



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

---

---

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

ESPECIFICACIÓN PARA IMPUREZAS ORGÁNICAS  
NO IDENTIFICADAS EN UNA SOLUCIÓN  
INYECTABLE DE TRIMEBUTINA MALEATO.

T E S I N A

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN  
DESARROLLO FARMACÉUTICO

PRESENTA:

HERNÁNDEZ MORALES DAVID ISMAEL

ASESOR: MTRO. JOSÉ IGNACIO VÁZQUEZ OLVERA



FES ZARAGOZA

2022



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



## Índice

1. Introducción	5
2. Marco teórico	7
2.3. Trimebutina maleato	8
2.4. Mecanismo de acción de la trimebutina maleato	9
2.5. Farmacocinética y farmacodinamia de trimebutina maleato	9
2.6. Formulaciones de trimebutina maleato para el tratamiento del SII	10
2.7. Productos de degradación de trimebutina maleato	10
2.8. Límite de especificación para impurezas no identificadas según la ICH Q3B(R2) Impurezas en nuevos productos farmacéuticos	12
2.9. Criterios de aceptación en productos de degradación según la Guía para la industria ANDAs: Impurezas en productos farmacéuticos	13
3. Objetivos	15
3.1. Objetivo General	15
3.2. Objetivos específicos	15
4. Planteamiento de problema	16
5. Diseño Experimental	17
5.1. Tipo de estudio	17
5.2. Población objetivo	17
5.3. Población por estudiar	17
6. Diagrama de Flujo	18
7. Metodología	19
8. Resultados y discusión de resultados.	20
8.1. Impurezas Orgánicas (Productos de degradación)	20
8.2. Prueba de pH	27
9. Conclusión	30
10. Referencias	31

## Índice de Tablas

Tabla 1. Medicamentos de referencia de trimebutina maleato .....	10
Tabla 2. Límite de productos de degradación en productos farmacéuticos nuevo.....	13
Tabla 3. Resultados de impurezas orgánicas de trimebutina maleato solución inyectable 50 mg/5 mL Producto de referencia ( <i>Libertrim</i> ).....	21
Tabla 4. Resultados de impurezas orgánicas de trimebutina maleato solución inyectable 50 mg/5 mL producto de prueba (Estabilidad acelerada 6 meses) .....	21
Tabla 5. Comparativo de resultados obtenidos de porcentaje de impurezas orgánicas de producto de prueba y producto de referencia de trimebutina maleato solución inyectable 50 mg/ 5 mL .....	22
Tabla 6. Comparativo de resultados obtenidos de porcentaje de impurezas orgánicas de producto de prueba y producto de referencia de trimebutina maleato solución inyectable 50 mg/ 5 mL .....	22
Tabla 7. Resultados de impurezas orgánicas de trimebutina maleato solución inyectable 50 mg/5 mL Producto de prueba (Estabilidad largo plazo 6 meses) .....	25
Tabla 8. Comparativo de resultados obtenidos de porcentaje de impurezas orgánicas de producto de prueba y producto de referencia de trimebutina maleato solución inyectable 50 mg/ 5 mL.....	26
Tabla 9 Comparativo de resultados obtenidos de porcentaje de impurezas orgánicas de producto de prueba y producto de referencia de trimebutina maleato solución inyectable 50 mg/ 5 mL.....	26
Tabla 10 Resultados de la prueba de pH de lotes prueba en estabilidad acelerada y largo plazo, y lote de referencia.....	27
Tabla 11. Comparativo de resultados obtenidos de pH de producto de prueba y producto de referencia de trimebutina maleato solución inyectable 50 mg/ 5 mL.....	28

## Índice de figuras

Figura 1. Estructura química de trimebutina maleato .....	8
Figura 2. Reacción de degradación de trimebutina maleato .....	12
Figura 3. Perfil cromatográfico de trimebutina maleato (TM), y sus productos de degradación 3,4,5- trimetoxi ácido benzoico (I) y 2-(Dimetilamino)-2-fenilbutanol (II).....	13
Figura 4. Gráfico comparativo de resultados obtenidos de porcentaje de impurezas orgánicas de producto de prueba y producto de referencia de trimebutina maleato solución inyectable 50 mg/ 5 mL a los 3 meses en condiciones aceleradas.....	23
Figura 5. Gráfico comparativo de resultados obtenidos de porcentaje de impurezas orgánicas de producto de prueba y producto de referencia de trimebutina maleato solución inyectable 50 mg/ 5 mL a los 6 meses en condiciones aceleradas.....	23
Figura 6. Gráfico de tendencia de Impureza TRR 0.80 estabilidad acelerada producto de prueba de trimebutina maleato solución inyectable 50 mg/ 5 mL.....	24
Figura 7. Gráfico de tendencia de porcentaje de impurezas totales de estabilidad acelerada de producto de prueba trimebutina maleato solución inyectable 50 mg/ 5 mL .....	24

## 1. Introducción

El Síndrome de Intestino Irritable (SII) es el trastorno digestivo más frecuente diagnosticado en la práctica clínica. Es un trastorno funcional caracterizado por dolor o malestar abdominal que se asocia con alteraciones del hábito intestinal y con otros síntomas gastrointestinales como distensión y sensación de inflamación abdominal, evacuación incompleta, urgencia, pujo y tenesmo.<sup>1</sup>

La incidencia del SII en México se desconoce, aunque se han realizado varios estudios de buena calidad sobre la epidemiología del SII, en ninguno de ellos se establece el número de casos nuevos de la enfermedad que surgen en un periodo de tiempo determinado.<sup>1</sup>

Los antiespasmódicos son un grupo de sustancias que intervienen o interrumpen la contracción dolorosa e involuntaria (espasmo) del músculo intestinal, uno de los mecanismos referidos en la génesis del dolor en patologías gastrointestinales.<sup>2</sup>

Uno de los medicamentos recetados para el alivio de estos malestares es la trimebutina maleato en presentación de tabletas orales y solución inyectable.<sup>3</sup> En México empresas encargadas del desarrollo de medicamentos se encuentran desarrollando y fabricando formas farmacéuticas que satisfagan las necesidades de la población, sin embargo, antes de que salga al mercado un producto se deben realizar estudios de estabilidad que aseguren la calidad, eficacia y seguridad del medicamento.

Dentro de las pruebas de seguridad que se le realizan al producto desarrollado, se realiza el análisis de impurezas orgánicas, las cuales, para determinar un nivel de contenido, se basan en las guías nacionales e internacionales, así como de las farmacopeas vigentes involucradas en el desarrollo del producto.<sup>13</sup>

En este trabajo de investigación se recopilaron los datos del producto en desarrollo de trimebutina maleato, en su presentación de solución inyectable de 50 mg/ 5 mL y el establecimiento de especificaciones para la prueba de impurezas orgánicas en un estudio de estabilidad en condiciones de temperatura y humedad aceleradas (25

°C ± 2°C/60% ± 5 % HR) y de largo plazo (5 ° C ± 3°C), de acuerdo con la NOM-073-SSA1-2015, Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de los remedios herbolarios.

## 2. Marco teórico

### 2.1. Síndrome del colon irritable en México

El síndrome de intestino irritable (SII) es el trastorno digestivo más frecuente diagnosticado en la práctica clínica. Es un trastorno funcional caracterizado por dolor o malestar abdominal que se asocia con alteraciones del hábito intestinal y con otros síntomas gastrointestinales como distensión y sensación de inflamación abdominal, evacuación incompleta, urgencia, pujo y tenesmo.

La incidencia del SII en México se desconoce, aunque se han realizado varios estudios de buena calidad sobre la epidemiología del SII, en ninguno de ellos se establece el número de casos nuevos de la enfermedad que surgen en un periodo de tiempo determinado.

Como en el resto del mundo, en México, el SII es más prevalente en mujeres, sin importar el subtipo. Este hecho ha sido informado en forma consistente en los estudios epidemiológicos realizados.<sup>1</sup>

### 2.2. Antiespasmódicos

Los antiespasmódicos son un grupo de sustancias que intervienen o interrumpen la contracción dolorosa e involuntaria (espasmo) del músculo intestinal, uno de los mecanismos referidos en la génesis del dolor en patologías gastrointestinales. Se clasifican en varios grupos de acuerdo con su mecanismo de acción:

- a. Agentes directos del músculo liso. (Mebeverina, agentes derivados de papaverina).
- b. Anticolinérgicos. (Butilhioscina, butilescopolamina, trimebutina).
- c. Agentes bloqueadores de los canales de calcio. (Bromuro de pinaverio, bromuro de otilonio).

Los efectos secundarios más comunes de los anticolinérgicos son cefalea, mareo, visión borrosa, disuria, disminución de la sudación, exantema y xerostomía. Debido



a ello, algunos anticolinérgicos se emplean en combinación con clordiazepóxido para disminuir los efectos secundarios.<sup>2</sup>

### 2.3. Trimebutina maleato

La trimebutina, o 3,4,5-trimetoxibenzoato de 2-dimetilamino-2-fenil-*n*-butilo, es el primer medicamento conocido para actuar sobre los receptores encefalínérgicos periféricos, particularmente digestivos. Es un regulador de la motricidad digestiva.<sup>1</sup> Es un fármaco antiespasmódico y es eficaz en el tratamiento del síndrome del intestino irritable. Es un agente espasmolítico no competitivo con leve afinidad por los receptores opiáceos y notable actividad antiserotonina. La trimebutina base es un sólido con solubilidad baja en agua (0.0001 g/L), debido a esto, se realiza un proceso de conjugación con ácido maléico, obteniendo la sal trimebutina maleato por medio de cristalización en agua. La trimebutina maleato es el activo habitualmente utilizado para el desarrollo de productos farmacéuticos, presenta una mayor solubilidad en agua a 25 °C que la trimebutina base (0.1 g/L), es soluble en acetona, etanol, metanol y fácilmente soluble en cloroformo<sup>3,5</sup>. En la última década se ha recetado para el tratamiento de actividad intestinal anormal, sin embargo, no altera la movilidad gastrointestinal normal. Está indicado para el remedio contra colon espástico. Además, también se utiliza para curar pacientes que tienen íleo paralítico postoperatorio después de una cirugía abdominal.<sup>4</sup>

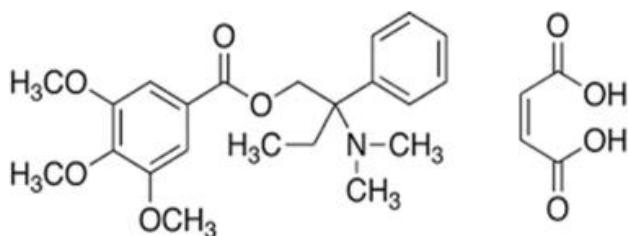


Figura 1. Estructura química de trimebutina maleato.<sup>4</sup>

La trimebutina Maleato es un polvo blanco inoloro. De clasificación biofarmacéutica tipo I; punto de fusión de 128-134 °C.<sup>5</sup>

La trimebutina maleato se puede emplear en la fabricación de tabletas orales, solución inyectable, supositorios y de polvo para la preparación de una suspensión.<sup>3</sup>

#### 2.4. Mecanismo de acción de la trimebutina maleato

Los receptores colinérgicos muscarínicos se encuentran en diversas localizaciones en el organismo humano. Además de su amplia distribución en el sistema nervioso central (SNC), donde median funciones relacionadas con procesos de memoria y aprendizaje, también se encuentran en tejidos periféricos. Además de presentar una amplia distribución en el sistema nervioso central, se encuentran en tejidos periféricos, como en el corazón, las glándulas endócrinas y exocrinas, la fibra muscular lisa digestiva y vascular o la placenta, entre otros. Actualmente se cuentan con 5 subtipos de receptores muscarínicos siendo el subtipo M<sub>2</sub> (Acetilcolina) los pertenecientes al músculo liso digestivo teniendo respuesta funcional en canales de K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>.<sup>6</sup>

La trimebutina maleato bloquea selectivamente los receptores muscarínicos de acetilcolina, esta actividad es inespecífica no mostrando ninguna selectividad especial hacia los demás subtipos de receptores.<sup>7,8</sup>

#### 2.5. Farmacocinética y farmacodinamia de trimebutina maleato

La trimebutina estimula la motilidad intestinal (ondas desencadenantes de fase-III propagadas por el complejo migratorio motor) y la inhibe en el caso de que haya habido estimulación previa.

Los niveles pico en sangre de trimebutina después de la administración oral de comprimidos se alcanzan después de 1 a 2 horas. La eliminación es rápida después de la administración pues después de 24 horas la eliminación es alrededor de un 70 % en orina.<sup>9</sup>

## 2.6. Formulaciones de trimebutina maleato para el tratamiento del SII

A falta de un tratamiento 100 % efectivo para el SII, su abordaje debe estar orientado a paliar los principales síntomas y mejorar la calidad de vida del paciente. Para la correcta elección del tratamiento es importante identificar.<sup>10</sup>

La trimebutina maleato es el principio activo habitualmente utilizado para la preparación de formas farmacéuticas orales, aunque también hay composiciones líquidas.<sup>1</sup> Existen presentaciones de comprimidos de 100, 200 y 400 mg; en solución inyectable de 50 mg/ mL; Suspensión oral 2 g/100 mL.

En el listado de medicamentos de referencia de COFEPRIS se encuentran como medicamentos de referencia de trimebutina maleato los siguientes<sup>11</sup>:

Tabla 1. Medicamentos de referencia de trimebutina maleato<sup>11</sup>.

Denominación Genérica	Forma Farmacéutica	Concentración	Denominación distintiva	Titular
Trimebutina Maleato	Tableta	200 mg	Debridat	GlaxoSmithKline México, SA. De CV.
Trimebutina Maleato	Solución (Inyectable)	0.050g/5mL	Libertrim	Productos Científicos, SA. De CV.
Trimebutina Maleato	Tableta	300 mg	Tempolib	Productos Medix, S.A De CV.

## 2.7. Productos de degradación de trimebutina maleato

La trimebutina maleato es un éster de tipo benzoato sensible a los agentes que favorecen las reacciones de hidrólisis. Estos agentes comprenden agua, solventes como alcoholes, temperatura, luz y diversos catalizadores en particular metálicos, alcalinos o alcalinotérreos.<sup>1</sup>

La trimebutina maleato cuenta con dos productos de degradación principales los cuales se pueden producir en condiciones de hidrolisis básica o ácida. Estos dos productos de degradación son conocidos como 3,4,5-trimetoxi ácido benzoico (I) y 2-(Dimetilamino)-2-fenilbutanol (II). Estos son sugeridos debido a los datos espectrales de IR y PMR de muestras purificadas, separadas de la reacción de degradación de trimebutina maleato (TM).

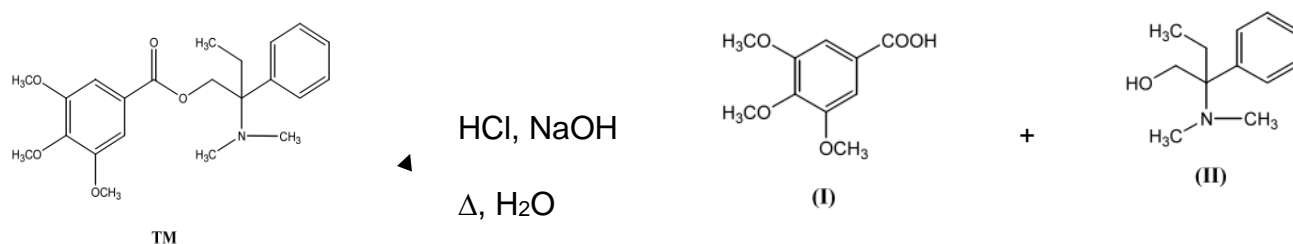


Figura 2. Reacción de degradación de trimebutina maleato.<sup>12</sup>

Dentro de la bibliografía un método de identificación de los productos de degradación de trimebutina maleato, es por medio de la técnica de cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC). Mediante un sistema cromatográfico compuesto de una columna C18 de sílica; fase móvil (82:18) acetonitrilo: buffer de acetatos 0.05 M que contiene 5 mM de ácido heptano sulfónico ajustada con ácido acético a pH 5.5; velocidad de flujo de 1.0 mL/min a temperatura ambiente; detector UV con una longitud de onda de 267 nm<sup>12</sup>. Bajo estas condiciones el perfil cromatográfico (Figura 3) de los productos de degradación demuestra que el producto de degradación (II) presenta mayor polaridad al presentado por el producto de degradación (I) y la trimebutina maleato (TM).

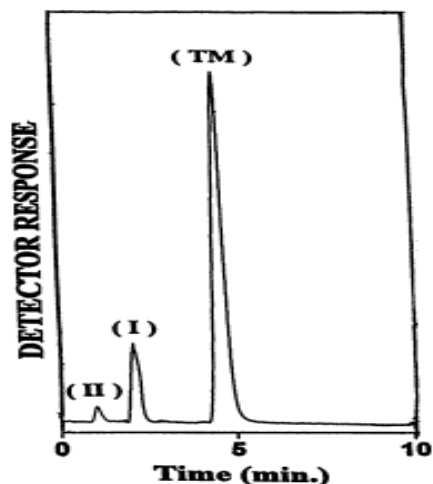


Figura 3. Perfil cromatográfico de trimebutina maleato (TM), y sus productos de degradación 3,4,5-trimetoxi ácido benzoico (I) y 2-(Dimetilamino)-2-fenilbutanol (II).<sup>12</sup>

La degradación de trimebutina maleato se obtiene rápidamente en medio alcalino, mientras que en medio ácido esta reacción se torna más lenta, siendo en solución a un pH aproximado de 3.3 donde muestra una mayor estabilidad.<sup>12</sup>

## 2.8. Límite de especificación para impurezas no identificadas según la ICH Q3B(R2) Impurezas en nuevos productos farmacéuticos

La ICH Q3B (2) brinda orientación para el establecimiento de contenido y cuantificación de impurezas en nuevos productos farmacéuticos producidos a partir de nuevas sustancias farmacéuticas sintetizadas que no se tenga registro en una región o estado. Su alcance es para aquellas impurezas obtenidas como producto de degradación del principio activo o como producto de reacciones del activo con un excipiente y/o sistema contenedor-cierre de su envase primario.

La especificación de impurezas de un medicamento nuevo debe incluir una lista de productos de degradación que se espera ocurran durante la fabricación del producto comercial, y en las condiciones de almacenamiento estipuladas. Se debe considerar los estudios de estabilidad, el conocimiento de las rutas de degradación, el

desarrollo del producto y los estudios de laboratorio deben usarse para caracterizar su perfil de degradación.

Los productos de degradación identificados deben incluirse junto con los no identificados en la especificación, se estima que estén presentes a un nivel mayor que el límite de identificación.

Para los productos de degradación que se sabe que son potentes o que producen efectos farmacológicos tóxicos o inesperados, el límite de cuantificación/detección de los métodos analíticos debe ser proporcional al nivel que deben controlarse los productos de degradación.

El porcentaje de detección por cantidad administrada por día se muestra a continuación:<sup>13</sup>

Tabla 2. Límite de productos de degradación en productos farmacéuticos nuevos.<sup>13</sup>

Máximo de dosis diaria	Límite de identificación
< 1 mg	1.0% o 5 µg
1 mg-10 mg	0.5% o 20 µg
>10 mg-2 g	0.2% o 2 mg
>2 g	0.10%

## 2.9. Criterios de aceptación en productos de degradación según la Guía para la industria ANDAs: Impurezas en productos farmacéuticos

Al establecer los criterios de aceptación del producto de degradación, la primera consideración crítica es si un producto de degradación está especificado en la USP. Si hay una monografía en la USP que incluye un límite para un producto de degradación identificado específico, no se debe establecer un criterio de aceptación por arriba del límite compendial.

Si el límite del producto de degradación está por encima del límite especificado en la USP, se recomienda la calificación. Una vez realizada la calificación se le puede solicitar a USP que revise el criterio de aceptación establecido.

Si el criterio de aceptación para un producto de degradación especificado no existe en la USP y este producto de degradación se puede calificar por comparación con producto de referencia, el criterio de aceptación debe ser similar al nivel observado en el producto de referencia. En otras circunstancias, es posible que el criterio de aceptación se pueda establecer por debajo del nivel calificado para garantizar la calidad del producto.<sup>14</sup>

### 3. Objetivos

#### 3.1. Objetivo General

Establecer la especificación de la prueba de impurezas orgánicas, para los estudios de estabilidad acelerada y a largo plazo de una solución inyectable de trimebutina maleato de 50 mg/ 5 mL con base en la normativa nacional o internacional, así como en la evidencia científica aplicable.

#### 3.2. Objetivos específicos

Investigar la normatividad, así como artículos y bibliografía que sustenten la especificación que se establezca.

Recolectar la información y los resultados de los estudios de estabilidad involucrados.

Evaluar los resultados obtenidos de los estudios de estabilidad acelerada y a largo plazo, observando su comportamiento a través del tiempo.

Realizar una investigación sobre el porcentaje de impurezas obtenido en los periodos de estabilidad involucrados.



#### 4. Planteamiento de problema

Para poder realizar el registro de un medicamento genérico o nuevo, se requiere ejecutar un estudio de estabilidad según corresponda la forma farmacéutica.<sup>15</sup>

Debido a lo anterior mencionado se realizó un estudio de estabilidad para una solución inyectable de trimebutina maleato de 50 mg/5 mL a condiciones de estabilidad acelerada ( $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}/60\% \pm 5\% \text{ HR}$ ) y Largo Plazo ( $5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ ) para productos en refrigeración. (Norma) En el periodo de estabilidad acelerada 3 meses se obtuvo un resultado fuera de especificación en la prueba de impurezas orgánicas, mientras que en la condición a Largo plazo 3 meses el medicamento cumple con la especificación estipulada en la monografía analítica del producto, las especificaciones establecidas en la monografía analítica se estipularon con base a la ICH Q3.<sup>13,15</sup>

Dicha monografía contaba con métodos analíticos validados y que respaldaban los resultados obtenidos. La especificación que se estipula en la monografía analítica para impurezas no identificadas: No más de 0.2 % como lo indica la ICH Q3.<sup>13</sup>

El porcentaje obtenido en el estudio de estabilidad acelerada en los tres lotes involucrados fue de un promedio de 0.4 % para la impureza no identificada con tiempo de retención relativo (TRR) de 0.8 con respecto al pico principal (Trimebutina).

Por lo tanto ¿Cómo se puede establecer o ampliar una especificación para impurezas orgánicas o productos de degradación de un medicamento cumpliendo la regulación vigente? Con base a una investigación bibliográfica se puede ampliar la especificación de un medicamento de prueba comparándolo con el medicamento de referencia vigente.

## 5. Diseño Experimental

### 5.1. Tipo de estudio

Retrospectivo

Transversal

Observacional

Comparativo

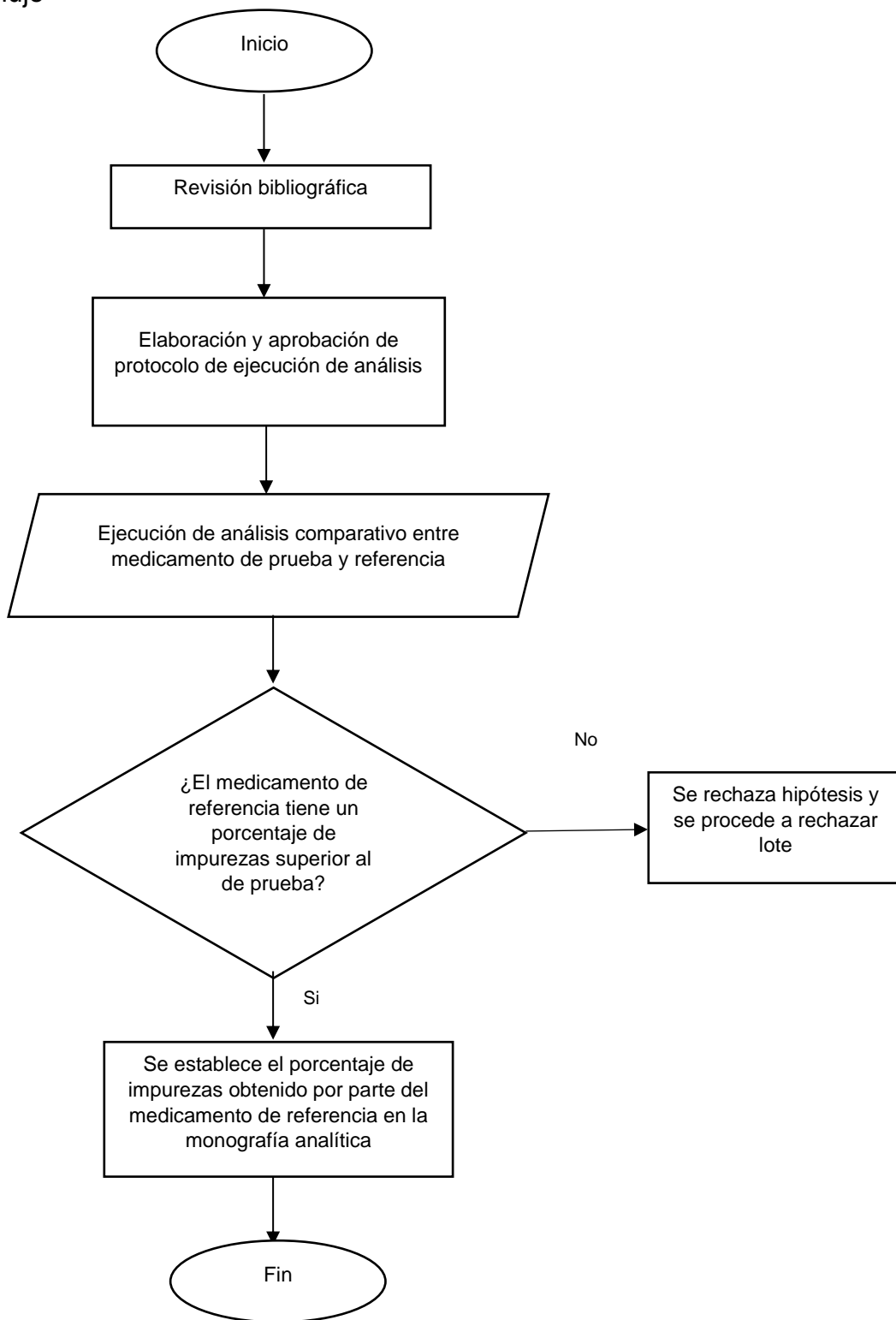
### 5.2. Población objetivo

Medicamento de referencia (*Libertrim*) y medicamento de prueba de Trimebutina Maleato Solución inyectable de 50 mg /5 mL fabricado en la planta piloto de los laboratorios CEDPROF.

### 5.3. Población por estudiar

Lote de medicamento de referencia *Libertrim* y lotes de medicamento de prueba de Trimebutina Maleato Solución inyectable de 50 mg/ 5 mL periodo de estabilidad 6 meses condiciones aceleradas y largo plazo.

## 6. Diagrama de Flujo



## 7. Metodología

Analizar los resultados obtenidos de la prueba de impurezas orgánicas y pH de trimebutina maleato solución inyectable 50 mg/5 mL para los periodos de estabilidad acelerada y largo plazo 6 meses con lotes LT0122T, LT0222T y LT0322T. Así mismo, analizar los resultados del producto de referencia Libertrim con lote I201350G, ejecutados a la par con los productos involucrados.

Realizar el comparativo de los porcentajes obtenidos en los productos de degradación, así como el valor de pH de los medicamentos de prueba en los periodos de estabilidad 3 y 6 meses estabilidad acelerada, largo plazo y medicamento de referencia.

## 8. Resultados y discusión de resultados.

### 8.1. Impurezas Orgánicas (Productos de degradación)

Los productos de degradación son toda molécula resultante de un cambio químico en la molécula del fármaco, producida con el tiempo y por acción de, por ejemplo, luz, temperatura, pH, agua, o por reacción de algún aditivo y/o el envase primario/sistema contenedor-cierre. Estos productos de degradación se pueden dividir en impurezas específicas (pueden ser identificadas o no identificadas) e impurezas no específicas.

Las impurezas no Identificadas son aquellas en la cual no se ha alcanzado su caracterización estructural y que está definida únicamente por sus propiedades analíticas cualitativas (por ejemplo: Tiempo de retención cromatográfico).<sup>16</sup>

Mediante la metodología analítica para la determinación de impurezas orgánicas establecida en la monografía del producto trimebutina maleato solución inyectable 50 mg/5 mL se procedió al análisis de los tres lotes de prueba a condiciones aceleradas de estabilidad ( $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}/60\% \pm 5\% \text{ HR}$ ); los tres lotes a condiciones a largo plazo ( $5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ ), y el lote del medicamento de referencia a condiciones de almacenamiento estipulados en su marbete ( $5\text{ °C}$ ).

Las condiciones en el análisis se siguieron de acuerdo con la monografía analítica; para los productos de prueba se tomaron muestras al azar para asegurar aleatoriedad en el análisis; así como para el producto de referencia se solicitó un lote con fecha de caducidad vigente para que el resultado obtenido fuese confiable.

Los resultados obtenidos del medicamento de referencia (Tabla 3) muestran que el producto bajo las mismas condiciones cromatográficas (HPLC) empleadas para el análisis de los medicamentos de prueba, cuenta con dos impurezas orgánicas desconocidas con tiempo de retención relativo (TRR) de 0.40 y 1.30 con un porcentaje de contenido del 0.1 %, mientras que una tercera impureza con tiempo de retención relativo de 0.80 cuenta con un porcentaje de contenido del 0.5 %, siendo un porcentaje mayor a lo establecido en la metodología analítica empleada

y a lo establecido en la ICH Q3 como límite para impurezas no identificadas en productos nuevos. La suma de los porcentajes de impurezas arroja que el porcentaje de impurezas total en el producto de referencia fue de 0.7%, cumpliendo con el límite de especificación establecido en la monografía analítica.

<b>Tabla 3. Resultados de impurezas orgánicas de trimebutina maleato solución inyectable 50 mg/5 mL producto de referencia (<i>Libertrim</i>).</b>	
<b>Tiempo de retención relativo (TRR) de Impureza Orgánica</b>	Lote
	I201350G
	% de Impureza
<b>0.40</b>	0.1 %
<b>0.80</b>	0.5%
<b>1.30</b>	0.1%
<b>Impurezas Totales</b>	0.7%

Como se puede observar en la Tabla 4, el producto de prueba en condiciones aceleradas de estabilidad presenta cuatro señales de impurezas desconocidas. Tres de estas señales se presentan en los TRR similares a los obtenidos en el medicamento de referencia (TRR 0.40, 0.80 y 1.30), mientras que una se presenta en el TRR de 0.95. Las impurezas desconocidas con TRR 0.40, 0.95 y 1.30, cumplen con la especificación al estar dentro del 0.2 % permitido en la monografía analítica y en criterios de la ICH Q3 para los tres lotes analizados. Sin embargo, la impureza con TRR de 0.80 se encuentra por arriba del límite permitido para los tres lotes en estudio de estabilidad, siendo este en promedio de 0.8 % de contenido, superando también el porcentaje obtenido por el medicamento de referencia. De igual manera el porcentaje de impurezas totales se ve fuera de especificación ya que para los tres lotes en estudio el porcentaje fue mayor al 1.0%.

<b>Tabla 4. Resultados de impurezas orgánicas de trimebutina maleato solución inyectable 50 mg/5 mL producto de prueba (Estabilidad acelerada 6 meses).</b>			
<b>Tiempo de retención relativo (TRR) de Impureza Orgánica</b>	Lotes		
	LT0122T	LT0222T	LT0322T
	% de Impureza	% de Impureza	% de Impureza
<b>0.40</b>	0.1%	0.1%	0.1%
<b>0.80</b>	0.8%	0.8%	0.9%
<b>0.95</b>	0.1%	0.1%	0.1%
<b>1.30</b>	0.2%	0.1%	0.2%
<b>Impurezas Totales</b>	1.2%	1.1%	1.3%

Debido a lo anterior, se indagó en los resultados obtenidos en el periodo de estabilidad 3 meses para la condición acelerada. Se realizó un comparativo de los resultados obtenidos por parte del producto de referencia y el producto de prueba a 3 y 6 meses del estudio de estabilidad acelerada (Tabla 5 y 6 respectivamente).

**Tabla 5. Comparativo de resultados obtenidos de porcentaje de impurezas orgánicas de producto de prueba y producto de referencia de trimebutina maleato solución inyectable 50 mg/ 5 mL a los 3 meses en condiciones aceleradas.**

Tiempo de retención relativo (TRR) de Impureza Orgánica	Especificación	Producto de referencia	Producto de prueba			
		Lotes				
		I201350G	LT0122T	LT0222T	LT0322T	
<b>0.40</b>	Impurezas Individuales no especificadas: No más de 0.2%	0.1 %	0.1%	0.1%	0.1%	
<b>0.80</b>		0.5%	0.4%	0.4%	0.5%	
<b>0.95</b>		-	0.0%*	0.0%*	0.0%*	
<b>1.30</b>		0.1%	0.1%	0.1%	0.2%	
<b>Impurezas Totales</b>	No más de 1.0 %	0.7%	0.6 %	0.6%	0.8%	

\*La impureza es detectable, mas no cuantificable

**Tabla 6. Comparativo de resultados obtenidos de porcentaje de impurezas orgánicas de producto de prueba y producto de referencia de trimebutina maleato solución inyectable 50 mg/ 5 mL a los 6 meses en condiciones aceleradas.**

Tiempo de retención relativo (TRR) de Impureza Orgánica	Especificación	Producto de referencia	Producto de prueba			
		Lotes				
		I201350G	LT0122T	LT0222T	LT0322T	
<b>0.40</b>	Impurezas Individuales no especificadas: No más de 0.2%	0.1 %	0.1%	0.1%	0.1%	
<b>0.80</b>		0.5%	0.8%	0.8%	0.9%	
<b>0.95</b>		-	0.1%	0.1%	0.1%	
<b>1.30</b>		0.1%	0.2%	0.1%	0.2%	
<b>Impurezas Totales</b>	No más de 1.0 %	0.7%	1.2%	1.1%	1.3%	

En las figuras 4 y 5 se puede observar de manera más visual el comportamiento de las impurezas desconocidas a través del tiempo y su impacto en el porcentaje de impurezas totales. Aunque en el periodo de estabilidad 3 meses se obtuvo señal de las mismas impurezas presentadas en el periodo de 6 meses, el incremento en el porcentaje de contenido de la impureza con TRR 0.80 se dio de manera exponencial para los tres lotes del producto de prueba (Figura 6) impactando en el porcentaje de

impurezas totales, el cual también presenta un incremento de 0.4 % (Figura 7) con respecto a los resultados obtenidos en el periodo de estabilidad de 3 y 6 meses de estabilidad acelerada.

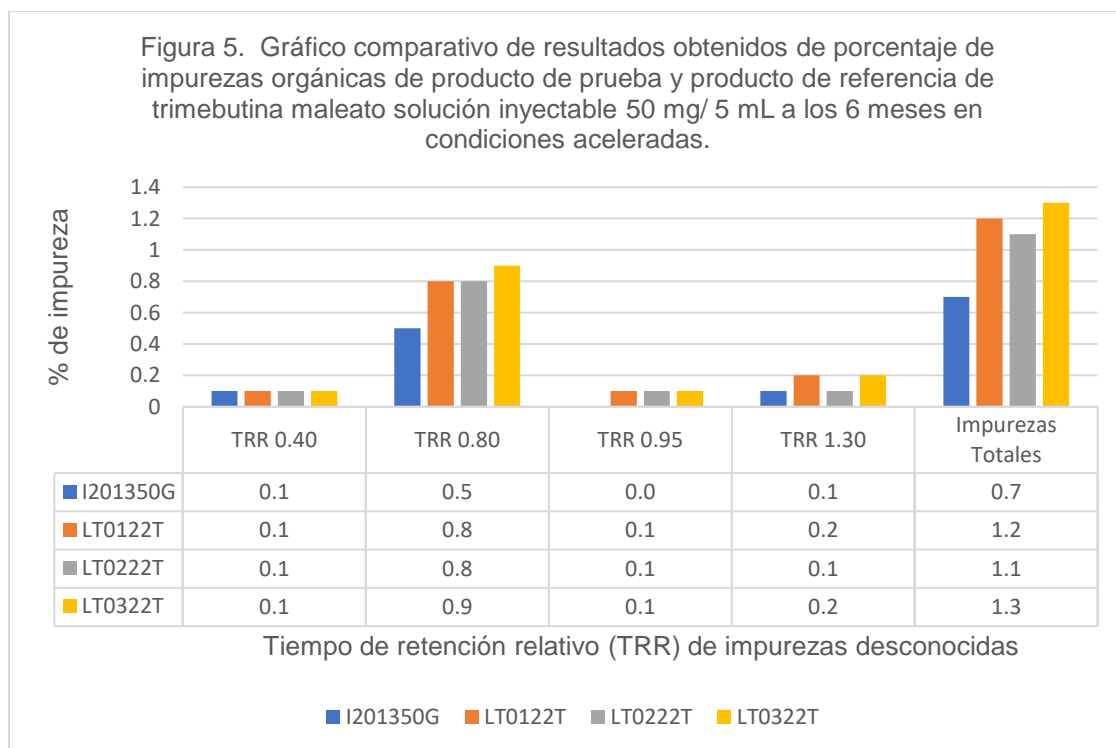
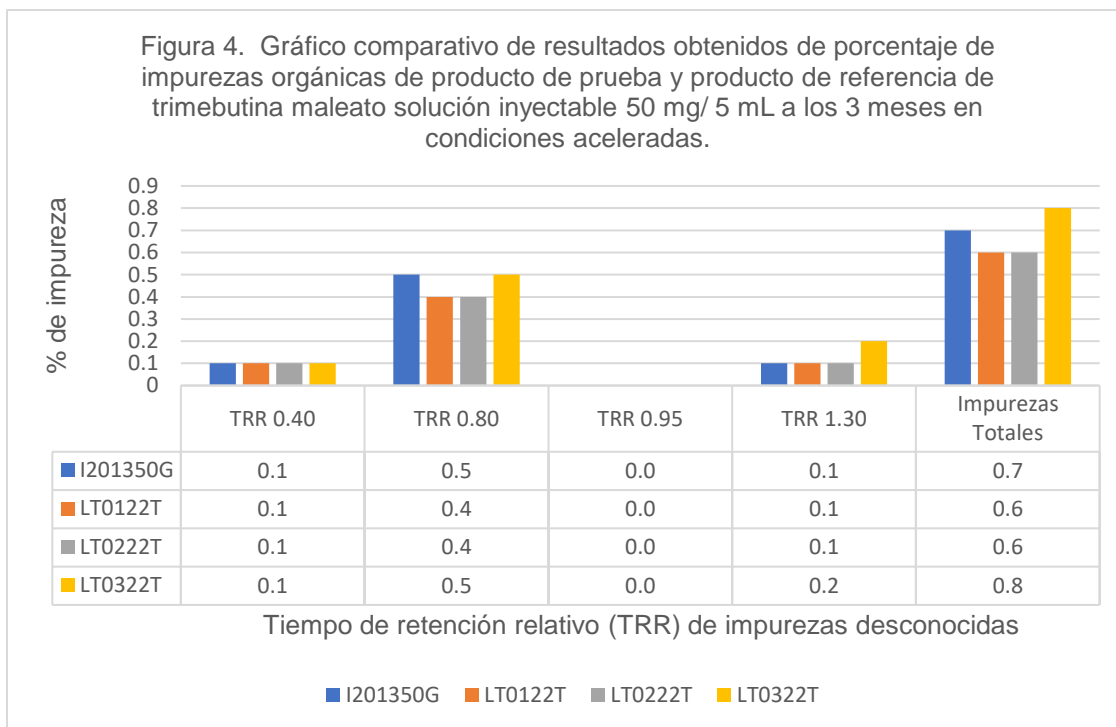




Figura 6. Grafico de tendencia de Impureza TRR 0.80 Estabilidad Acelerada Producto de Prueba de trimebutina maleato solución inyectable 50 mg/ 5 mL.

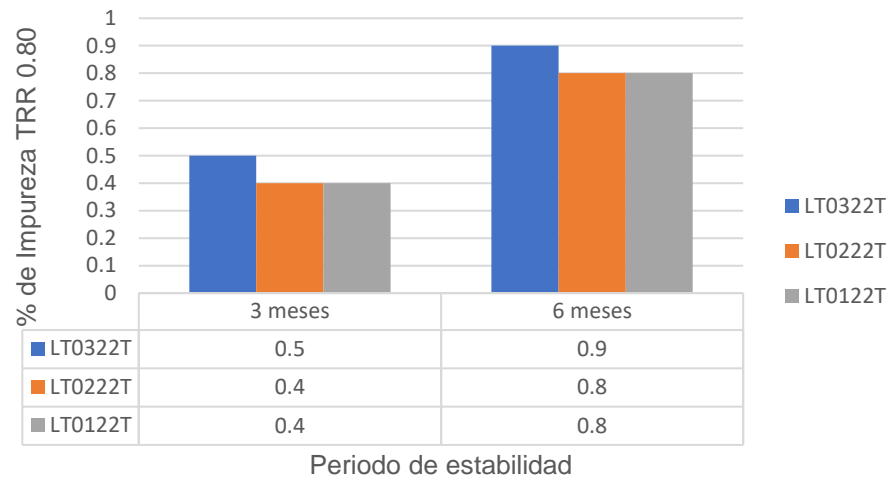
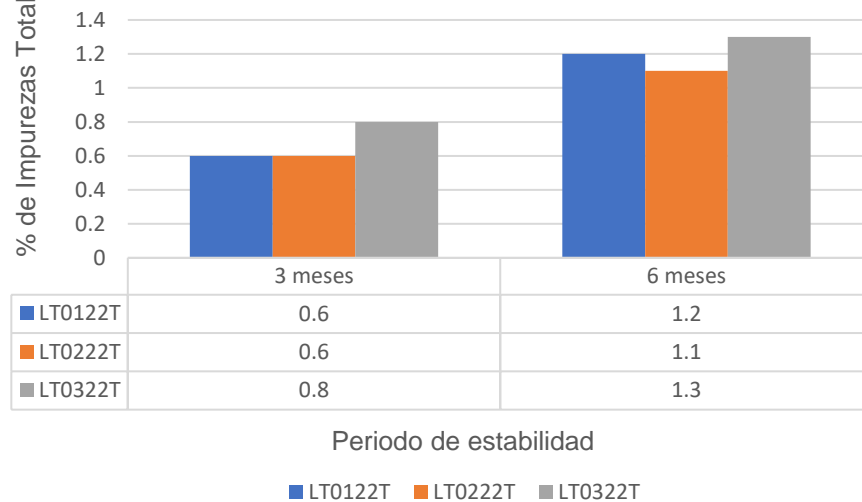


Figura 7. Grafico de tendencia de porcentaje de impurezas totales de Estabilidad Acelerada de Producto de Prueba trimebutina maleato solución inyectable 50 mg/ 5 mL.



Las impurezas desconocidas con TRR 0.95 y 1.30 a los 6 meses de estudio de estabilidad acelerada presentan un incremento con respecto al periodo de estabilidad 3 meses a las mismas condiciones, sin embargo, el incremento es de menor magnitud que el presentado por la impureza con TRR de 0.80; la impureza con TRR de 0.40 se mantiene con un porcentaje de impureza de 0.1 % en los dos periodos de estabilidad.

Así mismo se obtuvieron resultados de los lotes del medicamento de prueba en condiciones de estabilidad a largo plazo, los cuales, se mantienen a una temperatura de refrigeración (5°C). Esta condición de estudio de estabilidad es la condición de almacenamiento que presenta el producto de referencia. Los resultados se muestran en la tabla 7, donde se puede visualizar que en las condiciones de almacenamiento a largo plazo, solo se presentan dos impurezas desconocidas con TRR de 0.80 y 1.30, sin embargo, la impureza con TRR de 1.30 sólo es detectable, mas no cuantificable para este periodo de estabilidad. De igual manera la impureza con TRR de 0.80 se encuentra presente para los tres lotes involucrados en el análisis; sin embargo, el porcentaje de contenido de la impureza aún se encuentra por debajo del 0.2 % establecido en la monografía del producto para impurezas desconocidas. Debido a este bajo porcentaje las impurezas totales del producto también cumplen con la especificación establecida de no más al 1.0 %.

<b>Tabla 7. Resultados de impurezas orgánicas de trimebutina maleato solución inyectable 50 mg/5 mL Producto de prueba (Estabilidad largo plazo 6 meses).</b>			
<b>Tiempo de retención relativo (TRR) de Impureza Orgánica</b>	<b>Lotes</b>		
	LT0122T	LT0222T	LT0322T
	% de Impureza	% de Impureza	% de Impureza
<b>0.80</b>	0.1%	0.1%	0.1%
<b>1.30</b>	0.0%*	0.0%*	0.0%*
<b>Impurezas Totales</b>	0.1%	0.1%	0.1%

\*La impureza es detectable, mas no cuantificable

Con los resultados obtenidos, también se realizó una investigación sobre el comportamiento del producto a través del tiempo y comparándolo con los resultados del medicamento de referencia (Tabla 8 y 9), en la cual se puede observar que el medicamento de referencia bajo las mismas condiciones de almacenamiento presenta un mayor número de impurezas desconocidas; la impureza con TRR 0.80 presenta un porcentaje de contenido por arriba del medicamento de prueba (0.5%) en los dos periodos de estabilidad realizados. Por lo anterior mencionado, el porcentaje impurezas totales del producto de prueba también se encuentra por

debajo del porcentaje obtenido por el medicamento de referencia y esto se mantiene en los dos periodos de estabilidad evaluados.

**Tabla 8. Comparativo de resultados obtenidos de porcentaje de impurezas orgánicas de producto de prueba y producto de referencia de trimebutina maleato solución inyectable 50 mg/ 5 mL después de 3 meses en condiciones de largo plazo**

Tiempo de retención relativo (TRR) de Impureza Orgánica	Especificación	Producto de referencia	Producto de prueba			
		Lotes				
		I201350G	LT0122T	LT0222T	LT0322T	
<b>0.40</b>	Impurezas Individuales no especificadas: No más de 0.2%	0.1 %	-	-	-	
<b>0.80</b>		0.5%	0.1%	0.1%	0.1%	
<b>0.95</b>		-	-	-	-	
<b>1.30</b>		0.1%	-	-	-	
<b>Impurezas Totales</b>	No más de 1.0 %	0.7%	0.1%	0.1%	0.1%	

**Tabla 9. Comparativo de resultados obtenidos de porcentaje de impurezas orgánicas de producto de prueba y producto de referencia de trimebutina maleato solución inyectable 50 mg/ 5 mL después de 6 meses....**

Tiempo de retención relativo (TRR) de Impureza Orgánica	Especificación	Producto de referencia	Producto de prueba			
		Lotes				
		I201350G	LT0122T	LT0222T	LT0322T	
<b>0.40</b>	Impurezas Individuales no especificadas: No más de 0.2%	0.1 %	-	-	-	
<b>0.80</b>		0.5%	0.1%	0.1%	0.1%	
<b>0.95</b>		-	-	-	-	
<b>1.30</b>		0.1%	0.0%*	0.0%*	0.0%*	
<b>Impurezas Totales</b>	No más de 1.0 %	0.7%	0.1%	0.1%	0.1%	

\*La impureza es detectable, mas no cuantificable

Con base a los resultados obtenidos, se puede observar que el producto trimebutina maleato solución inyectable 50 mg/ 5 mL se ve impactado bajo condiciones de temperatura superiores a los 5 °C, ya que, al estar en solución, la trimebutina maleato presenta sensibilidad a reacciones de hidrólisis ácida y básica las cuales se puede favorecer por la temperatura.

## 8.2. Prueba de pH

La prueba de pH en una solución es una de las pruebas necesarias de estabilidad establecidas en la norma oficial mexicana NOM-073-SSA1-2015. La prueba de pH es una de las pruebas significativas de estabilidad, se le consideran cambios significativos cualquier resultado fuera de especificación o de tendencia en condiciones aceleradas, intermedias o largo plazo de estabilidad.<sup>15</sup> Esta prueba trata de determinar si hay un impacto en los límites de pH por alguno de los factores que afectan la estabilidad de las soluciones (Temperatura, luz, calor, etc.).<sup>20</sup>

Debido a que se realizó un análisis para la determinación de impurezas orgánicas de trimebutina maleato Solución inyectable 50 mg/ 5 mL, y estas podrían verse afectadas por una reacción de hidrólisis, se decidió también involucrar los resultados obtenidos en la prueba de pH de los productos de prueba en condiciones aceleradas, largo plazo y medicamento de referencia.

Como se puede observar en la tabla 10, los resultados de obtenidos para el medicamento de prueba en la condición de estabilidad a largo plazo y el medicamento de referencia, presentan un valor de pH de 3.2-3.3, estando dentro del rango de valor de mayor estabilidad según la bibliografía consultada<sup>12</sup>, sin embargo, el valor de pH para el producto de prueba en condición acelerada se ve una disminución en el valor de pH con respecto al producto de referencia y estabilidad a largo plazo.

Tabla 10. Resultados de la prueba de pH de lotes prueba en estabilidad acelerada y largo plazo, y lote de referencia.			
Lotes	Valores de pH		
	Producto de Referencia (Refrigeración)	Producto de Prueba Estabilidad Acelerada 6 meses	Producto de Prueba Estabilidad Largo Plazo 6 Meses
I201350G	3.3	-	-
LT0122T	-	2.9	3.3
LT0222T	-	3.0	3.2
LT0322T	-	3.0	3.2

Debido a que se observó este decremento en el valor de pH en la condición acelerada, se recabó información del periodo de estabilidad 3 meses para ambas

condiciones (tabla 11). Se observa como el producto sometido a las condiciones aceleradas presenta una tendencia descendente en su valor de pH; mientras en la condición a largo plazo, el valor de pH se mantiene estable entre periodos. Aunque la condición acelerada presenta un decrecimiento en su valor de pH, ambas condiciones cumplen con las especificaciones establecidas en la monografía del producto.

Tabla 11. Comparativo de resultados obtenidos de pH de producto de prueba y producto de referencia de trimebutina maleato solución inyectable 50 mg/ 5 mL.						
Lotes	Especificación	Producto de Referencia	Productos de prueba			
			Acelerada		Largo Plazo	
			3 meses	6 meses	3 meses	6 meses
I201350G	2.7-3.5	3.3	-	-	-	-
LT0122T		-	3.1	2.9	3.2	3.3
LT0222T		-	3.1	3.0	3.2	3.2
LT0322T		-	3.0	3.0	3.3	3.2

Con base a los resultados obtenidos en las pruebas de impurezas orgánicas y pH, se puede observar una relación entre dichos resultados.

Como se ha observado en la bibliografía la trimebutina maleato en solución cuenta con un pH de estabilidad aproximado a 3.3. Mientras más se aleja del pH de la solución, la molécula tiende a hidrolizarse obteniendo productos de degradación. Se utiliza ácido cítrico y citrato de sodio para poder realizar un buffer de citratos a pH 3.3, sin embargo, con los resultados obtenidos, se observa que la temperatura en la condición acelerada de estabilidad impacta en la estabilidad de la molécula al visualizarse un incremento de impurezas desconocidas con respecto al periodo de estabilidad anterior (3 meses), mientras que la condición a largo plazo la solución de la muestra no presenta cambios significativos de estabilidad en los periodos de 3 y 6 meses, por lo tanto, la temperatura es un factor que impacta en la integridad de la muestra.

El producto de referencia se encuentra en el rango de mayor estabilidad de pH. Sin embargo, presenta un porcentaje de contenido de la impureza desconocida con TRR de 0.80 superior al 0.2 % de lo establecido en la ICH Q3 para impurezas desconocidas de cantidad administrada por día.

La trimebutina maleato solución inyectable no se encuentra presente en la USP, BP, EP o FEUM. Debido a que el producto de referencia tiene un porcentaje de contenido superior a lo establecido en la monografía analítica e ICH Q3, se propone establecer como límite de especificación para impurezas desconocidas el porcentaje de contenido de la impureza con TRR de 0.80 %, así como realizar la caracterización de dicha impureza desconocida.<sup>17,18,19</sup>

Esto es aplicable para el producto de prueba en estabilidad a largo plazo, ya que, para poder admitir un nuevo registro sanitario, se requiere que al menos se cumplan 12 meses de estudio de estabilidad a las condiciones establecidas cumpliendo con las pruebas de calidad estipuladas en su monografía analítica.<sup>15</sup> El producto de prueba a condiciones de estabilidad acelerada se interrumpe debido a no cumplir con las especificaciones desde el periodo de estabilidad 3 meses.

## 9. Conclusión

La propuesta de especificación en la monografía analítica del producto trimebutina maleato solución inyectable de 50 mg/ 5 mL para la prueba de impurezas orgánicas se realizó con base en la regulación y normas vigentes, por lo que el estudio de estabilidad a largo plazo continúa.

Se debe realizar una caracterización de la impureza desconocida con TRR 0.80 en los periodos de estabilidad posteriores y determinar su perfil toxicológico .

## 10. Referencias

1. Carmona R, Icaza M.E, Bielsa, M.V. Consenso mexicano sobre el síndrome de intestino irritable. *Revista de Gastroenterología de México*. 2016; 81 (3): 159-167.
2. Hani, Albis. Antiespasmódicos. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*. 2014; Vol 44; Núm 2: 57-60.
3. Comprimido de maleato de trimebutina revestido de película. [Internet]. Publicado 01 de Dic 2005. [Consultado 05 de Oct 2022]. Disponible en: <https://patents.google.com/patent/ES2244002T3/es>
4. Hayam M. Loffy, Eman M. Morgan. Different aspects in manipulating overlapped spectra used for the análisis of trimebutine maleate and structure elucidation of its degradation products. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019; 5:7:1-14.
5. Trimebutina Maleato. Ficha de seguridad [Internet] Publicado 19 de May 2020; Versión 01. LGC. [Consultado 05 de Oct 2022]. Disponible en: <https://www.lgcstandards.com/ES/es/Trimebutine-Maleate/p/MM0417.05-0250>
6. Botella F, Martín E, Jiménez E. Caracterización de receptores muscarínicos en células indiferenciadas tiroideas de ratas Fisher. *Sección de endocrinología y Nutrición*. 2009; Vol. 56 (3); 106-111.
7. Bustos F. María L. Jairala H. Tratamiento actual del síndrome de intestino irritable. Una nueva visión basada en la experiencia y la evidencia. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*. 2019; Vol. 49: Núm. 4; 381-401.
8. Domínguez. Proyecto de Prospecto Trimebutina. Ministerio de Salud Buenos Aires Argentina. 2011.
9. Maleato de Trimebutina, Debridat. Pfizer Inc. Documento de Producto Local, Venezuela. Versión: 06, 2015.
10. Uribe G, Gandariasl. Síndrome del intestino irritable: Un trastorno que requiere confianza en el farmacéutico. *Farmacéuticas Comunitarias*. 2021; 605: 20-26.
11. Listado actualizado de medicamentos de referencia 2022/01. [Internet]. Publicado 21 de Abr 2022. [Consultado 07 de Oct 2022]. Disponible en:



<https://www.gob.mx/busqueda?utf8=%E2%9C%93#gsc.tab=0&gsc.sort=&gsc.q=Listado%20Actualizado%20de%20Medicamentos%20de%20Referencia>

12. El-Gindy A, Emara S, Hadad G. Spectrophotometric and liquid chromatographic determination of trimebutine maleate in the presence of its degradation products. Elsevier. 2003; 33: 231-241.
13. Impurities in New Drug Products Q3B (R2). ICH Harmonised Tripartite Guideline. [Internet]. Publicado 02 de Jun 2006. [Consultado 07 de Oct 2022]. Disponible en: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q3B%28R2%29%20Guideline.pdf>
14. US. Department of Health and Human Services. Guidance for Industry ANDAs: Impurities in Drug Products. Food and Drug Administration. 2010.
15. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2015, Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios. [Internet]. Publicado 07 de Jun 2016. [Consultado 07 de Oct 2022]. Disponible en: [https://dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5440183&fecha=07/06/2016#gsc.tab=0](https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5440183&fecha=07/06/2016#gsc.tab=0)
16. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. FEUM 13.0. Edición. 2021.
17. United States Pharmacopoeial Convention. U.S Pharmacopeia: National formulary. 2022.
18. European Pharmacopoeia. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. EP 10.0 Edition 2020.
19. British Pharmacopoeia Medicines & Healthcare products. Regulatory Agency. BP. Edition. 2022
20. Morales. M, Gallardo. V, López G. "Estabilidad de una formulación oral líquida de morfina para pediatría" FARM HOSP. 2006; 30: 29-32.