



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

COMENTARIOS

Con fundamento en el numeral 6.3.3.1 de la Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2020, se publica el presente proyecto a efecto de que los interesados, a partir del 1º de agosto hasta el 30 de septiembre de 2026, lo analicen, evalúen y envíen sus observaciones o comentarios en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante la CPFEUM, sita en Río Rhin número 57, colonia Cuauhtémoc, código postal 06500, Ciudad de México, o al correo electrónico: consultas@farmacopea.org.mx.

DATOS DEL PROMOVENTE

Nombre: _____
Institución o empresa: _____
Teléfono: _____

Cargo: _____
Dirección: _____
Correo electrónico: _____

EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO

Dice	Debe decir	Justificación*
METFORMINA, CLORHIDRATO DE. TABLETAS DE LIBERACIÓN INMEDIATA.		
1. GENERALIDADES		
1.1 OBJETIVO. Comparar la velocidad y cantidad absorbida de metformina en tabletas, del producto de prueba con respecto al producto de referencia, cuando se administra en dosis iguales en las mismas condiciones.		
1.2 FARMACOLOGÍA Y APLICACIONES TERAPÉUTICAS. La metformina es una biguanida (dimetilbiguanida) utilizada como un hipoglucemiante oral, la cual es ampliamente utilizada en el manejo de diabetes mellitus no insulino dependiente (diabetes tipo 2), que es una enfermedad común que combina ambos defectos en la secreción y acción de la insulina. Mecanismo de acción. La metformina es un agente hipoglucemiante que mejora la tolerancia a		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2, disminuyendo tanto la glucosa basal como la posprandial. Su mecanismo de acción es diferente al de otros agentes hipoglucemiantes orales. La metformina disminuye la absorción intestinal y la producción hepática de glucosa, además mejora la sensibilidad a la insulina por incremento de la captación y utilización de la glucosa periférica.		
1.3 FARMACOCINÉTICA. La biodisponibilidad absoluta de la metformina en condiciones de ayuno es del 50 al 60 %. Estudios de dosis única de 500 a 1 500 mg y de 850 a 2 550 mg indican que hay una pérdida de proporcionalidad al incrementar la dosis, debido a la disminución de la absorción más que a una alteración en la eliminación. La ingesta de alimentos disminuye la cantidad absorbida y retrasa ligeramente la velocidad de absorción (la concentración máxima disminuye alrededor de 40 % y el área de la curva concentración tiempo (ABC) en un 25 %). La concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) es de 1 $\mu\text{g/mL}$—2 $\mu\text{g/mL}$ y se alcanza entre 1 h 48 min y 2 h 54 min ($t_{\text{máx}}$). Los principales sitios de concentración sin acumulación, son la mucosa intestinal y las glándulas salivales; los eritrocitos también pueden ser un compartimiento de distribución. El volumen aparente de distribución (V_d/F) de la metformina observado después de una administración única de 850 mg, fue de $654 \pm 358 \text{ L}$. La metformina presenta muy baja unión a proteínas. A las dosis terapéuticas clínicamente		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
utilizadas, se alcanzan el estado estacionario entre 24 y 48 h y las concentraciones observadas son generalmente menores que 1 µg/mL. No sufre metabolismo hepático ni excreción biliar; no se han detectado metabolitos o conjugados del activo. Después de una administración oral, aproximadamente el 90 % de la dosis se elimina por vía renal como fármaco inalterado en las primeras 24 h, con un tiempo de vida media ($t_{1/2}$) de 6 h 12 min. En sangre el tiempo de vida media ($t_{1/2}$) de eliminación es de aproximadamente de 17 h 36 min lo que sugiere que la masa eritrocítica puede ser un compartimiento de distribución. La depuración renal es de 450 a 513 mL/min.		
2. PRUEBAS IN-VITRO		
2.1 VALORACIÓN. El porcentaje de valoración del medicamento de prueba está dentro de los límites farmacopeicos y no difiere en más del 5 % del medicamento de referencia, de acuerdo con la prueba de Valoración de la monografía de <i>Motformina. Tabletas</i> de la FEUM vigente.		
2.2 UNIFORMIDAD DE DOSIS. Los medicamentos de prueba y referencia cumplen con los criterios de la prueba de uniformidad de contenido, descritos en el método general de análisis de <i>Uniformidad de dosis</i> de la monografía de <i>Motformina. Tabletas</i> de la FEUM vigente, determinada al valorar el contenido individual de al menos 10 unidades de cada producto y utilizando el método descrito en la prueba de Valoración.		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
2.3 PERFIL DE DISOLUCIÓN. Productos. Medicamentos de referencia y medicamento de prueba: tabletas de liberación inmediata de metformina. Número de unidades. 12 unidades, tanto del medicamento de prueba como de referencia, de los mismos lotes que se usarán en el estudio de bioequivalencia. Metodología. MGA 0291, Aparato 1. A 100 rpm. Medio. 900 mL de solución de fosfato dibásico de potasio al 0.68 % (m/v) ajustado a pH 6.8 con hidróxido de sodio 1 M. Temperatura de medio a $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. Tiempos de muestreo. 10, 20, 30, 45 y 60 min. Análisis. Método espectrofotométrico ultravioleta a 233 nm de acuerdo con la prueba de <i>Disolución</i> de la monografía de <i>Metformina</i>. <i>Tabletas</i> de la FEUM vigente. El medicamento de prueba cumple con el factor de similitud (f_2) indicado en la NOM-177-SSA1 vigente.		
3. ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA Medicamento de referencia. El indicado por la Secretaría de Salud. Medicamento de prueba. El medicamento de prueba cumple con lo indicado en la NOM-177-SSA1 y en la NOM-059-SSA1 vigentes. Diseño del estudio. Para el estudio de bioequivalencia de metformina se utiliza un diseño cruzado, dos tratamientos, dos secuencias, dos periodos, de dosis única, con una semana de lavado entre las administraciones y una asignación		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
aleatoria de los tratamientos a los sujetos. El protocolo se elabora de acuerdo con lo indicado en el Apéndice A Normativo de la NOM-177-SSA1 vigente. Selección de sujetos. Seleccionar un mínimo de 24 sujetos, los cuales son voluntarios clínicamente sanos. Los sujetos no estarán bajo tratamiento médico en la semana previa al inicio del estudio, ni haber ingerido alcohol por lo menos 48 h antes de la administración de metformina, ni durante el tiempo que dure el estudio.		
Criterios de inclusión. Sujetos de género masculino o femenino, los cuales son voluntarios, clínicamente sanos, entre 18 y 55 años y dentro de un $\pm 10\%$ de su peso ideal en relación con su altura. Su estado de salud se determina con base en la historia clínica, en la evaluación física y en los resultados de las pruebas de laboratorio, son como mínimo: examen general de orina, química sanguínea, biometría hemática, transaminasas hepáticas, prueba de la hepatitis B, VIH, radiografía de tórax y electrocardiograma. Los resultados de dichas pruebas no difieren más del 10 % de los valores normales y no son clínicamente significativos. Para el caso de sujetos del género femenino, las pruebas de laboratorio demuestran que no hay embarazo y se evalúa el posible efecto del uso de anticonceptivos, tanto en la clínica como en el método analítico. Los sujetos voluntarios son informados de los posibles riesgos y beneficios de su participación en el estudio y		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
asientan por escrito su aceptación, mediante la firma de la carta de consentimiento informado. En caso de incluir mujeres en el estudio, se les advierte de los riesgos potenciales del medicamento, ya que está contraindicado durante el primer trimestre del embarazo. Criterios de exclusión. Sujetos con antecedentes de alteraciones significativas cardiovasculares, renales, hepáticas, metabólicas, gastrointestinales, neurológicas, endocrinas u otras anormalidades sistémicas. Sujetos que requieran cualquier otro medicamento durante el estudio o que hayan sido hospitalizados durante las ocho semanas previas al mismo. Sujetos que han ingerido alcohol dentro de las 48 h previas al estudio o con historial reciente de abuso del mismo. Sujetos con resultados positivos a la prueba de drogas o con historial reciente de abuso de las mismas. Sujetos que hayan donado sangre 30 días antes del estudio.		
Administración de los medicamentos. Después de un ayuno de por lo menos 10 h, administrar a los voluntarios una dosis del producto de prueba o de referencia con 250 mL de agua. Los sujetos continuarán en ayuno hasta 3 h después de la administración. Tiempos de muestreo. Colectar muestras sanguíneas en volumen suficiente a las 0 h (predosis), 15, 30 min; 1, 1 h 30 min; 2, 2 h 30 min;		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
3, 3 h 30 min; 4, 6, 8, 10, 12, 16 y 24 h después de la administración del medicamento de prueba o de referencia. Separar el plasma y mantener las muestras congeladas hasta su análisis. Métodos analíticos. Para la cuantificación de metformina en las muestras plasmáticas se utiliza un método analítico específico y sensible para el fármaco inalterado, por ejemplo Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (CLAR) con detección a 234 nm. El intervalo de la curva de calibración (0.025 a 4.000 µg/mL) permite caracterizar más del 80 % del área bajo la curva, tanto la fase de absorción como la de eliminación de la dosis oral administrada. El método deberá estar completamente validado de acuerdo con los criterios indicados en la NOM-177-SSA1 vigente. Análisis estadístico de los datos plasmáticos. El análisis estadístico de los datos se realiza de acuerdo con los lineamientos indicados en la NOM-177-SSA1 vigente. Muestras de retención. Los medicamentos de prueba y de referencia se almacenan en cantidad suficiente para realizar el estudio de acuerdo a la NOM-177-SSA1 vigente.		
3.1 INFORME DEL ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA. El informe final de la prueba de bioequivalencia contiene la información indicada en la NOM-177-SSA1 vigente.		
3.2 REQUISITOS PARA LA EXENCIÓN DE LA PRUEBA DE BIOEQUIVALENCIA. En virtud de que la farmacocinética de metformina no es lineal,		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
no se podrán eximir del requisito de prueba de bioequivalencia las tabletas de metformina de dosis distintas a la evaluada, y cada dosis deberá evaluar su bioequivalencia respecto a la dosis equivalente del producto de referencia.		
PRODUCTO Fármaco. Clorhidrato de metformina. Forma Farmacéutica. Tabletas. Tipo de liberación. Inmediata. Concentraciones. 500, 850 y 1000 mg.		
ETAPA CLÍNICA Diseño experimental. Diseño cruzado, dos tratamientos, dos secuencias, dos periodos de dosis única, con al menos una semana de lavado entre las administraciones y una asignación aleatoria de los sujetos a la secuencia de tratamientos. El protocolo debe elaborarse de acuerdo con lo indicado en el Apéndice Normativo correspondiente a Protocolos Clínicos de la NOM-177-SSA1 vigente. Cualquier otro diseño deberá ser justificado científicamente. Concentración. 1000 mg. Vía de administración. Oral. Población. Mujeres no embarazadas y hombres, sanos. Condiciones de administración. Ayuno.		
ETAPA ANALÍTICA Analito por cuantificar. Metformina Fluido biológico. Plasma Bioanálisis. Método cromatográfico acoplado a detector ultravioleta o a espectrómetro de masas-		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
masas, con la sensibilidad suficiente para caracterizar el perfil farmacocinético hasta las 24 h.		
ETAPA ESTADÍSTICA Parámetros farmacocinéticos. $C_{\text{máx}}$, ABC_{0-t} y $ABC_{0-\infty}$ Intervalos de confianza. 80.00-125.00 % para $C_{\text{máx}}$ y ABC_{0-t} Contexto. La farmacocinética de metformina liberación inmediata es proporcional hasta la dosis de 1 500 mg.		
ETAPA EXENCIÓN DE ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA Las concentraciones de 500 mg y 850 mg de metformina en tabletas pueden exentarse del estudio de bioequivalencia con la prueba de perfiles de disolución; en este caso el medicamento de referencia a usar corresponderá al medicamento de prueba que demostró ser bioequivalente en el estudio <i>in vivo</i> (1 000 mg). Las condiciones para la prueba de perfiles de disolución pueden aplicarse con fines de exención o para modificar las condiciones de registro, y deben ser las establecidas en la FEUM y sus suplementos vigentes o farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente.		
PERFIL DE DISOLUCIÓN		
Metodología. MGA 0291, Aparato 1. A 100 rpm.		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
Medio. 1000 mL de una solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 ± 0.05 , a 37 ± 0.5 °C.		
Tiempos de muestreo. 10, 15, 20, 30 y 45 min.		
Contexto. Los resultados de la bioequivalencia pueden ser extrapolables a otras concentraciones, cumpliendo los siguientes requisitos: I. Existe proporcionalidad en el contenido del fármaco y aditivo(s) en la fórmula cuali-cuantitativa con respecto al medicamento que fue declarado bioequivalente. II. 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. III. El fármaco presenta una farmacocinética lineal en el intervalo de las concentraciones solicitadas. IV. Los procesos de fabricación estén validados.		

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