



“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*
METRONIDAZOL. TABLETAS DE 500 mg		
1. GENERALIDADES		
1.1 OBJETIVO. Comparar la velocidad y cantidad absorbida de metronidazol en tabletas de 500 mg (producto de prueba), con respecto al producto de referencia, cuando se administra en dosis iguales en las mismas condiciones.		
1.2 FARMACOLOGÍA Y APLICACIONES TERAPEÚTICAS. El metronidazol (1-2-hidroxietil)2-metil-5-nitroimidazol es un agente sintético antiprotozoario y antibacteriano, utilizado ampliamente para el tratamiento de tricomoniasis, giardiasis y amibiasis intrainestinal o extraintestinal.		
1.3 FARMACOCINÉTICA. Después de una administración oral, el metronidazol es bien absorbido. La concentración plasmática máxima se		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
alcanza entre 1 y 2 h después de la administración; las concentraciones plasmáticas máximas después de las dosis orales de 250, 500 mg y 2 g, son aproximadamente de 6, 12 y 40 µg/mL, respectivamente. El metronidazol se distribuye extensamente en el organismo y menos del 20 % se une a proteínas plasmáticas; metabolizándose principalmente por vía hepática. El metronidazol tiene una vida media de eliminación de 8 h (6 a 12 h) y presenta farmacocinética lineal.		
1.4 MECANISMO DE ACCIÓN. El mecanismo de acción no se ha dilucidado completamente, pero existen varias propuestas. El mecanismo de acción del metronidazol se refleja en su toxicidad selectiva contra microorganismos anaerobios o microaerófilos, los cuales sobreviven en ausencia de oxígeno, debido a que la producción de energía para su metabolismo es vía transferencia de electrones de los compuestos endógenos. Por ello, una vez que el fármaco se ha difundido en el interior de dichos compuestos y de las células, el grupo nitro acepta electrones de las proteínas transportadoras de electrones con potenciales redox negativos, suficientemente pequeños, como las flavoproteínas en células de mamíferos y las ferredoxinas o su equivalente en protozoos y bacterias. En el primer caso, una nitroreductasa cataliza la reacción del radical flavino con el compuesto nitro. En los microorganismos la reducción es catalizada por complejos de hierro y azufre. Es probable que la actividad antimicrobiana		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
del metronidazol sea consecuencia de la formación de productos intermedios lábiles químicamente reactivos, que se forman durante la reducción tetraelectrónica del grupo nitro hasta la forma hidroxilamina correspondiente. Otros estudios plantean la formación de compuestos intermediarios que reaccionan con macromoléculas celulares como el DNA, las proteínas y las membranas causando la destrucción del microorganismo.		
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 Metronidazol. Tabletas 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 MGA 0299 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 de la monografía de Metronidazol, tabletas de la FEUM vigente.		
2.3 PERFIL DE DISOLUCIÓN Productos. Medicamento de referencia y medicamento de prueba: tabletas de Metronidazol de 500 mg. Número de unidades. 12 unidades, tanto del		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
medicamento de prueba como del 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 ácido clorhídrico 0.1 N a $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. Tiempos de muestreo. 10, 20, 30, 40 y 60 min. Análisis. Método espectrofotométrico ultravioleta a 278 ± 2 nm, de acuerdo con la prueba de disolución de la monografía correspondiente a <i>Metronidazol</i>. <i>Tabletas</i> de la FEUM. 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 metronidazol 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 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		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
sanos. Los sujetos no están 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 metronidazol, 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, que 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 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.		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
Criterios de exclusión. Sujetos con antecedentes de alteraciones significativas cardiovasculares, renales, hepáticas, metabólicas, gastrointestinales, neurológicas, endocrinas u otras anomalías 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 del 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, 45 min; 1, 1 h 30 min; 2, 2 h 30 min; 3, 4, 6, 8, 12, 24, 30 y 36 h después de la administración del medicamento de prueba o del de referencia. Mantener las muestras congeladas hasta su análisis. Métodos analíticos. Para la cuantificación de metronidazol en las muestras plasmáticas se utiliza		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
un método analítico específico para el fármaco, por ejemplo Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (CLAR). El intervalo de la curva de calibración permite caracterizar el área bajo la curva, tanto la fase de absorción como la de eliminación. El método está 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 tres veces el estudio y durante dos años posteriores a la conclusión del estudio, o hasta el vencimiento de la fecha de caducidad, lo que ocurra primero.		
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 metronidazol es lineal, se podrán eximir del requisito de prueba de bioequivalencia las tabletas de metronidazol de dosis inferiores a 500 mg (por ejemplo 250 mg), siempre y cuando se haya demostrado la bioequivalencia de las tabletas de 500 mg respecto al producto de referencia, exista proporcionalidad		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
en la fórmula cualicuantitativa, los procesos de fabricación estén validados y su perfil de disolución sea similar, es decir que el factor de similitud (f_2) se encuentre entre 50 y 100.		
PRODUCTO Fármaco. Metronidazol. Forma Farmacéutica. Tabletas. Tipo de liberación. Inmediata. Concentraciones. 250 y 500 mg.		
ETAPA CLÍNICA Diseño experimental. Diseño cruzado, dos tratamientos, dos secuencias, dos períodos 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 A Normativo de la NOM-177-SSA1 vigente. Cualquier otro diseño deberá ser justificado científicamente. Concentración. 500 mg Vía de administración. Oral Población. Mujeres no embarazadas y hombres, sanos. Condiciones de administración. Ayuno.		
ETAPA ANALÍTICA Analito a cuantificar. Metronidazol Fluido biológico. Plasma Bioanálisis. Método cromatográfico acoplado a espectrómetro de masas-masas o tecnología alternativa, con la sensibilidad suficiente para caracterizar el perfil farmacocinético hasta las 48 h.		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
ETAPA ESTADÍSTICA Parámetros farmacocinéticos. $C_{\max}$, ABC_{0-t} y $ABC_{0-\infty}$ Intervalos de confianza. 80.00-125.00 % para $C_{\max}$ y ABC_{0-t} Contexto. El metronidazol presenta absorción rápida vida media (6-12 h) y farmacocinética lineal.		
ETAPA EXENCIÓN DE ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA Las concentraciones de 250 mg de metronidazol tabletas pueden exentarse del estudio de Bioequivalencia con la prueba de perfiles de disolución, en este caso el medicamento de referencia para el estudio de perfiles de disolución, corresponderá al medicamento de prueba (500 mg) que demostró ser bioequivalente en el estudio <i>in vivo</i> y contra la concentración de 250 mg. Las condiciones para la prueba para perfiles de disolución 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.		
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		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
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.

CONSULTA