatura y tiempo), correcta identificación, estado de la muestra y acciones en caso de contingencia; se debe especificar la responsabilidad de cada entidad participante, en la cadena de custodia.

12.25 Recepción de muestras biológicas en la unidad analítica:

12.25.1 La recepción de muestras biológicas debe hacerse de acuerdo con un PNO, donde se indiquen los aspectos que se deben revisar como:

12.25.1.1 Número de muestras;

12.25.1.2 Integridad de contenedores;

12.25.1.3 Identificación;

12.25.1.4 Condiciones de temperatura; y,

12.25.1.5 Estado físico de la muestra por ejemplo: congelada, descongelada, hemolizada, lipémica.

12.25.2 Se debe verificar que las muestras cumplan con las condiciones acordadas conjuntamente con la unidad clínica.

12.26 Almacenamiento de muestras biológicas.

12.26.1 Se debe contar con ultracongelador que sea apropiado para la cantidad de muestras y condiciones de almacenamiento.

12.26.2 Se debe contar con mecanismos para el registro permanente y continuo del control de la temperatura durante el periodo de almacenamiento de las muestras.

12.26.3 Las muestras se deben almacenar en condiciones que aseguren su identidad e integridad, durante su periodo de estabilidad.

12.26.4 En caso de mantenimiento o contingencias (por ejemplo: fallas eléctricas, servicios de limpieza), debe existir un PNO que considere las acciones a seguir para el manejo y almacenamiento de las muestras biológicas.

12.27 Manejo y desecho de muestras biológicas.

12.27.1 Las muestras biológicas deben manejarse de acuerdo con lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en lo referente a la bioseguridad de las investigaciones y de acuerdo a las disposiciones jurídicas aplicables.

12.27.2 Se debe contar con los servicios de empresas autorizadas para el desecho final de los residuos biológicos.

12.28 Equipo e Instrumentos.

12.28.1 Contar con los equipos, instrumentos, y consumibles suficientes para que se realicen correctamente los estudios.

12.28.2 Los instrumentos y equipos de medición deben estar calibrados por organismos acreditados.

12.28.3 El servicio de calibración debe asegurar la trazabilidad de la medición.

12.28.4 La calibración o calificación de los equipos mayores como disolutor, HPLC y LC-MS-MS u otros equipos empleados para cuantificación del fármaco, podrán realizarse con proveedores especializados que demuestren su competencia.

12.28.5 Los equipos e instrumentos que se utilicen deben estar localizados de manera que se facilite su operación, inspección, limpieza y mantenimiento.

12.28.6 Deben estar instalados de acuerdo a las especificaciones del fabricante y con documentación de su calificación de operación y desempeño. En caso de sistemas híbridos se deberá contar con un protocolo de calificación que evalúe el acople de cada uno de los equipos que forman parte del sistema así como del Software que los integra.

12.28.7 Se debe contar con un sistema de control de equipos e instrumentos que asegure su identificación, y servicios de limpieza, verificación, calibración y calificación; así como un mantenimiento preventivo y correctivo de acuerdo con un programa establecido.

12.28.8 Tener instructivos o procedimientos, manuales de operación y servicio del equipo e instrumentos, accesibles al personal.

12.28.9 Mantener un inventario actualizado de los equipos e instrumentos.

12.28.10 Conservar en forma de historial los registros de: mantenimiento preventivo y correctivo, inspecciones, limpieza, verificación, calibración y calificación.

12.28.11 Contar con procedimientos para el manejo de contingencias por fallas en el equipo.

12.28.12 Es responsabilidad de la unidad analítica y de la unidad clínica emplear los equipos e instrumentos de su propia unidad autorizada.

12.29 Materiales, Reactivos y Consumibles.

12.29.1 El material volumétrico debe estar calibrado.

12.29.2 Los materiales, reactivos y consumibles deben ser solicitados a proveedores que cumplan con los requisitos de calidad establecidos.

12.29.3 Los reactivos y disolventes deben estar almacenados de acuerdo a sus características físicas y químicas.

12.29.4 Se debe llevar un control de inventario de materiales, reactivos y consumibles.

12.29.5 Las soluciones de reactivos y estándares preparados deben indicar en su etiqueta:

12.29.5.1 Nombre del reactivo o estándar;

12.29.5.2 Fecha de preparación;

12.29.5.3 Persona que lo preparó;

12.29.5.4 Fecha de vencimiento; y,

12.29.5.5 Condiciones de conservación y concentración.

12.30 Sustancias de referencia.

12.30.1 Los materiales de referencia empleados deben contar con un certificado de calibración y trazabilidad.

12.30.2 Deben emplearse sustancias de referencia primarias o sustancias de referencia secundarias con trazabilidad a una primaria.

12.30.3 Las sustancias de referencia empleadas deben contar con un certificado de análisis, trazabilidad, balance, estar vigentes y almacenadas bajo condiciones indicadas y controladas.

12.30.4 En el caso de no existir una fuente oficial o comercial para proveer una determinada sustancia de referencia, como en los metabolitos, podrá emplearse una sustancia de referencia con pureza conocida, preparada y estandarizada por un laboratorio analítico o por el proveedor del fármaco.

12.30.5 En todos los casos deberá presentarse el número de lote, vigencia y certificado de análisis de la sustancia de referencia.

12.30.6 Para aquellas sustancias de referencia cuyo proveedor oficial farmacopeico no proporciona un certificado de análisis, el Tercero Autorizado deberá consultar los listados emitidos por éste y registrar la actualización respectiva a la vigencia del lote de dicha sustancia.

13. Concordancia con normas internacionales y mexicanas.

Esta norma es parcialmente equivalente a los siguientes documentos:

13.1 NMX-EC-17025-IMNC-2006, Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de calibración y pruebas (ensayos).

14. Bibliografía.

14.1 Ley General de Salud.

14.2 Reglamento de Insumos para la Salud.

14.3 Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

14.4 Reglamento Interno de COFEPRIS.

14.5 Declaración de Helsinki 2000, con sus enmiendas en 2002, 2004 y 2008

14.6 ISO GUIA 30, 3.8.

14.7 ISO 9001.

14.8 Shrikant, D. Pharmaceutical Research, 1992; 9(4).

14.9 Karnes, H. T., Shiu, G. y Shah, V. P. Pharmaceutical Research, 1991;9:421-426.

14.10 ICH report. Drug Information Journal, 1991; 25: 471-482.

14.11 Shah, V. P. Analytical methods in bioavailability studies: a regulatory viewpoint. Clin. Res. Practices & Affairs.

14.12 Yacobi, T.L., Viswanathan, C.T., Cook, C.E., McDowall, R.D., Pittman, K.A. y Spector, S. Pharmaceutical research, 1992; 9:588-592.

14.13 USP 23/NF 18, 1995; pp.1982-1985.

14.14 Brescolle, F., Bromet-Petrit, M. y Audran, M. Journal of Chromatography B., 1996; 686: 3-10.

14.15 Braggio, S., Grossi, R.J. y Cugola, M. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 1996; 14: 375-388.

14.16 Causon, R. Journal of Chromatography B., 1997; 689: 175-180.

14.17 Interchangeable multi-source pharmaceutical products. WHO draft guideline on marketing authorization requirements. December 1993.

14.18 Hauck, W.W., Anderson, S. A new statistical procedures for testing equivalence in two-group comparative bioavailability trials. J. Pharmacokin. Biopharm, 1984; 12:83-91.

14.19 Sokal, R. R., Rohlf, F.J. Biometry: The principles and practice of statistics in biological research. 2nd ed. New York: W.H. Freeman and Co., 1981; 400.

14.20 FDA, Guidance. Statistical procedures for bioequivalence studies using a standard two-treatment crossover design. Jul 1992.

14.21 Schuirman, D. J. A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability. J. Pharmacokin. Biopharm, 1987; 715:657-680.Pj.

14.22 Westlake, W. J. Response to Kikwood, TBL.: bioequivalence testing-a need to rethink. Biometrics 1981;37:589-594.

14.23 Schuirmann, D.J. Treatment of bioequivalence data: log transformation. In: Proceedings of Bio-International '89 – issues in the evaluation of bioavailability data, Toronto, Canada, October 1-4, 1989; 159-161.

14.24 Westlake, W. J. The design and analysis of comparative blood-level trial. In: Swarbick J. Ed. Current concepts in the pharmaceutical sciences, dosage form design and bioavailability, Philadelphia: Lea and Febiger, 1973; 149-179.

14.25 Westlake, W. J. Bioavailability and bioequivalence of pharmaceutical formulations. In: Peace KE. Ed. Biopharmaceutical statistics for drug development. New York: Marcel Dekker, Inc., 1988; 329-352.

14.26 Locke, C. S. An exact, confidence interval from untransformed data for the ratio of two formulation means. J. Pharmacokin. Biopharm, 1984; 12:649-655.

14.27 Lund, R. E. Tables for an approximate test for outliers in linear models. Technometrics. 1975, 17: 473-476.

14.28 Chow, S. C. & Liu, J. P. Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies. Marcel Dekker, Inc, 1992.

14.29 ICH E6(R1) Good Clinical Practice: Consolidated Guidance.

14.30 Norma técnica No. 313. Para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las Instituciones de Salud.

14.31 Norma técnica No. 314. Para el registro y seguimiento en materia de investigación para la Salud.

14.32 Norma técnica No. 315. Para el funcionamiento de Comisiones de investigación en las Instituciones de atención a la Salud.

14.33 Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México A.C. Guía de validación de métodos analíticos. 2002.

14.34 European Medicines Agency. Science Medicines Health. Guideline on the investigation of bioequivalence. 20 Jan 2010.

14.35 Health Canada. Guidance Document. Conduct and Analysis of Comparative Bioavailability Studies. 08 Feb 2012.

14.36 Annex 7: Multisource (generic) pharmaceuticals products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: Fortieth Report Geneva. World Health Organization. WHO Technical Report Series, No. 937, 2006. p. 347-390.

14.37 European Medicines Agency. Science Medicines Health. Guideline on bioanalytical method validation. 21 Jul 2011.

14.38 Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria. Resolucao DRC No. 27 Dispoe sobre os requisitos mínimos para a validacao de métodos bioanalíticos empregados em estudos com fns de registro e pós-registro de medicamentos. 27 Maio 2012.

15. Observancia de la Norma.

La vigilancia del cumplimiento de la Norma corresponde a la Secretaría, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios y a los gobiernos de las Entidades Federativas en el ámbito de sus respectivas competencias.

16. Procedimiento de Evaluación de la Conformidad.

La evaluación de la conformidad de la presente norma corresponde a la Secretaría de Salud a través de la COFEPRIS, con la finalidad de ejercer la vigilancia sanitaria al comprobar el cumplimiento de los requisitos que deben observarse en la realización de las pruebas para demostrar intercambiabilidad de los medicamentos genéricos así como los requisitos a que deberán sujetarse los Terceros Autorizados que lleven a cabo dichas pruebas.

16.1 Autorización de protocolos, del registro sanitario, las modificaciones a las condiciones del registro sanitario y la prórroga de los medicamentos alopáticos genéricos en el campo de pruebas de intercambiabilidad.

16.2 Para la revisión de los estudios de intercambiabilidad el Tercero Autorizado deberá cumplir totalmente con los requisitos señalados en los numerales 6, 7, 8, 9, 10 y 12, así como los Apéndices Normativos A, B, C, D, F y G de esta norma para la elaboración del protocolo e informe final.

16.3 La COFEPRIS hará constar mediante oficio la resolución derivada de la evaluación respectiva al protocolo e informe final.

16.4 Para operar como Tercero Autorizado será necesario cumplir con lo establecido en la Ley General de Salud, el Reglamento de Insumos para la Salud, esta norma, la Convocatoria dirigida a los interesados en operar como Terceros Autorizados para realizar pruebas de intercambiabilidad de medicamentos y emitir los dictámenes correspondientes, y demás disposiciones aplicables en la materia así como con un Sistema de Gestión de Calidad.

16.5 La Secretaría a través de la COFEPRIS publicará en el Diario Oficial de la Federación las convocatorias para la autorización de Terceros en el campo de pruebas de Intercambiabilidad, de conformidad con lo establecido en la Ley General de Salud y el Reglamento de Insumos para la Salud.

16.6 Presentada la solicitud para la autorización del Tercero, la Secretaría a través de la COFEPRIS resolverá la Autorización como Tercero de conformidad con lo señalado en el Acuerdo por el que se dan a conocer los trámites y servicios, así como los formatos que aplica la Secretaría de Salud a través de la COFEPRIS inscritos en el Registro Federal de Trámites y Servicios de la Comisión Federal de Mejora Regulatoria y se procederá a realizar las evaluaciones correspondientes.

16.7 A fin de determinar el grado de cumplimiento de esta norma, en dicha visita se aplicaran las Guías para evaluar la competencia técnica del Tercero de acuerdo al rubro de operación solicitado.

16.8 Las Guías para la evaluación de los Terceros serán publicadas en la página oficial de COFEPRIS (www.cofepris.gob.mx).

16.8.1 Su cumplimiento se califica bajo el criterio de identificarse desviaciones o no conformidades, las cuales deben ser corregidas en el plazo establecido por la autoridad de acuerdo al reglamento correspondiente.

16.8.2 Habiendo subsanado las no conformidades antes señaladas, el caso del Tercero será sometido al Comité Técnico de Terceros Autorizados, quien dictaminará si se cumplen los requisitos para la autorización.

16.8.3 Una vez emitida la autorización por COFEPRIS, el Tercero Autorizado deberá mantener las condiciones bajo las cuales se otorga la misma.

16.9 Verificación.

16.9.1 Las evaluaciones periódicas o aleatorias se llevarán a cabo por la COFEPRIS a través de visitas de verificación y de supervisión.

16.9.2 A fin de determinar el grado de cumplimiento de esta norma, en dicha visita se aplicaran las Actas para evaluar la competencia técnica del Tercero Autorizado de acuerdo al rubro de operación solicitado.

16.9.3 En el acta que se levante con motivo de la verificación, se harán constar las circunstancias y el grado de cumplimiento, el cual estará ponderado con la calificación: 0 (cero) cuando el requisito no se cumple, 1 (uno) cuando el requisito se cumple parcialmente y 2 (dos) cuando el requisito se cumple satisfactoriamente.

16.9.3.1 En el acta también se podrán indicar, las medidas de seguridad que se requieran conforme a las disposiciones aplicables.

16.9.4 Habiendo subsanado los requisitos con cumplimiento parcial o no cumplimiento, señalados en el acta, y de acuerdo a los tiempos establecidos en el Reglamento de Insumos para la Salud y disposiciones jurídicas aplicables, la COFEPRIS emitirá al Tercero un oficio de dictamen en el que se indica la conclusión del procedimiento de verificación.

17. Vigencia.

La presente disposición entrará en vigor a los 60 días naturales posteriores a su publicación en el Diario Oficial de la Federación.

TRANSITORIO

ÚNICO. Con la entrada en vigor de esta Norma, dejarán de surtir efectos los numerales 1.1.4, 8 a 8.5.3.1.1.2, 8.5.3.1.1.5, 8.5.3.1.1.6, 8.5.3.1.1.8 a 8.7.19.3, Apéndice Normativo A y Apéndice Normativo B de la Norma Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-001-SSA1-2012 Medicamentos biotecnológicos y sus biofármacos. Buenas Prácticas de Fabricación. Características técnicas y científicas que deben cumplir éstos, para demostrar su seguridad, eficacia y calidad. Etiquetado. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad y farmacovigilancia.

Sufragio Efectivo. No Reelección.

México, D.F., a 10 de abril de 2013.- El Comisionado Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios y Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, **Mikel Andoni Arriola Peñalosa**.- Rúbrica.

APÉNDICE NORMATIVO A
PROTOCOLO CLÍNICOS PARA ESTUDIOS DE INTERCAMBIABILIDAD

A.1 Información general.**A.1.1** Portada con:**A.1.1.1** Título y número de identificación del protocolo.**A.1.1.2** Denominación genérica del fármaco en estudio.**A.1.1.3** Fecha de elaboración y Versión.**A.1.1.4** Nombre y firma del:**A.1.1.4.1** Investigador principal;**A.1.1.4.2** Responsable Sanitario de la unidad clínica,**A.1.1.4.3** Responsable de aseguramiento de calidad de la unidad clínica;**A.1.1.4.4** Responsable Sanitario de la unidad analítica;**A.1.1.4.5** Responsable del estudio unidad analítica;**A.1.1.4.6** Responsable de aseguramiento de calidad de la unidad analítica, responsable de estadística, y**A.1.1.4.7** Patrocinador o su representante.**A.1.2** Nombre, domicilio y teléfono donde se realizará el estudio unidad clínica y analítica, u otras Instituciones donde se realizará el estudio cuando aplique.**A.1.3** Nombre, domicilio y teléfono de los laboratorios clínicos u otras instituciones que participen en el estudio.**A.1.4** Nombre del Comité de Ética en Investigación y Comité de Investigación.**A.1.5** Fecha de ejecución de cada periodo del estudio.**A.2 Índice.****A.3 Introducción.**

Declaración de que el estudio será conducido en cumplimiento al protocolo, las BPC y cualquier otro requisito jurídico aplicable emitido por la Secretaría.

A.4 Antecedentes.

Debe incluir una descripción del fármaco y medicamento, información farmacodinámica y farmacocinética, entre otra información que sea relevante para el estudio.

A.5 Justificación del estudio.**A.6 Objetivo(s).**

Se debe señalar el (los) objetivo(s) del estudio. Generales y específicos, de acuerdo al tipo de estudio.

A.7 Hipótesis estadística.**A.8 Diseño experimental.**

En caso de que el diseño experimental sea diferente al clásico 2x2, debe documentarse y justificarse la racionalidad del diseño propuesto.

A.8.1 Descripción del diseño del estudio a conducirse y un diagrama esquemático de los procedimientos y etapas del estudio, de acuerdo a aspectos farmacocinéticos, de variabilidad intrasujeto y aspectos de seguridad de los voluntarios.

A.9 Cálculo del tamaño de muestra.

Presentar la justificación y cálculo del tamaño de muestra, basado en consideraciones estadísticas y con capacidad de proveer un indicador confiable de los parámetros farmacocinéticos relevantes ($C_{m\acute{a}x}$, ABC_{0-t} y $ABC_{0-\infty}$) y su variabilidad coeficiente de variación intrasujeto, que satisfaga los requerimientos respecto del error de tipo I (α) de 0.05, error tipo II (β) de 0.20 y una diferencia mínima a detectar, con relación a la biodisponibilidad promedio entre el medicamento de prueba y el medicamento de referencia (δ), incluyendo la consideración de la potencia (p) del estudio incluir referencias y fórmula.

Descripción de las medidas a tomar para minimizar o evitar el sesgo, incluyendo:

A.10 Aleatorización y Cegamiento.**A.11 Población.**

Caracterización clínica y demográfica (voluntarios sanos o pacientes) género y edad.

A.12 Duración del tratamiento.

Incluir el tiempo de duración de la participación de los voluntarios en el estudio y descripción de la secuencia y duración de todos los periodos del estudio, así como lavado en cada dosificación.

A.13 Medicamento de prueba y de referencia.

Descripción de los medicamentos del estudio:

A.13.1 Fabricante;

A.13.2 Forma farmacéutica;

A.13.3 Denominación genérica;

A.13.4 Denominación distintiva;

A.13.5 Lote;

A.13.6 Fecha de caducidad (para el medicamento de referencia incluir su número de registro), y

A.13.7 La dosis y el régimen de dosificación en el estudio, especificar dosis única o dosis múltiple con la justificación respectiva.

A.14 Administración del medicamento.

Debe realizarse una descripción de la manera en que los medicamentos se administran a los voluntarios (tipo de líquido, volumen) y condiciones de ayuno o alimentos (dieta estandarizada).

A.15 Manejo del medicamento, debe indicarse:

A.15.1 Su forma de manejo bajo códigos;

A.15.2 Etiquetado;

A.15.3 Su recepción (criterios de aceptación y rechazo);

A.15.4 Balance;

A.15.5 Almacenamiento;

A.15.6 Retención;

A.15.7 Resguardo, y

A.15.8 Disposición final para estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia.

A.16 Estudios de laboratorio y gabinete.

Descripción de las pruebas a realizar, en caso de requerir pruebas especiales para demostrar el estado de salud, antes, durante o después del estudio deberán describirlo y justificarlo.

A.17 Tipo de fluido biológico a obtener, se debe especificar:

A.17.1 La matriz biológica que se obtendrá,

A.17.2 Los procedimientos de recolección;

A.17.3 Número y tiempos de muestreo (frecuencia de muestreo);

A.17.4 Tolerancia;

A.17.5 Anticoagulante;

A.17.6 Volumen de las muestras, y

A.17.7 Volumen total del muestreo.

A.18 Muestras biológicas.

Debe realizarse la descripción del manejo de las muestras:

A.18.1 Procesamiento;

A.18.2 Identificación;

A.18.3 Manejo;

A.18.4 Almacenamiento y resguardo por la unidad clínica, y

A.18.5 Transporte y entrega a la unidad analítica.

A.19 Recepción de las muestras por la unidad analítica.

Describir la forma de recepción (criterios de aceptación y rechazo) de las muestras biológicas, su manejo, almacenamiento y desecho.

A.20 Frecuencia de toma de signos vitales y alimentos.

Especificar mediante tabla o cronograma.

A.21 Desarrollo del estudio.

Establecer el programa de todos los procedimientos a realizarse, así como los posibles riesgos que implican.

A.22 Selección de los voluntarios.

Se debe describir un listado completo de los criterios de inclusión, exclusión y eliminación, así como de los procedimientos de selección de los voluntarios sanos, o pacientes si aplica, revisión física y estudios de laboratorio y gabinete completos.

A.23 Variables de seguridad.

A.23.1 Describir los procedimientos de seguridad para los voluntarios;

A.23.2 Monitoreo de su estado;

A.23.3 Vigilancia en su internamiento;

A.23.4 Indicaciones y restricciones;

A.23.5 Procedimientos especiales y seguimiento al concluir el estudio (si lo hubiera), y

A.23.6 Contrato con ambulancia y servicio de hospital en caso de emergencia.

A.24 Eventos adversos.

Debe describirse los procedimientos para detectar, evaluar y manejar los eventos adversos de cualquier tipo y severidad de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012 (véase numeral 3.12 del capítulo de referencias).

A.25 Retiro de voluntarios.

Debe incluirse una descripción de las condiciones en las cuales los voluntarios pueden retirarse o ser retirados del estudio y, en su caso, deben incluirse también los procedimientos.

A.26 Suspensión del estudio.

Debe incluirse una descripción de las condiciones en las cuales puede suspenderse un estudio, suspensión parcial o completa, así como la descripción de las acciones que pueden seguir a esta situación.

A.27 Análisis Estadístico.

Debe especificar:

A.27.1 El tipo de datos por analizar;

A.27.2 Los parámetros que se obtendrán y los métodos estadísticos y pruebas que se emplearán para el análisis y establecimiento de bioequivalencia;

A.27.3 Criterios de aceptación de bioequivalencia específicos y claros dentro del rango 80 a 125%;

A.27.4 El uso de otro rango de aceptación para el intervalo de confianza deberá ser fundamentado con una revisión científica exhaustiva y la resolución final será evaluada conforme a las Guías que se encuentran disponibles en el sitio oficial de la COFEPRIS (www.cofepris.gob.mx);

A.27.5 Criterios para evaluar el efecto de periodo y secuencia, y

A.27.6 Análisis de varianza.

A.27.2 Plan de análisis estadístico.

Establecer claramente cuáles voluntarios serán incluidos en el análisis estadístico y los criterios de eliminación de voluntarios en el análisis estadístico del estudio.

A.27.2.1 Cuando aplique un análisis distinto debido a la elección del diseño, debe justificarse su empleo científicamente y establecer los criterios de aceptación.

A.27.2.2 Procedimientos para reportar cualquier desviación del plan estadístico.

A.28 Metodología Analítica.

Definir el fármaco(s) o metabolito(s) con el cual se va a establecer la bioequivalencia.

A.28.1 Describir la metodología para su cuantificación.

A.28.2 Condiciones de análisis, reanálisis, aceptación y rechazo.

A.29 Aseguramiento de calidad del proceso clínico.

Resumen de las actividades a realizar para asegurar la calidad de la ejecución del estudio clínico y el cumplimiento de las BPC, así como sus responsables.

A.29.1 Procedimientos para reportar cualquier desviación del protocolo autorizado, incluyendo el plan estadístico (cualquier desviación del protocolo y del plan estadístico, debe ser descrita y justificada en el informe final).

A.30 Manejo de la confidencialidad de la información del estudio.

Consideraciones de cumplimiento éticas y regulatorias y, en su caso, las enmiendas correspondientes.

A.31 Documentación anexa al protocolo.

A.31.1 Formato de reporte de casos e instrucciones para su llenado.

A.31.2 Consentimiento informado, de acuerdo con lo dispuesto en la Ley General de Salud, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Lineamientos para las BPC y demás disposiciones jurídicas aplicables; conteniendo al menos:

A.31.2.1 Los datos de identificación del estudio;

A.31.2.2 El propósito;

A.31.2.3 La posibilidad de retirarse en cualquier momento;

A.31.2.4 Información sobre el medicamento;

A.31.2.5 Indicaciones;

A.31.2.6 Restricciones;

A.31.2.7 Responsabilidades;

A.31.2.8 Todos los procedimientos que se llevarán a cabo;

A.31.2.9 Riesgos esperados y asociados al estudio; al medicamento; duración y periodos de internamiento;

A.31.2.10 La seguridad de recibir información actual y oportuna sobre el estudio;

A.31.2.11 Confidencialidad de la información;

A.31.2.12 Consideraciones sobre el embarazo;

A.31.2.13 Compensación por daños, retiro o cancelación del estudio;

A.31.2.14 Gratificación;

A.31.2.15 Datos del investigador principal, del Comité de Ética en Investigación y Comité de Investigación;

A.31.2.16 Responsables;

A.31.2.17 Direcciones;

A.31.2.18 Medios de contactos, y

A.31.2.19 Testigos.

A.31.3 Cartas de aprobación de los Comités correspondientes, indicando fechas y versiones de todos los documentos aprobados.

A.31.4 Flujograma, descripción gráfica de los procedimientos y tiempos para la realización del estudio.

A.31.5 Monografía del producto que contenga al menos:

A.31.5.1 Información previamente obtenida del medicamento de estudio que justifique su uso;

A.31.5.2 Dosis;

A.31.5.3 Forma farmacéutica;

A.31.5.4 Vía de administración;

A.31.5.5 Velocidad de administración;

A.31.5.6 Indicación terapéutica;

A.31.5.7 Población de estudio;

A.31.5.8 Reacciones adversas;

A.31.5.9 Interacciones;

A.31.5.10 Genotoxicidad;

A.31.5.11 Carcinogenicidad;

A.31.5.12 Teratogénesis;

A.31.5.13 Precauciones generales;

A.31.5.14 Manejo de sobredosis, y

A.31.5.15 Demás información relevante para el estudio.

A.32 Referencias y bibliografía.

Completa, congruente y actualizada, así como otras fuentes de información.

APÉNDICE NORMATIVO B
INFORME FINAL DE UN ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA
COMO PRUEBA DE INTERCAMBIABILIDAD

B.1 Información general:**B.1.1 Portada.****B.1.1.1 Título del estudio.****B.1.1.2 Nombre de la unidad clínica y analítica.****B.1.1.3 Nombre y firma del investigador principal, responsable analítico y estadístico.****B.1.1.4 Nombre y firma del responsable de aseguramiento de calidad del estudio clínico y analítico.****B.1.1.5 Nombre y firma del patrocinador.****B.1.1.6 Fecha de emisión.****B.2 Índice.****B.3 Objetivo.****B.4 Alcance.****B.5 Resumen.****B.6 Medicamentos evaluados.****B.6.1 Medicamento de referencia.****B.6.1.1 Descripción:****B.6.1.1.1 DCI;****B.6.1.1.2 Denominación genérica;****B.6.1.1.3 Denominación distintiva;****B.6.1.1.4 Forma farmacéutica;****B.6.1.1.5 Dosis;****B.6.1.1.6 Número de lote;****B.6.1.1.7 Fabricante;****B.6.1.1.8 Número de registro sanitario, y****B.6.1.1.9 Fecha de caducidad.****B.6.2 Medicamento de prueba.****B.6.2.1 Descripción:****B.6.2.1.1 DCI;****B.6.2.1.2 Denominación genérica;****B.6.2.1.3 Denominación distintiva (si aplica);****B.6.2.1.4 Forma farmacéutica;****B.6.2.1.5 Dosis;****B.6.2.1.6 Número de lote;****B.6.2.1.7 Fabricante, y****B.6.2.1.8 Fecha de caducidad.**

B.6.3 Resultados de valoración y uniformidad de dosis expresada como uniformidad de contenido del medicamento de prueba y referencia; sí como la diferencia de valoración entre el medicamento de prueba y el medicamento de referencia.

B.6.4 Anexos: 1, 2, 3 y 4. (Véase numerales B.10.1, B.10.2, B.10.3 y B.10.4 de este apéndice normativo).

B.7 Informe Clínico.**B.7.1 Portada.****B.7.1.1 Título.****B.7.1.2 Código, número de protocolo y número del oficio de autorización.****B.7.1.3 Nombre y firma del:****B.7.1.3.1 Investigador principal;**

B.7.1.3.2 Responsable de aseguramiento de calidad, y

B.7.1.3.3 Responsable sanitario.

B.7.1.4 Unidad clínica donde se realizó el estudio.

B.7.1.5 Fecha de emisión.

B.7.1.6 Fecha de ejecución de cada periodo.

B.7.2 Introducción.

B.7.3 Objetivo.

B.7.4 Hipótesis estadística.

B.7.5 Diseño experimental.

B.7.6 Tamaño de muestra.

B.7.7 Población.

B.7.8 Resultados de laboratorio.

B.7.8.1 Estudios de laboratorio y gabinete, y

B.7.8.2 Listado y valores de referencia.

B.7.9 Administración de medicamentos (tabla de aleatorización).

B.7.10 Muestras recolectadas (número por voluntario en cada periodo por tiempo de muestreo y desviaciones en los tiempos de tolerancia).

B.7.11 Toma de signos vitales (frecuencia).

B.7.12 Dieta (consumo y desviaciones).

B.7.13 Balance de medicamentos.

B.7.14 Eventos adversos presentados, manejo y reporte.

B.7.15 Retiro de voluntarios de acuerdo a los criterios establecidos en el protocolo.

B.7.16 Medicamentos concomitantes.

B.7.17 Variables demográficas de la población.

B.7.18 Conclusiones.

B.7.19 Informe de aseguramiento de calidad.

B.7.21 Referencias y bibliografía.

B.7.22 Anexos: 5, 6, 7 y 8 (véase numerales B.10.5, B.10.6, B.10.7 y B.10.8 de este apéndice normativo).

B.8 Informe Analítico.

B.8.1 Portada.

B.8.1.1 Título.

B.8.1.2 Código.

B.8.1.3 Nombre y firma del:

B.8.1.3.1 Responsable del estudio;

B.8.1.3.2 Responsable de aseguramiento de calidad, y

B.8.1.3.3 Responsable estadístico.

B.8.1.4 Unidad analítica donde se realizó el estudio.

B.8.1.5 Fecha de emisión.

B.8.1.6 Fechas de ejecución de cada etapa analítica:

B.8.1.6.1 Validación;

B.8.1.6.2 Análisis de muestras, y

B.8.1.6.3 Análisis estadístico.

B.8.2 Introducción.

B.8.3 Descripción de la muestra biológica.

B.8.4 Descripción del método analítico.

B.8.5 Resumen de la validación del método, incluir criterios de aceptación.

B.8.6 Informe de análisis de las muestras, seguimiento:

B.8.6.1 Curvas de calibración de cada día de análisis;

B.8.6.2 Parámetros de las curvas de calibración;

B.8.6.3 Puntos control de cada día de análisis;

B.8.6.4 Criterios de aceptación de la corrida analítica, y

B.8.6.5 Resultados.

B.8.7 Informe de reanálisis de muestras.

B.8.8 Resultados individuales de las concentraciones plasmáticas del analito(s) del producto de referencia y de prueba.

B.8.9 Conclusiones.

B.8.10 Referencias y bibliografía.

B.8.11 Informe de aseguramiento de calidad.

B.8.13 Anexos 9, 10, 11, 12 y 13 (véanse numerales B.10.9, B.10.10, B.10.11, B.10.12 y B.10.13 de este Apéndice Normativo)

B.9 Informe Farmacocinético-Estadístico.

B.9.1 Portada.

B.9.1.1 Título.

B.9.1.2 Código.

B.9.1.3 Nombre y firma del responsable estadístico.

B.9.1.4 Nombre Unidad analítica.

B.9.1.5 Fecha de emisión.

B.9.2 Introducción.

B.9.3 Descripción de los tratamientos.

B.9.4 Estadística descriptiva de los datos de las variables demográficas.

B.9.5 Datos individuales y promedio de concentración en el fluido biológico en función del tiempo de muestreo y formulación (escala aritmética).

B.9.6 Gráficos de concentración en el fluido biológico individual y promedio con respecto al tiempo (escala aritmética y logarítmica).

B.9.7 Estadística descriptiva de los datos de concentración en el fluido biológico con respecto al tiempo (media aritmética, mediana, mínimo, máximo, desviación estándar y coeficiente de variación).

B.9.8 Parámetros farmacocinéticos establecidos en el apartado correspondiente y de acuerdo al diseño de estudio, para cada voluntario, periodo, secuencia y tratamiento.

B.9.9 Para los parámetros farmacocinéticos:

B.9.9.1 Media geométrica;

B.9.9.2 Media aritmética;

B.9.9.3 Mediana;

B.9.9.4 Mínimo;

B.9.9.5 Máximo desviación estándar, y

B.9.9.6 Coeficiente de variación muestral.

B.9.10 Cociente (prueba/referencia) y logaritmo del cociente para los parámetros farmacocinéticos con los cuales se define la bioequivalencia.

B.9.11 ANADEVA y los intervalos de confianza al 90%, los cuales deben calcularse previa transformación logarítmica de los parámetros farmacocinéticos.

B.9.12 Variabilidad intersujeto, intrasujeto o total o ambas, de acuerdo al diseño experimental.

B.9.13 Identificación y análisis de valores extremos para los parámetros farmacocinéticos utilizados de acuerdo al diseño, calculados en el modelo estadístico establecido en el protocolo.

B.9.14 Método para determinar la bioequivalencia de acuerdo a esta norma y a lo establecido en el protocolo, cualquier otro análisis estadístico debe ser justificado.

B.9.15 Informe de desviaciones al plan estadístico.

B.9.16 Conclusión estadística.

B.9.17 Referencias y bibliografía.

B.9.18 Informe de aseguramiento de calidad.

B.10 Documentos Anexos.

B.10.1 Anexo 1. Copia del listado u oficio emitido por la Secretaría donde se indique el medicamento de referencia.

B.10.2 Anexo 2. Carta bajo protesta de decir verdad avalada por el Responsable Sanitario del patrocinador donde avale que el lote de prueba sometido a la prueba de intercambiabilidad corresponde a la fórmula cuali-cuantitativa de la que se solicitará registro, cuando aplique.

B.10.3 Anexo 3. Copia de la carta emitida por el patrocinador en donde se especifica que el medicamento de prueba cumple con la Norma NOM-059-SSA1-2006 (véase numeral 3.4 del capítulo de referencias), avalada por el Responsable Sanitario.

B.10.4 Anexo 4. Copia de los certificados de análisis que contengan las pruebas de control de calidad entre las que se incluyan valoración y uniformidad de contenido y si aplica, disolución; avalados por el responsable sanitario del patrocinador.

B.10.5 Anexo 5. Copia de autorización del protocolo y enmiendas cuando apliquen, emitidas por la COFEPRIS.

B.10.6 Anexo 6 Copia de aprobación del protocolo por el Comité de Ética en Investigación y Comité de Investigación.

B.10.7 Anexo 7 Informe del monitoreo clínico del patrocinador.

B.10.8 Anexo 8 Registro del formato de reporte de eventos adversos.

B.10.9 Anexo 9 Cromatogramas representativos de los parámetros de validación del método.

B.10.10 Anexo 10 Cromatogramas representativos de una corrida de al menos dos voluntarios en ambos periodos (adecuabilidad del sistema, curvas de calibración, muestras control y muestras de voluntario).

B.10.11 Anexo 11 Cromatogramas representativos de una corrida de reanálisis, si aplica (adecuabilidad del sistema, curvas de calibración, muestras control y muestras de voluntario).

B.10.12 Anexo 12 Informe de validación del método para cuantificar muestras biológicas.

B.10.12.1 Matriz biológica con la que se validó el método analítico.

B.10.12.2 Criterios para aceptar o rechazar los parámetros de validación (características de desempeño).

B.10.12.3 Resultados de los parámetros de validación de acuerdo a esta norma.

B.10.12.4 Conclusiones de la validación del método.

B.10.13 Anexo 13 Informe del análisis de muestras.

B.10.13.1 Descripción de la muestra biológica.

B.10.13.2 Tiempo y condiciones de almacenamiento de las muestras biológicas.

B.10.13.3 Descripción del análisis de muestras que incluya:

B.10.13.3.1 Voluntarios analizados por corrida analítica;

B.10.13.3.2 Orden de inyección, y Reanálisis, y

B.10.13.3.3 Criterios de aceptación o rechazo de la corrida.

B.10.13.4 Resumen de resultados de adecuabilidad del sistema de todos los análisis de muestras.

B.10.13.5 Resultados de las curvas de calibración obtenidas durante el análisis de las muestras.

B.10.13.6 Resultados de los puntos control durante el análisis de las muestras.

B.10.13.7 Resultados de concentraciones en las muestras biológicas de todos los voluntarios.

B.10.13.8 Conclusiones.

B.10.14 Anexo 14 Exención para otras concentraciones.

B.10.14.1 Perfil de disolución comparativo entre la concentración que demostró bioequivalencia y la concentración que se solicite exentar, realizado por un Tercero Autorizado.

B.10.14.2 Proporcionalidad de las fórmulas cuali-cuantitativas solicitadas.

B.10.14.3 Demostrar farmacocinética lineal en el intervalo de las concentraciones solicitadas, anexando bibliografía científica internacionalmente reconocida que lo respalde.

B.10.14.4 Proceso de fabricación validado.

B.10.14.5 Carátula de la orden de fabricación en que se demuestre que corresponde al lote de prueba a exentar, avalada por el Responsable Sanitario del patrocinador.

APÉNDICE NORMATIVO C

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA

C.1 Objetivo.

El presente apéndice tiene como propósito describir los lineamientos generales para llevar a cabo el análisis estadístico de este tipo de estudios, que se describen en esta norma.

C.2 Introducción.

C.2.1 Uno de los planteamientos de esta norma para declarar que un medicamento es intercambiable respecto al producto de referencia, consiste en evaluar la bioequivalencia comparando entre ambos medicamentos (prueba y referencia) la velocidad y la cantidad de fármaco absorbido. En este estudio los voluntarios se asignan de manera aleatoria, a cada uno de dos grupos o secuencias de administración; en un primer periodo de administración, a los voluntarios de un grupo se les administra el producto de prueba y simultáneamente a los voluntarios del otro grupo se les administra el producto de referencia; después de un periodo de lavado, en un segundo periodo de administración, al primer grupo se le administra el producto de referencia, mientras que al segundo grupo se le administra de manera simultánea el producto de prueba, lo cual significa que a los voluntarios de cada grupo se les administran los dos productos, con una secuencia diferente, en dos periodos de administración. Desde el punto de vista del diseño se dice que los voluntarios están cruzados con los productos.

C.2.2 En cada periodo de administración, ya sea de dosis simple o múltiple, se obtienen muestras de un fluido biológico (sangre, plasma u orina) de cada voluntario a diferentes tiempos, las cuales se analizan utilizando un método analítico validado, para determinar la concentración del fármaco(s) o metabolito(s) y así obtener, para cada voluntario y producto, los parámetros farmacocinéticos (ABC, $C_{máx}$ o los parámetros representativos) resultantes de los perfiles concentración-tiempo. Estos parámetros farmacocinéticos deben analizarse mediante procedimientos estadísticos para determinar si el producto de prueba y el producto de referencia generan resultados estadísticamente equivalentes.

C.2.3 La metodología estadística ortodoxa basada en el esquema tradicional de prueba de hipótesis (hipótesis nula e hipótesis alterna) no es apropiada para asegurar la bioequivalencia. Se ha adoptado un esquema diferente para determinar, a partir de los parámetros farmacocinéticos medidos después de la administración de los productos de prueba y de referencia, si las medias poblacionales son similares. Este procedimiento implica el cálculo del intervalo de confianza para el cociente (o diferencia) de los promedios de las variables farmacocinéticas entre los productos de prueba y de referencia. Los límites del intervalo de confianza para las medias poblacionales, así como el nivel de confianza, se establecen para determinar la bioequivalencia.

C.2.4 La información específica para la aplicación de procedimientos para el análisis estadístico de los datos de algunos diseños, se describe brevemente a continuación:

C.3 Transformación de datos farmacocinéticos.

El ANADEVa debe llevarse a cabo con la transformación logarítmica de las variables farmacocinéticas ABC y $C_{máx}$ o variables equivalentes, debido a los siguientes fundamentos:

C.3.1 Fundamento clínico.

La comparación de interés primaria en estudios de equivalencia es el cociente, en lugar de la diferencia, entre los parámetros promedio del producto de referencia y del producto de prueba. Utilizando la transformación logarítmica, el modelo estadístico lineal general, en el análisis de datos de equivalencia, es posible realizar una inferencia entre las diferencias de dos medias en escala logarítmica, la cual, cuando es retransformada, se aplica al cociente de los promedios (media o mediana) de la escala original. La transformación logarítmica permite comparar de manera general el cociente en lugar de las diferencias.

C.3.2 Fundamento farmacocinético.

Westlake plantea que el modelo multiplicativo postulado para los parámetros farmacocinéticos en estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia, por ejemplo ABC, $C_{máx}$ (pero no $t_{máx}$), no es el apropiado. Suponiendo que la eliminación del fármaco es de primer orden y que solamente ocurre a partir de un compartimento central, se tiene la siguiente ecuación, después de una ruta de administración extravascular:

$$ABC_{0-\infty} = F \cdot D / Cl = F \cdot D / Vd \cdot k_e$$

Donde:

F = Fracción absorbida.

D = Dosis administrada.

$F \cdot D$ = Cantidad de fármaco absorbida.

Cl = Depuración total para un voluntario dado, la cual es el producto del volumen aparente de distribución (Vd) y la constante de velocidad de eliminación (k_e).

C.3.2.1 El uso de ABC como una medida de la cantidad de fármaco absorbida incluye el término multiplicativo (Cl), el cual es una característica de cada voluntario. Por esta razón, Westlake establece que el efecto del voluntario es no aditivo si los datos se manejan en la escala aritmética de medición.

C.3.2.2 La transformación logarítmica de los datos de ABC permitirá que el Cl ($Vd * k_e$) como término de la ecuación dé lugar a un efecto aditivo: Después de la transformación logarítmica, la ecuación queda de la siguiente manera:

$$\ln ABC_{0-\infty} = \ln F + \ln D - \ln Vd - \ln k_e$$

C.3.2.3 Un argumento similar se presenta para el caso de $C_{m\acute{a}x}$. La siguiente ecuación se aplica a un fármaco que se ajusta a un modelo de un compartimento:

$$C_{m\acute{a}x} = (F * D / k_e * Vd) * e^{(-k_e * t_{m\acute{a}x})}$$

C.3.2.4 Donde una vez más F , D y V están presentes en el modelo de forma multiplicativa; sin embargo, después de la transformación logarítmica la ecuación da por resultado:

$$\ln C_{m\acute{a}x} = \ln F + \ln D - \ln Vd - k_e * t_{m\acute{a}x}$$

C.3.2.5 La transformación logarítmica de $C_{m\acute{a}x}$ da también como resultado el término aditivo del tratamiento asociado al término Vd .

C.3.3 Fundamento estadístico.

La transformación logarítmica de los datos obtenidos de estudios en bioequivalencia debe utilizarse para evitar el uso de estimadores del promedio del producto de referencia, con el fin de calcular el intervalo de confianza para el cociente de los promedios de los productos. Esta es una ventaja para los casos donde los estimadores por mínimos cuadrados para el promedio del producto de referencia no están definidos. También los datos biológicos corresponden de una manera más apropiada a la distribución log normal más que a la distribución normal. La distribución de los datos plasmáticos, incluyendo las variables obtenidas (ABC y $C_{m\acute{a}x}$), tienden a ser asimétricas y sus varianzas tienden a incrementarse con el valor de la media. La transformación logarítmica permite corregir ambas situaciones y da lugar a que las varianzas sean independientes de la media, y a que la asimetría desaparezca. Es indistinto el uso de logaritmo natural (base e) o logaritmo base 10, siempre y cuando sea homogéneo en todo el análisis.

C.3.3.1 A pesar de los argumentos que apoyan la transformación logarítmica como un mecanismo para cumplir el supuesto de normalidad, el tamaño de muestra limitado en un estudio de bioequivalencia no permite en muchas ocasiones ser concluyente respecto a la normalidad de la transformación logarítmica.

C.3.3.2 Basados en los argumentos anteriores los parámetros farmacocinéticos ABC y $C_{m\acute{a}x}$ deben ser transformados a su logaritmo, también es importante mencionar la robustez de los diseños balanceados a la normalidad de los datos.

C.4 Pruebas estadísticas y criterios de Bioequivalencia.

La prueba t doble unilateral (Schuirmann) debe llevarse a cabo con los datos obtenidos de la transformación logarítmica de ABC y $C_{m\acute{a}x}$, mediante la construcción de un intervalo de confianza al 90% para el cociente entre los promedios de los medicamentos de prueba y de referencia. **C.4.1** Utilizar en el análisis ABC y $C_{m\acute{a}x}$ como criterio de equivalencia, se usa un intervalo de 80 a 125% para el cociente de los promedios.

C.4.2 Para fármacos con alta variabilidad intrasujeto demostrada y que no presenten un rango terapéutico estrecho, el rango de aceptación para el intervalo de confianza al 90% de las medias geométricas del cociente prueba/referencia para $C_{m\acute{a}x}$ podrá ampliarse previa justificación científica de la variabilidad intrasujeto en el protocolo.

C.4.2.1 En el caso de los fármacos de alta variabilidad demostrada o estrecho margen de seguridad, los criterios de aceptación pueden cambiar de acuerdo a las Guías que se encuentran disponibles en el sitio oficial de la COFEPRIS (www.cofepris.gob.mx).

C.4.3 Finalmente es importante destacar que el uso de pruebas no paramétricas, no es aceptable.

C.4.4 Análisis de varianza.

C.4.4.1 El ANADEVA puede ejecutarse con ayuda de una paquetería estadística comercial o mediante hojas de cálculo.

C.4.4.2 El ANADEVA debe aplicarse considerando la suma de cuadrados tipo III; en el caso de diseños desbalanceados se puede utilizar la suma de cuadrados tipo I.

C.4.4.3 Se debe reportar la tabla de ANADEVA que incluya las fuentes de variación, los grados de libertad, las sumas de cuadrados y las medias de cuadrados.

C.4.4.3.1 El efecto de secuencia debe evaluarse usando la media de cuadrados del sujeto, anidado en la secuencia como término de error.

C.4.4.3.2 Todos los demás efectos principales deben evaluarse contra el error residual (media de cuadrados del error) y reportar los valores de F, respectivamente, así como indicar si la fuente de variación es significativa o no, considerando un error de tipo I (α) de 0,05.

C.4.4.4 En el ANADEVA deben evaluarse todos los factores que pudieran afectar la conclusión del estudio.

C.4.4.4.1 En un diseño cruzado dos periodos, dos tratamientos y dos secuencias, las fuentes de variación que se deben incluir son:

- La secuencia;
- El sujeto anidado a la secuencia;
- El fármaco;
- El periodo, y
- El error experimental.

C.4.5 Consideraciones de valores extremos.

En los estudios de bioequivalencia, los valores extremos se definen como aquellos sujetos que presentan valores discordantes en uno o más parámetros farmacocinéticos cuando éstos se comparan con el resto.

C.4.5.1 Los valores extremos en los parámetros farmacocinéticos, más importantes, son los valores de influencia, donde uno o varios sujetos no sólo difieren del resto, sino que afectan la conclusión final del estudio. La existencia de valores extremos en un parámetro farmacocinético puede indicar problemas en la intercambiabilidad de los medicamentos. Por lo general, ocasionado por fallas del medicamento, por sujetos pertenecientes a subpoblaciones, violaciones a los criterios de exclusión de los voluntarios, fallas en el método analítico o fallas en el proceso de desarrollo de la fase clínica.

C.4.5.2 Se pueden aplicar pruebas estadísticas que estén científicamente sustentadas para la detección de valores extremos; la mayoría de ellas parten de calcular el valor absoluto de los residuales estudentizados.

C.4.5.3 Por lo general el criterio utilizado para considerar valores extremos debe ser ± 2 residuales estudentizados, los residuales estudentizados ya sean internos o externos de preferencia deben ser calculados, a partir del modelo estadístico utilizado en el ANADEVA.

C.4.5.4 El responsable del estudio, junto con aseguramiento de calidad son los responsables de investigar sobre las posibles causas de la aparición de uno o más valores extremos, además de la evidencia estadística se debe considerar la evidencia científica.

C.5 Criterios de eliminación voluntarios del análisis estadístico.

No se podrán eliminar datos del análisis estadístico, salvo los siguientes casos:

a. Voluntarios con concentraciones predosis en plasma.

Si la concentración predosis es $\leq 5\%$ del valor de la $C_{\text{máx}}$ en ese voluntario, se pueden incluir los datos del voluntario sin ningún ajuste en todas las mediciones y los cálculos farmacocinéticos. En los casos en que el valor de la predosis sea $> 5\%$ de la $C_{\text{máx}}$, se debe eliminar al voluntario de todas las evaluaciones del estudio de bioequivalencia.

b. Eliminación de datos debido a vómito o diarrea.

Los datos de los voluntarios que experimenten vómito o diarrea durante el transcurso de un estudio de bioequivalencia para productos de liberación inmediata podrán eliminarse del análisis estadístico si el vómito o la diarrea ocurren antes de 2 veces la mediana del $T_{\text{máx}}$ o 2 veces el valor de $T_{\text{máx}}$ obtenido en el voluntario en un periodo dado.

En el caso de productos de liberación modificada, se deben eliminar los datos de los voluntarios que experimenten vómito o diarrea, en cualquier momento durante el intervalo posológico marcado.

c. Un voluntario con falta de concentraciones medibles o con concentraciones plasmáticas muy bajas para el medicamento de referencia.

Un voluntario se considera que tiene concentraciones muy bajas si el ABC es menor al 5% de la media geométrica del ABC del medicamento de referencia (debe ser calculada sin inclusión de los datos del voluntario con valores atípicos). La exclusión de los datos debido a esta razón, sólo se aceptarán en casos excepcionales quedando a consideración por la COFEPRIS y puede cuestionar la validez del estudio.

C.5.1 Como ya se indicó en esta norma el ABC_{0-t} debe cubrir al menos el 80% del $ABC_{0-\infty}$. Los voluntarios no deben ser excluidos del análisis estadístico si el ABC_{0-t} cubre menos del 80% del $ABC_{0-\infty}$, pero si el porcentaje es inferior al 80% en más del 20% de los voluntarios, entonces, la validez del estudio puede ser discutida. Esto no aplica si el periodo de muestreo es de 72 h o más y el ABC_{0-72h} se utiliza en lugar de ABC_{0-t} .

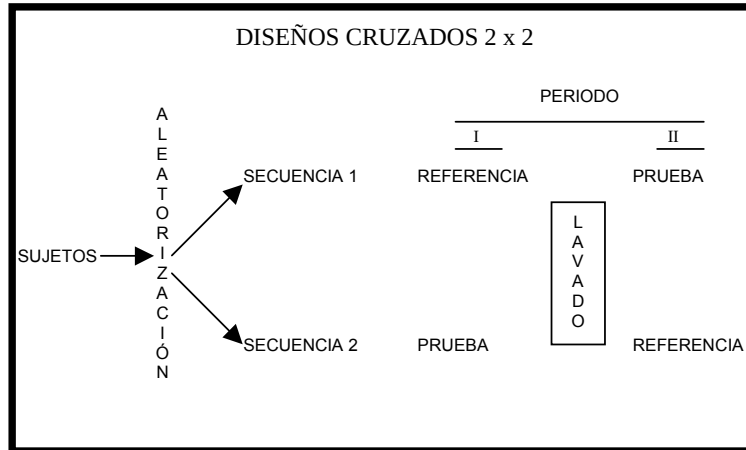
C.5.2 En caso de que proceda la eliminación de algún voluntario, de acuerdo a lo mencionado anteriormente las muestras procedentes de voluntarios excluidos deben ser analizadas y se deben presentar sus resultados. Asimismo el análisis estadístico debe realizarse y presentarse con y sin los voluntarios eliminados.

Las condiciones antes mencionadas deben estar establecidos previamente en el protocolo y quedar descritas en el formato de reporte de caso y en el documento fuente.

C.6 Diseños de estudios de bioequivalencia.

C.6.1 Diseño cruzado 2x2

En la figura se describe un ejemplo de la forma de asignar los voluntarios a la combinación grupo (secuencia de administración) -periodo-fármaco en un diseño cruzado 2 x 2.



Cuando el número de voluntarios asignados a cada secuencia es el mismo y el número de voluntarios en cada secuencia es también el mismo al término del estudio, se tiene el caso de un diseño balanceado.

El modelo estadístico lineal general que representa el diseño experimental para el análisis de los datos de las variables farmacocinéticas debe considerar principalmente las siguientes fuentes de variación:

- Secuencia (a veces denominada grupo u orden) de administración.
- Sujetos, anidados en la secuencia de administración denominada variabilidad intersujeto o residual intersujeto.
- Periodo (o fase) de administración.
- Tratamiento (algunas veces fármaco o formulación).
- Error experimental, denominado variabilidad intrasujeto o residual intrasujeto.

Las varianzas asociadas con los dos tratamientos, así como la de las dos secuencias de administración deben ser iguales o al menos comparables.

Los factores de variación del modelo estadístico, secuencia, sujetos anidados en secuencia, periodo y tratamiento deben ser aditivos; por lo tanto, no deben existir interacciones entre estos factores, como por ejemplo la interacción periodo-tratamiento. Esta interacción se puede detectar cuando el producto de referencia presenta un grado de absorción mayor en el segundo periodo y el comportamiento del producto de prueba es un grado de absorción menor en el segundo periodo.

C.6.2 Diseño realizado en dos etapas (add on).

Se puede utilizar un diseño en dos etapas cuando se cumplan los requisitos establecidos en esta norma, el cual consiste en reclutar un grupo adicional de voluntarios y combinar los resultados de ambos grupos en un análisis final.

C.6.2.1 Se deben adoptar medidas apropiadas para preservar el error tipo I global de la prueba.

C.6.2.2 El análisis de los datos de la primera etapa debe ser entendido como un análisis intermedio y ambos análisis deben llevarse a cabo en los niveles de significancia ajustados (con intervalos de confianza de acuerdo con una probabilidad de cobertura ajustada que será mayor al 90%).

C.6.2.3 Al analizar los datos combinados de las dos etapas, el término “etapa” debe incluirse en el modelo estadístico del ANOVA.

C.6.3 Estudios en dosis múltiple.

Un estudio a dosis múltiple en pacientes se debe realizar cuando un estudio a dosis única en voluntarios sanos no puede llevarse a cabo debido a razones de tolerabilidad y a su vez un estudio a dosis única no es factible en pacientes.

C.6.3.1 Si fuera necesario llevar a cabo un diseño del estudio a dosis múltiple, se debe realizar la administración posológica y el muestreo apropiado para poder documentar ampliamente que se ha alcanzado el estado estacionario conforme a esta norma.

C.6.4 Diseño en paralelo.

En un diseño en paralelo completamente aleatorizado, cada voluntario recibe solamente uno de los productos, de tal forma que se asigna aleatoriamente el producto de referencia o el de prueba al mismo número de voluntarios.

C.6.4.1 Un diseño en paralelo debe ser considerado como una alternativa a un diseño cruzado cuando:

- i. La variabilidad intersujeto es relativamente pequeña comparada con la variabilidad intrasujeto.
- ii. La formulación es potencialmente tóxica o tiene una vida media de eliminación larga.
- iii. Cuando el costo de incrementar al número de voluntarios es mucho menor al costo de incrementar el número de periodos.

Modelo estadístico

$$Y_{ij} = \mu + F_i + e_{ij}$$

Donde:

μ = Media general

Y_{ij} = Es el efecto de la formulación i en el j-ésimo sujeto

F_j = Es el efecto de la i-ésima formulación

e_{ij} = Es el error aleatorio del experimento

Los efectos a evaluar de manera informativa en el modelo de ANADEVA deben incluir:

- a. Tratamiento, formulación o medicamento
- b. Error intersujeto

C.6.5 Diseño cruzado replicado u optimizado de orden superior.

En estos diseños, el número de periodos o el número de secuencias es mayor que el número de tratamientos que están siendo comparados, ya que implica la administración del(os) medicamentos en más de una ocasión.

C.6.5.1 Los diseños para estudios replicados ofrecen varias ventajas científicas, en comparación con los diseños no replicados:

- a. Permiten la comparación de las varianzas intrasujeto para los fármacos de prueba y referencia.
- b. Indican si el fármaco de prueba muestra una variabilidad intrasujeto más alta o más baja en las medidas de biodisponibilidad cuando se compara con el fármaco de referencia;
- c. Sugieren si puede haber una interacción sujeto - fármaco;
- d. Proveen más información acerca de los factores que subyacen el desempeño de la formulación, y
- e. Reducen el número de voluntarios necesarios para realizar el estudio de bioequivalencia.

Para el análisis estadístico se utiliza el siguiente modelo general:

$$Y_{ijk} = \mu + G_k + S_{jk} + P_j + F_{(j,k)} + C_{(j-1,k)} + e_{ijk}$$

Donde:

μ = Media general;

G_k = Efecto fijo de la secuencia k.

S_{jk} = Efecto aleatorio del i-ésimo sujeto en la k-ésima secuencia, donde $i = 1, 2, \dots, n_k$ y $k = 1, 2, \dots, K$;

P_j = Efecto fijo del j-ésimo periodo, donde $j = 1, 2, \dots, J$ y $\sum_j P_j = 0$;

$F_{(j,k)}$ = Es el efecto fijo directo de la formulación en la k-ésima secuencia, la cual es administrada en el j-ésimo periodo y $\sum F_{(j,k)} = 0$;

$C_{(j-1,k)}$ = Es el efecto residual fijo o de acarreo de primer orden de la formulación de la k-ésima secuencia, la cual es ministrada en el (j-1)-ésimo periodo, donde $C_{(0,k)} = 0$, y $\sum C_{(j-1,k)} = 0$;

e_{ijk} = Es el error aleatorio (intrasujeto) en la observación Y_{ijk} .

Un ejemplo de este tipo de diseños es el siguiente con dos secuencias BAA y ABB, dos formulaciones y tres periodos:

DISEÑOS CRUZADOS 2 X 3				
	SECUENCIA 1 (BAA)	I	II	III
		REFERENCIA	PRUEBA	PRUEBA
SUJETOS	A			
	L			
	E			
	A			
	T	L	L	L
	O	A	A	A
SUJETOS	R	V	V	V
	I	A	A	A
	Z	D	D	D
	A	O	O	O
	C			
	I			
SUJETOS	O			
	N			
	(ABB)			
	SECUENCIA 2	PRUEBA	REFERENCIA	REFERENCIA

Otro ejemplo cuando se comparan dos productos en un diseño cruzado 2 x 4, dos secuencias (ABBA y BAAB) y cuatro periodos.

DISEÑOS CRUZADOS 2 X 4					
	SECUENCIA 1 (ABBA)	I	II	III	IV
		REFERENCIA	PRUEBA	PRUEBA	REFERENCIA
SUJETOS	A	L	L		L
	L	A	A		A
	E	V	V		V
	A	A	A		A
	T	D	D		D
	O	O	O		O
SUJETOS	R				
	I				
	Z				
	A				
	C				
	I				
SUJETOS	O				
	N				
	SECUENCIA 2 (BAA)	PRUEBA	REFERENCIA	REFERENCIA	PRUEBA

C.7 Estudios farmacodinámicos.

No se recomiendan estudios farmacodinámicos para los medicamentos de administración oral, cuando el fármaco se absorbe en la circulación sanguínea general y se puede utilizar un enfoque farmacocinético para evaluar la exposición sistémica y establecer la bioequivalencia. Sin embargo, en aquellos casos donde no es posible un enfoque farmacocinético, se podrán utilizar métodos farmacodinámicos validados adecuadamente para demostrar la bioequivalencia, de acuerdo al tipo de prueba definido por el Consejo de Salubridad General.

C.8 Estudios clínicos comparativos.

Cuando no es posible evaluar la bioequivalencia mediante un enfoque farmacocinético o farmacodinámico, los ensayos clínicos bien controlados en seres humanos pueden ser útiles para proveer evidencia que apoye la bioequivalencia.

APÉNDICE NORMATIVO D
PROTOCOLO PARA PERFILES DE DISOLUCIÓN.

D.1 Portada:**D.1.1** Título del protocolo.**D.1.1** Clave del protocolo.**D.1.2** Nombre del laboratorio patrocinador.**D.1.3** Tercero Autorizado que realizó el estudio.**D.1.4** Nombre y firma del responsable o coordinador del estudio.**D.1.5** Nombre y firma del responsable de aseguramiento de calidad.**D.1.7** Fecha de emisión del protocolo.**D.2 Índice.****D.3 Objetivo.****D.4 Alcance.****D.5 Generalidades del fármaco.****D.5.1** Fórmula desarrollada, fórmula condensada, peso molecular.**D.5.2** Propiedades fisicoquímicas, apariencia, solubilidad, punto de fusión, pKa.**D.5.3** Precauciones y medidas de seguridad.**D.6 Generalidades de los medicamentos de prueba y de referencia.****D.6.1** Descripción DCI:**D.6.2** Denominación genérica;**D.6.3** Denominación distintiva;**D.6.4** Forma farmacéutica;**D.6.5** Dosis;**D.6.6** Número de lote;**D.6.7** Número de registro del medicamento de referencia;**D.6.8** Fabricante, y**D.6.9** Fecha de caducidad.**D.6.10** Recepción criterios, manejo y almacenamiento.**D.6.11** Pruebas de valoración, uniformidad de dosis y disolución.**D.7 Procedimiento Analítico.****D.7.1** Equipos e Instrumentos.**D.7.2** Reactivos.**D.7.3** Materiales.**D.7.4** Tipo de filtro.**D.7.5** Sustancia(s) de referencia.**D.7.6** Preparación de la curva de calibración.**D.8 Controles de calidad de la prueba.****D.9 Resumen de la validación del método analítico (previo a la prueba).****D.10 Desarrollo de la prueba del perfil de disolución.****D.10.1** Preparación del o los medios de disolución.**D.10.1.1** Método de desgasificación.

D.10.1.2 Prueba B de perfil de disolución; preparar el medio de disolución indicado de acuerdo a la monografía.

D.10.1.3 Prueba B2 de perfil de disolución; preparar los siguientes medios:**D.10.1.3.1** Medio de disolución 1. pH 1,2**D.10.1.3.2** Medio de disolución 2. pH 4.5**D.10.1.3.3** Medio de disolución 3. pH 6.8**D.10.2** Descripción del aparato de disolución.**D.10.3** Condiciones de la Prueba.**D.10.4** Volumen del medio de disolución con o sin reposición.**D.10.5** Volumen de alícuota.**D.10.6** Velocidad de agitación.

- D.10.7** Temperatura.
- D.10.8** Tiempos de muestreo.
- D.10.9** Forma de muestreo.
- D.10.10** Forma de colocar la unidad de dosis.
- D.10.11** Unidades de dosis empleadas.
- D.11** Ejecución de la prueba (comparación de los perfiles).
- D.12** Método de análisis validado.
- D.13** Fórmula de cálculo del porcentaje disuelto.
- D.14** Criterios de aceptación de los perfiles.
- D.15** Tablas a reportar y gráficos.
- D.16** Análisis de datos y evaluación estadística para cada condición analizada.
- D.16.1** Método de cálculo f_2 o en su caso, el modelo y método estadístico de comparación y su justificación.
- D.17** Referencias y bibliografía.

APÉNDICE NORMATIVO E

INFORME FINAL EN UN ESTUDIO DE INTERCAMBIABILIDAD POR PERFILES DE DISOLUCIÓN.

E.1 Portada.

- E.1.1** Título del estudio.
- E.1.2.** Clave del estudio.
- E.1.3** Nombre del patrocinador.
- E.1.4** Tercero autorizado que realizó el estudio.
- E.1.5** Nombre y firma del responsable o coordinador del estudio.
- E.1.6** Nombre y firma del responsable del sistema de gestión de la calidad.
- E.1.7** Periodo en el que se llevó a cabo el estudio.
- E.1.8** Fecha de emisión del informe final.

E.2 Índice.

E.3 Resumen.

E.5 Objetivo.

E.6 Alcance.

E.7 Medicamentos evaluados.

E.7.1 Medicamento de referencia.

E.7.1.1 Descripción:

- E.7.1.1.1** DCI;
- E.7.1.1.2** Denominación genérica;
- E.7.1.1.3** Denominación distintiva;
- E.7.1.1.4** Forma farmacéutica;
- E.7.1.1.5** Dosis;
- E.7.1.1.6** Número de lote;
- E.7.1.1.7** Fabricante;
- E.7.1.1.8** Número de registro sanitario, y
- E.7.1.1.9** Fecha de caducidad.

E.7.2 Medicamento de prueba.

E.7.2.1 Descripción:

- E.7.2.1.1** DCI;
- E.7.2.1.2** Denominación genérica;
- E.7.2.1.3** Denominación distintiva (si aplica);
- E.7.2.1.4** Forma farmacéutica;
- E.7.2.1.5** Dosis;
- E.7.2.1.6** Número de lote;
- E.7.2.1.7** Fabricante, y
- E.7.2.1.8** Fecha de caducidad.

E.7.3 Resultados de valoración y uniformidad de dosis expresada como uniformidad de contenido para el medicamento de prueba y referencia. Así como la diferencia de valoración entre el medicamento de prueba y el medicamento de referencia.

E.7.4 Balance del medicamento empleado, almacenamiento y disposición final.

E.8 Procedimiento analítico.

E.8.1 Equipos e instrumentos, reactivos, materiales y sustancia(s) de referencia empleadas.

E.8.2 Curva de calibración empleada para la interpolación de la concentración.

E.9 Controles de calidad de la prueba, seguimiento y resultados.

E.10 Comparación de los perfiles de disolución.

E.10.1 Descripción del método de evaluación del perfil de disolución que incluya:

E.10.1.1 El medio de disolución;

E.10.1.2 Volumen;

E.10.1.3 Reposición del medio;

E.10.1.4 Temperatura;

E.10.1.5 Aparato;

E.10.1.6 La velocidad de agitación;

E.10.1.7 El método de desgasificación;

E.10.1.8 Los tiempos de muestreo;

E.10.1.9 La forma de muestreo;

E.10.1.10 El volumen de alícuota;

E.10.1.11 La forma de colocar la unidad de dosis;

E.10.1.12 El tipo de filtro;

E.10.1.13 El método de análisis, y

E.10.1.14 La fórmula de cálculo del por ciento disuelto.

E.10.2 Tabla de resultados del perfil de disolución, del medicamento de referencia y del medicamento de prueba, que incluya los porcentajes disueltos a cada tiempo de muestreo en cada unidad de dosificación, así como los porcentajes disueltos promedio, los coeficientes de variación y los valores máximo y mínimo.

E.10.3 Grafica de los porcentajes disueltos promedio del medicamento de referencia y del medicamento de prueba.

E.11 Análisis estadístico.

E.11.1 Para cada condición analizada:

E.11.1.1 Método matemático (f_2) o en su caso, el modelo y método estadístico de comparación y su justificación.

E.11.1.2 Resultados del estudio.

E.12 Conclusiones.

E.12.1 Indicar si existe similitud entre los perfiles estudiados.

E.13 Anexos.

E.13.1 Anexo 1. Listado de la Secretaría que indica el medicamento de referencia.

E.13.2 Anexo 2. Carta bajo protesta de decir verdad avalada por el responsable sanitario del patrocinador donde avale que el lote de prueba sometido al perfil de disolución corresponde a la fórmula cuali-cuantitativa de la que se solicitará registro, cuando aplique.

E.13.3 Anexo 3. Copia de la carta emitida por el patrocinador en donde se especifica que el medicamento de prueba cumple a la NOM-059-SSA1-2006 (véase numeral 3.4) avalada por el responsable sanitario.

E.13.4 Anexo 4. Copia de los certificado de análisis que contenga las pruebas de control de calidad entre las que se incluyan valoración y uniformidad de contenido, y si aplica, disolución; avalados por el responsable sanitario del patrocinador.

E.13.5 Anexo 5. Informe de validación del método para cuantificar muestras provenientes de perfiles de disolución, conforme a esta norma.

E.13.5.1 Criterios para aceptar o rechazar los parámetros de validación (características de desempeño).

E.13.5.2 Resultados de los parámetros de validación de acuerdo a esta norma.

E.13.5.3 Cromatogramas de la validación del método.

E.13.5.4 Conclusiones de la validación del método.

E.13.6 Anexo 6. Cromatogramas representativos de una corrida analítica para análisis de las muestras del medicamento de prueba y de referencia.

APÉNDICE NORMATIVO F
CONTENIDO DEL INFORME FINAL DE ASEGURAMIENTO DE CALIDAD.

F.1 Portada.

F.1.1 Título del informe y código;

F.1.2 Nombre y código del proyecto;

F.1.3 Descripción de los medicamentos;

F.1.4 Nombre de la unidad;

F.1.5 Nombre y firma del responsable de aseguramiento de calidad, y

F.1.6 Fecha de elaboración.

F.2 Introducción.

Breve mención de los estándares o lineamientos de calidad aplicados al estudio.

F.3 Método de verificación.

Indicar el mecanismo de verificación y seguimiento del estudio como la aplicación de listas de verificación, registro en formatos de reporte, inspecciones, guías de evaluación, etc. y las fechas en que se realizó.

F.4 Puntos verificados.

De acuerdo al proceso clínico, analítico y estadístico señalar las etapas, fases o requerimientos verificados, así como el grado de su cumplimiento.

F.5 Hallazgos detectados.

Indicar las desviaciones o no conformidades presentadas, señalar las acciones recomendadas y ejecutadas para su solución y cierre.

F.6 Conclusiones.

Referir el cumplimiento con los estándares de calidad establecidos, con esta norma, procedimientos, protocolos, BPC, BPL y Buenas Prácticas de Documentación; la conclusión emitida debe avalar la veracidad de los resultados del estudio y el cumplimiento con los requerimientos internos y normativos.

APÉNDICE NORMATIVO G
LISTA DE PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE OPERACIÓN.

G.1 Aspectos generales.

G.1.1 Procedimientos normalizados de operación, relacionados con la emisión, aprobación, distribución, modificación, resguardo y capacitación en los mismos.

G.1.2 Procedimientos de tipo organizacional, relacionados con la descripción de puesto, designación de responsabilidades, niveles de comunicación.

G.1.3 Procedimientos relacionados con la contratación, inducción al puesto, capacitación y seguridad del personal.

G.1.4 Procedimientos para el control de equipos e instrumentos, relacionados con la verificación, calibración, calificación, uso, limpieza, mantenimiento preventivo, mantenimiento correctivo, y manejo de contingencias.

G.1.5 Procedimientos para el control de registros, relacionados con el asentamiento, transcripción, trazabilidad, supervisión, corrección, autorización, integridad, almacenamiento y niveles de acceso a la información.

G.1.6 Procedimientos para desviaciones operacionales, relacionados con la emisión, ejecución seguimiento e implementación de acciones así como su autorización.

G.1.7 Procedimientos de manejo de registros electrónicos, relacionados con la captura, seguridad, validación y transferencia.

G.1.8 Procedimientos para soluciones y reactivos, relacionados con la preparación, identificación, uso, almacenamiento.

G.1.9 Procedimientos para manejo de residuos, relacionados con el control y disposición final.

G.1.10 Procedimientos para sustancias de referencia, relacionados con la certificación, peso, balance y almacenamiento.

G.1.11 Material volumétrico, relacionados con el lavado, calibración y uso.

G.1.12 Procedimientos relacionados con las políticas y ejecución de auditorías.

G.1.13 Procedimientos para manejo de contingencias, relacionados con la seguridad, fallas eléctricas, fallas de equipo e instrumentos, ausencia de personal.

G.1.14 Procedimientos relacionados a la limpieza, mantenimiento y controles ambientales, acceso a instalaciones.

G.1.15 Procedimientos para condiciones y medidas de seguridad:

G.1.15.1 Casos de incendio, explosión, temblor, equipos de seguridad.

G.1.16 Procedimientos relacionados al archivo y constitución del expediente maestro de los estudios.

G.1.17 Procedimiento relacionado a las BPL.

G.1.18 Procedimientos relacionados al uso, almacenamiento y disposición de reactivos y solventes.

G.1.19 Procedimientos relacionados con: recepción, adquisición, identidad, contabilidad, manejo, almacenamiento, y retención de los medicamentos de prueba y referencia.

G.2 Procedimientos para las pruebas de valoración, uniformidad de contenido y perfiles de disolución.

G.2.1 Procedimientos para el estudio de perfiles de disolución.

G.2.1.1 Procedimientos relacionados con la elaboración del protocolo de validación, protocolo del estudio e informe final.

G.2.1.2 Procedimientos relacionados con los criterios de aceptación de métodos analíticos, validación, ejecución de pruebas, cálculos del factor f_2 , interpretación, criterios de aceptación, informes de valoración, uniformidad de contenido y perfiles de disolución.

G.2.1.3 Procedimientos relacionados al mantenimiento, limpieza, uso, calibración o calificación del disolutor.

G.2.1.4 Procedimientos relacionados a las actividades de seguimiento del estudio por aseguramiento de calidad (antes, durante y al final).

G.3 Procedimientos para la etapa clínica de estudios de bioequivalencia.

G.3.1 Procedimientos para la elaboración de la monografía para el investigador, protocolo clínico, informe final, hojas de recolección de datos, consentimiento informado y formato de reporte de caso.

G.3.2 Procedimientos para realización del estudio, relacionados con la ejecución, monitoreo, registro de signos vitales y eventos adversos, documentación, control de tiempos y movimientos.

G.3.3 Procedimientos relacionados con voluntarios:

G.3.3.1 Orientación;

G.3.3.2 Selección;

G.3.3.3 Evaluación clínica;

G.3.3.4 Ingreso;

G.3.3.5 Controles antes y durante el estudio;

G.3.3.6 Alimentación;

G.3.3.7 Retiro,

G.3.3.8 Seguridad y manejo de urgencias médicas, y

G.3.3.9 Egreso y seguimiento externo de voluntarios.

G.3.4 Procedimientos relacionados con la adquisición, acondicionamiento, etiquetado, requisición, recepción, almacenamiento, aleatorización de tratamiento, administración, contabilidad, muestras de retención, vigencia de medicamentos a evaluar.

G.3.5 Procedimientos relacionados con la toma de muestra, identificación, procesamiento, manejo, almacenamiento, desecho, recepción, transporte y contingencias para muestras biológicas de un estudio de bioequivalencia.

G.3.6 Procedimientos relacionados con el manejo, información, comunicación, documentación y seguimiento de eventos adversos.

G.3.7 Procedimientos relacionados a las actividades del Comité de Ética en Investigación y Comité de Investigación así como su constitución, registro de actividades, aprobación del protocolo clínico y formato de consentimiento informado, enmiendas.

G.3.8 Procedimientos relacionados a las actividades de seguimiento del estudio por aseguramiento de calidad (antes, durante y al final).

G.3.9 Procedimiento relacionado a las BPC.

G.4 Procedimientos para la etapa analítica de los estudios de bioequivalencia.

G.4.1 Procedimientos para la metodología analítica, relacionados con los criterios de aceptación de los métodos analíticos, selección del fluido biológico, manejo de la matriz biológica, validación, cálculos.

G.4.2 Procedimientos para la realización del análisis químico, relacionados con el plan de trabajo, criterios de aceptación y almacenamiento de muestras biológicas, corrida analítica: adecuabilidad del sistema, blancos de referencia, puntos control, curva de calibración, criterios de aceptación y rechazo, repetición de análisis, (criterios y manejo de los resultados), registro de las condiciones analíticas y secuencia de inyecciones.

G.4.3 Procedimientos relacionados con la recepción, criterios de aceptación, identificación, manejo, bioseguridad, procesamiento, almacenamiento, transporte, vigencia, desecho y registros de muestras biológicas.

G.4.4 Procedimientos para la elaboración del protocolo de validación, protocolo del estudio e informe final.

G.4.5 Procedimientos relacionados a las actividades de seguimiento del estudio por aseguramiento de calidad (antes, durante y al final).

G.5 Procedimientos para la etapa estadística de estudios de bioequivalencia.

G.5.1 Procedimientos para la realización de estudios estadísticos de pruebas, relacionados con el plan de trabajo, selección de pruebas estadísticas, cálculos, criterios de aceptación, validación, registros, interpretación y dictamen.

G.5.2 Procedimientos para manejo de datos, relacionados con la transferencia, captura, integridad, copias de respaldo, almacenamiento, seguridad y acceso.

G.5.3 Procedimientos relacionados al manejo y verificación del software empleado.

APÉNDICE NORMATIVO H

FORMATO DE PROTOCOLO CLÍNICO PARA ESTUDIOS DE BIOCOMPARABILIDAD

H.1 Formatos.

H.1.1 Formatos de Protocolo para estudios de Biocomparabilidad. Los cuales podrán ser:

H.1.1.1 Estudios de Biocomparabilidad Fase IA Seguridad Clínica Dosis única Creciente.

H.1.1.2 Estudios de Biocomparabilidad Fase IA Seguridad Clínica y de PK/PD.

H.1.1.3 Estudios de Biocomparabilidad Fase III: Equivalencia Terapéutica y Seguridad Clínica.

H.2 Información General.

H.2.1 Portada con:

H.2.1.1 Título y número de identificación del protocolo.

H.2.1.2 Denominación Común Internacional.

H.2.1.3 Fecha de elaboración y Versión.

H.2.1.4 Nombre del medicamento biotecnológico de prueba y de referencia.

H.2.1.5 Nombre, dirección y firma de las Unidades Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias involucradas en la realización del estudio.

H.2.1.6 Nombre y firma del:

H.2.1.6.1 Investigador principal;

H.2.1.6.2 Subinvestigador clínico;

H.2.1.6.3 Coordinador del estudio clínico;

H.2.1.6.4 Responsable sanitario;

H.2.1.6.5 Responsable de aseguramiento de calidad y monitor clínico de calidad;

H.2.1.6.6 Responsable de estadística, y

H.2.1.6.7 Patrocinador o su representante.

H.2.1.7 Nombre y dirección de la institución médica u hospital que bajo convenio participe en el estudio, sí aplica.

H.2.1.8 Nombre y dirección del o los laboratorios clínicos que realicen las pruebas clínicas y de gabinete.

H.3 Índice.

H.4 Introducción.

Declaración de que el estudio será conducido en cumplimiento al protocolo, las BPC y cualquier otro requisito jurídico aplicable emitido por la Secretaría.

H.5 Antecedentes.

Debe incluir una descripción del medicamento biotecnológico de prueba y de referencia, así como de la información obtenida del estudio preclínico previo, como: inmunogenicidad, eficacia en modelos preclínicos; cuando aplique, farmacocinética y farmacodinamia (PK/PD) y otros datos que sean relevantes para el estudio.

H.6 Justificación del estudio.**H.7 Objetivo(s).**

Se debe señalar el (los) objetivo(s) del estudio. Generales y específicos, de acuerdo al tipo de estudio.

H.8 Hipótesis estadística.**H.9 Diseño experimental.**

Debe documentar y justificar la racionalidad del tipo de estudio a conducirse y presentar un diagrama esquemático de los procedimientos y etapas del estudio, de acuerdo a aspectos farmacocinéticos y de seguridad de los voluntarios.

H.10 Cálculo del tamaño de muestra.

Justificar el número de voluntarios que se pretende incluir en el estudio. Presentar el cálculo del tamaño de muestra basado en consideraciones estadísticas, incluyendo la consideración de la potencia (p) del estudio y la significancia.

H.11 Aleatorización y cegamiento.**H.12 Población.**

Se debe describir un listado completo de los criterios de inclusión, de exclusión, de eliminación, así como de los procedimientos de selección de los voluntarios sanos o enfermos, revisión física y estudios de laboratorio y gabinete.

H.12.1 Debe establecerse el género de los participantes y su justificación.

H.12.2 Incluir una descripción de los criterios para terminación o discontinuación de los sujetos, suspensión parcial del estudio o el estudio completo.

H.12.3 Incluir una descripción de las condiciones en las cuales los voluntarios pueden retirarse o ser retirados del estudio

H.12.4 Seguimiento de los sujetos al concluir el estudio (sí aplica).

H.13 Procedimientos del estudio.

H.13.1 Debe realizarse una descripción de la manera en que los medicamentos se administran a los voluntarios, condiciones de ayuno o dieta.

H.13.2 Describir los procedimientos que se realicen a los voluntarios durante el estudio, el programa y horario en que se efectúen, así como el horario de los tiempos de muestreo y evaluación clínica, especificar la duración del estudio.

H.13.3 Evaluación de la farmacocinética/farmacodinamia.

H.13.4 Especificar los parámetros de biocomparabilidad.

H.13.5 Métodos y tiempos de muestreo, volumen total de muestreo, matriz biológica a obtener, registros y análisis de las variables de biocomparabilidad.

H.13.6 Describir la metodología para su cuantificación.

H.13.7 Debe integrarse la declaración de que el estudio puede terminarse en cualquier momento, así como la descripción de las acciones que pueden seguir a esta situación.

H.14 Variables de seguridad.

H.14.1. Describir los procedimientos de seguridad para los voluntarios;

H.14.2 Monitoreo de su estado;

H.14.3 Vigilancia en su internamiento;

H.14.4 Indicaciones y restricciones;

H.14.5 Procedimientos especiales y seguimiento al concluir el estudio (si lo hubiera).

H.14.6 Contrato con ambulancia y servicio de hospital en caso de emergencia, cuando aplique.

H.15 Eventos adversos.

H.15.1 Deben describirse los procedimientos para detectar, evaluar y manejar los eventos adversos de cualquier tipo y severidad de acuerdo a la Norma de Farmacovigilancia NOM-220-SSA1-2012 (véase numeral 3.12 de referencias).

H.15.2 Debe realizarse la descripción del manejo de las muestras: procesamiento, identificación, manejo, almacenamiento y desecho.

H.15.3 Debe indicarse su forma de manejo bajo códigos, etiquetado, su recepción (criterios de aceptación y rechazo), balance, almacenamiento, retención, resguardo y disposición final.

H.16 Análisis estadístico.

H.16.1 Incluir una descripción de los métodos estadísticos a emplearse de acuerdo al tipo de estudio y establecer los criterios de aceptación.

H.16.2 Procedimientos para reportar cualquier desviación del plan estadístico original. Cualquier desviación del plan estadístico original, debe ser descrita y justificada en el protocolo y en el informe final.

H.16.3 Descripción de los sujetos que serán incluidos en el análisis estadístico y los criterios de eliminación de voluntarios en el análisis estadístico del estudio.

H.17 Aseguramiento de calidad del proceso clínico.

H.17.1 Resumen de las actividades a realizar para asegurar la calidad de la ejecución del estudio clínico y el cumplimiento de las BPC, así como sus responsables.

H.17.2 Procedimientos para reportar cualquier desviación del protocolo autorizado, incluyendo el plan estadístico (cualquier desviación del protocolo y del plan estadístico, debe ser descrita y justificada en el informe final).

H.18 Manejo de la confidencialidad de la información del estudio.

Manejo de la confidencialidad de la información del estudio. Consideraciones de cumplimiento éticas y regulatorias y en su caso las enmiendas correspondientes.

H.19 Documentación anexa al protocolo.

H.19.1 Cartas de aprobación de los Comités correspondientes, indicando fechas y versiones de todos los documentos aprobados.

H.19.2 Monografía del investigador conteniendo la información relevante para el estudio.

H.19.3 Formas de reporte de casos. Deben incluir la descripción y las instrucciones para consignar los datos. Anexar formato y las instrucciones para su llenado.

H.19.4 Consentimiento informado. Anexar un formato para obtener el consentimiento, que esté de acuerdo con lo dispuesto en la LGS, Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, las BPC y demás disposiciones jurídicas aplicables.

H.19.5 Flujograma, descripción gráfica de los procedimientos y tiempos para la realización del estudio.

H.19.6 Lista de documentos y datos que se obtendrán durante el estudio.

H.20 Referencias y bibliografía.

Completa, congruente y actualizada, así como otras fuentes de información.

APÉNDICE NORMATIVO I**FORMATOS DE PROTOCOLO PRECLÍNICO****I.1 Formatos.**

I.1.1 Estudios comparativos de farmacodinamia *in vitro*.

I.1.2 Estudios comparativos de farmacodinamia *in vivo* en modelo(s) de animal(es) pertinente(s), si es que se tiene una especie relevante.

I.1.3 Estudio(s) comparativo(s) preclínico(s) de toxicidad en especie(s) pertinente(s).

I.1.4 También debe compararse la toxicocinética e inmunogenicidad animal.

I.1.5 Tolerancia local, si corresponde.

I.2 Los protocolos deben de contener como mínimo lo siguiente:

I.2.1 Información General

I.2.1.1 Página Frontal:

I.2.1.1.1 El Título del protocolo de estudio.

I.2.1.1.2 Fecha de autorización de protocolo por el Comité de ética en Investigación y Comité de Investigación.

I.2.1.1.3 Número de identificación del protocolo de estudio.

I.2.1.1.4 Nombre del medicamento biotecnológico de prueba y de referencia.

I.2.1.1.5 Nombre, dirección y firma del patrocinador del medicamento biotecnológico, las Unidades, Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias involucradas.

I.2.1.1.6 Nombre, dirección y firma del patrocinador (o de su representante).

I.2.1.1.7 Nombre y firma del responsable sanitario.

I.2.1.1.8 Nombre, firma, dirección y teléfono del investigador principal.

I.2.1.1.9 Nombre y firma del coordinador del estudio clínico (cuando aplique).

- I.2.1.1.10** Nombre y firma del sub investigador clínico (cuando aplique).
 - I.2.1.1.11** Nombre y firma del responsable de aseguramiento de calidad y monitor clínico de calidad.
 - I.2.1.1.12** Nombre y firma del estadístico.
 - I.2.1.1.13** Nombre y dirección de la institución médica u hospital que bajo convenio participe en el estudio (cuando aplique).
 - I.2.1.1.14** Nombre y dirección del o los laboratorios clínicos que realicen las pruebas clínicas y de gabinete (cuando aplique).
 - I.2.1.1.15** Tabla de contenido.
 - I.2.2** Antecedentes.
 - I.2.2.1** Debe incluir una descripción del medicamento biotecnológico de prueba y de referencia y otros datos que sean relevantes para el estudio.
 - I.2.2.2** Referencias en la literatura y toda información que sea relevante para el estudio.
 - I.2.3** Objetivo(s).
 - I.2.3.1** Se debe señalar una breve descripción del (los) objetivo de acuerdo al tipo de estudio.
 - I.2.4** Diseño experimental. La descripción del diseño del estudio debe incluir al menos:
 - I.2.4.1** Tipo de estudio.
 - I.2.4.2** Definir las variables a determinar durante el estudio: farmacocinéticas, farmacodinámicas y de toxicidad.
 - I.2.4.3** Descripción del tipo/diseño del estudio a conducirse y un diagrama esquemático de los procedimientos y etapas del estudio.
 - I.2.4.4** Descripción del racional del diseño y sustentación bibliográfica.
 - I.2.4.5** Descripción de las medidas a tomar para minimizar y evitar el sesgo, incluyendo: aleatorización y cegamiento.
 - I.2.4.6** Descripción de los productos biotecnológicos del estudio, las dosis y el régimen de dosificación en estudio.
 - I.2.4.7** Incluir los modelos empleados.
 - I.2.4.8** Incluir el tiempo de duración del estudio.
 - I.2.4.9** Debe realizarse una descripción acorde con las BPC, de la manera en que los medicamentos biotecnológicos se administran en los animales o en los *ensayos in vitro*, así como de códigos, etiquetado, almacenamiento (cadena de frío), retención y resguardo de muestras de producto biotecnológico, farmacodinamia o estudios de inmunogenicidad.
 - I.2.5** Selección de la especie.
 - I.2.6** Procedimientos de los modelos del estudio (*in vitro* o *in vivo*).
 - I.2.6.1** Identificación de la(s) especie o el modelo(s) a emplear.
 - I.2.6.2** Evaluación de la toxicidad, farmacocinética/farmacodinamia.
 - I.2.6.3** Especificar los parámetros de biocomparabilidad.
 - I.2.6.4** Métodos y tiempos de muestreo, registros y análisis de las variables de biocomparabilidad.
 - I.2.6.5** Debe integrarse la declaración de que el estudio puede terminarse en cualquier momento, así como la descripción de las acciones que pueden seguir a esta situación.
 - I.2.7** Análisis estadístico.
 - I.2.7.1** Incluir una descripción de los métodos estadísticos a emplearse.
 - I.2.7.2** Número de voluntarios que se planea incluir en el estudio; justificación y cálculo del tamaño de muestra, incluyendo la consideración de la potencia (p) del estudio.
 - I.2.7.3** Nivel de significancia.
 - I.2.7.4** Procedimientos para reportar cualquier desviación del plan estadístico original; cualquier desviación del plan estadístico original, debe ser descrita y justificada en el protocolo y en el informe final.
 - I.2.7.5** Descripción de los sujetos que serán incluidos en el análisis estadístico por ejemplo, todos los aleatorizados, todos los que recibieron una dosis.
 - I.2.8** Eventos adversos.
 - I.2.8.1** Se deben describir los procedimientos para detectar, evaluar y manejar los eventos adversos de cualquier tipo y severidad.
 - I.2.9** Documentación anexa al protocolo.
 - I.2.9.1** Lista de documentos y datos que se obtendrán durante el estudio.
 - I.2.9.2** Referencias y Bibliografía.
-

PROYECTO de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-257-SSA1-2013, Autorización de medicamentos, registro, renovación y modificaciones.

Al margen un sello con el Escudo Nacional, que dice: Estados Unidos Mexicanos.- Secretaría de Salud.

MIKEL ANDONI ARRIOLA PEÑALOSA, Comisionado Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios y Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, con fundamento en los artículos 39, de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 4, de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo; 3, fracciones XXIV y XXV, 13, apartado A, fracción II, 17 bis, fracciones III, VI, 100, 102, 194, 194 bis, 195, 214, 221, 222, 222 Bis, 257, 258, 259, 260, fracción I, 376, 376 Bis, y 391 Bis, de la Ley General de Salud; 3, fracción XI, 38, fracción II, 40, fracciones I, V, XI y XII, 43, 47 fracción I, 51, 62, de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 2, fracciones XIV Bis y XVI, 8, 24, 153, 161, 161 Bis, 165, 167, 169, 173, 174, 175, 177, 179, 186, del Reglamento de Insumos para la Salud; 28, 39 y 403, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, 2o., inciso C fracción X, 36 y 37, del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud, 3, fracciones I literal b y II, 10, fracciones IV y VIII, del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, tengo a bien ordenar la publicación en el Diario Oficial de la Federación del Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-257-SSA1-2013, Autorización de Medicamentos, Registro, Renovación y Modificaciones.

El presente proyecto se publica a efecto de que los interesados, dentro de los siguientes 60 días naturales, contados a partir de la fecha de su publicación en el Diario Oficial de la Federación, presenten sus comentarios en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante el Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, ubicado en Oklahoma número 14, planta baja, colonia Nápoles, código postal 03810, México, D.F., teléfono 50-80-52-00, extensión 1333, fax 55-11-14-99, correo electrónico rfs@cofepris.gob.mx.

Durante el plazo mencionado, los documentos que sirvieron de base para la elaboración del proyecto, así como la manifestación del impacto regulatorio (MIR) estarán a disposición del público para su consulta en el domicilio del Comité.

PREFACIO

En la elaboración de esta Norma participaron las siguientes Instituciones y Organismos:

SECRETARIA DE SALUD.

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.

CONSEJO DE SALUBRIDAD GENERAL.

Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

División Institucional de Cuadros Básicos de Insumos para la Salud.

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

Facultad de Química.

INSTITUTO POLITECNICO NACIONAL.

Escuela Nacional de Ciencias Biológicas.

CAMARA NACIONAL DE LA INDUSTRIA FARMACEUTICA.

CAMARA NACIONAL DE LA INDUSTRIA DE LA TRANSFORMACION.

Sector médico.

ACADEMIA NACIONAL DE CIENCIAS FARMACEUTICAS, A.C.

ASOCIACION FARMACEUTICA MEXICANA, A.C.

COLEGIO NACIONAL DE QUIMICOS FARMACEUTICOS BIOLOGOS MEXICO, A.C.

PRODUCCION QUIMICO FARMACEUTICA, A.C.

ASOCIACION MEXICANA DE LABORATORIOS FARMACEUTICOS, A.C.

ASOCIACION MEXICANA DE INDUSTRIAS DE INVESTIGACION FARMACEUTICA, A.C.

ASOCIACION NACIONAL DE FABRICANTES DE MEDICAMENTOS, A.C.

INDICE

0. Introducción.

1. Objetivo y campo de aplicación.

2. Referencias.

3. Definiciones.

4. Símbolos y abreviaturas.
5. Autorización de Medicamentos.
6. Modificaciones a las Condiciones del Registro (MCR).
7. Renovaciones.
8. Concordancia con normas internacionales y mexicanas.
9. Bibliografía.
10. Observancia.
11. Vigencia.
- 0. Introducción.**

Es de vital importancia contar con una Norma Oficial Mexicana que regule los requisitos técnicos a los que deben sujetarse las personas que comercialicen o distribuyan medicamentos para uso humano con la finalidad de obtener la Autorización de Registro, Renovación y Modificación de dichos medicamentos, por lo que es necesario fortalecer el marco normativo que los regula.

1 Objetivo y campo de aplicación.

1.1 Objetivo.

Esta Norma establece los requisitos mínimos necesarios para la autorización de medicamentos para uso humano, que se importen, distribuyan y/o comercialicen en el territorio nacional. Así como para el reconocimiento de los medicamentos huérfanos.

1.2 Campo de aplicación.

Esta Norma es de observancia obligatoria para los establecimientos que pretendan registrar medicamentos para uso humano en México.

2 Referencias.

Para la correcta aplicación de esta Norma, es necesario consultar las siguientes Normas Oficiales Mexicanas o las que la sustituyan:

2.1 Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos (modifica a la NOM-059-SSA1-1993, publicada el 31 de julio de 1998).

2.2 Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-2012, Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios.

2.3 Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos.

2.4 Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-1998, Buenas prácticas de fabricación para fármacos.

2.5 Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia.

2.6 Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas.

3 Definiciones.

Para efectos de esta norma se entiende por:

3.1 Aditivo, a toda sustancia que se incluya en la formulación de los medicamentos y que actúe como vehículo, conservador o modificador de alguna de sus características para favorecer su eficacia, seguridad, estabilidad, apariencia o aceptabilidad.

3.2 Agentes adventicios, a los microorganismos contaminantes de un cultivo celular y/o de los materiales de partida (incluyendo bacterias, hongos, mycoplasma-espiroplasma, mycobacterias, rickettsia, virus, protozoarios, parásitos, priones, agentes de la encefalopatía espongiforme transmisible u otras formas moleculares) que se introducen de manera no intencional dentro del proceso de fabricación y que potencialmente pueden contaminar células procarióticas o eucarióticas usadas en la producción.

3.3 Almacenamiento, a la conservación de insumos, producto a granel y terminado en áreas con condiciones establecidas.

3.4 Alternativas terapéuticas, a aquellas especialidades farmacéuticas que tienen utilidad o eficacia en la misma indicación terapéutica, sin embargo no necesariamente en la misma cantidad y la misma sal o éster.

3.5 Banco Celular de Trabajo, al que se prepara de alícuotas de una suspensión homogénea de células obtenidas de cultivar el Banco Celular Maestro bajo condiciones de cultivo definidas.

3.6 Banco Celular Maestro, a la alícuota de una colección celular que ha sido preparada de las células clonadas seleccionadas bajo condiciones definidas, contenida dentro de múltiples envases y almacenada bajo condiciones específicas.

3.7 Biocarga, al número y tipo de microorganismos en un sistema dado.

3.8 Biodisponibilidad, a la proporción del fármaco que se absorbe a la circulación general después de la administración de un medicamento y el tiempo que requiere para hacerlo.

3.9 Bioequivalencia, a la relación entre dos equivalentes farmacéuticos cuando al ser administrados bajo condiciones similares producen biodisponibilidades comparables.

3.10 Biofármaco, a toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga actividad farmacológica, que se identifique por sus propiedades físicas, químicas y biológicas y que reúna las condiciones para ser empleada como principio activo de un medicamento biotecnológico.

3.11 Bioseguridad, al conjunto de medidas y acciones orientadas a la protección del personal, comunidad y medio ambiente para el manejo de agentes que representan un riesgo a la salud.

3.12 Bioterio, al conjunto de instalaciones, muebles e inmuebles destinados al alojamiento y manutención de animales de laboratorio durante una o varias de las fases de su ciclo vital; esto es, nacimiento, desarrollo, reproducción y muerte.

3.13 Calibración, a la demostración de que un instrumento particular o dispositivo produce resultados dentro de límites especificados, en comparación con los producidos por una referencia o estándar trazable sobre un intervalo de mediciones apropiado.

3.14 Calidad, a la aptitud de un fármaco o medicamento para su uso previsto. Este término incluye atributos como la identidad, potencia y pureza.

3.15 Calificación, a la realización de las pruebas específicas basadas en conocimiento científico, para demostrar que los equipos, instalaciones, personal y proveedores cumplen con los requerimientos previamente establecidos, la cual debe ser concluida antes de validar los procesos.

3.16 Cegado, al desconocimiento de pacientes y/o investigadores de si los sujetos están recibiendo las intervenciones en investigación o las de control (o estándar) en un ensayo clínico.

3.17 Certificado de análisis, al resumen de los resultados obtenidos de las determinaciones efectuadas a muestras de productos, materias primas, materiales o cualquier otro insumo, las referencias de los métodos de análisis o de prueba utilizados y la determinación del cumplimiento a especificaciones previamente establecidas, avalado por la persona autorizada.

3.18 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación, al documento emitido por la Autoridad Sanitaria de un país, posterior a una visita de verificación sanitaria realizada a un establecimiento, para confirmar su estado de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación conforme al marco regulatorio sanitario aplicable.

3.19 Certificado de Libre Venta, al documento emitido por la autoridad competente de un país en el cual se avala la comercialización de un medicamento por un laboratorio farmacéutico bajo las condiciones sanitarias autorizadas.

3.20 Certificado de Producto Farmacéutico, al documento que representa el acuerdo formal entre las naciones participantes en la OMS para proporcionar información fidedigna sobre la situación de registro en el país de origen y cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación de los medicamentos que se pretenda exportar.

3.21 Comité de Bioseguridad, al encargado de determinar y normar al interior del establecimiento el uso de radiaciones ionizantes o de técnicas de ingeniería genética, con base a las disposiciones jurídicas aplicables.

3.22 Comité de ética en Investigación, al responsable de evaluar y dictaminar los protocolos de investigación en seres humanos, formulando las recomendaciones de carácter ético que correspondan, así como de elaborar lineamientos y guías éticas institucionales para la investigación en salud, debiendo dar seguimiento a sus recomendaciones. Se deben sujetar a la legislación vigente y a los criterios que establezca la Comisión Nacional de Bioética.

3.23 Comité de Moléculas Nuevas, al órgano auxiliar de consulta y opinión previa a las solicitudes de registros de medicamentos y demás insumos para la salud que sean presentados ante la Secretaría y que puedan contener una molécula nueva en términos del Reglamento de Insumos para la Salud y la normatividad aplicable en la materia.

3.24 Componente, a cualquier ingrediente utilizado en la fabricación de un medicamento, incluyendo aquellos que no se encuentren presentes en el producto final.

3.25 Contaminante, a las impurezas indeseables de naturaleza química o microbiológica, o de materia extraña, introducidas a una materia prima, intermedio o fármaco durante la producción, muestreo, empaque o reempaque, almacenamiento o transporte.

3.26 Control de cambios, a la evaluación y documentación de cualquier cambio que pudiera impactar en la calidad del producto.

3.27 Control en proceso, a las verificaciones realizadas durante la fabricación para el seguimiento, y de ser necesario, ajuste del proceso y/o a la supervisión para asegurar que el intermedio o fármaco cumpla con sus especificaciones.

3.28 Criterios de aceptación, a las especificaciones, estándares o intervalos predefinidos que deben cumplirse bajo condiciones de prueba preestablecidas.

3.29 Cromatograma o espectrograma tipo, a la figura gráfica representativa de la respuesta analítica derivada de la aplicación de la técnica y el método analíticos correspondientes.

3.30 Denominación Común Internacional, al nombre que identifica una sustancia farmacéutica o principio activo farmacéutico mediante un nombre único que es reconocido a nivel mundial y es de dominio público.

3.31 Denominación Distintiva, al nombre que como marca comercial le asigna el laboratorio o fabricante a sus especialidades farmacéuticas con el fin de distinguirlas de otras similares, previa aprobación de la autoridad sanitaria y registro ante las autoridades competentes.

3.32 Denominación Genérica, al nombre del medicamento, determinado a través de un método preestablecido, que identifica al fármaco o sustancia activa reconocido internacionalmente y aceptado por la autoridad sanitaria.

3.33 Desviación o no conformidad, al no cumplimiento de un requisito previamente establecido.

3.34 Dinamización, al procedimiento específico de la Homeopatía que se emplea para la preparación de los fármacos homeopáticos a partir de las tinturas madre, soluciones acuosas o trituraciones. Consiste en diluir en proporciones preestablecidas para cada sustancia, una parte de soluto en otras de solvente y aplicar a esta dilución sucesiones (sacudidas) enérgicas al menos diez veces.

3.35 Disolventes residuales, a los compuestos químicos orgánicos volátiles que permanecen después de la fabricación de fármacos, aditivos o medicamentos.

3.36 Eficacia, al grado en que una intervención o tratamiento origina un resultado esperado en ciertas condiciones, medido en el contexto de un Ensayo Clínico o Preclínico Controlado.

3.37 Envasado, a la secuencia de operaciones por la cual una forma farmacéutica es colocada en su envase primario.

3.38 Envase primario, a los elementos del sistema contenedor-cierre que están en contacto con el fármaco o el medicamento.

3.39 Envase secundario, a los elementos que forman parte del empaque en el cual se comercializa el fármaco o el medicamento y que no están en contacto directo con él.

3.40 Equipo equivalente, a aquel que tiene las mismas características de diseño (subclase) y las mismas características en cuanto al principio de operación (clase).

3.41 Equivalente farmacéutico, a las especialidades farmacéuticas con el mismo fármaco y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y que cumple con especificaciones farmacopeicas u otros estándares. Los aditivos pueden ser diferentes que los del medicamento de referencia.

3.42 Especialidad farmacéutica homeopática, a la preparada con fórmula autorizada por la Secretaría de Salud, en establecimientos de la Industria químico-farmacéutica homeopática.

3.43 Especificación, a la descripción de un material, sustancia o producto, que incluye los parámetros de calidad, sus límites de aceptación y la referencia de los métodos a utilizar para su determinación.

3.44 Estabilidad, a la capacidad de un fármaco o un medicamento de permanecer dentro de las especificaciones de calidad establecidas en el envase que lo contiene durante su período de vida útil.

3.45 Estudio de biocomparabilidad, a las pruebas, ensayos y análisis que sean indispensables para demostrar que un medicamento biotecnológico biocomparable tiene las mismas características de calidad, seguridad y eficacia de un medicamento biotecnológico de referencia.

3.46 Estudios clínicos, a las pruebas realizadas en seres humanos para demostrar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos.

3.47 Estudios preclínicos, a los estudios in vitro o en animales para demostrar la calidad, seguridad y eficacia del producto y cuyos resultados pudieran ser extrapolados a los humanos.

3.48 Estudios de estabilidad, a las pruebas que se efectúan a un fármaco o a un medicamento por un tiempo determinado, bajo la influencia de temperatura, humedad o luz en el envase que lo contiene.

3.49 Etiqueta, a cualquier marbete, rótulo, marca o imagen gráfica que se haya escrito, impreso, estarcido, marcado, marcado en relieve o en hueco-grabado, adherido o precintado en cualquier material susceptible de contener el medicamento incluyendo el envase mismo.

3.50 Expediente de fabricación de lote, al conjunto de documentos que demuestran que un lote de producto fue fabricado y controlado de acuerdo al Documento maestro.

3.51 Extracto, a las preparaciones de consistencia líquida, semisólida o sólida, obtenidas a partir de fármacos de origen vegetal que por lo general se encuentran en un estado seco.

3.52 Fabricación, a las operaciones involucradas en la producción de un medicamento desde la recepción de insumos hasta su liberación como producto terminado.

3.53 Fármaco, a toda sustancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica, y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presenten en forma farmacéutica y que reúna las condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.

3.54 Fármaco homeopático, a la sustancia natural o sintética que tenga alguna actividad biológica reportada en las materias médicas homeopáticas o en los trabajos científicos nacionales e internacionales y que se identifique, en su caso, por sus propiedades físicas o químicas, que se presente como tintura madre o en dinamización homeopática y que reúna condiciones para ser empleado como ingrediente de un medicamento homeopático.

3.55 Fecha de caducidad, a la que indica el fin del periodo de vida útil del medicamento.

3.56 Fecha de reanálisis, a la fecha límite para utilizar un fármaco o aditivo; para continuar usándolo deberá ser nuevamente muestreado y analizado con la finalidad de confirmar que continúa cumpliendo las especificaciones de calidad establecidas.

3.57 Genotoxicidad, a cualquier modificación que afecta negativamente al material genético independientemente del mecanismo por el cual se induce dicha modificación.

3.58 Grado técnico, a las especificaciones que debe cumplir un componente.

3.59 Huella cromatográfica, al perfil cromatográfico del material vegetal, de la preparación del material vegetal y del medicamento herbolario, que coincide con la sustancia de referencia.

3.60 Impurezas del fármaco, a cualquier sustancia que acompañe al fármaco y que no es la entidad química definida como el fármaco mismo.

3.61 Impurezas del medicamento, a cualquier sustancia presente en el medicamento que no es la entidad química definida como fármaco o como aditivo.

3.62 Índice de material vegetal, a la relación entre la masa de la materia vegetal seca y la masa obtenida después de la extracción.

3.63 Instalación, a las áreas, los equipos y los servicios destinados para realizar una operación o proceso específico.

3.64 Inmunogenicidad, a la capacidad de una sustancia que puede inducir una respuesta inmune.

3.65 Insumos, a todas aquellas materias primas, material de envase primario, material de acondicionamiento y producto que se reciben en una planta.

3.66 Justificación, al informe que contiene los datos técnicos y la evaluación de profesionales expertos que fundamentan las decisiones correspondientes.

3.67 Liberación de lote, al dictamen que indica la disposición del producto a partir de una revisión sistemática para asegurar la calidad desde todos los aspectos, particularmente los de las Buenas Prácticas de Fabricación.

3.68 Línea celular, al tipo de población celular originada por subcultivos consecutivos de una población celular que puede ser almacenada.

3.69 Llenado aséptico simulado, a la operación de llenado utilizando medio de cultivo en lugar de producto, poniéndolo en contacto con las superficies del equipo, sistemas de cierre, ambiente y operaciones del proceso para reproducir las condiciones de operación.

3.70 Lote, a la cantidad de un fármaco o medicamento, que se produce en un ciclo de fabricación y cuya característica esencial es su homogeneidad.

3.71 Lote de producción, al lote destinado para comercialización.

3.72 Lote piloto, al lote elaborado por un procedimiento representativo que simule al de producción. En el caso de formas farmacéuticas sólidas deberá corresponder al menos al 10 por ciento del lote de producción ó 100 000 tabletas o cápsulas. En el caso de otras formas farmacéuticas presentar justificación técnica del tamaño del lote piloto.

3.73 Lote escalado, al lote elaborado por un procedimiento igual al de producción, con un tamaño de lote que ocupe la capacidad mínima requerida a los equipos utilizados en la fabricación de un lote de producción.

3.74 Marcador, a los constituyentes o grupos de constituyentes químicamente definidos de un medicamento herbolario que son de interés para fines de control de calidad, independiente de que posea alguna actividad terapéutica. Puede ser activo o analítico.

3.75 Marcador activo, a los que son aceptados como contribuyentes a la actividad terapéutica.

3.76 Marcador analítico, a los que sirven para propósitos analíticos. No son responsables de la Actividad terapéutica.

3.77 Maquila, al proceso o etapa de un proceso involucrado en la fabricación de un medicamento, realizado por un establecimiento diferente del titular del registro sanitario; puede ser nacional, internacional, temporal o permanente.

3.78 Materia médica homeopática, al registro en forma ordenada, de los signos y síntomas manifestados por los experimentadores y clasificados de manera analítica.

3.79 Materia prima, a la sustancia de cualquier origen que se use para la elaboración de medicamentos o fármacos.

3.80 Material de referencia certificado, al material en el que los valores de una o más de sus propiedades están certificados por un procedimiento técnicamente validado, bien sea que este acompañado de, o pueda obtenerse, un certificado u otra documentación emitida por un ente certificador.

3.81 Material impreso, a cualquier etiqueta, inserto o material de acondicionamiento presente en el producto final.

3.82 Material vegetal, a las algas, hongos, líquenes, plantas o partes de plantas, cortadas o fragmentadas, secas o frescas.

3.83 Medicamento, a toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas. Cuando un producto contenga nutrimentos, será considerado como medicamento, siempre que se trate de un preparado que contenga de manera individual o asociada: vitaminas, minerales, electrolitos, aminoácidos o ácidos grasos, en concentraciones superiores a las de los alimentos naturales y además se presente en alguna forma farmacéutica definida y la indicación de uso contemple efectos terapéuticos, preventivos o rehabilitatorios.

3.84 Medicamento biotecnológico, a toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica, que se identifique como tal por su actividad farmacológica y propiedades físicas, químicas y biológicas. Los medicamentos biotecnológicos innovadores podrán ser referencia para los medicamentos biotecnológicos no innovadores, a los cuales se les denominará biocomparables. La forma de identificación de estos productos será determinada en las disposiciones reglamentarias.

3.85 Medicamento biotecnológico biocomparable, al medicamento biotecnológico no innovador que demuestre ser biocomparable en términos de seguridad, calidad y eficacia al medicamento biotecnológico de referencia a través de las pruebas que establezca la Ley, el Reglamento de Insumos para la Salud y demás disposiciones aplicables.

3.86 Medicamento biotecnológico innovador, al medicamento biotecnológico que sea el primero en obtener el registro sanitario en México, así reconocido por la Secretaría.

3.87 Medicamento biotecnológico de referencia, al medicamento biotecnológico innovador que se utilice de referencia para el registro de medicamentos biotecnológicos biocomparables y que sea reconocido como tal por la Secretaría.

3.88 Medicamento genérico, a la especialidad farmacéutica con el mismo fármaco o sustancia activa y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y que mediante las pruebas reglamentarias requeridas, ha comprobado que sus especificaciones farmacopeicas, perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a las del medicamento de referencia.

3.89 Medicamento Herbolario, a los productos elaborados con material vegetal o algún derivado de éste, cuyo ingrediente principal es la parte aérea o subterránea de una planta o extractos y tinturas, así como jugos, resinas, aceites grasos y esenciales, presentados en forma farmacéutica, cuya eficacia terapéutica y seguridad ha sido confirmada científicamente en la literatura nacional o internacional.

3.90 Medicamento homeopático, a toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio y que sea elaborado de acuerdo con los procedimientos de fabricación descritos en la Farmacopea Homeopática de los Estados Unidos Mexicanos, en las de otros países u otras fuentes de información científica nacional e internacional.

3.91 Medicamento huérfano, al medicamento que está destinado a la prevención, diagnóstico o tratamiento de enfermedades raras, las cuales tienen una prevalencia de no más de 5 personas por cada 10000 habitantes.

3.92 Medicamento de libre venta, a los medicamentos que para adquirirse no requieren receta médica y que pueden expendirse en farmacias y en otros establecimientos comerciales autorizados.

3.93 Medicamento de referencia, al medicamento indicado por la Secretaría como tal, que cuenta con el registro de dicha dependencia, que se encuentra disponible comercialmente.

3.94 Medicamento nuevo, al medicamento que no ha sido registrado previamente en el país.

3.95 Medicamento Vitamínico, al producto que en su composición contiene únicamente vitaminas o minerales como mono o polifármacos, solos o en asociación, indicados para prevenir o tratar padecimientos por insuficiencias de los mismos, cuya presentación es en forma farmacéutica.

3.96 Método analítico indicativo de estabilidad, al método analítico cuantitativo para un fármaco o un medicamento, capaz de distinguir cada ingrediente activo de otras sustancias y de sus productos de degradación.

3.97 Modificación Administrativa a las condiciones de registro Sanitario de Medicamento, a la modificación que no implica cambios en los procesos de fabricación, o que no impacta en los rubros de presentaciones, concentraciones, fórmula, sitios de fabricación y/o acondicionamiento, envase primario, indicación terapéutica, contraindicaciones, vida útil, condiciones de almacenaje o cambio de fracción según el artículo 226 de la Ley General de Salud.

3.98 Modificación mayor, a aquella que produce un impacto significativo sobre la calidad y desempeño de la formulación. Equivale al Nivel 3 de la Clasificación de Modificaciones.

3.99 Modificación menor, a aquella que no produce un impacto significativo sobre la calidad y desempeño de la formulación. Equivale al Nivel 1 de la Clasificación de Modificaciones.

3.100 Modificación moderada, a aquella que puede producir un impacto significativo sobre la calidad y desempeño de la formulación. Equivale al Nivel 2 de la Clasificación de Modificaciones.

3.101 Molécula nueva, a la sustancia de origen natural o sintético que es el principio activo de un medicamento, no utilizada previamente en el país.

3.102 Número de lote, a la combinación numérica o alfanumérica que identifica específicamente un lote.

3.103 Perfil de impurezas, a la descripción de las impurezas identificadas y no identificadas presentes en el fármaco o en el medicamento.

3.104 Periodo de caducidad, al tiempo durante el cual un medicamento contenido en su envase de comercialización y conservado en las condiciones indicadas en su etiqueta permanece dentro de las especificaciones establecidas.

3.105 Periodo de reanálisis, al tiempo durante el cual un fármaco o aditivo que es conservado en las condiciones indicadas por el fabricante, permanece dentro de las especificaciones de calidad establecidas para su uso.

3.106 Placebo, a la muestra que contiene todos los componentes de un producto a excepción del fármaco.

3.107 Placebo adicionado, a la muestra de un placebo analítico al cual se le adiciona una cantidad conocida del analito.

3.108 Placebo analítico, a la muestra que contiene todos los componentes de un producto a excepción del analito.

3.109 Potencia, a la actividad terapéutica del producto farmacéutico tal como es indicada por pruebas apropiadas de laboratorio o por datos clínicos controlados y desarrollados en forma adecuada.

3.110 Preparaciones de material vegetal, a las que se obtienen al someter el material vegetal a tratamientos tales como extracción, destilación, purificación o concentración. Estas incluyen tinturas, extractos, aceites esenciales, jugos y exudados procesados.

3.111 Procedimiento normalizado de operación o Procedimiento, al documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación e incluye: objetivo, alcance, responsabilidad, desarrollo del proceso y referencias bibliográficas.

3.112 Producción, a las operaciones involucradas en el procesamiento de insumos para transformarlos en un producto a granel.

3.113 Productos de degradación, a los compuestos químicos que se forman por la descomposición química del fármaco, por su interacción con los aditivos en una formulación o por factores externos que afectan su estabilidad.

3.114 Proporción planta-extracto, a la relación entre la cantidad de la sustancia herbaria utilizada en la manufactura de una preparación herbaria y la cantidad de la preparación herbaria obtenida. El número (dado como el rango real) escrito antes de los dos puntos es la cantidad relativa de la sustancia herbaria; el número escrito después de los dos puntos es la cantidad relativa de la preparación herbaria obtenida.

3.115 Protocolo, al plan de trabajo escrito que establece los objetivos, procedimientos, métodos y criterios de aceptación, para realizar un estudio.

3.116 Protocolo Resumido de Fabricación, al documento que resume la información contenida en los registros de producción y de control analítico, de conformidad con las buenas prácticas de fabricación, para asegurar que el lote cumple con las especificaciones autorizadas en el registro sanitario

3.117 Pruebas Toxicológicas, a los ensayos que evalúan las relaciones nocivas entre la cantidad de un medicamento administrado y el efecto tóxico que produce.

3.118 Red o cadena de frío, al conjunto de sistemas logísticos diseñados, que comprenden personal, infraestructura, equipos y procedimientos, para mantener los productos en condiciones específicas de temperatura durante su almacenamiento, transporte y distribución.

3.119 Registros, a la evidencia de las acciones realizadas para demostrar cumplimiento de las instrucciones.

3.120 Rendimiento final, a la cantidad de producto obtenido al final del proceso con respecto a la cantidad planeada.

3.121 Reporte, al documento de la realización de operaciones, proyectos o investigaciones específicas, que incluye resultados, conclusiones y recomendaciones.

3.122 Reproceso, a someter un lote total o parcial, a una etapa previa del proceso validado de fabricación debido a fallas en las especificaciones predeterminadas.

3.123 Retrabajo, a someter un lote total o parcial a una etapa adicional al proceso de producción debido a fallas en las especificaciones predeterminadas.

3.124 Revisión anual de producto, al análisis histórico de la calidad de un producto, el cual toma como referencia todos los documentos regulatorios vigentes en el ámbito químico farmacéutico nacional, los criterios internacionales reconocidos generalmente, así como los lineamientos internos de cada empresa.

3.125 Seguridad, a la valoración del beneficio que produce un medicamento frente a sus posibles riesgos en un momento dado.

3.126 Sistema computarizado/computacional, a cualquier equipo, proceso u operación que tenga acoplada una o más computadoras y un software asociado, o un grupo de componentes de hardware diseñado y ensamblado para realizar un grupo específico de funciones.

3.127 Sistema contenedor cierre, al conjunto de materiales de empaque que contienen y protegen a la forma farmacéutica. Incluye tanto al envase primario como al secundario, si este último cumple la función de proporcionar protección adicional al producto.

3.128 Sistema vector-hospedero, al elemento genético capaz de introducir ácido desoxirribonucleico y causar su replicación y expresión en una célula hospedera.

3.129 Sitio de fabricación, al área total donde se ubican los servicios, las instalaciones, áreas generales y todos aquellos espacios destinados a una función común, y que componen el total de la operación de un complejo industrial donde se realiza el proceso para obtención de un producto.

3.130 Tintura, a la obtención de un extracto de los principios solubles de materias primas (plantas, partes de las plantas, animales, secreción de organismos animales y sustancias minerales), para lo cual se trata con un menstruo o vehículo que tiene la propiedad de disolverlos.

3.131 Transferencia de tecnología, al procedimiento sistemático que es seguido para pasar el conocimiento y la experiencia durante el desarrollo y/o comercialización a otra unidad responsable y autorizada. La transferencia de tecnología incluye la transferencia de documentación y la capacidad demostrada de la unidad receptora del desempeño efectivo de los elementos críticos de la tecnología transferida hasta la satisfacción de todas las partes y cumplimiento de la normatividad vigente.

3.132 Trazabilidad, a la propiedad del resultado de una medición o del valor de un estándar por la cual ésta puede relacionarse por un material de referencia reconocido a través de una cadena ininterrumpida de comparaciones teniendo todas incertidumbres determinadas. Sus requisitos deben especificarse para un cierto periodo o desde un cierto momento de la partida.

3.133 Trituraciones, a los que se obtienen por divisiones sucesivas de la sustancia base incorporando lactosa como vehículo.

3.134 Vacuna Combinada, consiste de dos o más organismos vivos, inactivados o antígenos purificados combinados ya sea por el fabricante o mezclados inmediatamente antes de su administración.

3.135 Validación de limpieza, a la evidencia documentada de que un procedimiento de limpieza para las áreas y equipos usados en la fabricación de medicamentos reduce a un nivel preestablecido los residuos del agente de limpieza y producto procesado.

3.136 Validación, a la evidencia documental generada a través de la recopilación y evaluación de los datos obtenidos en la calificación y de las pruebas específicas, basadas en conocimiento del proceso, sistema o método, para demostrar funcionalidad, consistencia y robustez.

3.137 Virus endógeno, a la entidad viral cuyo genoma es parte de la línea germinal de las especies de origen de la línea celular y que se encuentra ligado covalentemente dentro del genoma del animal a partir del cual la línea parenal fue obtenida.

4 Símbolos y abreviaturas.

Cuando en esta Norma se haga referencia a las siguientes abreviaturas, se entenderá:

4.1 °C	Grado Celcius.
4.2 BPF	Buenas Prácticas de Fabricación.
4.3 CAS	Comisión de Autorización Sanitaria.
4.3 CLV	Certificado de Libre Venta.
4.4 COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.
4.5 CPF	Certificado de Producto Farmacéutico.
4.6 DCI	Denominación Común Internacional.
4.7 DNA	Acido Desoxirribonucleico.
4.8 FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
4.9 FHEUM	Farmacopea Herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos.
4.10 IC	Intervalos de Confianza.
4.11 IMPI	Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial.
4.12 IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social.
4.12 IPP	Información para prescribir.
4.13 M.B	Medicamento Biotecnológico.
4.13 M.B.B	Medicamento Biotecnológico Biocomparable.
4.12 OMS	Organización Mundial de la Salud.
4.13 ISSSTE	Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores Sociales.
4.13 PNO	Procedimiento Normalizado de Operación.
4.14 RIA	Reglamento de Insumos para la Salud.
4.15 RNA	Acido Ribonucleico.
4.16 UI	Unidades Internacionales.
4.17 Secretaría	Secretaría de Salud.
4.18 CNFV	Centro Nacional de Farmacovigilancia.

5. Autorización de Medicamentos.

5.1 Generalidades.

El registro de los medicamentos para uso humano es un proceso obligatorio para obtener la autorización de comercialización en el país. En esta Norma se definen los requisitos técnicos para integrar el Expediente de Registro, las particularidades de cada tipo de expediente de acuerdo a la variedad de productos, la clasificación de las diferentes modalidades de modificación a las condiciones de registro y el proceso administrativo para su resolución.

5.2 Expediente de Registro.

El expediente para autorización es la presentación de información documental a COFEPRIS, que tiene la finalidad de proporcionar información confidencial y detallada acerca de instalaciones, procesos, insumos utilizados en la investigación y fabricación de fármaco (s) y medicamento (s), la cual en su conjunto da la evidencia científica de la calidad, estabilidad, eficacia y seguridad del producto que solicitan para la autorización de un Registro Sanitario. Se encuentra dividido por módulos, con las siguientes características:

5.2.1 Hojas de papel bond sin enmendaduras, tachaduras, ralladuras, manchadas o húmedas.

5.2.2 Tipografía clara y legible en color negro.

5.2.3 Letra Arial entre 10 y 12 puntos.

5.2.4 En caso de presentar documentos que se encuentren escritos con letra de mano, deberán anexar transcripción del documento en letra de molde (impresa).

5.2.5 La documentación debe ser presentada en idioma español.

5.2.6 Para el caso de documentación/información que de origen estén en otro idioma, anexar traducción al español del (os) documento (s).

5.2.7 Los documentos legales emitidos en otro idioma diferente al español deberán ser acompañados de traducción por perito traductor.

5.2.8 Legajos.**5.2.8.1 Legajos de hasta 200 hojas por cada uno.**

5.2.8.2 En la carátula de cada legajo se expresa la razón social del establecimiento solicitante, denominación genérica y distintiva.

5.2.8.3 Asignar el número del legajo, bajo el formato: Legajo X de Y.

5.2.8.4 Los legajos se unen utilizando tapas unidas por un sistema de broches o cintas, que permita la libre apertura entre hojas.

5.2.9 La codificación por color será la siguiente:**5.2.9.1** Molécula nueva, Verde oscuro.**5.2.9.2** Medicamento genérico, Rosa.**5.2.9.3** Medicamentos biológicos (hemoderivados/vacunas), Rojo.**5.2.9.4** Modificación técnica, Azul claro.**5.2.9.5** Modificación administrativa, Amarillo.**5.2.9.6** Prórroga, Verde claro.**5.2.9.7** Medicamento Huérfano, Naranja.**5.3 Modalidades de Expedientes.**

Dependiendo la modalidad a solicitar autorización de registro sanitario, los expedientes de registro deberán integrarse como se indica a continuación:

5.4 Nuevos Registros/Moléculas Nuevas.**5.4.1 Módulo I. Información administrativa-legal.**

5.4.1.1 Formato de solicitud debidamente llenado conforme al ACUERDO por el que se dan a conocer los trámites y servicios, así como los formatos que aplica la Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, inscritos en el Registro Federal de Trámites y Servicios de la Comisión Federal de Mejora Regulatoria, los rubros que no le apliquen a la solicitud deben ser cancelados con una línea, firmados por el propietario, representante legal o responsable sanitario,.

5.4.1.2 Pago de derechos. Conforme a la Ley Federal de Derechos.

5.4.1.3. Licencia sanitaria vigente, donde conste las líneas de fabricación y forma farmacéuticas autorizadas y que sean congruentes con el medicamento que solicitan registrar.

5.4.1.4 Contar con líneas de penicilínicos, cefalosporínicos, hormonales, etc. En caso de solicitar este tipo de medicamentos.

5.4.1.5 Aviso de responsable sanitario.

5.4.1.6 Proyectos de etiqueta, instructivos e Información para prescribir amplia y reducida de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente vigente.

5.4.1.7 Certificado de buenas prácticas de fabricación del medicamento legalizado o apostillado en original o copia certificada, traducido al español por perito traductor autorizado para traducción del idioma de origen y vigente al momento del ingreso de la solicitud de las Autoridades Reguladoras Nacionales reconocidas por COFEPRIS.

5.4.1.8 Certificado de buenas prácticas de fabricación del diluyente legalizado o apostillado, en caso de contenerlo, en original o copia certificada, traducido al español por perito traductor autorizado para traducción del idioma de origen y vigente al momento del ingreso de la solicitud de las Autoridades Reguladoras Nacionales reconocidas por COFEPRIS.

5.4.1.9 Propuestas de denominación distintiva.**5.4.1.10** Información de la patente del fármaco.

5.4.1.10.1 Documento inscrito ante el IMPI, que compruebe que la patente del medicamento se encuentra vigente o que es el licenciataria de la patente, según lo establece el artículo 167-bis del RIS.

5.4.1.11 Acta generada en la presentación del medicamento ante el Comité de Moléculas Nuevas.**5.4.1.1 Para medicamentos de fabricación extranjera, además de lo anterior:**

5.4.1.1.1 Certificado de buenas prácticas de fabricación del fármaco legalizado o apostillado. En original o copia certificada, traducido al español por perito traductor autorizado para traducción del idioma de origen y vigente al momento del ingreso de la solicitud de las Autoridades Reguladoras Nacionales reconocidas por COFEPRIS.

5.4.1.1.2 Certificado de buenas prácticas de fabricación del fabricante del diluyente legalizado o apostillado, en caso de contenerlo, en original o copia certificada, traducido al español por perito traductor autorizado para traducción del idioma de origen y vigente al momento del ingreso de la solicitud de las Autoridades Reguladoras Nacionales reconocidas por COFEPRIS.

5.4.1.1.3 Certificado de libre venta o Certificado de Producto Farmacéutico legalizado o apostillado. En original o copia certificada. Traducido al español por perito traductor autorizado para traducción del idioma de origen y vigente al momento del ingreso de la solicitud.

5.4.1.1.4 Carta de representación.

5.4.1.1.5 Información de la modalidad de eliminación de requisito de planta en territorio nacional.

5.4.2 Módulo II. Información de calidad.

5.4.2.1 Fármaco (s). Incluir la siguiente información relacionada con el fármaco o los fármacos presentes en la formulación del medicamento y de cada fabricante del (os) fármaco (s) que se solicite autorización.

5.4.2.1.1 Información general. Nombre químico, DCI y nombre comercial cuando proceda.

5.4.2.1.2 Fórmula estructural, incluyendo la estereoquímica absoluta y relativa, la fórmula molecular y la masa molecular.

5.4.2.1.3 Características físicas, químicas y biológicas, incluyendo cuando proceda, para el caso de sólidos, sus características de cristalinidad.

5.4.2.1.4 Información de fabricación.

5.4.2.1.4.1 Nombre del fabricante(s) y domicilio(s) completo de las instalaciones involucradas en la fabricación el fármaco(s).

5.4.2.1.4.2 Diagrama de flujo del proceso de fabricación indicando los pasos críticos y los controles durante el proceso.

5.4.2.1.4.3 Documento del fabricante que avale que el proceso ha sido validado.

5.4.2.1.4.4 Descripción y discusión de las modificaciones significativas realizadas al proceso de fabricación y a las especificaciones del fármaco utilizados en los lotes empleados en las diferentes etapas de los estudios de investigación del medicamento.

5.4.2.1.5 Información de estabilidad. Protocolo de estabilidad y resultados tabulados firmados por el profesional responsable.

5.4.2.1.6 Estudios de estabilidad bajo condiciones especiales.

5.4.2.1.7 Control de calidad del fármaco (s).

5.4.2.1.8 Caracterización. Presentar evidencia de la confirmación de la estructura, describiendo la ruta sintética y los espectrogramas de los análisis correspondientes, la información relacionada con la identificación de la estereoquímica, la posibilidad de isomerismo y la formación potencial de polimorfos.

5.4.2.1.9 Especificaciones del fármaco, incluyendo niveles de impurezas y disolventes residuales. Así como la justificación de cada una de ellas.

5.4.2.1.10 Descripción de los métodos analíticos empleados para la evaluación del fármaco, de las impurezas y disolventes residuales, indicando en su caso, la monografía correspondiente a la FEUM, y las sustancias y materiales de referencia requeridos. Cuando en la FEUM no aparezca la información podrá recurrirse a otras farmacopeas.

5.4.2.1.10.1 En caso de métodos no farmacopeicos, se deberá incluir el protocolo e informe de su validación.

5.4.2.1.10.2 La utilización de los métodos farmacopeicos debe de demostrarse que existe un desempeño adecuado.

5.4.2.1.11 Certificado de análisis del fabricante del fármaco y del fabricante del medicamento o del solicitante del registro y en su caso del maquilador.

5.4.2.1.12 Espectrogramas o cromatogramas tipo de las sustancias de referencia y de las muestras, incluyendo productos de degradación, cuando no sean farmacopeicos.

5.4.2.1.13 Aditivos. Incluir la siguiente información de los aditivos utilizados en la formulación del medicamento, estén presentes o los que se eliminan durante el proceso. Así como del diluyente en caso de contenerlo.

5.4.2.1.13.1 Nombre, descripción y función de cada uno de ellos, estén o no en el producto final.

5.4.2.1.13.2 Especificaciones de cada uno de ellos incluyendo identificación, características físicas, pruebas farmacopeicas y pruebas no farmacopeicas que se lleven a cabo. Justificación de las especificaciones cuando no sean farmacopeicas.

5.4.2.1.13.3 Descripción de los métodos analíticos empleados para la evaluación de cada aditivo, indicando en su caso, la monografía correspondiente a la FEUM, y las sustancias y materiales de referencia requeridos. Cuando en la FEUM no aparezca la información podrá recurrirse a otras farmacopeas. En caso de métodos no farmacopeicos, se deberá incluir el protocolo e informe de su validación.

5.4.2.1.13.4 En caso de aditivos nuevos presentar estudios que demuestren la seguridad de uso.

5.4.2.1.13.5 Para el caso de aditivos usados por primera vez en un medicamento, proporcionar informe de su fabricación, caracterización y control, así como los datos que sustenten la seguridad de uso.

5.4.2.2 Medicamento.

5.4.2.2.1 Desarrollo farmacéutico. Proporcionar la información correspondiente de los estudios realizados para establecer y justificar lo siguiente:

5.4.2.2.1.1 Forma farmacéutica y consideraciones de uso del medicamento.

5.4.2.2.1.2 Proceso de fabricación.

5.4.2.2.1.3 Controles de proceso.

5.4.2.2.1.4 Sistema contenedor-cierre.

5.4.2.2.1.5 Control de cambios durante el desarrollo.

5.4.2.2.2 Fórmula cuali-cuantitativa.

5.4.2.2.2.1 Expresar la fórmula cualitativa y cuantitativa por unidad de dosificación, en el caso de sales o ésteres, expresarlo en forma de base, indicando los excesos del fármaco. Para el caso de formas farmacéuticas líquidas y semisólidas, expresarlo de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana correspondiente vigente y demás disposiciones aplicables. En todos los casos indicar los aditivos utilizados en la formulación, empleando la denominación reconocida por la FEUM o internacionalmente, estén o no en el producto final, así como los excesos.

5.4.2.2.2.2 Declarar la composición cuali-cuantitativa de mezclas utilizadas.

5.4.2.2.2.3 Expresar la composición de núcleos inertes.

5.4.2.2.3 Información de fabricación.

5.4.2.2.3.1 Diagrama de flujo del proceso de fabricación.

5.4.2.2.3.2 Controles en proceso con sus gráficos.

5.4.2.2.3.3 Carátulas de las órdenes de producción o de surtido de los insumos de los lotes correspondientes a los estudios de estabilidad y sus certificados de análisis emitidos por el fabricante, donde se especifique las materias primas empleadas, número de lote, donde se certifique la rastreabilidad y cantidad.

5.4.2.2.3.4 Carátulas de las órdenes de acondicionamiento.

5.4.2.2.4 Aseguramiento del proceso de esterilización. Para el manejo de productos estériles o elementos que se utilicen en productos estériles, el fabricante debe proporcionar la siguiente información:

5.4.2.2.5 Tipo y justificación del proceso de esterilización.

5.4.2.2.5.1 Controles del proceso de esterilización.

5.4.2.2.5.2 Protocolo e informe de la validación del proceso de esterilización.

5.4.2.2.6 Protocolo de validación del proceso de fabricación.

5.4.2.2.7 Controles del medicamento.

5.4.2.2.8 Especificaciones con referencias bibliográficas, farmacopéicas o la justificación técnica cuando no sean farmacopéicas.

5.4.2.2.9 Descripción de los métodos analíticos, incluyendo tipo de las sustancias de referencia y la adecuabilidad para métodos farmacopeicos, anexando espectrogramas o cromatogramas tipo.

5.4.2.2.10 Protocolo e informe de la validación de los métodos analíticos, para el caso de métodos no farmacopeicos.

5.4.2.2.11 Certificados de análisis, de los lotes sometidos a estabilidad, emitidos por el fabricante del medicamento, firmados por el responsable sanitario o profesional responsable equivalente.

5.4.2.2.12 Estudios de estabilidad. de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente vigente.

5.4.2.2.13 Protocolo de estabilidad. Para el caso de medicamentos de fabricación extranjera se debe indicar la guía internacional que utilizan para establecer las condiciones de temperatura y humedad, así como de condiciones especiales.

5.4.2.2.14 Resultados tabulados de los estudios de estabilidad acelerada y los avances de los estudios de estabilidad a largo plazo, con la evidencia analítica generada de la condición inicial y final.

5.4.2.2.15 Conclusiones de los estudios de estabilidad.

5.4.2.2.16 La Autoridad tiene la facultad de solicitar los cálculos que demuestren la validez de los resultados expresados en términos de las disposiciones jurídicas aplicables.

5.4.2.2.17 Sistema de envase.

5.4.2.2.17.1 Envase primario.

5.4.2.2.17.1.1 Descripción y capacidad del envase primario.

5.4.2.2.17.1.2 Cumplir con las pruebas para el sistema de envase que establece la FEUM vigente.

5.4.2.2.17.1.3 Pruebas y evaluación aplicables a los materiales de envase.

5.4.2.2.17.1.4 Pruebas biológicas, incluyendo pruebas de atoxicidad si son aplicables.

5.4.2.2.17.1.5 Pruebas microbiológicas si son aplicables.

5.4.2.2.17.1.6 Pruebas de evaluación del sistema contenedor-cierre.

5.4.2.2.17.1.7 Método analítico de las pruebas realizadas al envase primario.

5.4.2.2.17.1.8 Descripción y justificación de actividades de tratamiento realizadas a los envases primarios si son aplicables.

5.4.2.2.17.1.9 Certificados de análisis emitidos por el fabricante del medicamento para cada uno de los materiales del sistema contenedor-cierre empleados en el producto.

5.4.2.2.17.2 Envase secundario.

5.4.2.2.17.2.1 Descripción y capacidad del envase secundario.

5.4.2.2.17.3 Dispositivos anexos.

5.4.2.2.17.3.1 Presentar la información de acuerdo a la clasificación del dispositivo médico.

5.4.2.2.17.3.2 Información técnica y científica que soporte las características de atoxicidad, seguridad y eficacia del dispositivo médico.

5.4.2.2.18 Presentar la información

5.4.2.2.19 Muestras. Si la Secretaría de Salud lo requiere, podrá obtener muestras del medicamento en el empaque propuesto y del fármaco o fármacos incluidos en su formulación, para confirmar el cumplimiento de las especificaciones indicadas en términos de las disposiciones jurídicas aplicables.

5.4.3 Módulo III. Estudios preclínicos.

5.4.3.1 Estudios farmacodinámicos.

5.4.3.2 Farmacodinamia en relación con las indicaciones propuestas.

5.4.3.3 Farmacodinamia general.

5.4.3.4 Interacciones farmacológicas.

5.4.3.5 Estudios farmacocinéticos.

5.4.3.6 Farmacocinética de dosis única.

5.4.3.7 Farmacocinética de dosis repetidas.

5.4.3.8 Estudios de absorción y distribución en animales y animales gestantes.

5.4.3.9 Estudios de biotransformación y excreción en animales.

5.4.3.10 Toxicología.

5.4.3.11 Toxicidad a dosis única.

5.4.3.12 Toxicidad a dosis múltiples.

5.4.3.13 Genotoxicidad y mutagenicidad.

5.4.3.14 Carcinogenicidad.

5.4.3.15 Toxicidad sobre la reproducción y el desarrollo.

5.4.3.16 Tolerancia local, si procede.

5.4.4 Módulo IV. Estudios clínicos.

Estudios clínicos controlados y diseñados para demostrar la indicación terapéutica propuesta.

5.4.4.1 Estudios Fase I.

5.4.4.2 Estudios Fase II.

5.4.4.3 Estudios Fase III.

5.4.4.4 Estudios Fase IV. Si el medicamento se comercializa en otros países, presentar la información disponible sobre farmacovigilancia.

5.4.4.5 Para combinaciones: Estudios riesgo beneficio.

5.5 Nuevos Registros/Medicamentos Genéricos.

5.5.1 Módulo I. Información administrativa-legal.

5.5.1.1 Formato de solicitud debidamente llenado conforme al ACUERDO por el que se por el que se dan a conocer los trámites y servicios, así como los formatos que aplica la Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, inscritos en el Registro Federal de Trámites y Servicios de la Comisión Federal de Mejora Regulatoria.

5.5.1.2 Comprobante de pago de derechos conforme a la Ley Federal de Derechos.

5.5.1.3 Licencia sanitaria del laboratorio titular del registro sanitario vigente, con el giro de fábrica o laboratorio de medicamentos y/o productos biológicos para uso humano.

5.5.1.4 Aviso de responsable sanitario del laboratorio titular del registro sanitario.

5.5.1.5 Para el caso de titulares establecidos en el territorio nacional.

5.5.1.5.1 Licencia sanitaria del laboratorio fabricante del medicamento vigente, con el giro de fábrica o laboratorio de medicamentos y productos biológicos para uso humano e indicando la línea de fabricación y forma farmacéutica que solicitan registrar.

5.5.1.6 Para el caso de titulares extranjeros (“eliminación del requisito de planta en territorio nacional”) deberá presentar además:

5.5.1.6.1 Licencia, certificado o documento que acredite que la empresa cuenta con el permiso para fabricar medicamentos, expedido por la autoridad competente del país de origen.

5.5.1.7 En caso de medicamentos considerados como alto riesgo (productos citotóxicos, inmunosupresores, biotecnológicos y otros considerados como de alto riesgo por su alta actividad farmacológica y toxicidad) se deberá de indicar que se cuenta con las líneas de fabricación autorizadas.

5.5.1.7.1 En caso de que intervengan diferentes establecimientos en el proceso de fabricación del medicamento y del diluyente (si aplica), se deberá presentar la licencia sanitaria o su equivalente de cada establecimiento.

5.5.1.8 Aviso de responsable sanitario del laboratorio fabricante del medicamento, actualizado.

5.5.1.8.1 En caso de que intervengan diferentes establecimientos en el proceso de fabricación del medicamento y del diluyente (si aplica), se deberá presentar el aviso de responsable sanitario de cada establecimiento.

5.5.1.9 Original o copia certificada del certificado de buenas prácticas de fabricación del medicamento, vigente a la fecha de ingreso del trámite, autenticado por el procedimiento legal que exista en el país de origen (autenticación del documento original y no de las copias certificadas) y emitido por COFEPRIS o por alguna de las Autoridades Reguladoras Nacionales reconocidas, así como su traducción al español realizada por perito traductor (autorizado para traducción del idioma de origen). En caso de que intervengan diferentes establecimientos en el proceso de fabricación y/o acondicionamiento del medicamento y del diluyente (si aplica), se deberá presentar el certificado que avale a cada establecimiento.

5.5.1.10 Original o copia certificada del certificado de buenas prácticas de fabricación del fármaco, vigente a la fecha de ingreso del trámite, autenticado por el procedimiento legal que exista en el país de origen (autenticación del documento original y no de las copias certificadas) y emitido por COFEPRIS o por alguna de las Autoridades Reguladoras Nacionales reconocidas, así como su traducción al español realizada por perito traductor (autorizado para traducción del idioma de origen).

5.5.1.11 En caso de que se soliciten diferentes fabricantes o diferentes sitios de fabricación del fármaco, se deberá presentar el certificado que avale a cada fabricante y/o establecimiento.

5.5.1.12 Para las sustancias activas que no sean fabricadas por síntesis, fermentación o biotecnología y que sean de origen natural, se exentará la presentación del certificado de buenas prácticas de fabricación y sólo se deberán de cubrir todas las pruebas y determinaciones farmacopéicas.

5.5.1.13 Información de la patente del fármaco.

5.5.1.14 Documento inscrito ante el IMPI que compruebe que la patente del medicamento no se encuentra vigente o que es el licenciataria de la patente.

5.5.1.15 Escrito avalado por las firmas del Responsable Sanitario y del Representante Legal, mediante el cual bajo protesta de decir verdad afirmen que cumple con las disposiciones aplicables en materia de patentes respecto al principio activo objeto de la solicitud.

5.5.1.16 Listado con propuestas de denominación distintiva en orden de prioridad.

5.5.1.17 Impresión por duplicado de los proyectos de etiqueta, instructivos (si aplica) e información para prescribir amplia y reducida de acuerdo a la NOM-072-SSA1-2012 (Véase numeral 2.2).

5.5.2 De fabricación extranjera.**5.5.2.1** Además de cumplir con lo indicado en el numeral 5.5.1, deberán de dar cumplimiento a lo siguiente:

5.5.2.1.1 Original o copia certificada del certificado de libre venta o su equivalente, vigente a la fecha de ingreso del trámite, autenticado por el procedimiento legal que exista en el país de origen (autenticación del documento original y no de las copias certificadas) y emitido por la autoridad competente del país de origen, así como su traducción al español realizada por perito traductor (autorizado para traducción del idioma de origen). Dicho documento deberá de avalar cada una de las presentaciones solicitadas o en su caso deberá de presentarse el documento correspondiente de cada presentación.

5.5.2.1.2 Cuando el laboratorio fabricante del medicamento no sea filial o casa matriz del laboratorio solicitante del registro sanitario, remitir el original o copia certificada del poder de representación, autenticado por el procedimiento legal que exista en el país de origen (autenticación del documento original y no de las copias certificadas), donde se establezca el poder que el fabricante del medicamento otorga al solicitante del registro en México, así como su traducción al español realizada por perito traductor (autorizado para traducción del idioma de origen).

5.5.3 Modalidad para Titulares extranjeros.**5.5.3.1** Todos los requisitos anteriores y además los que se enumeran enseguida:**5.5.3.1.1** Documentación que dé cumplimiento al Artículo 170 del Reglamento de insumos para la Salud.

5.5.3.1.2 Copia simple del convenio vigente celebrado entre el laboratorio solicitante del registro y el tercero autorizado para realizar las pruebas que les permitan asegurar que el medicamento cumple con las condiciones sanitarias de identidad, pureza, seguridad, calidad, estabilidad, esterilidad y, cuando proceda, apirogenicidad, y que se encuentra sin alteración, adulteración o contaminación, establecidas en la FEUM y en cumplimiento con el art. 8 del RIS.

5.5.3.1.3 Copia simple de la licencia sanitaria con el giro de almacén y distribución de medicamentos o aviso de funcionamiento según sea el caso.

5.5.3.1.4 Copia del oficio de reconocimiento de la Unidad de Farmacovigilancia expedida por la COFEPRIS, en la que se indique la conformidad de operación conforme a la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012 (Véase numeral 2.5).

5.5.4 Módulo II. Información de calidad.

5.5.4.1 Fármaco (s). Incluir la siguiente información relacionada con el fármaco o los fármacos presentes en la formulación del medicamento y para cada fabricante del (os) fármaco (s) de los que se solicite la autorización.

5.5.4.1.1 Información emitida por el (los) fabricante (s) del (los) fármaco (s).

5.5.4.1.1.1 Información general: Nombre químico, DCI, No. de Registro CAS, nombre comercial cuando proceda y descripción física.

5.5.4.1.1.2 Fórmula estructural (incluyendo la estereoquímica absoluta y relativa), la fórmula molecular y la masa molecular.

5.5.4.1.1.3 Características físicas, químicas y biológicas (Solubilidad, Higroscopicidad, Cristalinidad, Impurezas, sustancias relacionadas, Solventes residuales, Isomerismo, Polimorfos, etc.).

5.5.4.1.1.4 Nombre del fabricante(s) y domicilio(s) completo de las instalaciones involucradas en la fabricación el fármaco(s).

5.5.4.1.1.5 Diagrama de flujo del proceso de fabricación indicando los pasos críticos y los controles durante el proceso.

5.5.4.1.1.6 Documento del fabricante que avale que el proceso ha sido validado.

5.5.4.1.2 Caracterización. Presentar evidencia de la confirmación de la estructura, describiendo la ruta sintética y los espectrogramas de los análisis correspondientes, la información relacionada con la identificación de la estereoquímica, la posibilidad de isomerismo y la formación potencial de polimorfos.

5.5.4.1.3 Descripción y discusión de las modificaciones significativas realizadas al proceso de fabricación y a las especificaciones del fármaco utilizados en los lotes empleados en las diferentes etapas de los estudios de investigación del medicamento.

5.5.4.1.4 Especificaciones del fármaco, incluyendo niveles de impurezas y disolventes residuales. Así como la justificación de cada una de ellas.

5.5.4.1.5 Descripción de los métodos analíticos empleados para la evaluación del fármaco, de las impurezas y disolventes residuales, indicando la referencia bibliográfica. En caso de métodos no farmacopeicos, se deberá incluir el informe de su validación.

5.5.4.1.6 Descripción del sistema contenedor-cierre.

5.5.4.1.7 Protocolo de estabilidad y resultados tabulados para las condiciones y tiempos que justifiquen las condiciones de almacenamiento y tiempo de vida útil propuesto.

5.5.4.1.8 Estudios de estabilidad bajo condiciones especiales.

5.5.4.1.9 Certificado (s) de análisis emitido (s) para el (los) lote (s) del fármaco empleado (s) en la fabricación de los lotes del producto terminado sometidos a estabilidad. Deberán presentar la firma del personal responsable.

5.5.4.1.10 Información emitida por el fabricante del medicamento.

5.5.4.1.11 Especificaciones del fármaco, incluyendo niveles de impurezas y disolventes residuales. Así como la justificación de cada una de ellas.

5.5.4.1.12 Descripción de los métodos analíticos empleados para la evaluación del fármaco, de las impurezas y disolventes residuales, indicando en su caso, la monografía correspondiente a la FEUM, y las sustancias y materiales de referencia requeridos. Cuando en la FEUM no aparezca la información podrá recurrirse a otras farmacopeas. En caso de métodos no farmacopeicos, se deberá incluir el informe de su validación. La utilización de los métodos farmacopeicos debe de demostrarse que existe un desempeño adecuado. Certificado (s) de análisis emitido (s) para el (los) lote (s) del fármaco empleado (s) en la fabricación de los lotes del producto terminado sometidos a estabilidad. Deberán presentar la firma del personal responsable.

5.5.4.1.13 Espectrogramas o cromatogramas tipo de las sustancias de referencia y de las muestras, incluyendo productos de degradación, cuando no sean farmacopeicos.

5.5.4.1.14 Aditivo (s). Incluir la siguiente información de los aditivos utilizados en la formulación del medicamento, estén presentes o los que se eliminen durante el proceso. Dicha documentación deberá ser emitida por el fabricante del medicamento.

5.5.4.1.14.1 Descripción de su función dentro de la formulación.

5.5.4.1.14.2 Especificaciones. Justificación de las especificaciones cuando no sean farmacopeicas.

5.5.4.1.14.3 Descripción de los métodos analíticos empleados para la evaluación de cada aditivo, indicando en su caso, la monografía correspondiente a la FEUM, y las sustancias y materiales de referencia requeridos. Cuando en la FEUM no aparezca la información podrá recurrirse a otras farmacopeas. En caso de métodos no farmacopeicos, se deberá incluir el informe de su validación.

5.5.4.1.14.4 En caso de aditivos nuevos presentar estudios que demuestren la seguridad de uso.

5.5.4.1.14.5 Certificado (s) de análisis emitido (s) para el (los) lote (s) del (los) aditivo (s) empleado (s) en la fabricación de los lotes del producto terminado sometidos a estabilidad. Deberán presentar la firma del personal responsable.

5.5.4.1.15 Producto terminado (medicamento y diluyente si aplica). Incluir la siguiente información para cada presentación solicitada.

5.5.4.1.15.1 Desarrollo farmacéutico (Resumen de los estudios realizados para establecer la forma farmacéutica, la formulación, el proceso de fabricación y el sistema envase-cierre).

5.5.4.1.15.2 Fórmula cuali-cuantitativa por unidad de dosis o por volumen.

5.5.4.1.15.3 Descripción y diagrama de flujo del proceso de fabricación, indicando los controles en proceso.

5.5.4.1.15.4 Protocolo de validación del proceso de fabricación para el caso de fabricación nacional. En caso de medicamentos de fabricación extranjera el informe final de la validación del proceso de fabricación.

5.5.4.1.15.5 Resultados de los controles fisicoquímicos realizados durante el proceso de los lotes sometidos a estabilidad.

5.5.4.1.15.6 Carátulas de las órdenes de fabricación en las que se indiquen todas las materias primas utilizadas para la fabricación, estén o no en el producto final de los lotes sometidos a estabilidad.

5.5.4.1.15.7 Carátulas de las órdenes de acondicionamiento de los lotes sometidos a estabilidad.

5.5.4.1.15.8 Especificaciones de cada una de las especificaciones físicas, químicas y microbiológicas realizadas al producto terminado. Así como la justificación de cada una de ellas.

5.5.4.1.15.9 Descripción de los métodos analíticos empleados para la evaluación del medicamento, indicando en su caso, la monografía correspondiente a la FEUM, y las sustancias y materiales de referencia requeridos. Cuando en la FEUM no aparezca la información podrá recurrirse a otras farmacopeas. En caso de métodos no farmacopeicos, se deberá incluir el informe de su validación. La utilización de los métodos farmacopeicos debe de demostrarse que existe un desempeño adecuado.

5.5.4.1.15.10 Certificados de análisis emitidos para lotes sometidos a estabilidad. Deberán presentar la firma del personal responsable.

5.5.4.1.16 Espectrogramas o cromatogramas de las sustancias de referencia y de las muestras. Descripción, capacidad, tipo y composición del (los) envase (s) primario (s) y secundario (s).

5.5.4.1.17 Especificaciones y descripción del método analítico empleado para la prueba de hermeticidad del medicamento realizada en el (los) envase (s) primario (s) propuesto (s).

5.5.4.1.18 Resultados de la prueba de atoxicidad del (los) material (es) del envase primario, cuando aplique.

5.5.4.1.19 En caso de presentar algún dispositivo anexo, presentar la descripción y capacidad del mismo; cuando aplique remitir copia del registro emitido por COFEPRIS para el dispositivo.

5.5.4.1.20 Protocolo e informe del estudio de estabilidad de acuerdo a la normatividad vigente.

5.5.5 Módulo III. Biodisponibilidad o Bioequivalencia.

5.5.5.1 Remitir el informe de la prueba de intercambiabilidad conforme a lo indicado en la Norma Oficial Mexicana sobre intercambiabilidad de medicamentos y en apego a cualquier otra normatividad aplicable.

5.6 Moléculas Nuevas/Vacunas.

5.6.1 Debido a que las vacunas se consideran moléculas nuevas, deberá integrar el expediente la Nota Informativa derivada de la presentación del producto ante el Comité de Moléculas Nuevas y tomar en cuenta las opiniones de los expertos internos y externos.

5.6.2 En caso de no haber sido realizada aún la reunión con el Comité de Moléculas Nuevas se prevendrá al usuario para que solicite la reunión en cumplimiento con la normatividad aplicable.

5.6.3 Módulo I. Información administrativa-legal.

5.6.3.1 Formato de solicitud debidamente llenado, los rubros que no le apliquen a la solicitud deben ser cancelados con una línea, firmados por el propietario, representante legal o responsable sanitario.

5.6.3.2 Pago de derechos.

5.6.3.3 Copia simple de la Licencia Sanitaria actualizada con el giro de fábrica o laboratorio de medicamentos y productos biológicos para uso humano.

5.6.3.4 Aviso de responsable sanitario.

5.6.3.5 Proyectos de marbete, instructivos e Información para prescribir amplia y reducida.

5.6.3.6 De acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-2012 Etiquetado de Medicamentos y de remedios herbolarios.

5.6.3.7 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación (vigente) del fármaco/biofármaco.

5.6.3.8 Certificado de buenas prácticas de fabricación (vigente) del medicamento.

5.6.3.9 Certificado de buenas prácticas de fabricación (vigente) del diluyente (si aplica)

5.6.3.10 Denominación distintiva.

5.6.3.11 Información de la patente del fármaco. Documento inscrito ante el IMPI, que compruebe que la patente del medicamento se encuentra vigente o que es el licenciatario de la patente, según lo establece el artículo 167-bis del RIS.

5.6.3.12 Nota Informativa del Comité de Moléculas Nuevas.

5.6.3.13 Para medicamentos de fabricación extranjera, además de lo anterior:

5.6.3.13.1 Carta de representación.

5.6.3.13.2 Certificado de Libre Venta o Certificado de producto Farmacéutico.

5.6.3.13.3 Certificado de buenas prácticas de fabricación (vigente) del medicamento. Original o copia certificada, emitido por las Autoridades Reguladoras del país de origen o Autoridades Reguladoras reconocidas por COFEPRIS. Anexar traducción al idioma español realizado por perito traductor autorizado.

5.6.3.13.4 Certificado de buenas prácticas de fabricación (vigente) del medicamento. Original o copia certificada, emitido por las Autoridades Reguladoras del país de origen o Autoridades Reguladoras reconocidas por COFEPRIS. Anexar traducción al idioma español realizado por perito traductor autorizado para traducción del idioma de origen.

5.6.3.13.5 Información de la modalidad de eliminación de requisito de planta (en territorio nacional).

5.6.3.13.6 Documentación que acredite el representante legal con domicilio en territorio nacional.

5.6.3.13.7 Convenio celebrado entre el laboratorio solicitante del registro y el tercero autorizado.

5.6.3.13.8 Para realizar los análisis correspondientes del medicamento a registrar.

5.6.3.13.8.1 Licencia, certificado o documento que acredite que la empresa cuenta con el permiso para fabricar medicamentos, expedido por la autoridad competente del país de origen.

5.6.3.13.8.2 Copia simple de la Licencia Sanitaria con el giro de almacén y distribución de medicamentos o aviso de funcionamiento, según sea el caso.

5.6.4 Módulo II. Información de calidad.

5.6.4.1 Fármaco(s) / Biofármaco(s) presentes en la formulación del medicamento.

5.6.4.2 La información solicitada en este punto deberá ser suministrada de forma individual para cada antígeno que integre la vacuna.

5.6.4.3 Denominación común internacional conforme a la monografía de la FEUM; si no se encuentra en la FEUM se considerará el de Farmacopeas extranjeras o el que considere la OMS.

5.6.4.4 Fórmula estructural, molecular y masa molecular relativa, cuando aplique, como por ejemplo vacunas sintéticas, de polisacáridos o proteínas. En este caso, incluir la secuencia esquemática de aminoácidos indicando sitios de glicosilación u otras modificaciones y masa molecular relativa.

5.6.4.5 Descripción general de los materiales de partida de origen biológico empleados en la obtención o extracción del fármaco. Para cada material de partida de origen biológico se deberá incluir un resumen sobre la seguridad viral del material.

5.6.4.6 En el caso de biofármacos:

5.6.4.6.1 Control de clonación y expresión del gen.

5.6.4.6.2 Construcción genética y estructura del vector de expresión.

5.6.4.6.3 Origen e identidad del gen clonado.

5.6.4.6.4 Descripción de las medidas tomadas para promover y controlar la expresión del gen clonado en la célula huésped.

5.6.4.6.5 Microorganismo hospedero; origen, caracterización, información sobre la estabilidad del sistema de expresión durante el almacenamiento y la propagación celular al nivel de producción

5.6.4.6.6 Caracterización bioquímica del vector recombinante.

5.6.4.6.7 Cepas; Información sobre origen y procedencia, número de pases, identificación, certificados analíticos, proceso de atenuación, obtención o construcción según el tipo de vacuna, estabilidad genética de la cepa. Condiciones de conservación.

5.6.4.6.8 Sistema Lote-Semilla; generación de Banco Celular Maestro, Banco Celular de Trabajo, Origen, identificación, caracterización, método de elaboración y controles efectuados, estabilidad, genotipo, fenotipo, determinación de agentes adventicios, virus endógenos, mycoplasma, definición del número de pases efectuados.

5.6.4.7 En el caso de Bancos celulares demostrar que las características de las células se mantienen inalteradas en los pases empleados en la producción y sucesivos.

5.6.4.7.1 Uso de huevos fertilizados: Información sobre su origen, identificación, certificados de calidad.

5.6.4.8 Descripción general de las materias primas: Se consideran aquellas materias primas empleadas en el proceso de elaboración, de las cuales no deriva directamente el principio activo, tales como medios de cultivo, suero fetal bovino, etc.

5.6.4.8.1 Deberá remitirse información sobre fabricante (s), certificados de calidad, controles realizados. En el caso de materias primas de origen animal, describir origen, criterios de selección, transporte y conservación, y remitir certificado de disminución de riesgo de transmisión de agentes relacionados con la Encefalopatía Espongiforme Animal (TEE).

5.6.4.9 Descripción y caracterización del principio activo, incluyendo propiedades fisicoquímicas biológicas e inmunológicas. Anexar las evidencias analíticas generadas (secuenciación de aminoácidos, mapeo de péptidos, estructura de carbohidratos, patrón de oligosacáridos, sitios de glicosilación, patrón electroforético, cromatogramas, perfiles espectroscópicos, y lo que aplique).

5.6.4.9.1 Uso de huevos fertilizados: Información sobre su origen, identificación, certificados de calidad.

5.6.4.9.2 Descripción general de las materias primas: Se consideran aquellas materias primas empleadas en el proceso de elaboración, de las cuales no deriva directamente el principio activo, tales como medios de cultivo, suero fetal bovino, etc.

5.6.4.9.3 Deberá remitirse información sobre fabricante (s), certificados de calidad, controles realizados. En el caso de materias primas de origen animal, describir origen, criterios de selección, transporte y conservación, y remitir certificado de disminución de riesgo de transmisión de agentes relacionados con la Encefalopatía Espongiforme Animal (TEE).

5.6.4.10 Proceso de fabricación del principio activo:

5.6.4.10.1 Fabricante(s): indicar nombre/razón social, dirección y responsabilidad.

5.6.4.10.2 Descripción del proceso de fabricación del principio activo. Deberá remitirse una descripción del proceso de fabricación que incluya todas las etapas de fabricación. Un proceso típico de producción de una vacuna, se inicia a partir de un vial del Banco Semilla y/o celular respectivo, incluyendo cultivos celulares, cosecha(s), purificación, reacciones de modificación (cuando aplique), llenado, almacenamiento y condiciones de traslado. Cuando aplique deberá incluirse el número total de pases durante el proceso de fabricación.

5.6.4.10.3 Diagrama de flujo del proceso de producción, indicando todos los pasos de fabricación, incluyendo las etapas intermedias.

5.6.4.10.4 Descripción del sistema de identificación de lotes. Especificar la escala de fabricación y tamaño de los lotes.

5.6.4.10.4.1 Definir los pasos críticos del proceso y los controles realizados en cada etapa del mismo, desde la inoculación original hasta la obtención del principio activo, definiendo los parámetros operacionales o aspectos a controlar durante las etapas críticas incluyendo las especificaciones de calidad.

5.6.4.10.5 Descripción del proceso de inactivación o detoxificación para las vacunas que aplique. Métodos y agentes utilizados, parámetros controlados y etapa de producción en que se realiza.

5.6.4.10.6 Descripción del proceso de purificación: método utilizado, reactivos y materiales empleados, parámetros operacionales controlados y especificaciones establecidas. Condiciones de uso y re-uso de membranas y columnas cromatográficas, así como los estudios de validación respectivos.

5.6.4.10.7 Descripción del proceso de conjugación y/o modificación del principio activo cuando aplique. Deberá incluirse toda la información concerniente al origen y control de calidad del material de partida empleado para la obtención de la sustancia empleada como proteína transportadora.

5.6.4.10.8 Estabilización del principio activo. Descripción de los pasos realizados para lograr la estabilización del principio activo; especificar las sustancias empleadas como estabilizantes y el procedimiento seguido, cuando aplique.

5.6.4.10.9 Validación del proceso de fabricación. Anexar protocolo e Informe.

5.6.4.10.10 Información de cambios realizados en el proceso de producción del principio activo durante su desarrollo. Justificación de los mismos y comparabilidad entre los lotes fabricados durante la implementación de los diferentes procesos (si los hubo), indicando el número de lotes elaborados, escala de producción, destino de cada lote, ejemplo estabilidad, validación, estudios clínicos.

5.6.4.10.11 Procedimiento de llenado del principio activo, controle durante el mismo, almacenamiento y transporte. Descripción del procedimiento para el envasado del principio activo, controles realizados, criterios de aceptación, tipo de sistema envase-cierre empleado para el almacenamiento, condiciones de almacenamiento y traslado, cuando proceda.

5.6.4.10.12 Caracterización del principio Activo. Presentar datos y evidencia analítica que permitan determinar la estructura y características físico-químicas, inmunológicas y biológicas del principio activo.

5.6.4.10.13 Controles de calidad realizados al principio activo.

5.6.4.10.13.1 Descripción de los métodos de análisis y validación de los mismos.

5.6.4.10.14 Especificaciones de calidad.

5.6.4.10.15 Estándares o materiales de referencia: Descripción de los estándares o materiales de referencia empleados y certificados analíticos de los mismos.

5.6.4.10.16 Sistema Envase – Cierre del principio activo: Descripción completa del envase y sistema de cierre del contenedor en el que será envasado el principio activo hasta su utilización en la elaboración del producto terminado. Especificaciones.

5.6.4.10.17 Estabilidad del principio activo:

5.6.4.10.17.1 Protocolo del Estudio de Estabilidad, Resultados y Conclusiones. Debe incluir las condiciones del estudio (temperatura, humedad, luz, etc.), metodología analítica, tipo de lotes probados, fecha de fabricación, fechas y lugar de realización de los estudios, especificaciones, resultados y conclusiones.

5.6.4.10.17.2 Programa de Estabilidad o Compromiso de Estabilidad: Referido a la continuación del Estudio de Estabilidad, incluyendo número de lotes a incorporar en el estudio anualmente y pruebas analíticas a realizar.

5.6.4.10.18 Almacenamiento y condiciones de transporte del principio activo, cuando aplique.

5.6.4.11 Aditivos.

5.6.4.11.1 Especificaciones. Justificación de las especificaciones cuando no sean farmacopéicas.

5.6.4.11.2 Descripción de los métodos analíticos empleados para la evaluación de cada aditivo, indicando en su caso la monografía correspondiente a la FEUM.

5.6.4.11.3 Substancias de origen humano o animal: deberá suministrarse información sobre la fuente, origen, descripción de las pruebas de calidad realizadas, especificaciones, determinación de agentes adventicios y seguridad viral. Certificados de idoneidad.

5.6.4.11.4 En el caso de aditivos de origen biológico, remitir certificado de idoneidad referente a disminución de riesgo de transmisión de agentes relacionados con la Encefalopatía Espongiforme Animal (TEE).

5.6.4.11.5 Cuando se emplee un nuevo adyuvante, preservativo, estabilizante o aditivo por primera vez en una vacuna o para una nueva vía de administración, deberá proporcionarse toda la información sobre la fabricación, caracterización y control que avalen la seguridad del producto, establecidos en estudios no clínicos y clínicos en relación al principio activo empleado.

5.6.4.11.6 Desarrollo Farmacéutico: Información sobre los estudios realizados para establecer la Forma Farmacéutica, Formulación, proceso de fabricación y sistema envase-cierre de la vacuna a comercializar. Deberán incluir los siguientes aspectos:

5.6.4.11.7 Compatibilidad del principio activo con los demás componentes de la formulación, entre ellos adyuvante, preservativo, estabilizadores, etc.

5.6.4.11.8 Desarrollo de la formulación, considerando la vía de administración propuesta. Propiedades fisicoquímicas y biológicas del producto.

5.6.4.11.9 Desarrollo del proceso de manufactura, selección y optimización del proceso, señalando los aspectos críticos y su control.

5.6.4.11.10 Sistema contenedor-cierre: selección del mismo, protección contra humedad y luz, compatibilidad de los materiales.

5.6.4.12 Producto terminado:

5.6.4.12.1 Descripción y composición del producto terminado: Deberá incluirse la descripción del producto terminado, su composición, detallando cada uno de los componentes, principio(s) activo(s), adyuvantes, conservadores, estabilizadores y excipientes, declarando la función de cada uno de ellos.

5.6.4.12.2 Para productos liofilizados, deberá incluirse además la descripción del diluyente y del sistema envase-cierre empleado para el diluyente.

5.6.4.12.3 Fórmula cuali-cuantitativa.

5.6.4.12.4 Fabricante: nombre, dirección y responsabilidades de cada fabricante involucrado, incluyendo laboratorios contratados, tanto para el proceso de fabricación como de control.

5.6.4.12.5 Descripción del proceso de manufactura: Resumen y diagrama de flujo del proceso, que incluya todos los pasos del proceso, indicando los puntos de ingreso de material al proceso. Identificar los pasos críticos y los puntos de control del proceso, productos intermedios y producto final.

5.6.4.12.6 Control de pasos críticos e intermedios: Pruebas y criterios de aceptación desarrollados para establecer la identificación de los pasos críticos del proceso de manufactura y su control.

5.6.4.12.7 Validación de los procesos: Descripción, documentación y resultados de los estudios de validación del proceso de manufactura.

5.6.4.12.8 Aseguramiento del proceso de esterilización.

5.6.4.12.9 Tipo y justificación del proceso de esterilización

5.6.4.12.10 Controles del proceso de esterilización.

5.6.4.12.11 Informe de la validación del proceso de esterilización.

5.6.4.12.12 Información de la seguridad viral del producto cuando proceda.

5.6.4.12.13 Procedimientos Analíticos empleados en para el control de calidad del producto.

5.6.4.12.14 Estándares y materiales de referencia. Certificados de análisis.

5.6.4.12.15 Caracterización y determinación de Impurezas.

5.6.4.12.16 Especificaciones y su justificación.

5.6.4.12.17 Protocolos de producción de por lo menos 3 lotes de producto terminado derivados de graneles diferentes del principio activo y análisis de los resultados de esos lotes.

5.6.4.12.18 Protocolos de liberación de los lotes evaluados en los Estudios de Estabilidad.

5.6.4.12.19 Sistema contenedor-cierre:

5.6.4.12.20 Descripción, materiales que lo constituyen, especificaciones, pruebas de control realizadas y certificados de análisis.

5.6.4.12.21 Prueba de hermeticidad.

5.6.4.12.22 Estabilidad el Producto Terminado.

5.6.4.12.23 Protocolo e Informe del estudio de estabilidad que justifiquen el período de vida útil propuesta.

5.6.4.12.24 Deberán evaluarse por lo menos 3 lotes consecutivos de producto terminado, elaborados a partir de graneles diferentes de principio activo y realizarse de acuerdo a la Norma de Estabilidad vigente, proporcionando especificaciones, métodos analíticos, descripción del envase y sistema de cierre del producto, condiciones de almacenamiento (temperatura y humedad relativa), nomenclatura, fecha de fabricación y tamaño de los lotes evaluados, así como las fechas de cada periodo del estudio, conclusiones y periodo de vida útil propuesto. Asimismo deben indicar el lugar de realización de los mismos y estar firmados por los profesionales responsables del estudio.

5.6.4.12.25 Deberán anexar la carátula de las órdenes de fabricación, los protocolos resumidos de fabricación que correspondan a los que se utilizaran en el proceso de liberación lote a lote, certificados analíticos y protocolos de liberación de los lotes evaluados en los estudios de estabilidad.

5.6.4.12.26 Programa de estudios de estabilidad posterior a la autorización de comercialización del producto, incluyendo el número de lotes a incorporar en el estudio anualmente y pruebas analíticas a realizar. Estos resultados serán enviados periódicamente para la actualización de la información de estabilidad de la vacuna.

5.6.4.12.27 Validación de la Cadena de Red Fría, este informe debe venir firmado por el Responsable Sanitario.

5.6.4.12.27.1 Diluyente (cuando aplique).

5.6.4.12.27.2 Descripción y composición del diluyente.

5.6.4.12.27.3 Fórmula cualicuantitativa.

5.6.4.12.27.4 Denominación genérica de cada uno de los componentes, de acuerdo con la FEUM.

5.6.4.12.27.5 Fabricante del diluyente

5.6.4.12.27.6 Razón social y domicilio del establecimiento fabricante.

5.6.4.12.27.7 Copia de la carátula de la orden de fabricación.

5.6.4.12.27.8 Certificado de análisis del fabricante.

5.6.4.12.27.9 Descripción y capacidad del envase primario y secundario (cuando aplique).

5.6.4.12.27.10 Para el caso de envases de origen plástico, deberán presentar resultados de pruebas de atoxicidad.

5.6.4.12.27.11 Resultados de pruebas e hermeticidad, con su método analítico.

5.6.4.12.27.12 Estudios de estabilidad (cuando aplique).

5.6.4.13 Vacunas combinadas.

5.6.4.13.1 En caso de vacunas combinadas, que incluyan dos o más organismos atenuados, inactivados o antígenos purificados, los cuales pueden combinarse durante el proceso de fabricación o al momento de su administración, deberán:

5.6.4.13.1.1 Cumplir con las monografías de cada uno de los antígenos que conforman la vacuna.

5.6.4.13.1.2 Cada nueva combinación será evaluada en términos de calidad, seguridad y eficacia.

5.6.4.13.1.3 Durante el desarrollo farmacéutico deberán establecerse los parámetros de formulación, estabilidad y compatibilidad entre los componentes individuales, que incluya no sólo a los organismos o antígenos de interés, sino de manera importante deberá considerarse la selección de los preservativos, aditivos, estabilizadores, agentes inactivantes y adyuvantes por sus posibles efectos en la estabilidad, eficacia o toxicidad del producto.

5.6.4.13.1.4 La compatibilidad de cada uno de los antígenos que conforman una vacuna combinada debe demostrarse inicialmente por pruebas fisicoquímicas, bioquímicas y biológicas, así como la demostración de la integridad de éstos al momento de la combinación.

5.6.4.13.1.5 En los ensayos preclínicos se deberá demostrar la potencia e inmunogenicidad, ausencia de reversión, viabilidad, toxicidad o virulencia en modelos animales; interacción con el adyuvante y finalmente los resultados de los ensayos clínicos deberán sustentar la seguridad y eficacia de la combinación nueva.

5.6.4.13.1.6 Demostrarse que las pruebas de potencia, seguridad y pureza en cada componente no dan resultados de menor calidad que los obtenidos con el componente antes de la mezcla.

5.6.4.13.1.7 En una vacuna combinada los preservativos o los estabilizadores pueden interferir con la potencia de los componentes, por lo que en las presentaciones multidosas se evaluará el efecto sobre cada uno de ellos, y en el caso de las presentaciones unidosas su uso será restringido de acuerdo con las recomendaciones de la OMS. Asimismo deberán presentarse resultados de la cuantificación de los niveles de preservativos con relación a la dosis en el producto final y resultados de la evaluación de la eficacia e inocuidad del preservativo.

5.6.4.13.1.8 Para las vacunas que contienen adyuvantes, debe demostrarse que éstos no afectan la seguridad y potencia del producto y que son compatibles con todos los componentes de la formulación, así como su efecto sobre la respuesta inmune.

5.6.4.13.1.9 El plazo de caducidad de una vacuna combinada será establecido en base al componente que presente una vida útil más corta de acuerdo a los estudios de estabilidad presentados.

5.7 Hemoderivados.

5.7.1. Módulo I. Información administrativa-legal.

5.7.1.1 Formato de solicitud debidamente llenado ACUERDO por el que se dan a conocer los trámites y servicios, así como los formatos que aplica la Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, inscritos en el Registro Federal de Trámites y Servicios de la Comisión Federal de Mejora Regulatoria, los rubros que no le apliquen a la solicitud deben ser cancelados con una línea. Firmados por el propietario, representante legal o responsable sanitario.

5.7.1.2 Pago de derechos. Conforme a la Ley Federal de Derechos.

5.7.1.3 Licencia sanitaria. Vigente donde conste las líneas de fabricación y forma farmacéuticas autorizadas y que sean congruentes con el medicamento que solicitan registrar.

5.7.1.4 Contar con licencia para fabricar producto biológicos hemoderivados.

5.7.1.5 Aviso de responsable sanitario.

5.7.1.6 Proyectos de etiqueta e instructivo (cuando aplique) acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente vigente.

5.7.1.7 Información para prescribir amplia y reducida de acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Publicidad.

5.7.1.8 Certificado de buenas prácticas de fabricación del fármaco expedido por la Secretaría o sus terceros autorizados o, de ser el caso, se dará reconocimiento al certificado respectivo expedido por la autoridad competente del país de origen legalizado o apostillado, siempre y cuando sea reconocido en esta materia por COFEPRIS, en original o copia certificada. Traducido al español por perito traductor autorizado para traducción del idioma de origen y vigente al momento del ingreso de la solicitud.

5.7.1.9 Certificado de buenas prácticas de fabricación del medicamento expedido por la Secretaría o sus terceros autorizados o, de ser el caso, se dará reconocimiento al certificado respectivo expedido por la autoridad competente del país de origen, siempre y cuando sea reconocido en esta materia por COFEPRIS, en original o copia certificada. Traducido al español por perito traductor autorizado para traducción del idioma de origen y vigente al momento del ingreso de la solicitud.

5.7.1.10 Certificado de buenas prácticas de fabricación del diluyente legalizado o apostillado, en caso de contenerlo, expedido por la Secretaría, de ser el caso, se dará reconocimiento al certificado respectivo expedido por la autoridad competente del país de origen, siempre y cuando sea reconocido en esta materia por COFEPRIS, en original o copia certificada. Traducido al español por perito traductor autorizado para traducción del idioma de origen y vigente al momento del ingreso de la solicitud.

5.7.1.11 Propuestas de denominación distintiva.

5.7.1.12 Información de la patente del fármaco.

5.7.1.12.1 Documento inscrito ante el IMPI, que compruebe que la patente del medicamento se encuentra vigente o que es el licenciatario de la patente.

5.7.1.13 Acta generada en la presentación del medicamento ante el Comité de Moléculas Nuevas.

5.7.1.14 Licencia sanitaria del acondicionador (cuando aplique).

5.7.1.15 Licencia Sanitaria o Aviso de funcionamiento del distribuidor (cuando aplique).

5.7.2 Hemoderivados de fabricación extranjera, además de lo anterior:

5.7.2.1 Licencia sanitaria Vigente de los sitios involucrados en la fabricación del hemoderivado desde la etapa de fraccionamiento del plasma. Con una vigencia mínimo de seis meses al momento del ingreso de la solicitud.

5.7.2.2 Certificado de libre venta o Certificado de Producto Farmacéutico legalizado o apostillado. En original o copia certificada. Traducido al español por perito traductor autorizado para traducción del idioma de origen y vigente al momento del ingreso de la solicitud.

5.7.2.3 Carta de representación.

5.7.3 Hemoderivados de fabricación extranjera en su modalidad de eliminación de requisito de planta:

5.7.3.1 Licencia o certificado que acredite que la empresa cuenta con permiso para fabricar legalizado o apostillado.

5.7.3.2 Documento que acredite al representante legal en México.

5.7.3.3 Unidad de Farmacovigilancia reconocida por el CNFV.

5.7.3.4 Convenio con tercero autorizado para análisis (cuando el importador o representante legal no es filial).

5.7.4 Módulo II. Información de calidad.

5.7.4.1 La información presentada debe describir claramente los aspectos de la recolección de los materiales biológicos de partida, destacando el cumplimiento de las normas aplicables y de la FEUM. En consideración de la calidad del producto final, eficacia y la seguridad del medicamento, es de suma importancia la planificación y la recolección del material de partida.

5.7.4.2 Materiales de partida.

5.7.4.2.1 El material de partida para la obtención de hemoderivados procederá de donantes saludables y seleccionados bajo criterios establecidos. Se obtendrán a partir de donaciones de sangre total o por medio de plasmaféresis y cumplirá lo establecido en la regulación nacional o internacional vigente sobre requisitos del plasma humano para considerarse como materia prima para la producción de medicamentos.

5.7.4.3 Expediente Maestro del Plasma. Contiene la información de la recolección para el pool de plasma, relevante para la fabricación las fracciones intermedias incluyendo el crioprecipitado y todos los constituyentes del principio activo. Debe contener como mínimo:

5.7.4.3.1 Información de los Centros o Establecimientos donde el plasma o sangre fue recolectado, incluyendo.

5.7.4.3.1.1 Información epidemiológica sobre infecciones transmisibles por la sangre.

5.7.4.3.1.2 Criterios de inclusión y exclusión de los donantes.

5.7.4.3.1.3 Sistema, implementado, que permita la rastreabilidad desde la recolección hasta el producto terminado y viceversa.

5.7.4.3.1.4 Evidencias de que el material de partida ha sido obtenido o procesado bajo un sistema de aseguramiento de la calidad, según lo establecido en las Normas correspondientes a hemoderivados o las internacionales aplicables.

5.7.4.3.1.5 Calidad y Seguridad del plasma.

5.7.4.3.1.6 La sangre debe ser analizada en forma individual, empleando metodología sensible y específica, los resultados obtenidos deben ser negativos para antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, anticuerpos contra los virus de la inmunodeficiencia humana VIH 1 y VIH 2, hepatitis C y a reagentes contra sífilis.

5.7.4.3.1.7 En caso de donantes de sangre residentes o procedentes de las zonas consideradas de riesgo o con actividades de riesgo para ser portadores de enfermedades tales como brucelosis, paludismo y de tripanosomiasis americana, o con antecedentes clínicos de haberlas padecido, la sangre deberá además dar resultados negativos a las pruebas de laboratorio establecidas para cada caso.

5.7.4.3.1.8 Cuando la materia prima sea de donantes de otros países, deberá cumplirse con la normatividad del lugar de origen y la normatividad nacional. Así como las pruebas que determine la autoridad competente del país de origen.

5.7.4.3.1.9 Describir las condiciones de proceso, incluyendo la congelación, y para almacenamiento de plasma para cada establecimiento o centro responsable de la recolección de sangre/plasma.

5.7.4.3.1.10 Monografía farmacopeica de la FEUM, en caso de ser de fabricación extranjera debe cumplir con la FEUM y la farmacopea internacionalmente reconocida.

5.7.4.3.1.11 Validación de:

5.7.4.3.1.11.1 Informe de validación de las condiciones de congelamiento.

5.7.4.3.1.11.2 Informe de validación de las pruebas de donaciones.

5.7.4.3.1.12 Pruebas de marcadores virales del pool de plasma.

5.7.4.3.1.13 Análisis de ácidos nucleicos (NAT).

5.7.4.3.1.14 Características de las bolsas para sangre y plasma, incluyendo información de anticoagulantes utilizados.

5.7.4.3.1.15 Condiciones de almacenamiento (temperatura y tiempo máximo) y transporte del plasma.

5.7.4.3.1.16 Describir las condiciones de almacenamiento del plasma por cada establecimiento responsable almacenar el plasma.

5.7.4.3.1.17 Declarar los establecimientos o centros implicados en el almacenamiento e indicar la fecha de la última inspección realizada por COFEPRIS o por la autoridad competente de origen.

5.7.4.3.1.18 Describir las condiciones de transporte del plasma.

5.7.4.3.1.19 Caracterización del pool de plasma.

5.7.4.3.1.19.1 Describir la razón social y domicilio de todos los sitios implicados en el pool.

5.7.4.3.1.19.2 Describir la preparación del pool de plasma y del proceso de muestreo.

5.7.4.4 Fármaco.

5.7.4.4.1 Información general. Denominación genérica o DCI.

5.7.4.4.2 Descripción del origen.

5.7.4.4.3 Fabricación.

5.7.4.4.4 Nombre del fabricante(s) y domicilio(s) completo de las instalaciones involucradas en la fabricación el fármaco(s).

5.7.4.4.5 Diagrama de flujo del proceso de fabricación indicando los pasos críticos y los controles durante el proceso.

5.7.4.4.6 Protocolo e informe de validación del proceso de fabricación.

5.7.4.4.7 Control de calidad.

5.7.4.4.8 Monografía y especificaciones del fármaco. Justificación técnica de especificaciones no farmacopeicas.

5.7.4.4.9 Descripción de los métodos analíticos empleados para la evaluación del fármaco, indicando en su caso, la monografía correspondiente a la FEUM. Cuando en la FEUM no aparezca la información podrá recurrirse a otras farmacopeas. En caso de métodos no farmacopeicos, se deberá incluir el protocolo e informe de su validación. La utilización de los métodos farmacopeicos debe demostrarse que existe un desempeño adecuado.

5.7.4.4.10 Certificado de análisis del fabricante del fármaco y del fabricante del medicamento o del solicitante del registro y en su caso del maquilador.

5.7.4.5 Aditivos. Incluir la siguiente información de los aditivos utilizados en la formulación del medicamento, estén presentes o los que se eliminan durante el proceso. Así como del diluyente en caso de contenerlo.

5.7.4.5.1 Nombre, descripción y función de cada uno de ellos, estén o no en el producto final.

5.7.4.5.2 Especificaciones de cada uno de ellos incluyendo identificación, características físicas, pruebas farmacopeicas y pruebas no farmacopeicas que se lleven a cabo. Justificación de las especificaciones cuando no sean farmacopeicas.

5.7.4.5.3 Descripción de los métodos analíticos empleados para la evaluación de cada aditivo, indicando en su caso, la monografía correspondiente a la FEUM, y las sustancias y materiales de referencia requeridos. Cuando en la FEUM no aparezca la información podrá recurrirse a otras farmacopeas. En caso de métodos no farmacopeicos, se deberá incluir el protocolo e informe de su validación.

5.7.4.5.4 Para el caso de aditivos usados por primera vez en un medicamento, proporcionar informe de su fabricación, caracterización y control, así como los datos que sustenten la seguridad de uso.

5.7.4.5.5 Medicamento Hemoderivado.

5.7.4.5.5.1 Desarrollo farmacéutico. Proporcionar la información correspondiente de los estudios realizados para establecer y justificar lo siguiente:

5.7.4.5.5.1.1 Forma farmacéutica y consideraciones de uso del medicamento.

5.7.4.5.5.1.2 Proceso de fabricación.

5.7.4.5.5.1.3 Controles de proceso.

5.7.4.5.5.1.4 Sistema contenedor-cierre.

5.7.4.5.5.1.5 Control de cambios durante el desarrollo.

5.7.4.5.5.1.6 Fórmula cuali-cuantitativa.

5.7.4.5.5.1.7 Expresar la fórmula cualitativa y cuantitativa por unidad de dosificación, en el caso de sales o ésteres, expresarlo en forma de base, indicando los excesos del fármaco. Para el caso de formas farmacéuticas líquidas y semisólidas, expresarlo de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana correspondiente vigente y demás disposiciones jurídicas aplicables. En todos los casos indicar los aditivos utilizados en la formulación, empleando la denominación reconocida por la FEUM o internacionalmente, estén o no en el producto final, así como los excesos.

5.7.4.5.5.1.8 Declarar la composición cuali-cuantitativa de mezclas utilizadas.

5.7.4.5.5.2 Información de fabricación. Los procesos para la fabricación de hemoderivados estarán validados para demostrar su capacidad de inactivación o eliminación de los virus conocidos y desconocidos, potencialmente contaminantes como lo establece la FEUM. Asimismo se realizarán las validaciones de los procesos para demostrar la consistencia y calidad en la fabricación de los diferentes productos.

5.7.4.5.5.3 Diagrama de flujo del proceso de fabricación.

5.7.4.5.5.4 Controles en proceso con sus gráficos.

5.7.4.5.5.5 Carátulas de las órdenes de producción o de surtido de los insumos de los lotes correspondientes a los estudios de estabilidad y sus certificados analíticos emitidos por el fabricante, donde se especifique las materias primas empleadas, número de lote, donde se certifique la rastreabilidad y cantidad.

5.7.4.5.5.6 Carátulas de las órdenes de acondicionamiento.

5.7.4.5.5.7 Aseguramiento del proceso de esterilización.

5.7.4.5.5.8 Para el manejo de productos estériles o elementos que se utilicen en productos estériles, el fabricante debe proporcionar la siguiente información:

5.7.4.5.5.9 Tipo y justificación del proceso de esterilización.

5.7.4.5.5.10 Controles del proceso de esterilización.

5.7.4.5.5.11 Protocolo e informe de la validación del proceso de esterilización.

5.7.4.5.5.12 Protocolo de validación del proceso de fabricación.

5.7.4.5.5.13 Demostrar consistencia de lotes.

5.7.4.5.5.14 El número de corridas de fabricación analizadas para demostrar el proceso de consistencia debe ser justificada.

5.7.4.5.5.15 Debe considerarse en los estudios de consistencia como mínimo lo siguiente:

5.7.4.5.5.15.1 Rendimiento en las diferentes etapas.

5.7.4.5.5.15.2 Eliminación de contaminantes.

5.7.4.5.5.15.3 Cumplimiento con las especificaciones de calidad de productos intermedios y finales.

5.7.4.5.5.15.4 Evaluación de posibles productos de degradación o agregación, que conlleven a pérdida de la actividad biológica del fármaco que afecten la seguridad del medicamento.

5.7.4.5.5.16 Control de calidad.

5.7.4.5.5.17 Especificaciones con referencias bibliográficas, farmacopéicas o la justificación técnica cuando no sean farmacopéicas.

5.7.4.5.5.18 Descripción de los métodos analíticos, incluyendo tipo de las sustancias de referencia.

5.7.4.5.5.19 Describir la equivalencia de las UI a una unidad métrica internacional, p. ej. miligramos, gramos, etc.

5.7.4.5.5.20 Protocolo e informe de la validación de los métodos analíticos.

5.7.4.5.5.21 Estabilidad. Los medicamentos de origen biológico son particularmente sensibles a condiciones de temperatura, humedad, luz, etc. Los estudios deben estar apegados a la Norma Oficial Mexicana correspondiente o a la normatividad aplicable del país de origen.

5.7.4.5.5.22 Protocolo de estabilidad. Para el caso de medicamentos de fabricación extranjera se debe indicar la guía o norma internacional que utilizan para establecer las condiciones de temperatura y humedad, así como de condiciones especiales.

5.7.4.5.5.23 Resultados tabulados de los estudios de estabilidad acelerada y los avances de los estudios de estabilidad a largo plazo, con la evidencia analítica generada de la condición inicial y final.

5.7.4.5.5.24 Resultados tabulados de condiciones especiales.

5.7.5 Módulo III. Estudios preclínicos.

5.7.5.1 Estudios farmacodinámicos.

5.7.5.2 Farmacodinamia en relación con las indicaciones propuestas.

5.7.5.3 Farmacodinamia general.

5.7.5.4 Interacciones farmacológicas.

5.7.5.5 Estudios farmacocinéticos.

5.7.5.6 Farmacocinética de dosis única.

5.7.5.7 Farmacocinética de dosis repetidas.

5.7.5.8 Toxicología.

5.7.5.9 Toxicidad a dosis única.

5.7.5.10 Toxicidad a dosis múltiples.

5.7.5.11 Genotoxicidad y mutagenicidad.

5.7.5.12 Carcinogenicidad.

5.7.5.13 Toxicidad sobre la reproducción y el desarrollo.

5.7.5.14 Tolerancia local, si procede.

5.7.6 Módulo IV. Estudios clínicos.

5.7.6.1 Estudios clínicos controlados y diseñados para demostrar la indicación terapéutica propuesta.

5.7.6.2 Estudios Fase I.

5.7.6.3 Estudios Fase II.

5.7.6.4 Estudios Fase III.

5.7.6.5 Estudios Fase IV. Si el medicamento se comercializa en otros países, presentar la información disponible sobre farmacovigilancia.

5.7.6.6 Para combinaciones: Estudios riesgo beneficio.

5.8 Medicamentos huérfanos.

5.8.1 Los medicamentos huérfanos recibirán un reconocimiento de esta condición y no serán sujetos de obtener un registro sanitario. Para la obtención de este reconocimiento deberán cumplir con las características técnicas y científicas que a continuación se describen.

5.8.1.1 Módulo I. Información administrativa-legal.

5.8.1.1.1 Carta solicitando el reconocimiento de medicamento huérfano, expresando claramente las condiciones solicitadas, incluyendo: Una descripción de la enfermedad para la que se pide el uso del medicamento y las condiciones previstas de uso, la autorización dada por agencias regulatorias Nacionales (ARN) como son: la Administración de Alimentos y fármacos de los Estados Unidos, (FD&A por sus siglas en inglés), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA por sus siglas en inglés) u otra autoridad sanitaria competente, así como el nombre y firma del responsable que rubrica el expediente.

5.8.1.1.2 Fabricante nacional (si aplica):

5.8.1.1.2.1 Licencia sanitaria indicando el giro de fábrica o laboratorio de medicamento y productos biológicos para uso humano, el cual debe estar vigente, indicando la línea de fabricación y forma farmacéutica que solicitan sean reconocidos.

5.8.1.1.2.2 Aviso de responsable sanitario.

5.8.1.1.2.3 Certificado de buenas prácticas de fabricación legalizado o apostillado en original o copia certificada del (os) establecimiento (s) que participan en el proceso de fabricación del fármaco de síntesis química, de origen biológico o biofármaco empleado para el medicamento, emitido por el país de origen, con su traducción al idioma español realizado por perito traductor en México (si aplica). Se aceptan los Certificados de Producto Farmacéuticos, para países que no emitan CBPF, que establezcan que se cumple con las buenas prácticas de fabricación. Dado la naturaleza de estos productos se aceptan los certificados emitidos por las agencias reconocidas por la autoridad sanitaria mexicana (COFEPRIS), así como las emitidas por el país de origen o por la autoridad sanitaria mexicana COFEPRIS.

5.8.1.1.3 Fabricación extranjera:

5.8.1.1.3.1 Aviso de funcionamiento del sitio de almacén en México, indicando que están autorizados como sitio de almacén de medicamentos y productos biológicos para uso humano, el cual debe estar vigente.

5.8.1.1.3.2 Aviso de funcionamiento del sitio de distribución en México, indicando que están autorizados como sitio de distribución de medicamentos y productos biológicos para uso humano, el cual deberá estar vigente.

5.8.1.1.3.3 Aviso de Responsable Sanitario de cada uno de los establecimientos involucrados en la comercialización del producto. (Almacén, distribuidor, etc.).

5.8.1.1.3.4 Certificado de buenas prácticas de fabricación legalizado o apostillado en original o copia certificada del (os) establecimiento (s) que participan en el proceso de fabricación del fármaco de síntesis química, de origen biológico o biofármaco empleado para el medicamento, emitido por el país de origen, con su traducción al idioma español realizado por perito traductor en México (si aplica). Se aceptan los Certificados de Producto Farmacéuticos, para países que no emitan CBPF, que establezcan que se cumple con las buenas prácticas de fabricación. Dado la naturaleza de estos productos se aceptan los certificados emitidos por las agencias reconocidas por la autoridad sanitaria mexicana (COFEPRIS), así como las emitidas por el país de origen o por la autoridad sanitaria mexicana COFEPRIS.

5.8.1.1.3.5 Certificado de buenas prácticas de fabricación legalizado o apostillado en original o copia certificada del (os) establecimiento (s) que participan en el proceso de fabricación del medicamento, emitido por el país de origen, con su traducción al idioma español realizado por perito traductor en México (si aplica). Se aceptan los Certificados de Producto Farmacéuticos, para países que no emitan CBPF, que establezcan que se cumple con las buenas prácticas de fabricación. Dado la naturaleza de estos productos se aceptan los certificados emitidos por las agencias reconocidas por la autoridad sanitaria mexicana (COFEPRIS), así como las emitidas por el país de origen o por la autoridad sanitaria mexicana COFEPRIS.

5.8.1.1.3.6 Certificado de Libre Venta o equivalente legalizado o apostillado en original o copia certificada, emitido por el país de origen, con su traducción al idioma español realizado por perito traductor en México (si aplica).

5.8.1.1.3.7 Carta de representación legalizada o apostillada en original o copia certificada, con su traducción al idioma español realizado por perito traductor en México (si aplica). Sólo aplica cuando el laboratorio que lo fabrique en el extranjero no sea filial o casa matriz del laboratorio solicitante.

5.8.1.1.3.8 Marbetes de acuerdo a la Norma mexicana correspondiente vigente.

5.8.1.1.3.9 Para el caso de medicamentos de origen biológico además de lo establecido en la normatividad de etiquetado vigente, deberán cumplir lo indicado en la FEUM (si aplica).

5.8.1.1.3.10 Para los medicamentos biotecnológicos las etiquetas deberán contener además de lo establecido en la normatividad de etiquetado vigente lo siguiente: Denominación distintiva, denominación genérica internacional con independencia de la denominación distintiva, las siglas M.B., forma farmacéutica (actualizada con base en la FEUM vigente), concentración, fabricante del biofármaco y su origen, fórmula, vía de administración, contenido, dosis, leyendas de conservación y almacenaje, leyendas de advertencia y precautorias, número de lote, fecha de caducidad, lugar del envasado, distribuidor y en su caso el importador.

5.8.1.1.3.11 Artes del país de origen: Impresión de las artes del país de origen sin traducción, ya que se acepta el etiquetado de origen lo anterior como un apoyo para la importación del producto (si aplica).

5.8.1.1.3.12 Instructivo: Seguir la normatividad mexicana correspondiente vigente para instructivo, con vocabulario claro y adecuado para la población a la que va dirigida (médico, enfermeras (os), pacientes, etc.). No deben incluir estudios clínicos, ya que éstos se entregarán al médico especialista mediante monografías.

5.8.1.1.3.13 Inserto del país de origen: Impresión del formato del país de origen sin traducción, se acepta el inserto en idioma de origen, lo anterior como un apoyo para la importación del producto (si aplica).

5.8.1.1.3.14 Información para prescribir amplia: De acuerdo a lo estipulado en el Artículo 42 del reglamento de la Ley general de Salud en Materia de publicidad. Adicionalmente se deberá considerar las leyendas de protección siguientes: Este medicamento sólo podrá ser prescrito por médicos especialistas (se entiende como médico especialista al médico que se ha especializado en la enfermedad a la que va dirigida el medicamento) y literatura exclusiva para el médico.

5.8.1.1.3.15 Información para prescribir reducida: De acuerdo a lo estipulado en el Artículo 42 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Publicidad. Adicionalmente se deberá considerar las leyendas de protección siguientes: Este medicamento sólo podrá ser prescrito por médicos especialistas (se entiende como médico especialista al médico que se ha especializado en la enfermedad a la que va dirigida el medicamento) y literatura exclusiva para el médico.

5.8.1.1.3.16 Propuestas de denominación distintiva: Para los medicamentos huérfanos se aceptará la Denominación Distintiva del país de origen siempre y cuando cumpla con lo establecido en el artículo 23 del Reglamento de Insumos para la Salud, así como los artículos 225 y 212 de la Ley General de Salud. En caso que la Denominación Distintiva no cumpla con los artículos antes señalados, deberán proponer una nueva Denominación Distintiva para ser sometida a su evaluación.

5.8.1.1.3.17 Información de la patente del fármaco (s) de síntesis química, origen biológico o biofármaco (s), si procede: Documentación que demuestre que es el titular de la patente de la sustancia o ingrediente activo, inscrita en el IMPI, o licencia de explotación, inscrita en el IMPI, o carta bajo propuesta de decir verdad, que cumple con las disposiciones aplicables en materia de patentes respecto a la sustancia o ingrediente activo objeto de su solicitud. En caso de ser la casa matriz en el extranjero la titular de la patente en México y la filial que solicita el registro tenga diferencia en la razón, deberá presentar licencia de explotación, inscrita ante el IMPI a favor del establecimiento en México.

5.8.1.2 Módulo II. Información de calidad.

5.8.1.2.1 Fármaco.

5.8.1.2.1.1 Farmoquímicos o Síntesis química.

5.8.1.2.1.2 Información de fabricación.

5.8.1.2.1.2.1 Nombre y sitio de fabricación.

5.8.1.2.1.2.2 Ruta de síntesis y diagrama de flujo.

5.8.1.2.1.3 Información General.

5.8.1.2.1.3.1 Nombre químico, denominación distintiva internacional (DCI), así como el nombre genérico.

5.8.1.2.1.3.2 Características fisicoquímicas: descripción física (polvo blanco, café, cristalino, etc.), solubilidad (disolventes polares, no polares, iónicos), pH, pKa, peso molecular.

5.8.1.2.1.3.3 Descripción estructural del fármaco: Expresar la estructura química, fórmula molecular condensada, polimorfismo (tipo de cristal obtenido en la ruta de síntesis o indicar si es amorfo) y tipo de isomería obtenido en la síntesis.

5.8.1.2.1.3.4 Indicar los disolventes utilizados e impurezas posibles generadas durante la síntesis.

5.8.1.2.1.3.5 Caracterización del fármaco a través de las diversas instrumentaciones analíticas aplicables al fármaco (espectroscopias, análisis fisicoquímicos, difracción de rayos X, entre otras).

5.8.1.2.1.4 Controles del fármaco.

5.8.1.2.1.4.1 Especificaciones del fármaco: Presentar la justificación de cada especificación de las pruebas y/o determinaciones.

5.8.1.2.1.4.2 Métodos analíticos: Descripción de los métodos analíticos empleados, presentar la monografía farmacopeica, en caso de no ser farmacopeico anexar informe de validación.

5.8.1.2.1.4.3 Certificado analítico del fármaco de uno a tres lotes.

5.8.1.2.1.5 Estabilidad.

5.8.1.2.1.5.1 Informe de estabilidad de uno a tres lotes, el cual incluye: Protocolo, tabla de resultados de los parámetros evaluados (condiciones aceleradas y largo plazo) y conclusiones. Se aceptan los resultados enviados por el país de origen.

5.8.1.2.2 Biofármacos.

5.8.1.2.2.1 Información de fabricación.

5.8.1.2.2.1.1 Razón social y domicilio del establecimiento (s) fabricante (s) que participan en el proceso de fabricación.

5.8.1.2.2.1.2 Descripción del sistema de construcción de: gen, vector – huésped, cepa o línea celular, banco celular semilla, banco celular maestro y de trabajo.

5.8.1.2.2.1.3 Descripción del proceso de fabricación con su diagrama de flujo con los controles fisicoquímicos.

5.8.1.2.2.1.4 Indicar y describir en su caso si se realiza algún tipo de esterilización y/o liofilización durante la fabricación del biofármaco, el cual se deberá incluir.

5.8.1.2.2.1.5 Indicar si se emplea algún aditivo en combinación durante la fabricación del biofármaco, para ello deberán indicar su función y controles del mismo.

5.8.1.2.2.2 Información General.

5.8.1.2.2.2.1 Nombre químico, Denominación Común Internacional (DCI), Denominación Genérica.

5.8.1.2.2.2.2 Características fisicoquímicas: descripción física (p. ej. polvo blanco, café, cristalino, etc.), solubilidad, peso molecular, y demás que apliquen.

5.8.1.2.2.2.3 Descripción de la estructura química y fórmula molecular del biofármaco.

5.8.1.2.2.2.4 Caracterización del biofármaco mediante el análisis estructural, incluyendo métodos que lo puedan caracterizar como puede ser: Espectroscopia de masas, isoelectroenfoque (IEF), electroforesis en gel de poliacrilamida (PAGE), mapa peptídico, secuencia de la proteína o todas aquellas que apliquen.

5.8.1.2.2.3 Controles del biofármaco

5.8.1.2.2.3.1 Especificaciones del biofármaco: Presentar la justificación de cada especificación de las pruebas y/o determinaciones.

5.8.1.2.2.3.2 Métodos analíticos: Descripción de los métodos analíticos empleados, presentar la monografía farmacopeica, en caso de no ser farmacopeico anexar informe de validación.

5.8.1.2.2.3.3 Certificado analítico del fármaco de uno a tres lotes. El certificado debe estar firmado por el responsable sanitario y/o equivalente del solicitante.

5.8.1.2.2.4 Estabilidad.

5.8.1.2.2.4.1 Informe de estabilidad correspondiente de uno a tres lotes, el cual incluye: Protocolo, tabla de resultados de los parámetros evaluados (condiciones aceleradas y largo plazo) y conclusiones.

5.8.1.2.3 Aditivos.

5.8.1.2.3.1 Control de aditivos: Descripción del método analítico empleados, especificaciones y certificados analíticos, incluyendo referencia bibliográfica de la monografía farmacopeica de acuerdo a la última edición de la FEUM, u otras farmacopeas reconocidas internacionalmente. Para el caso de aditivos de origen animal presentar información de seguridad, así como de resultados de determinaciones específicas de agentes adventicios (p. ej. Encefalopatía espongiforme).

5.8.1.2.3.2 Producto terminado.

5.8.1.2.3.3 Descripción del producto.

5.8.1.2.3.3.1 Fórmula cuali-cuantitativa: Declarar las denominaciones genéricas de la materia prima y fármaco, indicar la cantidad de sal del fármaco empleada cuando aplique la equivalencia sal-base, expresar y justificar excesos (especificando la cantidad) de materia prima y fármaco (s) en los casos en que aplique. De igual forma declarar la materia prima que se elimina durante el proceso o utilizados en la producción y que no se encuentren en producto terminado. Indicar en caso que aplique la composición cuali-cuantitativa de mezclas utilizadas.

5.8.1.2.3.4 Fabricación.

5.8.1.2.3.4.1 Indicar la función de cada uno de los aditivos participantes en la fabricación del medicamento, incluyendo el fármaco o biofármaco.

5.8.1.2.3.4.2 Descripción del proceso de fabricación con sus controles y diagrama de flujo.

5.8.1.2.3.4.3 En caso de productos que implique un proceso de esterilización incluir: descripción del proceso de esterilización.

5.8.1.2.3.4.4 Ordenes de fabricación de uno a tres lotes.

5.8.1.2.3.5 Control de Producto Terminado.

5.8.1.2.3.5.1 Especificaciones del medicamento: Justificación de cada especificación de las pruebas y/o determinaciones.

5.8.1.2.3.5.2 Métodos analíticos: Descripción de los métodos analíticos empleados, presentar la monografía farmacopeica, en caso de no ser farmacopeico anexar informe de validación.

5.8.1.2.3.5.3 Certificado analítico del medicamento de uno a tres lotes.

5.8.1.2.3.6 Estabilidad de Producto Terminado.

5.8.1.2.3.6.1 Informe de estabilidad de uno o tres lotes anexando: Protocolo, tabla de resultados de los parámetros evaluados (condiciones aceleradas y largo plazo) y conclusiones. Si el medicamento huérfano se mezcle con alguna solución o vehículo para su administración, se deberá presentar el estudio de estabilidad de la mezcla. En caso que el solicitante requiere presentaciones con diferentes sistemas contenedores cierre, deberán presentar el estudio de estabilidad para cada uno de ellos. El plazo de caducidad será otorgado conforme a lo establecido por la NOM-073-SSA1-2005 (Véase numeral 2.3), se considerara la caducidad del país de origen, siempre y cuando presenten los resultados de estabilidad completos que justifiquen dicha caducidad, la cual no deberá ser menor a 24 meses.

5.8.1.2.3.7 Sistema contenedor – cierre.

5.8.1.2.3.7.1 Descripción y capacidad del envase primario: Descripción de todos los componentes del envase primario, p. ej.: tapones, goteros, sellos, etc.

5.8.1.2.3.7.2 Descripción y capacidad del envase secundarios.

5.8.1.2.3.7.3 Información y/o registro del dispositivo anexo.

5.8.1.2.3.7.4 Especificaciones, monografía y resultados de la Prueba de hermeticidad (si aplica) o prueba que garantice que el sistema contenedor cierre evita fugas que puedan causar daño a la salud o contaminar química o microbiológicamente al medicamento.

5.8.1.2.3.7.5 En caso de contener algún dispositivo médico deberán remitir: su descripción y en caso que aplique anexar el registro correspondiente el cual deberá estar vigente.

5.8.1.2.4 Para el caso de medicamentos hemoderivados huérfanos.

5.8.1.2.4.1 Demostrar la seguridad y calidad.

5.8.1.2.4.1.1 Materiales de partida.

5.8.1.2.4.1.1.1 Certificado de análisis del lote el cual asegure la calidad y seguridad del plasma a utilizar en la producción (fraccionamiento) y que se demuestre que el lote no contenga: Virus de hepatitis, Virus de Inmunodeficiencia Adquirida, o algunos agentes adventicios (material contaminante (químico, bioquímico o microbiano introducido accidentalmente y que no es parte del proceso de manufactura del principio activo o del producto final).

5.8.1.2.4.1.1.2 Certificado del Archivo Maestro de Plasma emitido por la agencia reguladora nacional del país de origen, autenticado y con traducción al español realizado por perito traductor.

5.8.1.2.4.1.2 Proceso de fabricación.

5.8.1.2.4.1.2.1 Diagrama de flujo con los controles en proceso del fraccionamiento, obtención, purificación, remoción viral e inactivación, liofilizado (si aplica), llenado y acondicionado. En caso de haber más de un establecimiento involucrado en el proceso señalarlo dentro del diagrama.

5.8.1.2.4.1.2.2 Controles del fraccionamiento.

5.8.1.2.4.1.2.3 Métodos analíticos: Descripción de los métodos analíticos empleados con sus referencias bibliográficas, en caso de no ser farmacopeico anexar informe de validación.

5.8.1.2.4.1.2.4 Especificaciones y certificado de análisis.

5.8.1.2.4.1.2.5 Informe de estabilidad de uno o tres lotes anexando: Protocolo, tabla de resultados de los parámetros evaluados (condiciones aceleradas y largo plazo) y conclusiones. Si el medicamento huérfano se mezcla con alguna solución o vehículo para su administración, se deberá presentar el estudio de estabilidad de la mezcla. En caso que el solicitante requiere presentaciones con diferentes sistemas contenedores cierre, deberán presentar el estudio de estabilidad para cada uno de ellos. El plazo de caducidad será otorgado conforme a lo establecido por la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005 (Véase numeral 2.3), se considerará la caducidad del país de origen, siempre y cuando presenten los resultados de estabilidad completos que justifiquen dicha caducidad, la cual no deberá ser menor a 24 meses.

5.8.1.3 Módulo III. Información que avala al medicamento como huérfano.**5.8.1.3.1 Reconocimiento de medicamento como huérfano.**

5.8.1.3.1.1 Información de la prevalencia de los casos reportados de la enfermedad en la población, la cual no deberá ser más de 5 pacientes por cada 10000 habitantes.

5.8.1.3.1.2 Información de la base de datos a nivel internacional del reconocimiento de producto huérfano emitida por otras Agencias Reguladoras Nacionales (ARN), como EMA, FDA de EUA, etc.

5.8.1.3.1.3 Información de casos diagnosticados en México, especialmente para aquellos productos que no sean reconocidos como huérfanos en otros países. La información aceptada para prevalencia en México, es la generada por Instituciones de Salud (reconocidos), tales como el IMSS, ISSSTE, Institutos de Salud, etc. No se acepta de médicos particulares.

5.8.1.3.2 Si un medicamento huérfano es similar a otro medicamento huérfano ya reconocido en México para la misma enfermedad rara, el solicitante debe demostrar la igualdad o en su caso la superioridad clínica, prevalencia, prevención, diagnóstico, eficacia, seguridad y tratamiento de esa enfermedad rara, y sólo bajo estas consideraciones será entonces evaluado para otorgar el reconocimiento de medicamento huérfano, no habiendo exclusividad del medicamento previamente reconocido para este tipo de patología.

5.8.1.4 Módulo IV. Estudios preclínicos.

5.8.1.4.1 Ensayos farmacológicos y toxicológicos en animales, que garanticen que los riesgos que implica en la persona en que se realiza son admisibles.

5.8.1.4.2 Estudios preclínicos.

5.8.1.4.2.1 Resumen de estudios farmacodinámicos: Mecanismos de acción.

5.8.1.4.2.2 Resumen de estudios farmacocinéticos: Absorción, distribución, vida media, concentración máxima, excreción.

5.8.1.4.2.3 Resumen de Toxicología: Subaguda, aguda o crónica de la reproducción, genotoxicidad, mutagenicidad y teratogenicidad.

5.8.1.5 Módulo V. Estudios clínicos.

5.8.1.5.1 En los ensayos clínicos con medicamentos huérfanos, el sujeto del ensayo clínico y el número de sujetos que participan en él presentan unas peculiaridades; al ir destinados a enfermedades poco frecuentes el número de sujetos es reducido y aunque la legislación no establece número mínimo de sujetos para la realización de un ensayo clínico, en la práctica se considera un margen de individuos para asegurar la efectividad del ensayo según la fase del mismo, margen que en algunas de las fases del ensayo clínico es imposible de cumplir con este tipo de medicamentos; para subsanar este problema se prevén en estos casos excepcionales, el reconocimiento de medicamento huérfano de la especialidad farmacéutica se dará con unas determinadas reservas o condiciones.

5.8.1.5.2 Los ensayos clínicos deben realizarse en condiciones de respeto a los derechos fundamentales de la persona y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica en la que resultan afectados seres humanos, siguiéndose a estos efectos los contenidos en la declaración de Helsinki y sucesivas declaraciones que actualicen los referidos postulados.

5.8.1.5.3 En el caso de medicamentos huérfanos utilizados ha de entenderse que el beneficio deberá superar el riesgo ya que se destinará directamente a pacientes.

5.8.1.5.4 Estudios clínicos.**5.8.1.5.4.1 Resumen del estudio clínico Fase I.**

5.8.1.5.4.1.1 Estudios de farmacocinética y farmacodinamia que proporcionen información preliminar sobre el efecto y la seguridad del producto en algunos casos en pacientes, y orientarán la pauta de administración más apropiada para ensayos posteriores.

5.8.1.5.4.2 Resumen del estudio clínico Fase II.

5.8.1.5.4.2.1 Se realizará en pacientes que padecen la enfermedad o entidad clínica de interés.

5.8.1.5.4.2.2 Tiene como objetivo: proporcionar información preliminar sobre la eficacia del producto, establecer la relación dosis-respuesta del mismo, conocer las variables empleadas para medir eficacia y ampliar los datos de seguridad obtenidos en la fase I. Por lo general, estos ensayos clínicos serán controlados y con asignación aleatoria de los tratamientos.

5.8.1.5.4.3 Resumen del estudio clínico Fase III.

5.8.1.5.4.3.1 Son ensayos destinados a evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento experimental intentando reproducir las condiciones de uso habituales y considerando las alternativas terapéuticas disponibles en la indicación estudiada.

5.8.1.5.4.4 Farmacovigilancia.

5.8.1.5.4.4.1 En el caso de medicamentos huérfanos el seguimiento de los efectos adversos con estos tratamientos una vez comercializados es más necesario puesto que el estudio se ha realizado en un número menor de enfermos; por ello se exigen para estos medicamentos que el titular de la autorización realice un programa de estudios determinado cuyos resultados constituirán la base de una nueva evaluación beneficio/riesgo.

5.8.1.5.4.4.2 Siendo necesaria la vigilancia tras la salida al mercado y/o los estudios de seguimiento a corto y a largo plazo para proporcionar información adicional sobre seguridad y eficacia para los subgrupos de la población en general poniendo mayor atención a la población pediátrica, puesto que, normalmente, la base de datos pediátrica es limitada cuando se autoriza un medicamento. Por tanto, el seguimiento de los efectos adversos de medicamentos huérfanos en pediatría es todavía más necesario que en otros tipos de medicamentos.

5.8.1.6 Renovación de Reconocimiento de Medicamentos Huérfanos.

5.8.1.6.1 El reconocimiento de los Medicamentos Huérfanos tendrá una vigencia de 2 años y será sujeta a renovación de mismo presentando la siguiente información:

5.8.1.6.1.1 Solicitud por escrito libre (clave EL del número de control CIS).

5.8.1.6.1.2 Carta solicitando la renovación del reconocimiento de producto huérfano.

5.8.1.6.1.3 Copia simple del oficio de producto huérfano inicial y en caso de haber realizado alguna modificación remitir de igual forma copia del último oficio actualizado.

5.8.1.6.1.4 Copia simple de las artes del país de origen, marbetes, instructivo (si aplica) e IPP's en su versión amplia y reducida evaluadas por la COFEPRIS. En caso de no haber sido presentadas cuando se solicitó el reconocimiento, deberán remitirlas.

5.8.1.6.1.5 En caso de haber realizado alguna actualización (modificación), remitir copia simple de las artes del país de origen, marbetes, instructivo (si aplica) e IPP's en su versión amplia y reducida evaluadas por la COFEPRIS.

5.8.1.6.1.6 Copia simple del reporte semestral ante el CNFV.

5.9 Medicamentos herbolarios.

5.9.1 Para el caso de solicitud de Registro Sanitario de medicamentos herbolarios, deberán cumplir con las características técnicas y científicas que a continuación se describe.

5.9.2 En este apartado podrán considerarse a los medicamentos que dentro de su composición contengan plantas medicinales en combinación con vitaminas y/o minerales y/o aminoácidos, siempre y cuando el contenido de estas últimas no sobrepasen la ingesta diaria recomendada y las plantas medicinales sean las que causen el efecto terapéutico.

5.9.3 Módulo I Información administrativa-legal.

5.9.3.1 Formato de solicitud. Debidamente llenado. Los rubros que no le apliquen a la solicitud deben ser cancelados con una línea. Firmados por el propietario, representante legal o responsable sanitario.

5.9.3.2 Pago de derechos. Conforme a la Ley Federal de Derechos.

5.9.3.3 Licencia sanitaria con el giro de medicamento Herbolario. Vigente donde conste las líneas de fabricación y forma farmacéuticas autorizadas y que sean congruentes con el medicamento que solicitan registrar.

5.9.3.4 Proyectos de etiqueta e instructivos por duplicado, de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente vigente.

5.9.3.5 Información para prescribir en sus versiones amplia y reducida por duplicado según lo dispuesto en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Publicidad, basados en la información de los numerales 5.3.3.

5.9.3.6 Para los principios activos (materiales vegetales, vitaminas, minerales y/o aminoácidos) el documento que deberán remitir será un certificado de análisis de origen y un certificado de análisis emitido por el fabricante del medicamento, los cuales deben corresponder al mismo lote.

5.9.3.7 Certificado de buenas prácticas de fabricación del medicamento. Original o copia certificada legalizada o apostillada. Vigente y emitido por la Autoridad competente del país de origen, anexar traducción al idioma español realizado por perito traductor autorizado para traducción del idioma de origen.

5.9.3.8 Propuestas de denominación distintiva.

5.9.3.9 Fórmula cuali cuantitativa firmada por el Responsable Sanitario, indicando Ingredientes botánicos: forma física (extracto seco, extracto fluido, extracto blando, polvo, aceite esencial, etcétera) de la parte de la planta empleada (raíz, tallo, flor, fruto, etcétera), nombre científico de la planta (Género y especie) seguido entre paréntesis de su nombre popular y cantidad del ingrediente expresada en el sistema internacional de unidades (g, mg, etc.), para el caso de extractos, la equivalencia del o los marcador(es) químicos característicos de la especie, la proporción planta: extracto, así como indicando el porcentaje del contenido del solvente de extracción. Deberán declararse los excesos. En todos los casos indicar los aditivos utilizados en la formulación, empleando la denominación reconocida por la FEUM o internacionalmente, estén o no en el producto final.

5.9.3.10 Original o copia certificada del Certificado de Identificación taxonómica emitido por una institución que cuente con Herbario, con una vigencia de no más de tres años de emisión.

5.9.3.11 Para el caso de fabricación extranjera además de lo anteriormente descrito, deberán remitir:

5.9.3.11.1 Certificado de libre venta o Certificado de Producto Farmacéutico vigente legalizado o apostillado en original o copia certificada, anexar traducción al idioma español realizado por perito traductor autorizado para traducción del idioma de origen.

5.9.3.11.2 Carta de representación, en original o copia certificada, notariada en el lugar de origen y protocolizada en México.

5.9.3.11.3 Información de la modalidad de eliminación de requisito de planta en territorio nacional, si aplica.

5.9.4 Módulo II Información de calidad

5.9.4.1 Fármaco(s). Incluir la siguiente información relacionada con la materia vegetal o los materiales vegetales presentes en la formulación del medicamento.

5.9.4.1.1 Todos los materiales vegetales deberán ser examinados y seguir los métodos generales descritos en la FHEUM: Metales pesado, plaguicidas, determinación de microorganismos y materia extraña. El certificado emitido para cada determinación puede ser emitido por el fabricante del medicamento o por un tercer autorizado.

5.9.4.1.2 Especificaciones y descripción de los métodos analíticos empleados para la evaluación de la calidad de la materia vegetal, indicando en su caso, la monografía correspondiente a la FHEUM. Cuando en la FHEUM no aparezca la información podrá recurrirse a otras farmacopeas. En caso de métodos no farmacopeicos, se deberá incluir el protocolo e informe de su validación. La utilización de los métodos farmacopeicos debe de demostrarse que existe un desempeño adecuado.

5.9.4.1.3 Certificado de análisis del proveedor del material vegetal y del fabricante del medicamento o del solicitante del registro y en su caso del maquilador, firmados por el Responsable Sanitario.

5.9.4.1.4 Para el caso en el que la materia prima sea un extracto, además de lo indicado anteriormente, deberá remitir la siguiente información:

5.9.4.1.4.1 Breve descripción y diagrama de flujo del proceso de extracción indicando el tipo de extracción y etapas del proceso, solventes utilizados y eliminación de los mismos, descripción de los controles que aseguren la calidad del material vegetal. Además deberá indicar qué etapas se realizan de manera manual y cuáles de manera automática.

5.9.4.1.4.2 Metodología analítica y validación de la metodología utilizada para la identificación y cuantificación del marcador presente en el extracto, incluir la evidencia analítica obtenida.

5.9.4.2 Aditivo(s). Incluir la siguiente información de los aditivos utilizados en la formulación del medicamento, estén o no presentes en el producto final.

5.9.4.2.1 Denominación genérica, descripción y función de cada uno de ellos, estén o no en el producto final.

5.9.4.2.2 Especificaciones de cada uno de ellos incluyendo identificación, características físicas, pruebas farmacopeicas y pruebas no farmacopeicas que se lleven a cabo. Justificación de las especificaciones cuando no sean farmacopeicas.

5.9.4.2.3 Descripción de los métodos analíticos empleados para la evaluación de cada aditivo, indicando en su caso, la monografía correspondiente a la FEUM, y las sustancias y materiales de referencia requeridos. Cuando en la FEUM no aparezca la información podrá recurrirse a otras farmacopeas. En caso de métodos no farmacopeicos, se deberá incluir el protocolo e informe de su validación.

5.9.4.2.4 En caso de aditivos nuevos presentar estudios que demuestren la seguridad de uso.

5.9.4.2.5 Para el caso de aditivos usados por primera vez en un medicamento, proporcionar informe de su fabricación, caracterización y control, así como los datos que sustenten la seguridad de uso.

5.9.4.3 Medicamento.

5.9.4.3.1 Información de fabricación.

5.9.4.3.1.1 Descripción del proceso de fabricación del producto terminado indicando cada etapa, si las operaciones se realizan de manera manual o automática, los controles que tienen durante el proceso; descripción del proceso de limpieza y sanitización de las áreas de trabajo, mencionar la existencia de programas de mantenimiento y calibración del equipo utilizado, descripción de las condiciones en las que trabaja el personal y la documentación técnica en la que avalen las buenas prácticas de fabricación.

5.9.4.3.1.2 Carátulas de las órdenes de producción o de surtido de los insumos de los lotes correspondientes a los estudios de estabilidad, donde se especifique las materias primas empleadas, número de lote, donde se certifique la rastreabilidad y cantidad.

5.9.4.3.1.3 Carátulas de las órdenes de Acondicionamiento.

5.9.4.3.1.4 Controles del medicamento.

5.9.4.3.1.5 Especificaciones con referencias bibliográficas, farmacopéicas o la justificación técnica cuando no sean farmacopéicas.

5.9.4.3.1.6 Descripción de los métodos analíticos empleados para las determinaciones realizadas en el medicamento.

5.9.4.3.1.7 Protocolo e informe de la validación de los métodos analíticos, para el caso de métodos no farmacopeicos.

5.9.4.3.1.8 Certificados de análisis, de los lotes sometidos a estabilidad, emitidos por el fabricante del medicamento, firmados por el responsable sanitario o profesional responsable equivalente. Incluir la evidencia analítica obtenida de las determinaciones realizadas.

5.9.4.3.1.9 Para el caso en el que el medicamento contenga extractos como materia prima deberá remitir la identificación y cuantificación del marcador presente en el extracto, el cual se reflejara en el certificado de análisis.

5.9.4.3.1.10 Estudios de estabilidad. de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente vigente.

5.9.4.3.1.11 Protocolo de estabilidad. Para el caso de medicamentos de fabricación extranjera se deberá incluir la guía internacional que utilizan para establecer las condiciones de temperatura y humedad, así como de condiciones especiales.

5.9.4.3.1.12 Resultados tabulados de los estudios de estabilidad acelerada y los avances de los estudios de estabilidad a largo plazo, con la evidencia analítica generada de la condición inicial y final.

5.9.4.3.1.13 Conclusiones de los estudios de estabilidad.

5.9.4.3.1.14 La Autoridad tiene la facultad de solicitar los cálculos que demuestren la validez de los resultados expresados.

5.9.4.3.2 Sistema de envase.

5.9.4.3.2.1 Envase primario.

5.9.4.3.2.1.1 Descripción y capacidad del envase primario.

5.9.4.3.2.1.2 Cumplir con las pruebas para el sistema de envase que establece la FEUM vigente.

5.9.4.3.2.2 Pruebas y evaluación aplicables a los materiales de envase.

5.9.4.3.2.2.1 Pruebas biológicas, incluyendo pruebas de atoxicidad si son aplicables.

5.9.4.3.2.2.2 Pruebas microbiológicas si son aplicables.

5.9.4.3.2.2.3 Pruebas de evaluación del sistema contenedor-cierre.

5.9.4.3.2.2.4 Método analítico de las pruebas realizadas al envase primario.

5.9.4.3.2.2.5 Descripción y justificación de actividades de tratamiento realizadas a los envases primarios si son aplicables.

5.9.4.3.2.2.6 Certificados de análisis emitidos por el fabricante del medicamento para cada uno de los materiales del sistema contenedor-cierre empleados en el producto.

5.9.4.3.2.2 Envase secundario.

5.9.4.3.2.2.1 Descripción y capacidad del envase secundario.

5.9.5 Módulo III Información bibliográfica.

5.9.5.1 Información bibliográfica de carácter científico, médico y técnico de reciente publicación para justificar la seguridad y eficacia del producto así como lo declarado en la Información para Prescribir, la misma deberá ser procedente de revistas indexadas.

5.9.5.2 La información bibliográfica enviada como respaldo deberá ser específica en cuanto a los siguientes rubros:

5.9.5.2.1 Género y especie de la planta que se está utilizando.

5.9.5.2.2 Forma física.

5.9.5.2.3 Parte de la planta que se esté utilizando.

5.9.5.2.4 Forma farmacéutica.

5.9.5.2.5 Indicación terapéutica a la cual se pretende dirigir el producto.

5.9.5.2.6 Grupo de edades a quien se encuentra dirigido.

5.9.5.2.7 Justificación de la dosis terapéutica en cuanto a un esquema terapéutico.

5.9.5.3 En caso de no contar con la información descrita anteriormente deberán realizar estudios preclínicos y clínicos para demostrar la seguridad y eficacia de su producto la cual consiste en lo siguiente.

5.9.6 Módulo IV. Estudios preclínicos.

5.9.6.1 Estudios farmacodinámicos.

5.9.6.2 Farmacodinamia en relación con las indicaciones propuestas.

5.9.6.3 Farmacodinamia general.

5.9.6.4 Interacciones farmacológicas.

5.9.6.5 Estudios farmacocinéticos.

5.9.6.6 Farmacocinética de dosis única.

5.9.6.7 Farmacocinética de dosis repetidas.

5.9.6.8 Estudios de absorción y distribución en animales normales y gestantes.

5.9.6.9 Estudios de biotransformación y excreción en animales normales.

5.9.6.10 Toxicología.

5.9.6.11 Toxicidad a dosis única.

5.9.6.12 Toxicidad a dosis múltiples.

5.9.6.13 Genotoxicidad y mutagenicidad.

5.9.6.14 Carcinogenicidad.

5.9.6.15 Toxicidad sobre la reproducción y el desarrollo.

5.9.6.16 Tolerancia local, si procede.

5.9.7 Módulo V. Estudios clínicos.

5.9.7.1 Estudios clínicos controlados y diseñados para demostrar la indicación terapéutica propuesta.

5.9.7.2 Estudios Fase I.

5.9.7.3 Estudios Fase II.

5.9.7.4 Estudios Fase III.

5.9.7.5 Estudios Fase IV. Si el medicamento se comercializa en otros países, presentar la información disponible sobre farmacovigilancia.

5.9.7.6 Para combinaciones: Estudios riesgo beneficio.

5.10 Medicamentos homeopáticos.

5.10.1 Para el caso de medicamentos homeopáticos, deberán cumplir con las características técnicas y científicas que a continuación se describen:

5.10.2 Módulo I Información administrativa-legal

5.10.2.1 Formato de solicitud. Debidamente llenado. Los rubros que no le apliquen a la solicitud deben ser cancelados con una línea. Firmados por el propietario, representante legal o responsable sanitario.

5.10.2.2 Pago de derechos. Conforme a la Ley Federal de Derechos

5.10.2.3 Licencia sanitaria con el giro de medicamento Homeopático. Vigente donde conste las líneas de fabricación y forma farmacéuticas autorizadas y que sean congruentes con el medicamento que solicitan registrar.

5.10.2.4 Proyectos de etiqueta e instructivos por duplicado, de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente vigente.

5.10.2.5 Información para prescribir en sus versiones amplia y reducida por duplicado según lo dispuesto en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Publicidad, basados en la información de los numerales 5.4.3. El rubro de farmacocinética y farmacodinamia deberá ser cambiado por el de patogénesis.

5.10.2.6 Certificado de buenas prácticas de fabricación del medicamento vigente, legalizado o apostillado en original o copia certificada de las Autoridad competente del país de origen, anexar traducción al idioma español realizado por perito traductor autorizado para traducción del idioma de origen.

5.10.2.7 Propuestas de denominación distintiva.

5.10.2.8 Fórmula cuali-cuantitativa firmada por el Responsable Sanitario. Indicando los fármacos homeopáticos, conforme a la FHEUM, en caso de no encontrarse en la misma podrá recurrirse a otras farmacopeas oficiales, seguido de la dinamización a la que se encuentran. Se deberá expresar a los aditivos utilizados en la formulación, empleando la denominación reconocida por la FEUM o internacionalmente, estén o no en el producto final.

5.10.2.9 Para el caso de fabricación extranjera además de lo anteriormente descrito, deberán remitir:

5.10.2.10 Certificado de libre venta o Certificado de Producto Farmacéutico vigente, legalizado o apostillado en original o copia certificada, anexar traducción al idioma español realizado por perito traductor autorizado para traducción del idioma de origen.

5.10.2.11 Carta de representación, en original o copia certificada, notariada en el lugar de origen y protocolizada en México.

5.10.2.12 Información de la modalidad de eliminación de requisito de planta en territorio nacional, si aplica.

5.10.3 Módulo II Información de calidad.

5.10.3.1 Fármaco(s). Incluir la siguiente información relacionada con los fármacos homeopáticos presentes en la formulación del medicamento.

5.10.3.1.1 Descripción y método de preparación de cada una de las dinamizaciones empleadas indicando la regla de preparación utilizada. Copia simple de la monografía donde se indica la regla de preparación que utilizan.

5.10.3.1.2 Especificaciones y descripción de los métodos analíticos empleados para la evaluación de la calidad de la Tintura madre, indicando en su caso, la monografía correspondiente a la FHEUM. Cuando en la FHEUM no aparezca la información podrá recurrirse a otras farmacopeas. En caso de métodos no farmacopeicos, se deberá incluir el protocolo e informe de su validación.

5.10.3.1.3 Certificado de análisis de la tintura madre y de la dinamización utilizada en el producto terminado. Para el caso de las mezclas co-potenciadas (entiéndase por esto a las dinamizaciones de varios fármacos que se realizan en conjunto) dicho certificado deberá corresponder a la última dinamización individual de cada fármaco homeopático.

5.10.3.2 Aditivo(s). Incluir la siguiente información de los aditivos utilizados en la formulación del medicamento, estén o no presentes en el producto final.

5.10.3.2.1 Denominación genérica, descripción y función de cada uno de ellos, estén o no en el producto final.

5.10.3.2.2 Especificaciones de cada uno de ellos incluyendo identificación, características físicas, pruebas farmacopeicas y pruebas no farmacopeicas que se lleven a cabo. Justificación de las especificaciones cuando no sean farmacopeicas.

5.10.3.2.3 Descripción de los métodos analíticos empleados para la evaluación de cada aditivo, indicando en su caso, la monografía correspondiente a la FEUM. Cuando en la FEUM no aparezca la información podrá recurrirse a otras farmacopeas. En caso de métodos no farmacopeicos, se deberá incluir el protocolo e informe de su validación.

5.10.3.3 Medicamento.

5.10.3.4 Información de fabricación.

5.10.3.4.1 Descripción del proceso de fabricación del producto terminado indicando la regla de preparación que se utiliza descrita en la FHEUM cuando en esta no aparezca la información podrá recurrirse a otras farmacopeas. Indicando en cada etapa, si las operaciones se realizan de manera manual o automática, los controles que tienen durante el proceso; descripción del proceso de limpieza y sanitización de las áreas de trabajo, mencionar la existencia de programas de mantenimiento y calibración del equipo utilizado, descripción de las condiciones en las que trabaja el personal y la documentación técnica en la que avalen las buenas prácticas de fabricación.

5.10.3.5 Carátulas de las órdenes de producción o de surtido de los insumos de los lotes correspondientes a los estudios de estabilidad, donde se especifique las materias primas empleadas, número de lote, donde se certifique la rastreabilidad y cantidad.

5.10.3.6 Carátulas de las órdenes de Acondicionamiento.

5.10.3.7 Controles del medicamento.

5.10.3.8 Especificaciones y descripción de los métodos analíticos empleados para las determinaciones realizadas en el medicamento.

5.10.3.9 Certificados de análisis, de los lotes sometidos a estabilidad, emitidos por el fabricante del medicamento, firmados por el responsable sanitario o profesional responsable equivalente.

5.10.3.10 Estudios de estabilidad. Presentar los análisis físicos y microbiológicos correspondientes a la forma farmacéutica descritos en la Norma Oficial Mexicana correspondiente vigente.

5.10.3.11 Protocolo de estabilidad. Para el caso de medicamentos de fabricación extranjera se deberá incluir la guía internacional que utilizan para establecer las condiciones de temperatura y humedad, así como de condiciones especiales.

5.10.3.12 Resultados tabulados de los estudios de estabilidad acelerada y los avances de los estudios de estabilidad a largo plazo.

5.10.3.13 Conclusiones de los estudios de estabilidad.

5.10.3.14 La Autoridad tiene la facultad de solicitar la información necesaria que asegure la calidad y seguridad de los medicamentos.

5.10.3.15 Sistema de envase.

5.10.3.15.1 Envase primario.

5.10.3.15.1.1 Descripción y capacidad del envase primario.

5.10.3.15.1.2 Cumplir con las pruebas para el sistema de envase que establece la FEUM vigente.

5.10.3.15.1.3 Pruebas y evaluación aplicables a los materiales de envase.

5.10.3.15.1.4 Pruebas biológicas, incluyendo pruebas de atoxicidad si son aplicables.

5.10.3.15.1.5 Pruebas microbiológicas si son aplicables.

5.10.3.15.1.6 Pruebas de evaluación del sistema contenedor-cierre.

5.10.3.15.1.7 Método analítico de las pruebas realizadas al envase primario.

5.10.3.15.1.8 Descripción y justificación de actividades de tratamiento realizadas a los envases primarios si son aplicables.

5.10.3.15.1.9 Certificados de análisis emitidos por el fabricante del medicamento para cada uno de los materiales del sistema contenedor-cierre empleados en el producto.

5.10.3.15.2 Envase secundario.

5.10.3.15.2.1 Descripción y capacidad del envase secundario.

5.10.4 Módulo III Información bibliográfica.

5.10.4.1 Información bibliográfica de carácter científico, médico y técnico procedente de materias médicas homeopáticas para justificar la seguridad y eficacia del producto así como lo declarado en la Información para Prescribir.

5.10.4.2 En caso de no contar con la información descrita anteriormente deberán realizar estudios preclínicos y clínicos para demostrar la seguridad y eficacia de su producto la cual consiste en lo siguiente:

5.10.5 Módulo IV. Estudios preclínicos.

5.10.5.1 Estudios farmacodinámicos.

5.10.5.2 Farmacodinamia en relación con las indicaciones propuestas.

5.10.5.3 Farmacodinamia general.

5.10.5.4 Interacciones farmacológicas.

5.10.5.5 Estudios farmacocinéticos.

5.10.5.6 Farmacocinética de dosis única.

5.10.5.7 Farmacocinética de dosis repetidas.

5.10.5.8 Estudios de absorción y distribución en animales normales y gestantes.

5.10.5.9 Estudios de biotransformación y excreción en animales normales.

5.10.5.10 Toxicología.

5.10.5.10.1 Toxicidad a dosis única.

5.10.5.10.2 Toxicidad a dosis múltiples.

5.10.5.10.3 Genotoxicidad y mutagenicidad.

5.10.5.10.4 Carcinogenicidad.

5.10.5.10.5 Toxicidad sobre la reproducción y el desarrollo.

5.10.5.10.6 Tolerancia local, si procede.

5.10.6 Módulo V. Estudios clínicos.

5.10.6.1 Estudios clínicos controlados y diseñados para demostrar la indicación terapéutica propuesta.

5.10.6.2 Estudios Fase I.

5.10.6.3 Estudios Fase II.

5.10.6.4 Estudios Fase III.

5.10.6.5 Estudios Fase IV. Si el medicamento se comercializa en otros países, presentar la información disponible sobre farmacovigilancia.

5.10.6.6 Para combinaciones: Estudios riesgo beneficio.

5.11 Medicamentos vitamínicos.

5.11.1 Para el caso de solicitud de Registro Sanitario de medicamentos vitamínicos, deberán cumplir con las características técnicas y científicas que a continuación se describen:

5.11.2 Módulo I Información administrativa-legal.

5.11.2.1 Formato de solicitud. Debidamente llenado. Los rubros que no le apliquen a la solicitud deben ser cancelados con una línea. Firmados por el propietario, representante legal o responsable sanitario.

5.11.2.2 Pago de derechos. Conforme a la Ley Federal de Derechos.

5.11.2.3 Licencia sanitaria. Vigente donde conste las líneas de fabricación y forma farmacéuticas autorizadas y que sean congruentes con el medicamento que solicitan registrar.

5.11.2.4 Proyectos de etiqueta e instructivos por duplicado, de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente vigente.

5.11.2.5 Información para prescribir. En sus versiones amplia y reducida por duplicado según lo dispuesto en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Publicidad, basados en la información del numeral 5.5.3.

5.11.2.6 Para los principios activos (materiales vegetales, vitaminas, minerales y/o aminoácidos) el documento que deberán remitir será un certificado de análisis de origen y un certificado de análisis emitido por el fabricante del medicamento, que correspondan al mismo lote.

5.11.2.7 Certificado de buenas prácticas de fabricación del medicamento vigente, legalizado o apostillado en original o copia certificada, anexar traducción al idioma español realizado por perito traductor autorizado para traducción del idioma de origen.

5.11.2.8 Propuestas de denominación distintiva.

5.11.2.9 Fórmula cuali-cuantitativa firmada por el Responsable Sanitario. La expresión se deberá hacer designando al o los fármacos utilizados, empleando la denominación genérica considerando la sal de que se trate, así como la cantidad y su equivalencia a la base, si procede. No se acepta que después del o los nombres del o los fármacos o aditivos se expresen las iniciales correspondientes a farmacopeas o formularios. Deberán declararse los excesos. En todos los casos indicar los aditivos utilizados en la formulación, empleando la denominación reconocida por la FEUM o internacionalmente, estén o no presentes en el producto final.

5.11.2.10 Para el caso de fabricación extranjera además de lo anteriormente descrito, deberán remitir:

5.11.2.10.1 Certificado de libre venta o Certificado de Producto Farmacéutico vigente, legalizado o apostillado en original o copia certificada, anexar traducción al idioma español realizado por perito traductor autorizado para traducción del idioma de origen.

5.11.2.10.2 Carta de representación, en original o copia certificada, notariada en el lugar de origen y protocolizada en México.

5.11.2.10.3 Información de la modalidad de eliminación de requisito de planta en territorio nacional, si aplica.

5.11.3 Módulo II Información de calidad

5.11.3.1 Fármaco(s). Incluir la siguiente información relacionada con el o los fármacos presentes en la formulación del medicamento.

5.11.3.1.1 Control de calidad del fármaco(s).

5.11.3.1.2 Especificaciones del fármaco, incluyendo niveles de impurezas y disolventes residuales. Así como la justificación de cada una de ellas.

5.11.3.1.3 Descripción de los métodos analíticos empleados para la evaluación del fármaco, de las impurezas y disolventes residuales, indicando en su caso, la monografía correspondiente a la FEUM, y las sustancias y materiales de referencia requeridos. Cuando en la FEUM no aparezca la información podrá

recurrirse a otras farmacopeas. En caso de métodos no farmacopeicos, se deberá incluir el protocolo e informe de su validación. La utilización de los métodos farmacopeicos debe de demostrarse que existe un desempeño adecuado.

5.11.3.1.4 Certificado de análisis del fabricante del fármaco y del fabricante del medicamento o del solicitante del registro y en su caso del maquilador. Remitiendo la evidencia analítica de las sustancias relacionadas y de la muestra.

5.11.3.2 Aditivo(s). Incluir la siguiente información de los aditivos utilizados en la formulación del medicamento, estén o no presentes en el producto final.

5.11.3.2.1 Denominación genérica, descripción y función de cada uno de ellos, estén o no en el producto final.

5.11.3.2.2 Especificaciones de cada uno de ellos incluyendo identificación, características físicas, pruebas farmacopeicas y pruebas no farmacopeicas que se lleven a cabo. Justificación de las especificaciones cuando no sean farmacopeicas.

5.11.3.2.3 Descripción de los métodos analíticos empleados para la evaluación de cada aditivo, indicando en su caso, la monografía correspondiente a la FEUM, así como las sustancias y materiales de referencia requeridos. Cuando en la FEUM no aparezca la información podrá recurrirse a otras farmacopeas. En caso de métodos no farmacopeicos, se deberá incluir el protocolo e informe de su validación.

5.11.3.2.4 En caso de aditivos nuevos presentar estudios que demuestren la seguridad de uso.

5.11.3.2.5 Para el caso de aditivos usados por primera vez en un medicamento, proporcionar informe de su fabricación, caracterización y control, así como los datos que sustenten la seguridad de uso.

5.11.3.3 Medicamento.

5.11.3.3.1 Información de fabricación.

5.11.3.3.2 Breve descripción y diagrama de flujo del proceso de fabricación del producto terminado indicando cada etapa y los controles realizados durante el proceso.

5.11.3.3.3 Carátulas de las órdenes de producción o de surtido de los insumos de los lotes correspondientes a los estudios de estabilidad, donde se especifique las materias primas empleadas, número de lote, donde se certifique la rastreabilidad y cantidad (Deberán declararse los excesos).

5.11.3.3.4 Carátulas de las órdenes de Acondicionamiento.

5.11.3.3.5 Controles del medicamento.

5.11.3.3.6 Especificaciones con referencias bibliográficas, farmacopéicas o la justificación técnica cuando no sean farmacopéicas.

5.11.3.3.7 Descripción de los métodos analíticos empleados para las determinaciones realizadas en el medicamento.

5.11.3.3.8 Protocolo e informe de la validación de los métodos analíticos, para el caso de métodos no farmacopeicos.

5.11.3.3.9 Certificados de análisis, de los lotes sometidos a estabilidad, emitidos por el fabricante del medicamento, firmados por el responsable sanitario o profesional responsable equivalente. Incluir la evidencia analítica obtenida de las determinaciones realizadas.

5.11.3.3.10 Estudios de estabilidad. de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente vigente

5.11.3.3.11 Protocolo de estabilidad. Para el caso de medicamentos de fabricación extranjera se deberá incluir la guía internacional que utilizan para establecer las condiciones de temperatura y humedad, así como de condiciones especiales.

5.11.3.3.12 Resultados tabulados de los estudios de estabilidad acelerada y los avances de los estudios de estabilidad a largo plazo, con la evidencia analítica generada de la condición inicial y final.

5.11.3.3.13 Conclusiones de los estudios de estabilidad.

5.11.3.3.14 La Autoridad tiene la facultad de solicitar los cálculos que demuestren la validez de los resultados expresados.

5.11.3.3.15 Sistema de envase.

5.11.3.3.15.1 Envase primario.

5.11.3.3.15.1.1 Descripción y capacidad del envase primario.

5.11.3.3.15.1.2 Cumplir con las pruebas para el sistema de envase que establece la FEUM vigente.

5.11.3.3.15.1.3 Pruebas y evaluación aplicables a los materiales de envase.

5.11.3.3.15.1.4 Pruebas biológicas, incluyendo pruebas de atoxicidad si son aplicables.

5.11.3.3.15.1.5 Pruebas microbiológicas si son aplicables.

5.11.3.3.15.1.6 Pruebas de evaluación del sistema contenedor-cierre.

5.11.3.3.15.1.7 Método analítico de las pruebas realizadas al envase primario.

5.11.3.3.15.1.8 Descripción y justificación de actividades de tratamiento realizadas a los envases primarios si son aplicables.

5.11.3.3.15.1.9 Certificados de análisis emitidos por el fabricante del medicamento para cada uno de los materiales del sistema contenedor-cierre empleados en el producto.

5.11.3.3.15.2 Envase secundario.

5.11.3.3.15.2.1 Descripción y capacidad del envase secundario.

5.11.4 Módulo III Información bibliográfica.

5.11.4.1 Información bibliográfica de carácter científico, médico y técnico de reciente publicación para justificar la seguridad y eficacia del producto así como lo declarado en la Información para Prescribir, la misma deberá ser procedente de revistas indexadas.

5.11.4.2 La información bibliográfica enviada como respaldo deberá ser específica en cuanto a los siguientes rubros:

5.11.4.2.1 Forma farmacéutica.

5.11.4.2.2 Indicación terapéutica a la cual se pretende dirigir el producto

5.11.4.2.3 Grupo de edades a quien se encuentra dirigido.

5.11.4.2.4 Justificación de la dosis terapéutica en cuanto a un esquema terapéutico.

5.11.4.2.5 En caso de no contar con la información descrita anteriormente deberán realizar estudios preclínicos y clínicos para demostrar la seguridad y eficacia de su producto la cual consiste en lo siguiente:

5.11.5 Módulo IV. Estudios preclínicos.

5.11.5.1 Estudios farmacodinámicos.

5.11.5.2 Farmacodinamia en relación con las indicaciones propuestas.

5.11.5.3 Farmacodinamia general.

5.11.5.4 Interacciones farmacológicas.

5.11.5.5 Estudios farmacocinéticos.

5.11.5.6 Farmacocinética de dosis única.

5.11.5.7 Farmacocinética de dosis repetidas.

5.11.5.8 Estudios de absorción y distribución en animales normales y gestantes.

5.11.5.9 Estudios de biotransformación y excreción en animales normales.

5.11.5.10 Toxicología.

5.11.5.10.1 Toxicidad a dosis única.

5.11.5.10.2 Toxicidad a dosis múltiples.

5.11.5.10.3 Genotoxicidad y mutagenicidad.

5.11.5.10.4 Carcinogenicidad.

5.11.5.10.5 Toxicidad sobre la reproducción y el desarrollo.

5.11.5.11 Tolerancia local, si procede.

5.11.6 Módulo V. Estudios clínicos.

5.11.6.1 Estudios clínicos controlados y diseñados para demostrar la indicación terapéutica propuesta.

5.11.6.2 Estudios Fase I.

5.11.6.3 Estudios Fase II.

5.11.6.4 Estudios Fase III.

5.11.6.5 Estudios Fase IV. Si el medicamento se comercializa en otros países, presentar la información disponible sobre farmacovigilancia.

5.11.6.6 Para combinaciones: Estudios riesgo beneficio.

5.12 Otros medicamentos alopáticos.

5.12.1 En este apartado podrán considerarse a los medicamentos que dentro de su composición contengan plantas medicinales en combinación con vitaminas y/o minerales y/o aminoácidos, y todos en combinación tengan un efecto terapéutico comprobable, deberán cumplir con lo indicado en los numerales nuevos registros según corresponda a nuevas moléculas o medicamentos genéricos, además de remitir la información bibliográfica que avale la sinergia de la combinación.

5.12.2 Medicamentos biotecnológicos.**5.12.2.1 Requisitos documentales.**

5.12.2.1.1 Documentación que demuestre que es el titular de la patente de la sustancia o ingrediente activo o que cuenta con la licencia correspondiente, ambas inscritas en el IMPI, conforme a lo establecido en el artículo 167-Bis y 177-Bis 2 último párrafo del RIS.

5.12.2.1.2 Para el caso de medicamentos biotecnológicos de fabricación nacional, deben presentar:

5.12.2.1.2.1 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación del fabricante del biofármaco expedido por la Secretaría o por la autoridad competente del país de origen. En caso de que la Secretaría no tenga celebrados acuerdos de reconocimiento mutuo en materia de buenas prácticas de fabricación, la Secretaría verificará el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación.

5.12.2.1.2.2 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación del (los) fabricante(s) del medicamento y cuando aplique del fabricante del diluyente, expedido por la Secretaría.

5.12.2.1.2.3 Copia simple de Licencia Sanitaria y del Aviso de Responsable Sanitario del (los) fabricante(s) del medicamento y del solicitante del registro sanitario.

5.12.2.1.2.4 Copia simple de la Licencia Sanitaria y del Aviso de Responsable Sanitario del sitio de acondicionamiento.

5.12.2.1.2.5 Copia simple del Aviso de funcionamiento y del Aviso de Responsable Sanitario del almacén de depósito y distribución.

5.12.2.1.3 Para el caso de medicamentos biotecnológicos de fabricación extranjera, además de los documentos anteriores deben presentar:

5.12.2.1.3.1 El Certificado de Libre Venta o equivalente (Certificado de Producto Farmacéutico) expedido por la autoridad correspondiente del país de origen.

5.12.2.1.3.2 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación del fabricante del medicamento y cuando aplique del fabricante del diluyente, expedido por la Secretaría o por la autoridad competente del país de origen. En caso de que la Secretaría no tenga celebrados acuerdos de reconocimiento mutuo en materia de buenas prácticas de fabricación, la Secretaría verificará el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación.

5.12.2.1.3.3 Carta de representación autenticada por el procedimiento del país de origen, conforme a lo establecido en el artículo 170 del RIS.

5.12.2.1.3.4 El documento que acredite a un representante legal con domicilio en los Estados Unidos Mexicanos.

5.12.2.1.4 Medicamentos biotecnológicos innovadores.

5.12.2.1.4.1 Para el caso de medicamentos biotecnológicos innovadores el solicitante debe presentar la documentación con información técnica y científica que demuestre lo siguiente:

5.12.2.1.4.1.1 Nota informativa, con las opiniones generadas de la evaluación del Comité de Moléculas Nuevas, previamente al sometimiento de la solicitud de registro sanitario, para determinar si los estudios analíticos, preclínicos y clínicos son adecuados y suficientes para demostrar su seguridad, calidad y eficacia.

5.12.2.1.4.1.2 Indicaciones terapéuticas, que deben estar fundamentadas en la información de los estudios preclínicos y clínicos. Estos últimos podrían incluir población mexicana dentro de la población de estudio, a criterio de la Secretaría.

5.12.2.1.4.1.3 Condiciones de uso.

5.12.2.1.4.1.4 Las condiciones prescritas de uso y la dosificación recomendada en las indicaciones terapéuticas del medicamento biotecnológico, las cuales deben estar fundamentadas en información de estudios preclínicos y clínicos. Estos últimos podrían incluir población mexicana dentro de la población de estudio, a criterio de la Secretaría.

5.12.2.1.4.1.5 La vía de administración, la forma farmacéutica, consideraciones de uso y el contenido de biofármaco por unidad de dosis del medicamento biotecnológico.

5.12.2.1.4.1.6 Información para prescribir, en sus versiones amplia y reducida según lo dispuesto en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Publicidad y RIS y demás disposiciones aplicables.

5.12.2.1.4.1.7 Proyecto de etiquetado debe cumplir lo indicado en la Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-2012 (Véase numeral 2.2)

5.12.2.2 Estudios preclínicos. La información técnica y científica de los estudios preclínicos, que incluya:

5.12.2.2.1 Generalidades del biofármaco.

5.12.2.2.2 Objetivos y justificación.

5.12.2.2.3 Farmacodinamia.

5.12.2.2.4 Farmacodinamia en relación con las indicaciones propuestas.

5.12.2.2.5 Interacciones farmacológicas.

5.12.2.2.6 Farmacocinética.

5.12.2.2.7 Farmacocinética de dosis única.

5.12.2.2.8 Farmacocinética de dosis repetidas.

5.12.2.2.9 Estudios de absorción y distribución en animales normales y gestantes.

5.12.2.2.10 Estudios de biotransformación y excreción en animales normales.

5.12.2.2.11 Otros estudios, si procede.

5.12.2.2.12 Toxicología y seguridad.

5.12.2.2.12.1 Toxicidad a dosis única.

5.12.2.2.12.2 Toxicidad a dosis múltiples.

5.12.2.2.12.3 Genotoxicidad, mutagenicidad, carcinogenicidad y cuando aplique, inmunogenicidad.

5.12.2.2.12.4 Toxicidad sobre la reproducción y el desarrollo.

5.12.2.2.12.5 Tolerancia local, si procede.

5.12.2.2.13 Otros estudios, si procede y en caso de que algún estudio no proceda incluir la justificación correspondiente.

5.12.3 Referencias bibliográficas.

5.12.4 Estudios clínicos. La información de los estudios clínicos, que incluya:

5.12.4.1 Protocolos de los estudios clínicos autorizados por la Secretaría, cuando resulte aplicable.

5.12.4.2 Estudios clínicos controlados y diseñados para demostrar la indicación terapéutica propuesta, así como la justificación del tamaño de muestra.

5.12.4.3 Generalidades del medicamento biotecnológico, que incluya al menos:

5.12.4.4 Caracterización y diagrama de flujo del proceso de fabricación.

5.12.4.5 Objetivos, metodología y justificación.

5.12.4.6 Farmacocinética.

5.12.4.7 Estudios farmacodinámicos.

5.12.4.8 Estudios de eficacia y seguridad. Inmunogenicidad y sensibilidad.

5.12.4.9 Interacciones farmacológicas y medicamentosas, clínicamente relevantes.

5.12.4.10 Análisis estadístico de los datos obtenidos de los estudios.

5.12.4.11 Otros estudios que determine la Secretaría.

5.12.4.12 En caso de que algún estudio no proceda incluir la justificación correspondiente.

5.12.4.13 Si el medicamento se comercializa en otros países, presentar la información disponible sobre la farmacovigilancia.

5.12.4.14 Referencias bibliográficas o evidencia documental científica.

5.12.5 Materias primas.

5.12.5.1 Biofármaco. Incluir la siguiente información:

5.12.5.1.1 El origen e historia del banco celular maestro, el gene, la construcción del sistema de expresión vector-hospedero para la proteína de interés y la caracterización relevante del genotipo y fenotipo; que incluya la siguiente información:

5.12.5.1.1.1 Resumen de la información de los materiales de partida: microorganismos (cepas), lotes semilla, líneas celulares, sistema de BCM y BCT, caracterización relevante del genotipo y fenotipo, marcadores virales o los que apliquen.

5.12.5.1.1.2 Origen, identificación, caracterización biológica y molecular, estabilidad genética, controles, número de pase y certificados de análisis.

5.12.5.1.1.3 Especificaciones y certificados de análisis de las cepas utilizadas, líneas celulares, BCM y BCT; anexando la evidencia analítica generada.

5.12.5.1.1.4 Origen e identidad del gene, resumen de la construcción del vector-hospedero para la proteína de interés, resumen de la estabilidad de la expresión del gene; anexando la evidencia analítica generada.

5.12.5.1.1.5 Caracterización del biofármaco: presentar datos que permitan determinar la estructura y características fisicoquímicas, inmunológicas y biológicas del biofármaco dependiendo del método utilizado con la evidencia analítica generada (secuenciación de aminoácidos, mapeo de péptidos, estructura de carbohidratos, patrón de oligosacáridos, sitios de glicosilación, patrón electroforético, cromatogramas, patrón de isoformas, perfiles espectroscópicos –UV, IR, NMR, etc.– y otros, dependiendo de las nuevas tecnologías analíticas o modificaciones a las ya existentes, de acuerdo a la naturaleza del biofármaco).

5.12.5.1.1.6 La monografía del biofármaco, fórmula y composición, que debe contener:

5.12.5.1.1.6.1 DCI, fórmula estructural, molecular y cuando aplique, masa molecular relativa.

5.12.5.1.1.6.2 El resumen del proceso de fabricación del biofármaco: cepa o línea celular, fermentación, separación y purificación, así como el diagrama de flujo correspondiente a dicho proceso; conforme a lo siguiente:

5.12.5.1.1.6.2.1 Listado de las materias primas utilizadas en la fabricación del biofármaco: medios de cultivo, suero fetal, soluciones diluyentes, soluciones amortiguadoras, antibióticos, etc.

5.12.5.1.1.6.2.2 Para el caso de las de origen animal presentar el certificado en el que indique que están libres de riesgo de TSE, BSE y otros que su utilización representen un riesgo a la salud. Para materiales de partida provenientes de fuentes biológicas presentar un resumen con información sobre seguridad viral.

5.12.5.1.1.6.2.3 Descripción del proceso y diagrama de flujo que incluya todas las etapas de producción y el resumen del proceso de inactivación, purificación y cuando aplique, conjugación; indicando sus controles de calidad.

5.12.5.1.1.7 Controles del biofármaco.

5.12.5.1.1.8 Especificaciones y monografía.

5.12.5.1.1.9 Una descripción de los métodos analíticos: físicos, químicos y biológicos para biofármacos, así como el resumen del reporte o informe de validación correspondientes, realizados por el fabricante, para los casos en que no sean métodos farmacopeicos. Los métodos analíticos modificados también requieren de validación.

5.12.5.1.1.10 Certificado de análisis realizado por el fabricante, adjuntando la evidencia analítica generada.

5.12.5.1.1.11 Descripción y especificaciones del sistema contenedor-cierre.

5.12.5.1.1.12 Informe del estudio de estabilidad conforme a la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005 (Véase numeral 2.3) y para los supuestos no previstos en la norma referida, de acuerdo a las recomendaciones de las Guías Internacionales (OMS, ICH, FDA/CDER/CBER).

5.12.5.2 Aditivos. Incluir la siguiente información:

5.12.5.2.1 Denominación común basada en la FEUM y descripción. Cuando en la FEUM no aparezca la información, puede recurrirse a farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente.

5.12.5.2.2 Monografía y especificaciones.

5.12.5.2.3 Certificado de análisis de cada aditivo emitidos por sus fabricantes y por el laboratorio fabricante del medicamento biotecnológico, con espectros o cromatogramas correspondientes.

5.12.5.2.4 Desarrollo farmacéutico. Proporcionar la información correspondiente de los estudios realizados para establecer y justificar lo siguiente: forma farmacéutica, consideraciones de uso del medicamento, formulación del medicamento, proceso de fabricación, controles de proceso, sistema contenedor-cierre y control de cambios durante el desarrollo.

5.12.5.2.5 Información de fabricación del medicamento biotecnológico. Presentar resumen de los procesos de fabricación, formulación, llenado y acondicionamiento, así como sus controles del proceso. Incluir la siguiente información:

5.12.5.2.5.1 Fórmula. Expresar la fórmula cualitativa y cuantitativa de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-2012(Véase numeral 2.2) y demás disposiciones aplicables. En todos los casos indicar los aditivos utilizados en la formulación, empleando la denominación reconocida por la FEUM o internacionalmente, estén o no en el producto final. Firmada por el Responsable Sanitario y/o Profesional Responsable del fabricante o Representante Legal.

5.12.5.2.5.2 Diagrama de flujo del proceso de fabricación indicando los controles del proceso, formulación, llenado y acondicionamiento; para el caso de productos estériles además presentar lo siguiente:

5.12.5.2.5.3 Protocolo de validación del proceso de fabricación.

5.12.5.2.6 Tipo y justificación del proceso de esterilización, así como sus controles del proceso de esterilización.

5.12.5.2.7 Protocolo y reporte o informe de la validación del proceso de esterilización, conforme al proceso de fabricación.

5.12.5.2.8 Copia de la(s) página(s) o de la carátula de la orden de producción de los lotes sometidos a estudios de estabilidad, donde especifiquen las materias primas empleadas, número de lote y cantidad.

5.12.5.2.9 Controles en proceso de la fabricación, deben incluir los resultados de:

5.12.5.2.9.1 Perfiles de pureza.

5.12.5.2.9.2 Tipos y concentraciones de proteínas.

5.12.5.2.9.3 Actividad biológica.**5.12.5.2.9.4** Biocarga.**5.12.5.2.9.5** Niveles de endotoxinas y/o pirógenos.

5.12.5.2.9.6 Copia de la carátula de la orden de acondicionamiento, donde se especifiquen los materiales empleados, número de lote y cantidad.

5.12.5.2.10 Control de materiales de envase. Incluir la siguiente información:**5.12.5.2.10.1** Especificaciones del envase primario y secundario.

5.12.5.2.10.2 Descripción y justificación de actividades de tratamiento realizadas a los envases primarios si son aplicables.

5.12.5.2.10.3 Pruebas de calidad realizadas para envases primarios, incluyendo:

5.12.5.2.10.4 Pruebas y evaluación aplicables a los materiales de envase. Pruebas biológicas, incluyendo pruebas de atoxicidad si son aplicables.

5.12.5.2.10.5 Pruebas microbiológicas, si son aplicables.**5.12.5.2.10.6** Pruebas de evaluación del sistema contenedor-cierre.

5.12.5.2.10.7 Certificados de análisis emitidos por el fabricante del medicamento biotecnológico para cada uno de los materiales del sistema contenedor-cierre.

5.12.5.2.10.8 Cuando el medicamento biotecnológico incluya un dispositivo para su administración, debe presentar: descripción, composición, función y cuando aplique, copia del registro ante la Secretaría.

5.12.6 Control del medicamento biotecnológico (producto terminado). Proporcionar la siguiente información:

5.12.6.1 Monografía del medicamento que incluya la DCI.

5.12.6.2 Especificaciones, con referencias bibliográficas o justificación técnica cuando no sean farmacopeicas.

5.12.6.3 Métodos analíticos, incluyendo:**5.12.6.3.1** Su descripción y la verificación del sistema para métodos farmacopeicos.**5.12.6.3.2** Especificaciones y certificado de análisis de la(s) sustancia(s) de referencia.**5.12.6.3.3** Informe de la validación de los métodos analíticos para el caso de métodos no farmacopeicos.**5.12.6.3.4** Certificado de análisis emitido por el fabricante del medicamento.**5.12.6.3.5** Anexar espectrogramas, cromatogramas tipo o la evidencia analítica generada.**5.12.6.3.6** En caso de que el medicamento biotecnológico incluya diluyente, presentar:**5.12.6.3.6.1** Fórmula cuali-cuantitativa, firmada por el Responsable Sanitario.

5.12.6.3.6.2 Descripción, denominación genérica de cada uno de los componentes; así como la función de los componentes en la formulación.

5.12.6.3.6.3 Certificado de análisis realizado por el fabricante.

5.12.6.3.6.4 Copia de la(s) páginas o de la carátula de la orden de producción, donde se especifiquen las materias primas empleadas, número de lote y cantidad.

5.12.6.3.6.5 Copia simple del Registro Sanitario ante la Secretaría (cuando proceda).

5.12.6.3.7 Estudios de estabilidad. Presentar protocolo y reporte de estudio de estabilidad de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005 (Véase numeral 2.3) y para los supuestos no previstos en la norma, de acuerdo a las recomendaciones de las Guías Internacionales (OMS, ICH, FDA/CDER/CBER).

5.12.6.3.8 Protocolo y reporte o informe de la validación de la red o cadena de frío. Conforme a los requisitos indicados en el numeral 5.4 de esta Norma.

5.12.6.3.9 Programa de farmacovigilancia intensiva. De acuerdo a lo descrito en el Plan de manejo de riesgos descrito con el numeral 7.2.1 de la presente Norma.

5.12.7 Medicamentos biotecnológicos biocomparables.

5.12.7.1 Para el caso de medicamentos biotecnológicos biocomparables, deben cumplir con las características técnicas y científicas que a continuación se describen.

5.12.7.1.1 La comparación analítica de aspectos de calidad del biofármaco, contenido en el biomedicamento con respecto al de referencia y los informes analíticos de ambos medicamentos: de prueba y de referencia, éstos emitidos por el solicitante del registro sanitario.

5.12.7.1.2 Resumen del Proceso de fabricación del medicamento de prueba.**5.12.7.1.3** Especificaciones en cuanto a propiedades fisicoquímicas, actividad biológica, pureza e impurezas.

5.12.7.1.4 Indicaciones terapéuticas. Las indicaciones terapéuticas solicitadas se deben fundamentar en la información de los estudios preclínicos y clínicos que señale la Secretaría, con base a los artículos 177-Bis 2, 177-Bis 3 segundo párrafo y 177-BIS-4 del RIS.

5.12.7.1.5 Un medicamento biotecnológico biocomparable puede ser aprobado para su uso en otras indicaciones clínicas adicionales a las ya aprobadas para el medicamento de referencia, siempre y cuando exista justificación científica aprobada mediante los estudios clínicos, que determine la Secretaría considerando la opinión del Comité de Moléculas Nuevas, previa consulta que éste realice al Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos.

5.12.7.2 Condiciones de uso.

5.12.7.2.1 Las condiciones prescritas de uso y la dosificación recomendadas en las indicaciones terapéuticas del medicamento biotecnológico biocomparable las cuales deben estar fundamentadas en información de estudios preclínicos y clínicos.

5.12.7.2.2 La vía de administración, la forma farmacéutica, consideraciones de uso y el contenido de biofármaco por unidad de dosis del medicamento.

5.12.7.3 Información para prescribir, en sus versiones amplia y reducida según lo dispuesto en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Publicidad, RIS y demás disposiciones jurídicas aplicables.

5.12.7.4 Proyecto de etiquetado, además de lo indicado en la Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-1993 (Véase numeral 2.2), deben incluir la siguiente información:

5.12.7.4.1 La DCI.

5.12.7.4.2 Nombre o razón social o denominación y domicilio del fabricante y país de origen del biofármaco.

5.12.7.4.3 Nombre o razón social o denominación y domicilio del fabricante y país de origen del medicamento biotecnológico.

5.12.7.4.4 El lugar del envasado primario y acondicionamiento secundario del medicamento biotecnológico, cuando aplique.

5.12.7.4.5 En su caso, nombre o razón social o denominación y domicilio del importador.

5.12.7.4.6 Para los medicamentos biotecnológicos biocomparables cuyo titular del registro se encuentra en el extranjero se debe indicar lo siguiente:

5.12.7.4.6.1 Nombre y domicilio del representante legal en territorio nacional.

5.12.7.4.6.2 Nombre o razón social o denominación y domicilio del titular del registro.

5.12.7.4.6.3 Nombre o razón social o denominación y domicilio del Distribuidor.

5.12.7.4.7 Las siglas M.B.B.

5.12.7.4.8 Deben estar expuestas en un lugar preferente de la superficie principal de exhibición de los envases secundario, de manera notoria, de color contrastante y perfectamente legible.

5.12.7.4.9 Deben ser impresas, cuando menos, con los mismos puntos tipográficos de altura que las mayúsculas de la DCI.

5.12.7.4.10 No se permite el uso de símbolos o logotipos que por su fonética o grafismo induzcan a confusión con el de las siglas M.B.

5.12.7.5 Protocolo autorizado e informe de los estudios de biocomparabilidad, que deben cumplir con lo establecido en el numeral 8, cuando aplique.

5.12.7.6 Programa de farmacovigilancia intensiva de acuerdo a lo descrito en el Plan de manejo de riesgos descrito.

5.12.7.7 Referencias bibliográficas o evidencia documental científica.

6. Modificaciones a las Condiciones del Registro (MCR).

6.1 Modificaciones administrativas.

6.1.1 Para obtener la autorización de modificación a las condiciones de registro de cualquier medicamento en todos los casos, el titular del registro sanitario deberá presentar los siguientes documentos en el orden requisitado:

6.1.1.1 Comprobante de trámite.

6.1.1.2 Solicitud de modificación a las condiciones del registro en el formato oficial, debidamente requisitada.

6.1.1.3 Copia simple del pago de derechos.

6.1.1.4 Copia simple del oficio de registro sanitario, prórroga o de la última modificación autorizada.

6.1.1.5 Copia simple del Aviso o modificación del aviso, o autorización de responsable sanitario.

6.1.1.6 Licencia sanitaria del titular y fabricante del medicamento.

6.1.1.7 Copia simple de los últimos marbetes autorizados.

6.1.1.8 La documentación debe ser presentada en idioma español. Para el caso de documentación/información que de origen estén en otro idioma, anexar traducción al español del(os) documento(s), conforme a las disposiciones aplicables.

6.1.1.9 Los documentos que acompañen a las solicitudes deberán encontrarse redactados en idioma español, y en caso contrario deberán adjuntar a los mismos su respectiva traducción al español, avalada con la firma del responsable sanitario.

6.1.1.10 En el caso de Modificación por cambio del Nombre o Domicilio del Titular del Registro o del Maquilador Nacional, del Fabricante del fármaco y/o del medicamento, sin cambio en el sitio o proceso de fabricación:

6.1.1.10.1 Licencia sanitaria o copia del Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación.

6.1.1.10.2 Copia simple de los últimos marbetes autorizados e Información para Prescribir amplia y reducida.

6.1.1.10.3 Proyectos de etiqueta a la norma correspondiente y con las indicaciones de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos cuando aplique e IPP's por duplicado para autorizar.

6.1.1.11 Para medicamentos de fabricación extranjera, además de lo anterior, cuando aplique:

6.1.1.11.1 Certificado de buenas prácticas de fabricación del fármaco, legalizado o apostillado en original o copia certificada. traducido al español por perito traductor autorizado para traducción del idioma de origen, y vigente al momento del ingreso de la solicitud de las Autoridades Reguladoras Nacionales reconocidas por COFEPRIS.

6.1.1.11.2 Certificado de buenas prácticas de fabricación del fabricante del diluyente, legalizado o apostillado en original o copia certificada traducido al español por perito traductor autorizado para traducción del idioma de origen, y vigente al momento del ingreso de la solicitud de las Autoridades Reguladoras Nacionales reconocidas por COFEPRIS.

6.1.1.11.3 Certificado de libre venta o Certificado de Producto Farmacéutico legalizado o apostillado en original o copia certificada traducido al español por perito traductor autorizado para traducción del idioma de origen, y vigente al momento del ingreso de la solicitud.

6.1.1.12 Para Modificación del Nombre Comercial (Denominación Distintiva) del Medicamento:

6.1.1.12.1 Propuestas de denominación distintiva, conforme a las disposiciones aplicables.

6.1.1.12.2 Copia simple de los últimos marbetes autorizados e Información para Prescribir amplia y reducida.

6.1.1.12.3 Proyectos de etiqueta a la norma correspondiente y con las indicaciones de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos cuando aplique e IPP's por duplicado para autorizar.

6.1.1.12.4 CD con la información de los proyectos de marbete primario y secundario, instructivo e Información para prescribir amplia y reducida en formato Word editable.

6.1.1.13 Para Modificación del Envase Secundario:

6.1.1.13.1 Por inclusión de distribuidor Licencia sanitaria con líneas de distribución autorizadas o copia del aviso de funcionamiento del Almacén de distribución.

6.1.1.13.2 Copia simple de los últimos marbetes autorizados e Información para Prescribir amplia y reducida.

6.1.1.13.3 Proyectos de etiqueta conforme a la norma correspondiente y con las indicaciones de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos cuando aplique e IPP's por duplicado para autorizar.

6.1.1.13.4 CD con la información de los proyectos de marbete primario y secundario, instructivo e Información para prescribir amplia y reducida en formato Word editable.

6.1.1.14 Para Modificación a los Textos de Información para Prescribir en su versión amplia y reducida.

6.1.1.14.1 Copia simple de la última versión autorizada de la Información para Prescribir amplia y reducida, con fecha y firma del funcionario.

6.1.1.14.2 Proyectos de Información para Prescribir amplia y reducida por duplicado para su autorización.

6.1.1.14.3 Información clínica y bibliográfica de revistas de reconocido prestigio con alto nivel de evidencia que justifique las modificaciones propuestas.

6.1.1.14.4 CD con la información de los proyectos de marbete primario y secundario, instructivo e Información para prescribir amplia y reducida en formato Word editable.

6.1.1.14.5 En su caso, copia simple de proyectos de marbete previamente autorizados y proyectos de etiqueta conforme a la norma correspondiente y con las indicaciones de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos por duplicado para autorizar.

6.1.1.15 Cesión de Derechos del Registro Sanitario de Medicamentos sin cambio del sitio de fabricación.

6.1.1.15.1 Además de lo solicitado en el numeral 7.1.1., deberán remitir lo siguiente:

6.1.1.15.1.1 Original o Copia certificada y copia simple para cotejo de la Escritura pública y del Convenio donde conste la cesión o fusión.

6.1.1.15.1.2 Copia simple de la licencia sanitaria y aviso de responsable de Insumos para la Salud vigente y actualizada del establecimiento cedente o fusionante.

6.1.1.15.1.3 Copia simple de la licencia sanitaria y aviso de responsable de Insumos para la Salud vigente y actualizada del establecimiento del cesionario o fusionado.

6.1.1.15.1.4 Copia de los últimos marbetes autorizados e Información para Prescribir amplia y reducida.

6.1.1.15.1.5 Proyectos de etiqueta conforme a la norma correspondiente y con las indicaciones de la FEUM cuando aplique e IPP's por duplicado para autorizar.

6.1.1.15.1.6 CD con la información de los proyectos de marbete primario y secundario, instructivo e Información para prescribir amplia y reducida en formato Word editable.

6.1.1.15.1.7 Información de la modalidad de eliminación de requisito de planta en territorio nacional.

6.2 Modificaciones a las condiciones de registro (Técnicas).

6.2.1 Para todas las modificaciones:

6.2.1.1 Copia de la Licencia Sanitaria del Titular de Registro (Si el Titular es nacional).

6.2.1.2 Copia del aviso de Responsable Sanitario para el Titular de Registro (Si el Titular es nacional).

6.2.1.3 Copia del aviso de Responsable Sanitario para el Fabricante del Medicamento, Acondicionador y/o Distribuidor (Si son nacionales).

6.2.1.4 Poder notarial del Representante Legal en México del Titular de Registro (Si el Titular es extranjero).

6.3 Modificación a las condiciones de venta y suministro al público (Cambio de Fracción).

6.3.1 Proyectos de etiqueta conforme a la norma correspondiente.

6.3.2 Proyectos de texto de las versiones amplia y reducida de la información para prescribir.

6.3.3 Copia de los últimos marbetes e IPP's autorizados.

6.3.4 Justificación bibliográfica que avale el cambio solicitado.

6.3.5 Certificado de Libre Venta o Certificado de Producto Farmacéutico del país de origen emitido por la autoridad sanitaria competente (Si el fabricante del medicamento es extranjero).

6.3.6 Copia del último oficio de Registro Sanitario.

6.4 Modificación al contenido de envases.

6.4.1 Proyectos de etiqueta conforme a la norma correspondiente.

6.4.2 Proyectos de texto de las versiones amplia y reducida de la información para prescribir.

6.4.3 Copia de los últimos marbetes e IPP's autorizados.

6.4.4 Justificación farmacológica del o los esquemas terapéuticos con el apoyo bibliográfico correspondiente.

6.4.5 Copia del último oficio de Registro Sanitario.

6.5 Modificación por cambio de aditivos sin cambios en la forma farmacéutica o fármacos.

6.5.1 Pruebas de estabilidad de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente o su equivalente en el extranjero.

6.5.2 Ordenes de fabricación y acondicionamiento y controles al proceso.

6.5.3 Método de análisis y especificaciones de los fármacos, aditivos, envase primario y producto terminado y su validación (Si aplica), firmado por el responsable sanitario del establecimiento. Si el método de análisis es farmacopeico anexar la monografía.

6.5.4 Certificado de análisis de producto terminado emitido por el fabricante del medicamento.

6.5.5 Certificado de análisis de fármacos, aditivos y envase primario emitidos por el fabricante del medicamento y por el fabricante del insumo.

6.5.6 Fórmula cuali-cuantitativa, firmada por el Responsable Sanitario.

6.5.7 Justificación técnica que avale el cambio solicitado.

6.5.8 Copia del último oficio de Registro Sanitario.

6.5.9 Perfil de disolución o Bioequivalencia (Sí aplica).

Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3
- Eliminación parcial o total de un componente que afecta el color o sabor del medicamento. - Cambio del ingrediente de la tinta para impresión sobre el medicamento por otro ingrediente aprobado. - Cambio de aditivos, expresado en porcentaje (m/m) de la formulación total, menor o igual que los siguientes rangos: Aditivo % Aditivo (m/m) del peso total de la F.F. Diluyente ± 5 Desintegrante -Almidón ± 3 -Otro ± 1 Aglutinante ± 0.5 Lubricante -Estearato de Mg o Ca ± 0.25 -Otro ± 1 Deslizante -Talco ± 1 -Otro ± 0.1 Recubrimiento ± 1 El efecto total del cambio de todos los aditivos no debe de ser más de un total de 5%.	- Cambio en el grado técnico de un aditivo. - Cambio de aditivos, expresado en porcentaje (m/m) de la formulación total, menor o igual que los siguientes rangos: Aditivo % Aditivo (m/m) del peso total de la F.F. Diluyente ± 10 Desintegrante -Almidón ± 6 -Otro ± 2 Aglutinante ± 1 Lubricante -Estearato de Mg o Ca ± 0.5 -Otro ± 2 Deslizante -Talco ± 2 -Otro ± 0.2 Recubrimiento ± 2 El efecto total del cambio de todos los aditivos no debe de ser más de un total de 10%.	- Cualquier cambio cualitativo o cuantitativo en los aditivos que estén fuera de los niveles 1 y 2.

6.6 Modificación por cambio de envase primario.

6.6.1 Proyectos de etiqueta conforme a la norma correspondiente.

6.6.2 Proyectos de texto de las versiones amplia y reducida de la información para prescribir.

6.6.3 Pruebas de estabilidad de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente o su equivalente en el extranjero.

6.6.4 Ordenes de fabricación y acondicionamiento y controles al proceso.

6.6.5 Método de análisis y especificaciones de los fármacos, aditivos, envase primario y producto terminado y su validación (Si aplica), firmado por el responsable sanitario del establecimiento. Si el método de análisis es farmacopeico anexar la monografía.

6.6.6 Certificado de análisis de producto terminado emitido por el fabricante del medicamento.

6.6.7 Certificado de análisis de fármacos, aditivos y envase primario emitidos por el fabricante del medicamento y por el fabricante del insumo.

6.6.8 Fórmula cuali-cuantitativa, firmada por el Responsable Sanitario.

6.6.9 Justificación técnica que avale el cambio solicitado.

6.6.10 Copia de los últimos marbetes e IPP's autorizados.

6.6.11 Copia del último oficio de Registro Sanitario.

Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3
- Cambio en el tamaño del envase primario fuera del rango aprobado. - Adición o cambio de un componente para aumentar la protección dentro del mismo sistema (Desecante o Sello de la tapa).	- Cambio del fabricante del envase primario.	- Cambio del envase primario.

6.7 Modificación al plazo de caducidad.

6.7.1 Pruebas de estabilidad de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente o su equivalente en el extranjero (Estudio a largo plazo concluido del periodo solicitado).

6.7.2 Ordenes de fabricación y acondicionamiento y controles al proceso.

6.7.3 Método de análisis y especificaciones de los fármacos, aditivos, envase primario y producto terminado y su validación (Si aplica), firmado por el responsable sanitario del establecimiento. Si el método de análisis es farmacopeico anexar la monografía.

6.7.4 Certificado de análisis de producto terminado emitido por el fabricante del medicamento.

6.7.5 Certificado de análisis de fármacos, aditivos y envase primario emitidos por el fabricante del medicamento y por el fabricante del insumo.

6.7.6 Fórmula cuali-cuantitativa, firmada por el Responsable Sanitario.

6.7.7 Justificación técnica que avale el cambio solicitado.

6.7.8 Copia del último oficio de Registro Sanitario.

6.8 Modificación por cambio de indicación terapéutica.

6.8.1 Proyectos de etiqueta conforme a la norma correspondiente.

6.8.2 Proyectos de texto de las versiones amplia y reducida de la información para prescribir.

6.8.3 Información científica o resultados finales de la investigación que demuestren la seguridad y eficacia terapéutica.

6.8.4 Nota informativa emitida por el Comité de Moléculas nuevas.

6.8.5 Copia de los últimos marbetes e IPP's autorizados.

6.8.6 Copia del último oficio de Registro Sanitario.

6.9 Cambio en los procesos de fabricación que impacten en las especificaciones y/o calidad del producto terminado.

6.9.1 Pruebas de estabilidad de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente o su equivalente en el extranjero.

6.9.2 Ordenes de fabricación y acondicionamiento y controles al proceso.

6.9.3 Método de análisis y especificaciones de los fármacos, aditivos, envase primario y producto terminado y su validación (Si aplica), firmado por el responsable sanitario del establecimiento. Si el método de análisis es farmacopeico anexar la monografía.

6.9.4 Certificado de análisis de producto terminado emitido por el fabricante del medicamento.

6.9.5 Certificado de análisis de fármacos, aditivos y envase primario emitidos por el fabricante del medicamento y por el fabricante del insumo.

6.9.6 Fórmula cuali-cuantitativa, firmada por el Responsable Sanitario.

6.9.7 Justificación técnica que avale el cambio solicitado.

6.9.8 Perfil de disolución o Bioequivalencia.

6.9.9 Copia del último oficio de Registro Sanitario.

Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3
- Cambio en el tamaño de lote de hasta 10 veces el tamaño del lote piloto o del lote utilizado para estudios clínicos. - Cambio de un equipo a otro equivalente. - Cambios en los parámetros del proceso tales como tiempo de mezclado, velocidad de operación dentro de los rangos establecidos en la validación contenidos en el expediente de registro.	- Cambio en el tamaño de lote de más de 10 veces el tamaño del lote piloto o del lote utilizado para estudios clínicos. - Cambio a un equipo de diferente diseño y/o diferente principio de operación. - Cambios en los parámetros del proceso tales como tiempo de mezclado, velocidad de operación fuera de los rangos establecidos en la validación contenidos en el expediente de registro.	- Cambios en el tipo de proceso, tal como de granulación húmeda a compresión directa de un polvo seco.

6.10 Cambio del sitio de fabricación del medicamento de extranjera a nacional.

6.10.1 Proyectos de etiqueta conforme a la norma correspondiente.

6.10.2 Proyectos de texto de las versiones amplia y reducida de la información para prescribir.

6.10.3 Pruebas de estabilidad de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente.

6.10.4 Ordenes de fabricación y acondicionamiento y controles al proceso.

6.10.5 Método de análisis y especificaciones de los fármacos, aditivos, envase primario y producto terminado y su validación (Si aplica), firmado por el responsable sanitario del establecimiento. Si el método de análisis es farmacopeico anexar la monografía.

6.10.6 Certificado de análisis de producto terminado emitido por el fabricante del medicamento.

6.10.7 Certificado de análisis de fármacos, aditivos y envase primario emitidos por el fabricante del medicamento y por el fabricante del insumo.

6.10.8 Fórmula cuali-cuantitativa, firmada por el Responsable Sanitario.

6.10.9 Perfil de disolución o Bioequivalencia.

6.10.10 Justificación técnica que avale el cambio solicitado.

6.10.11 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación, emitido por COFEPRIS o por alguna Agencia reconocida por COFEPRIS.

6.10.12 Licencia Sanitaria con la línea de fabricación autorizada.

6.10.13 Copia del último oficio de Registro Sanitario.

6.10.14 Copia de los últimos marbetes e IPP's autorizados.

6.11 Cambio del sitio de fabricación del medicamento de nacional a extranjera.

6.11.1 Proyectos de etiqueta conforme a la norma correspondiente.

6.11.2 Proyectos de texto de las versiones amplia y reducida de la información para prescribir.

6.11.3 Pruebas de estabilidad de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente o su equivalente en el extranjero.

6.11.4 Ordenes de fabricación y acondicionamiento y controles al proceso.

6.11.5 Método de análisis y especificaciones de los fármacos, aditivos, envase primario y producto terminado y su validación (Si aplica), firmado por el responsable sanitario del establecimiento. Si el método de análisis es farmacopeico anexar la monografía.

6.11.6 Certificado de análisis de producto terminado emitido por el fabricante del medicamento.

6.11.7 Certificado de análisis de fármacos, aditivos y envase primario emitidos por el fabricante del medicamento y por el fabricante del insumo.

6.11.8 Fórmula cuali-cuantitativa, firmada por el Responsable Sanitario.

6.11.9 Perfil de disolución o Bioequivalencia.

6.11.10 Justificación técnica que avale el cambio solicitado.

6.11.11 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación, emitido por COFEPRIS o por alguna Agencia reconocida por COFEPRIS.

6.11.12 Carta de representación.

6.11.13 Copia del último oficio de Registro Sanitario.

6.11.14 Copia de los últimos marbetes e IPP's autorizados.

6.11.15 Certificado de libre venta o Certificado de Producto Farmacéutico del país de origen emitido por la autoridad sanitaria competente.

6.12 Cambio del sitio de fabricación del medicamento de nacional a nacional o Inclusión de fabricante alterno nacional.

6.12.1 Proyectos de etiqueta conforme a la norma correspondiente.

6.12.2 Proyectos de texto de las versiones amplia y reducida de la información para prescribir.

6.12.3 Pruebas de estabilidad de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente.

6.12.4 Ordenes de fabricación y acondicionamiento y controles al proceso.

6.12.5 Método de análisis y especificaciones de los fármacos, aditivos, envase primario y producto terminado y su validación (Si aplica), firmado por el responsable sanitario del establecimiento. Si el método de análisis es farmacopeico anexar la monografía.

6.12.6 Certificado de análisis de producto terminado emitido por el fabricante del medicamento.

6.12.7 Certificado de análisis de fármacos, aditivos y envase primario emitidos por el fabricante del medicamento y por el fabricante del insumo.

6.12.8 Fórmula cuali-cuantitativa, firmada por el Responsable Sanitario.

6.12.9 Perfil de disolución o Bioequivalencia.

6.12.10 Justificación técnica que avale el cambio solicitado.

6.12.11 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación, emitido por COFEPRIS o por alguna Agencia reconocida por COFEPRIS.

6.12.12 Licencia Sanitaria con la línea de fabricación autorizada.

6.12.13 Copia del último oficio de Registro Sanitario.

6.12.14 Copia de los últimos marbetes e IPP's autorizados.

6.12.15 Contrato de maquila (Si aplica).

6.13 Cambio del sitio de fabricación del medicamento de extranjero a extranjero o Inclusión del fabricante alterno extranjero.

6.13.1 Proyectos de etiqueta conforme a la norma correspondiente.

6.13.2 Proyectos de texto de las versiones amplia y reducida de la información para prescribir.

6.13.3 Pruebas de estabilidad de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente o su equivalente en el extranjero.

6.13.4 Ordenes de fabricación y acondicionamiento y controles al proceso.

6.13.5 Método de análisis y especificaciones de los fármacos, aditivos, envase primario y producto terminado y su validación (Si aplica), firmado por el responsable sanitario del establecimiento. Si el método de análisis es farmacopeico anexar la monografía.

6.13.6 Certificado de análisis de producto terminado emitido por el fabricante del medicamento.

6.13.7 Certificado de análisis de fármacos, aditivos y envase primario emitidos por el fabricante del medicamento y por el fabricante del insumo.

6.13.8 Fórmula cuali-cuantitativa, firmada por el Responsable Sanitario.

6.13.9 Perfil de disolución o Bioequivalencia.

6.13.10 Justificación técnica que avale el cambio solicitado.

6.13.11 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación, emitido por COFEPRIS o por alguna Agencia reconocida por COFEPRIS.

6.13.12 Carta de representación.

6.13.13 Copia del último oficio de Registro Sanitario.

6.13.14 Copia de los últimos marbetes e IPP's autorizados.

6.13.15 Certificado de libre venta o Certificado de Producto Farmacéutico del país de origen emitido por la autoridad sanitaria competente.

6.14 Cambio o inclusión del fabricante del fármaco (Véase Anexo A).

6.14.1 Pruebas de estabilidad de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente.

6.14.2 Ordenes de fabricación y acondicionamiento y controles al proceso.

6.14.3 Método de análisis y especificaciones de los fármacos, aditivos, envase primario y producto terminado y su validación (Si aplica), firmado por el responsable sanitario del establecimiento. Si el método de análisis es farmacopeico anexar la monografía.

6.14.4 Certificado de análisis de producto terminado emitido por el fabricante del medicamento.

6.14.5 Certificado de análisis de fármacos, aditivos y envase primario emitidos por el fabricante del medicamento y por el fabricante del insumo.

6.14.6 Fórmula cuali-cuantitativa, firmada por el Responsable Sanitario.

6.14.7 Perfil de disolución o Bioequivalencia.

6.14.8 Justificación técnica que avale el cambio solicitado.

6.14.9 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación, emitido por COFEPRIS o por alguna Agencia reconocida por COFEPRIS.

6.14.10 Licencia Sanitaria con la línea de fabricación autorizada (Si es de fabricación Nacional).

6.14.11 Copia del último oficio de Registro Sanitario.

Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3
- Cambio del sitio de fabricación, dentro del establecimiento previamente autorizado, donde se utilizan los mismos equipos, procedimientos normalizados de operación, condiciones ambientales y controles. Estos cambios son aquellos con poca probabilidad de tener un impacto detectable en la calidad y el desempeño de la formulación.	- Cambio del sitio de fabricación o adición de fabricante alterno del fármaco. Con cambios leves o moderados en donde las especificaciones y datos de los parámetros de calidad son esencialmente los mismos a los previamente autorizados.	- Cambio del sitio de fabricación o adición de un fabricante alterno. Estos cambios son aquellos con probabilidad de tener un impacto significativo en la calidad y la farmacocinética, cuando aplique. Este cambio, del establecimiento fabricante solicitado, pueden incluir: cambio(s), por ejemplo, proceso de fabricación, procedimientos normalizados de operación, equipo, condiciones ambientales y controles, entre otros que modifique(n) las especificaciones o los parámetros de calidad.

6.15 Cambio o inclusión del sitio de acondicionado (Sin cambio en el material de envase primario previamente autorizado).

6.15.1 Proyectos de etiqueta conforme a la norma correspondiente.

6.15.2 Proyectos de texto de las versiones amplia y reducida de la información para prescribir.

6.15.3 Justificación técnica que avale el cambio solicitado.

6.15.4 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación, emitido por COFEPRIS o por alguna Agencia reconocida por COFEPRIS.

6.15.5 Copia del último oficio de Registro Sanitario.

6.15.6 Copia de los últimos marbetes e IPP's autorizados.

6.16 Cambio o inclusión del sitio de distribución del medicamento.

6.16.1 Proyectos de etiqueta conforme a la norma correspondiente.

6.16.2 Proyectos de texto de las versiones amplia y reducida de la información para prescribir.

6.16.3 Justificación técnica que avale el cambio solicitado.

6.16.4 Copia del último oficio de Registro Sanitario.

6.16.5 Copia de los últimos marbetes e IPP's autorizados.

6.16.6 Aviso de funcionamiento como distribuidor de medicamentos o Licencia Sanitaria (Sólo para psicotrópicos y productos biológicos (Vacunas y Hemoderivados).

6.17 Modificación por cambio de cepa (Específico de las vacunas de influenza estacional de acuerdo a la recomendación de OMS).

6.17.1 Proyectos de etiqueta conforme a la norma correspondiente.

6.17.2 Proyectos de texto de las versiones amplia y reducida de la información para prescribir.

6.17.3 Copia del último oficio de Registro Sanitario.

6.17.4 Copia de los marbetes e IPP's previamente autorizados.

6.17.5 Documento que emite la OMS/EMA con las cepas recomendadas para la temporada.

6.18 Modificación por inclusión de COMBOS.

6.18.1 Escrito en el que se indique que la solicitud de modificación a las condiciones de registro se solicita con base a la inclusión de combos o combinaciones de medicamentos bajo un esquema terapéutico de dosificación.

6.18.2 Copia simple y legible del último oficio de registro.

6.18.3 Marbetes e IPP's (Información Para Prescribir) previamente autorizados, incluyendo en caso de tener los correspondientes al combo.

6.18.4 Proyectos de marbete del combo para su autorización.

6.18.5 Proyectos de IPP's del combo para su autorización.

6.18.6 Propuesta de Denominación Distintiva para el combo.

6.18.7 Justificación técnica y científica o la información médica que justifique el esquema terapéutico de dosificación combinada, así como la farmacocinética y farmacodinamia.

6.18.8 "Información Clínica que justifique el esquema terapéutico para sus presentaciones solicitadas (tabletas, cápsulas, ampolletas, etc.); la información enviada deben ser de revistas científicas, artículos indexados y/o de medicina basada en evidencia de acuerdo a lo establecido en los artículos 167 inciso c y 153 del RIS".

6.18.9 "Información Clínica que justifique la Indicación terapéutica, dosificación, concentraciones, contraindicaciones, asociación de fármacos (dos, tres o más), interacciones medicamentosas, grupos de edad y/o poblaciones específicas, enfermedades concomitantes, entre otros (lo que aplique dependiendo de lo solicitado en el registro o modificación); la información enviada deben ser de revistas científicas, artículos indexados y/o de medicina basada en evidencia de acuerdo a lo establecido en los artículos 167 inciso c y 153 del RIS".

6.18.10 "La información debe incluir cada uno de los medicamentos contenidos en el combo y la asociación de los mismos en la terapéutica".

6.18.11 En caso de no contar con evidencia científica de la existencia de la combinación para el esquema terapéutico, indicación terapéutica, dosificación, concentraciones, contraindicaciones, asociación de fármacos (dos, tres o más), interacciones medicamentosas, grupos de edad y/o poblaciones específicas, enfermedades concomitantes, entre otros; debe solicitar la evaluación de la combinación ante el Comité de Moléculas Nuevas.

6.18.12 El solicitante debe demostrar que la combinación que propone no infringe la propiedad intelectual de la combinación en dosis fija que exista, presentando la información documental que soporte la no invasión de la patente, por el IMPI.

6.18.13 Procedimiento y orden de acondicionado de producto terminado (envase primario y secundario) del combo.

6.18.14 Especificaciones y métodos de análisis del envase primario de los medicamentos o combo.

6.18.15 Control de proceso de acondicionado y liberación de producto terminado (combo), certificados de análisis, y métodos de análisis para producto terminado y las validaciones de métodos correspondientes.

6.18.16 En caso de que los medicamentos que integran el combo o la combinación no sean fabricados en las mismas instalaciones pero pertenecen al mismo titular de registro, deben indicar el sitio en que se realizará el acondicionado de los mismos (envase primario y/o secundario).

6.18.17 Para formas farmacéuticas sólidas orales, en caso de que la presentación del medicamento a combinar esté integrada en dosis unitarias o múltiples pero ambos medicamentos estén en el mismo envase primario, deberá presentar el protocolo e informe de resultados de los estudios de estabilidad, a fin de corroborar con los resultados de estabilidad que no existe interacción entre los diferentes medicamentos, ajustándose a lo requerido en la NOM-073-SSA1-2005 (Véase numeral 2.3).

6.18.18 Para medicamentos que deseen integrar en combo o en combinación de medicamentos y los cuales no son del mismo titular de registro deben presentar además de lo antes señalado, lo siguiente:

6.18.19 Contrato de comercialización notariado y carta de autorización para la comercialización, en el que se indiquen las obligaciones y responsabilidades de cada uno de los titulares que integran el combo, y/o,

6.18.20 Contrato de maquila notariado, en el que se indiquen las obligaciones y responsabilidades de cada uno de los titulares que integran el combo.

6.18.21 Solicitud de modificación a las condiciones de registro del titular que sólo proporcionará su producto para comercialización, con el fin de indicar que dicho registro está integrado en un combo (rubro de presentación).

6.18.22 Para medicamentos que deseen integrar en combo o en combinación de medicamentos deben contar con oficio de registro sanitario autorizado por la COFEPRIS.

6.19 Inclusión de nuevas concentraciones, mismo fármaco, forma farmacéutica, fracción, consideración de uso, vía de administración e indicación terapéutica.

6.19.1 Proyectos de etiqueta conforme a la norma correspondiente.

6.19.2 Proyectos de texto de las versiones amplia y reducida de la información para prescribir

6.19.3 Pruebas de estabilidad de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente o su equivalente en el extranjero.

6.19.4 Ordenes de fabricación y acondicionamiento y controles al proceso.

6.19.5 Método de análisis y especificaciones de los fármacos, aditivos, envase primario y producto terminado y su validación (Si aplica), firmado por el responsable sanitario del establecimiento. Si el método de análisis es farmacopeico anexar la monografía.

6.19.6 Certificado de análisis de producto terminado emitido por el fabricante del medicamento.

6.19.7 Certificado de análisis de fármacos, aditivos y envase primario emitidos por el fabricante del medicamento y por el fabricante del insumo.

6.19.8 Fórmula cuali-cuantitativa, firmada por el Responsable Sanitario.

6.19.9 Perfil de disolución o Bioequivalencia.

6.19.10 Justificación técnica que avale el cambio solicitado.

6.19.11 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación, emitido por COFEPRIS o por alguna Agencia reconocida por COFEPRIS.

6.19.12 Licencia Sanitaria (Si es de fabricación nacional)

6.19.13 Carta de representación (Si aplica).

6.19.14 Copia del último oficio de Registro Sanitario.

6.19.15 Copia de los últimos marbetes e IPP's autorizados.

6.19.16 Certificado de libre venta o Certificado de Producto Farmacéutico del país de origen emitido por la autoridad sanitaria competente.

6.20 Cambio o inclusión del fabricante del diluyente.

6.20.1 Proyectos de etiqueta conforme a la norma correspondiente.

6.20.2 Pruebas de estabilidad de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente.

6.20.3 Ordenes de fabricación y acondicionamiento y controles al proceso.

6.20.4 Método de análisis y especificaciones de los aditivos, envase primario y producto terminado y su validación (Si aplica), firmado por el responsable sanitario del establecimiento. Si el método de análisis es farmacopeico anexar la monografía.

6.20.5 Certificado de análisis de producto terminado emitido por el fabricante del diluyente.

6.20.6 Certificado de análisis de aditivos y envase primario emitidos por el fabricante del diluyente y por el fabricante del insumo.

6.20.7 Fórmula cuali-cuantitativa, firmada por el Responsable Sanitario.

6.20.8 Justificación técnica que avale el cambio solicitado.

6.20.9 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación, emitido por COFEPRIS o por alguna Agencia reconocida por COFEPRIS.

6.20.10 Licencia Sanitaria con la línea de fabricación autorizada (Si es de fabricación nacional).

6.20.11 Copia del último oficio de Registro Sanitario.

6.20.12 Copia de los últimos marbetes autorizados.

6.20.13 Pruebas de estabilidad de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente al producto reconstituido.

6.21 Consideraciones específicas:

6.21.1 Para medicamentos herbolarios, homeopáticos y vitamínicos, no se requiere Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación del Fabricante del insumo. Presentar certificado de análisis emitido por el fabricante del medicamento y por el fabricante del insumo. Adjuntando una carta emitida por el fabricante del insumo indicando la razón social y domicilio del establecimiento.

6.21.2 Para medicamentos alopáticos cuyo principio activo este considerado farmacopeicamente como aditivo debe presentar certificado de análisis emitido por el fabricante del medicamento y por el fabricante del insumo. Adjuntando una carta emitida por el fabricante del insumo indicando la razón social y domicilio del establecimiento.

6.21.3 Para medicamentos alopáticos cuyo principio activo esté considerado como plaguicida debe presentar certificado de análisis emitido por el fabricante del medicamento y por el fabricante del plaguicida. Adjuntando una carta emitida por el fabricante del plaguicida indicando la razón social y domicilio del establecimiento.

6.21.4 Para medicamentos biológicos y/o biotecnológicos que así lo requieran deben presentar la validación de la cadena de red fría.

6.21.5 Para medicamentos huérfanos debe de anexar las artes y/o dibujos de impresión e inserto del país de origen.

6.21.6 Para medicamento huérfanos quedan exentos de la confirmación del plazo de caducidad de muestras analizadas y conservadas en México.

6.21.7 Para medicamentos huérfanos se aceptan Certificados de Buenas de Fabricación, emitido por COFEPRIS o de la Autoridad competente del país de origen o de las Agencias reconocidas por COFEPRIS.

6.21.8 Cuando exista cambio de fabricación del medicamento A al fabricante del medicamento de referencia además cumplir con los requerimientos aplicables debe presentar escrito en el que se manifieste que el fabricante del medicamento de referencia empleará los mismos insumos, proceso de fabricación y acondicionamiento, equipos, instalaciones y controles de proceso para el medicamento A, firmado y avalado por los Responsables Sanitarios de ambas empresas.

Anexo A

Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3
1. Tabla comparativa del fármaco con los siguientes elementos: -Propiedades físico-químicas. -Especificaciones, donde se incluya la caracterización. -Descripción del método de control analítico. -Descripción y diagrama de flujo del proceso de fabricación.	1. Tabla comparativa del fármaco con los siguientes elementos: -Propiedades físico-químicas. -Especificaciones, donde se incluya la caracterización del fármaco y la evidencia analítica que demuestre que las propiedades fisicoquímicas entre ambos fármacos son esencialmente las mismas.	1. Drug Master File del fármaco del nuevo fabricante o alterno (parte abierta). 2. Para fármacos que posterior a su síntesis requieran procesos adicionales (como peletización, granulación, mezclado, etc.) para su uso en la formulación del medicamento, deberán presentar: 2.1 Composición cuali –cuantitativa del fármaco procesado.

	-Descripción y diagrama de flujo del proceso de fabricación y ruta de síntesis del fármaco, donde se muestre que la ruta de síntesis es igual o equivalente. 2. Drug Master File emitido por el fabricante del fármaco solicitado (parte abierta). 3. Protocolo del estudio de estabilidad del medicamento, donde se utilice el fármaco del fabricante solicitado. El protocolo de estudio de estabilidad deberá de contener al menos un lote en condiciones aceleradas y a largo plazo. 4. Los resultados de estabilidad, bajo las condiciones planteadas en el protocolo, deberá de ser incluido en la Revisión Anual de Producto. 5. Perfil de disolución, de un lote de medicamento fabricado con el fármaco autorizado vs un lote de medicamento del fabricante solicitado, con cualquier concentración del medicamento. El perfil de disolución debe ser realizado por un tercero autorizado.	2.2 Resumen y diagrama de flujo del proceso y controles en proceso adicional. 2.3 Certificado de buenas prácticas de fabricación del sitio o fabricante de los procesos adicionales. 3. Perfil de disolución, de un lote de medicamento fabricado con el fármaco autorizado vs un lote de medicamento del fabricante solicitado. El perfil de disolución debe ser realizado por un tercero autorizado. 4. Protocolo e informe del Estabilidad de producto terminado (3 lotes), conforme a la Norma Oficial Mexicana correspondiente o su equivalente en el extranjero. 5. Además de lo anterior, si tiene más de un envase primario: Un lote sometido a estabilidad para estudios acelerados concluidos y el avance de los estudios a largo plazo por cada envase primario. Para el caso de más de un fabricante de fármaco: Un lote sometido a estabilidad por cada combinación de fabricantes de fármacos posible. 6. Presentar Bioequivalencia aquellos medicamentos incluidos en la lista emitida por COFEPRIS a través de su sitio oficial (www.cofepris.gob.mx).

7. Renovación de Registro Sanitario de Medicamentos.

7.1 El titular de un registro sanitario de un medicamento debe solicitar la renovación del mismo a más tardar 150 días naturales antes del término de la vigencia del mismo.

7.2 Para someter el expediente de renovación de medicamento, el solicitante debe integrar el expediente bajo el siguiente orden:

7.2.1 Medicamentos de fabricación nacional.

7.2.1.1 Módulo I - Información Administrativa.

7.2.1.1.1 Solicitud de Renovación de Registro Sanitario de Medicamento. Esta debe reflejar toda la información requerida del medicamento a renovar.

7.2.1.1.2 Comprobante de pago de derechos.

7.2.1.1.3 Copia del Registro Sanitario del medicamento a renovar. Se debe presentar la copia simple legible de la última modificación autorizada del oficio de registro sanitario del medicamento.

7.2.1.2 Módulo II - Biodisponibilidad y Bioequivalencia.

7.2.1.2.1 Informe Técnico de la prueba de intercambiabilidad. Se debe presentar el informe con base al tipo de prueba (A, A(3), B, C) que le corresponde al medicamento en cuestión.

7.2.1.2.2 Para los medicamentos que le corresponde la prueba B o C, se debe presentar la copia simple del resumen completo del estudio original, el mismo presentado en su momento con el cual fue autorizada la fórmula declarada en el registro a renovar.

Nota: Cualquier modificación o cambio en la fórmula debe ser previamente autorizada por la COFEPRIS.

7.2.1.2.3 Si previo a la fecha designada para someter una solicitud de renovación de un medicamento, hubiera habido un cambio en el tipo de prueba o en el medicamento de referencia asignado, se debe presentar el nuevo informe técnico del estudio de intercambiabilidad, de acuerdo con la prueba que le corresponda apegándose a los requisitos que establezca la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1996 (Véase numeral 2.6), que demuestre la intercambiabilidad del producto con las condiciones actuales al momento de la presentación del trámite de renovación. Se debe anexar al informe los certificados de análisis del medicamento de referencia y prueba, validación del método analítico (si procede), perfiles de disolución (si procede) cuando se trata de un estudio de bioequivalencia y los resultados y las conclusiones del estudio.

7.2.1.3 Módulo III - Farmacovigilancia.

7.2.1.3.1 Informe de Farmacovigilancia. Se deben presentar los acuses emitidos por el CNVF.

7.2.1.3.1.1 Acuses de recibo de los reportes periódicos de seguridad (RPS) del producto.

7.2.1.3.1.2 Acuse de recibo del informe de seguridad en México.

7.2.1.3.1.3 Acuse de recibo de los reportes de seguridad en estudio clínico (si aplica).

7.2.1.4 Módulo IV - Información Legal.

7.2.1.4.1 Etiquetas en uso.

7.2.1.4.1.1 Se debe entregar un ejemplar de la etiqueta en uso en original, del envase primario y secundario (cuando sea aplicable) de cada una de las presentaciones autorizadas, mismas que se indican en el oficio del registro sanitario, y las cuales deben de corresponder a lo último autorizado en el oficio de registro sanitario del medicamento a renovar.

7.2.1.4.1.2 Si al momento de efectuar el trámite de renovación no se cuenta con ejemplares de las etiquetas en uso, se debe presentar copia simple de la última versión del dibujo para impresión firmados por el responsable sanitario o el representante legal.

7.2.1.4.1.3 Para el caso de materiales serigrafiados en envases de vidrio, polietileno o poliaminados plásticos, se debe enviar una fotografía a color que muestre de manera legible todas las leyendas presentes en todas las caras, firmadas por el responsable sanitario o el representante legal.

7.2.1.4.1.3 En caso de desistimiento de algunas de las presentaciones declaradas en el oficio de registro del medicamento a renovar, se debe presentar carta de desistimiento de la misma avalada con la firma del representante legal.

7.2.1.4.2 Instructivo e Información para prescribir (IPP's). Se debe entregar copia del instructivo e información para prescribir en sus formas amplia y reducida últimas autorizadas por la COFEPRIS.

7.2.1.4.3 Certificados de Buenas Prácticas de Fabricación del fármaco o fármacos.

7.2.1.4.4 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación del medicamento.

7.2.1.4.5 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación del diluyente (si aplica).

7.2.1.4.6 Licencia sanitaria del fabricante del medicamento.

7.2.1.4.7 Aviso de responsable sanitario.

7.2.1.4.7 Licencia sanitaria del o los acondicionadores, cuando difiera del fabricante del medicamento.

7.2.1.4.9 Licencia sanitaria o aviso de funcionamiento del distribuidor, cuando difiera del fabricante del medicamento.

7.2.2 Medicamentos de fabricación extranjera.

7.2.2.1 Módulo I - Información Administrativa. Véase numeral 7.2.1.1.

7.2.2.2 Módulo II - Biodisponibilidad y Bioequivalencia. Véase numeral 7.2.1.2.

7.2.2.3 Módulo III - Farmacovigilancia. Véase numeral 7.2.1.3.

7.2.2.4 Módulo IV - Información Legal. Véase numeral 7.2.1.4.

7.2.2.4.1 Documento que acredite a un representante legal con domicilio en México.

7.2.3 Medicamentos homeopáticos, herbolarios y vitamínicos.

7.2.3.1 Módulo I - Información Administrativa. Véase numeral 7.2.1.1.

7.2.3.2 Módulo II - Farmacovigilancia. Véase numeral 7.2.1.3.

7.2.3.3 Módulo III - Información Legal.

7.2.3.3.1 Etiquetas en uso. Véase numeral 7.2.1.4.1.

7.2.3.3.2 Instructivo e Información para prescribir (IPP's). Se debe entregar copia del instructivo e información para prescribir en sus formas amplia y reducida últimas autorizadas por la COFEPRIS.

7.2.3.3.3 Certificado de buenas prácticas de fabricación del fármaco. Se debe presentar el certificado de análisis de origen del fármaco y el certificado de análisis emitido por el fabricante del medicamento.

7.2.3.3.4 Certificado de buenas prácticas de fabricación del medicamento.

7.2.3.3.4.1 Para medicamentos de fabricación nacional se debe presentar el Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación.

7.2.3.3.4.2 En el caso de los medicamentos de fabricación extranjera se debe presentar el Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación o su equivalente.

7.2.3.3.5 Licencia sanitaria del fabricante del medicamento.**7.2.3.3.6 Aviso de responsable sanitario.****7.2.3.3.7 Licencia sanitaria del o los acondicionadores, cuando difiera del fabricante del medicamento.**

7.2.3.3.7 Licencia sanitaria o aviso de funcionamiento del distribuidor, cuando difiera del fabricante del medicamento.

7.2.3.3.9 Documento que acredite a un representante legal con domicilio en México, únicamente para medicamentos de fabricación extranjera.

7.2.4 Medicamentos Biotecnológicos y medicamentos biotecnológicos biocomparables**7.2.4.1 Módulo I - Información Administrativa.** Véase numeral 7.2.1.1.**7.2.4.2 Módulo II – Estudio de biocomparabilidad.**

7.2.4.2.1 El estudio de biocomparabilidad para medicamentos biotecnológicos No Aplica, en virtud de que todos son de referencia.

7.2.4.2.2 El estudio de biocomparabilidad aplica para medicamentos biotecnológicos biocomparables y deberá dar cumplimiento a la normatividad mexicana vigente correspondiente.

7.2.4.3 Módulo III - Farmacovigilancia. Véase numeral 7.2.1.3.

Informe de Farmacovigilancia de medicamentos biotecnológicos biocomparables. Deberá cumplir con lo indicado en la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012 (Véase numeral 2.5).

7.2.4.3.1 Para dar cumplimiento a los numerales 7.7.19.1 (Elaborar un Plan de manejo de riesgos para medicamentos cuando) 7.7.19.1.4 (En productos biotecnológicos (innovadores y biocompables), biológicos y huérfanos), se describe a continuación el Plan de manejo de riesgos establecido en la NOM-220-SSA1-2012, (Véase numeral 2.5).

7.2.4.3.2 Plan de manejo de riesgos, al documento que describe las actividades e intervenciones designadas para detectar, caracterizar y prevenir los potenciales riesgos previamente identificados, relacionados con los medicamentos, incluyendo la medición de la efectividad de dichas intervenciones. Se llevan a cabo en las fases preclínica, clínica y de comercialización. Deberán tener objetivos prácticos, específicos y medibles para poder alcanzar la meta y esto dependerá del tipo, frecuencia y severidad del riesgo. Consta de tres partes:

- Especificación sobre la seguridad del producto,
- Plan de Farmacovigilancia, (estudio de postcomercialización temprana de 3 años o estudio de farmacovigilancia intensiva).
- Plan de minimización de riesgos (acciones propuestas para minimizar los problemas relacionados a la seguridad).

7.2.4.4 Módulo IV - Información Legal. Véase numeral 7.2.1.4.**7.2.4.4.1 Etiquetas en uso.** Véase numeral 7.2.1.4.1.

7.2.4.4.1.1 Para medicamentos biotecnológicos innovadores. Las etiquetas deben contener: Denominación distintiva, denominación genérica internacional con independencia de la denominación distintiva, las siglas M.B., forma farmacéutica (actualizada con base en la FEUM vigente), clave de Registro Sanitario, concentración, nombre y domicilio del fabricante del biofármaco y su origen, fórmula, vía de administración, consideración de uso, contenido, dosis, leyendas de conservación y almacenaje, leyendas de advertencia y precautorias, número de lote, fecha de caducidad, nombre y domicilio del fabricante del medicamento, lugar del envasado, distribuidor y en su caso el importador.

7.2.4.4.1.2 Para los medicamentos biotecnológicos biocomparables. Las etiquetas deben contener la información descrita en el numeral anterior con excepción de las siglas M.B. que son substituidas por las siglas M.B.B. y especificar contra quien se comparó (medicamento biotecnológico innovador o de referencia).

7.2.4.4.2 Instructivo e Información para prescribir (IPP's). Se debe entregar copia del instructivo e información para prescribir en sus formas amplia y reducida últimas autorizadas por la COFEPRIS.

7.2.4.4.2.1 Para medicamentos biotecnológicos innovadores. Debe incluir denominación genérica internacional con independencia de la denominación distintiva, forma farmacéutica (actualizada con base en la FEUM vigente) y las siglas M.B.

7.2.4.4.2.2 Para los medicamentos biotecnológicos biocomparables. Debe incluir denominación genérica internacional con independencia de la denominación distintiva, forma farmacéutica (actualizada con base en la FEUM vigente) y las siglas M.B.B. y especificar contra quién se comparó (medicamento biotecnológico innovador o de referencia).

7.2.4.4.3 Certificado de buenas prácticas de fabricación del biofármaco. Debe especificar el biofármaco.

7.2.2.4.4 Certificado de buenas prácticas de fabricación del medicamento.

7.2.2.4.5 Licencia sanitaria del fabricante del medicamento.

7.2.2.4.6 Aviso de responsable sanitario.

7.2.2.4.7 Licencia sanitaria del o los acondicionadores, cuando difiera del fabricante del medicamento.

7.2.2.4.7 Licencia sanitaria o aviso de funcionamiento del distribuidor, cuando difiera del fabricante del medicamento.

7.2.2.4.9 Documento que acredite a un representante legal con domicilio en México, para medicamentos de fabricación extranjera.

7.3 Cuando en el Oficio de registro sanitario del medicamento a renovar, existan observaciones al registro para confirmación que implique la entrega de documentación a la COFEPRIS, se debe ingresar la misma junto con la documentación que integra el expediente en un anexo al final del mismo.

8. Concordancia con normas internacionales y mexicanas.

Esta Norma es parcialmente equivalente a los estándares internacionales.

8.1 European Commission, NTA, Vol. 2B-CTD, foreword and introduction, edition June 2006.

8.2 ICH M4: Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Ene, 2004).

9. Bibliografía.

9.1 Ley General de Salud.

9.2 Ley Federal sobre Metrología y Normalización.

9.3 Reglamento de Insumos para la Salud.

9.4 Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización.

9.5 Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.

9.6 Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 10a. ed. México (2009).

9.7 ISO 31000:2009. Principles and Guidelines on Implementation.

9.8 Organización Mundial de la Salud. Manual de bioseguridad en el laboratorio, tercera edición. OMS, Ginebra, 2005.

9.9 WHO. Quality Assurance of Pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials, Vol. 2, 2a. Edition, 2007.

9.10 Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México. Guía de Validación del Método Analítico. CNQFBM, 2002.

9.11 Gary Walsh. Pharmaceutical Biotechnology. Concepts and Applications. Ed. John Wiley and Sons Ltd. 2007.

10. Observancia.

La vigilancia del cumplimiento de esta Norma corresponde a la Secretaría de Salud, cuyo personal realizará la verificación y la vigilancia que sean necesarias.

11. Vigencia.

Esta Norma entrará en vigor a los 30 días naturales posteriores al de su publicación en el Diario Oficial de la Federación.

TRANSITORIO

UNICO. Con la entrada en vigor de esta Norma, se deja sin efectos el numeral 6 de la Norma Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-001-SSA1-2012 Medicamentos biotecnológicos y sus biofármacos. Buenas Prácticas de Fabricación. Características técnicas y científicas que deben cumplir éstos, para demostrar su seguridad, eficacia y calidad. Etiquetado. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad y farmacovigilancia.

Sufragio Efectivo. No Reelección.

México, D.F., a 23 de abril de 2013.- El Comisionado Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios y Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, **Mikel Andoni Arriola Peñalosa**.- Rúbrica.