

INSTITUTO CHILENO DE SALUD PÚBLICA LABORATORIO CHILE SA SANTIAGO - CHILE DEPARTAMENTO DE DESARROLLO		SUBGERENCIA DE DESARROLLO Y CONTROL DE CALIDAD
BUDASMAL		
Fecha: Junio/99	Página: 1	Producto N° MF575 Versión : 1

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

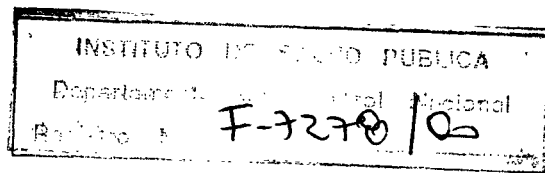
1.- Denominación:

Nombre : BUDASMAL

Principio Activo : Budesonida

Forma Farmacéutica ;

- Aerosol para inhalación bucal.
- Suspensión intranasal para nebulización.



2.- Composición:

- **Budasmal Aerosol para inhalación bucal 200 mcg.**

Cada dosis contiene:

Budesonida	200 mcg
Excipientes	c.s.

- **Budasmal Aerosol para inhalación bucal 400 mcg.**

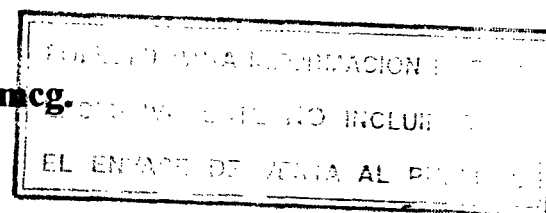
Cada dosis contiene:

Budesonida	400 mcg
Excipientes	c.s.

- **Budasmal Suspensión intranasal para nebulización 100 mcg.**

Cada dosis contiene:

Budesonida	100 mcg
Excipientes	c.s.



LABORATORIO CHILE S.A.
SANTIAGO - CHILE

SUBGERENCIA DE DESARROLLO
Y CONTROL DE CALIDAD

DEPARTAMENTO DESARROLLO

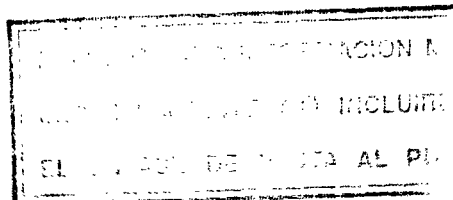
BUDASMAL

Fecha: Junio/99

Página: 2

Producto N° MF575

Versión : 1



4.- Categoría : Glucocorticoide no halogenado tópico

5.- Indicaciones:

Budasmal suspensión intranasal para nebulización

Tratamiento de los síntomas de rinitis alérgica estacional y perenne, para adultos y niños mayores de 6 años.

6.- Posología:

Budasmal Nasal:

Adultos y niños mayores de 12 años: 50 mcg en cada fosa nasal cada 12 horas, que puede ser aumentado a 100 mcg 2 veces al día si es necesario
Niños menores de 12 años: 50 mcg en cada fosa nasal cada 12 horas, que puede ser aumentado a 100 mcg 2 veces al día si es necesario.

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		SUBGERENCIA DE DESARROLLO Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
BUDASMAL			
Fecha: Junio/99	Página: 3	Producto Nº MF575	Versión : 1

Dosis Máxima: 200 mcg 2 veces al día.

Budasmal inhalador bucal:

La dosis recomendada en pacientes asmáticos con terapia previa es la siguiente:

Adultos y niños mayores de 12 años:

1. Broncodilatadores solamente: 200 a 400 mcg 2 veces al día. Dosis máxima: 400 mcg 2 veces al día.
2. Corticoides inhalados: 200 a 400 mcg 2 veces al día. Dosis máxima: 800 mcg 2 veces al día
3. Corticoides orales: 400 a 800 mcg 2 veces al día. En pacientes con asma controlados con corticoides orales, Budasmal puede ser empleado en forma concomitante por alrededor de una semana. Luego, la dosis de corticoide oral puede ser disminuída lentamente monitoreando al paciente por empeoramiento del cuadro asmático. Dosis máxima: 800 mcg dos veces al día.

Niños de 6 a 12 años:

1. Broncodilatadores solamente: 200 mcg 2 veces al día. Dosis máxima: 400 mcg 2 veces al día.
2. Corticoides inhalados: 200 2 veces al día. Dosis máxima: 400 mcg 2 veces al día
3. Corticoides orales: 400 mcg 2 veces al día. En pacientes con asma controlados con corticoides orales, Budasmal puede ser empleado en forma concomitante por alrededor de una semana. Luego, la dosis de corticoide oral puede ser disminuída lentamente monitoreando al paciente por empeoramiento del cuadro asmático. Dosis máxima: 400 mcg dos veces al día.

FOLLETO PARA INFORMACION MEDICA
 EXCLUSIVAMENTE PARA INCLUIRLO EN
 EL FOLLETO DE VENTA AL PUEBLO

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		SUBGERENCIA DE DESARROLLO Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
BUDASMAL			
Fecha: Junio/99	Página: 4	Producto N° MF575	Versión : 1

Enfermedad Obstructiva aguda y crónica:

Adultos y niños mayores de 12 años: 200 a 800 mcg dos veces al día

Niños de 6 a 12 años: 200 a 400 mcg dos veces al día

7.- Farmacología:

Budesonida es un glucocorticoide sintético no halogenado relacionado estructuralmente a la 16 - α -hidroxi prednisolona. La droga es una mezcla 1:1 de 2 epímeros denominados 22R y 22S, siendo el epímero 22 R 2 a 3 veces más activo que el 22 S. Budesonida posee una relación tópica/sistémica mayor que otros glucocorticoides, lo que le confiere la ventaja de poseer alta eficacia terapéutica con alta tolerancia sistémica.

Budesonida posee un elevado efecto antianafiláctico tópico y antiinflamatorio de las vías aéreas con una actividad sistémica mínima debido a que es eficazmente metabolizada en el hígado pero no en el pulmón ni en la piel.

El mecanismo de acción exacto de los glucocorticoides está aún en estudio.

Los antecedentes disponibles sugieren que pueden afectar la secuencia de reacciones relacionadas con el asma bronquial y la rinitis a todos los niveles. Esto incluye:

- (a) Inhibición de la formación de anticuerpo específico.
- (b) Prevención de la formación, almacenaje y liberación de los mediadores de los mastocitos
- (c) Interferencia con la broncoconstricción, edema inflamatorio y secreción mucosa. En síntesis, los esteroides ejercen sus efectos de la siguiente forma:

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		SUBGERENCIA DE DESARROLLO Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
BUDASMAL			
Fecha: Junio/99	Página: 5	Producto Nº MF575	Versión : 1

Efecto antiinflamatorio: una vez formado el complejo esteroide-receptor en la membrana celular, éste se dirige al núcleo, donde se une fuertemente a los sitios de unión del núcleo en las moléculas DNA.

Después hay un incremento en la síntesis de la cadena RNA m, éstas se mueven al citoplasma donde son trasladadas por los ribosomas para la formación de diferentes proteínas.

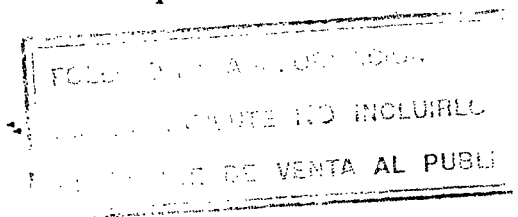
Una de estas proteínas es la lipocortina (macrocortina). La lipocortina inhibe la liberación de ácido araquidónico de los fosfolípidos por su acción inhibitoria sobre la fosfolipasa A2, disminuyendo así la formación de los mediadores de las prostaglandinas y leucotrienos.

Efecto permisivo en los receptores adrenérgicos: los efectos antiedematosos pueden estar en parte relacionados a la influencia que ejercen los glucocorticoides sobre los receptores β -adrenérgicos y la capacidad inhibitoria sobre la adherencia endotelial de los leucocitos.

Inhibición de la liberación de mediador: inhiben la liberación de histamina por IgE de los basófilos y la liberación de enzimas lisosomales y prostaglandinas de los neutrófilos, explicando el efecto vasoconstrictor y antiedematoso de los glucocorticoides.

Los estudios clínicos demuestran que Budesonida reduce los efectos broncoconstrictores inducidos por las reacciones alérgicas, tanto inmediatas como retardadas. Además, Budesonida reduce la hiperreactividad bronquial y nasal a la histamina y metacolina en pacientes hipersensibles.

La administración de Budesonida permite reducir o incluso suprimir la administración de corticoides orales en pacientes asmáticos esteroide-dependientes.



LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		SUBGERENCIA DE DESARROLLO Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
BUDASMAL			
Fecha: Junio/99	Página: 6	Producto N° MF575	Versión : 1

Según se desprende de los estudios clínicos publicados, Budesonida ha demostrado una eficacia clínica análoga a Beclometasona dipropionato con la ventaja de una administración cada 12 horas, con un efecto máximo a las 6 a 7 horas de administrada por vía inhalada y que persiste por 12 horas.

Budesonide en el tratamiento de asma moderada ha demostrado también poseer una eficacia comparable a fluticasona. No hubo diferencias en el flujo Expiratorio, síntomas asmáticos registrados, o en la dosis mínima efectiva.

En rinitis, los estudios clínicos han demostrado mayor eficacia con Budesonida que con Beclometasona y que con Cromolin. El control de los síntomas con Budesonida se logra a menor dosis que Beclometasona. Budesonida es más efectiva para aliviar la rinorrea. Prurito nasal y estornudo, con un índice comparable de efectos adversos. La efectividad de Budesonida en rinitis alérgica es comparable a fluticasona.

En una base microgramo equivalente, Budesonide ha demostrado producir significativamente menos supresión adrenal que beclometasona y fluticasona. Respecto a fluticasona, Budosenida produce dos veces menos supresión adrenal, determinada por mediciones de cortisol sérico, ACTH plasmático y excreción urinaria a las 10 horas de cortisol.

8.- Farmacocinética :

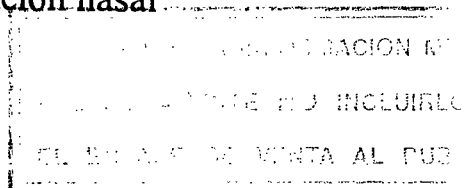
Inicio de respuesta (asma): dentro de las 24 horas vía inhalación oral

Inicio de respuesta (rinitis): 24 horas, inhalación nasal

Respuesta Máxima (asma): 1 a 2 semanas.

Respuesta Máxima (rinitis) 3 a 7 días.

Duración de la acción: Asma: 12^h a 24 horas.



BUDASMAL

Fecha: Junio/99

Página: 7

Producto N° MF575

Versión : 1

Concentración Plasmática Media: 0,52 nmol/l a las 0,6 horas, después de inhalación nasal y a las 0.5 horas después de inhalación oral.

Biodisponibilidad Nasal: 20 %

Biodisponibilidad inhalación oral: 73 %

Unión a proteínas: 85% a 90%

Volumen de distribución: 3 l/Kg

Metabolismo: principalmente hepático de primer paso y mínimo metabolismo pulmonar lo que resulta en una alta biodisponibilidad

Metabolitos: Inactivos. 6-beta-hidroxibudesonida y 16-alfa - hidroxiprednisolona

Excreción: 60 % renal como metabolitos inactivos; despreciable vía biliar y 15,1% a 29,6% fecal, siendo mayor después de la administración oral que de la inhalación oral.

Vida Media: 2 a 3 horas

9.- Información para su prescripción:

- Niños menores de 6 años.

Contraindicaciones - Tuberculosis: puede reactivarse durante una corticoterapia inhalatoria prolongada a menos que se instaure concomitantemente una quimioprofilaxis.

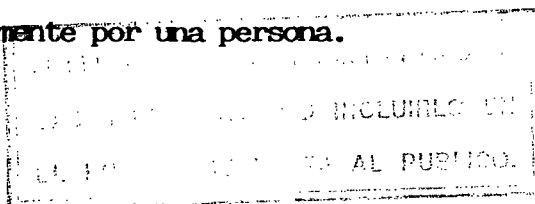
Hipersensibilidad a fármaco o a alguno de los excipientes. Episodios agudos de asma, embarazo y lactancia.

- Osteoporosis: puede exacerbarse en mujeres tomando altas dosis de budesonida o por un tiempo prolongado y que no reciban un tratamiento estrogénico.

Precauciones:

Budesonida no reemplaza a los corticoides orales, los que son necesarios en cirugía, infección, trauma y otras condiciones estresantes.

- El inhalador debe ser utilizado únicamente por una persona.



BUDASMAL

Fecha: Junio/99

Página: 8

Producto N° MF575

Versión : 1

Cuando se cambia de esteroides sistémicos a budesonida, algunos pacientes pueden presentar síntomas de discontinuación de corticoides o pueden desenmascararse reacciones alérgicas.

El uso concomitante de esteroides orales en días alternados con corticoides inhalados puede aumentar el riesgo de supresión adrenal. Si ocurre broncoespasmo después de usar budesonida inhalado, la terapia debe ser discontinuada y administrar broncodilatadores.

Se recomienda monitorear el crecimiento en niños y adolescentes tratados con corticoides inhalados. El uso por un tiempo prolongado causa supresión del crecimiento en niños y jóvenes.

Con la terapia con budesonida inhalado, puede desarrollarse infecciones localizadas por Candida, en la boca o faringe.

La terapia con corticoides puede aumentar el riesgo de desarrollar infecciones serias o fatales en individuos susceptibles.

Está contraindicada en tuberculosis activa o pasiva, herpes simplex ocular, infecciones fúngicas, bacterianas o virales sistémicas, no tratadas.

Budesonida nasal debe ser empleada con precaución en pacientes con úlcera nasal reciente, epistaxis recurrente o cirugía nasal.

10.- Reacciones Adversas

Ocasionalmente se han descrito casos de ligera irritación de garganta y ronquera. También se ha observado casos de infecciones bucofaríngeas por Candida, que normalmente responden a la terapia antifúngica tópica sin interrupción del tratamiento con budesonida inhalado. Dosis inhaladas de hasta 1600 mcg/día de budesonida producen escasos o nulos efectos de supresión adrenal.

El uso prolongado de budesonida inhalada a dosis terapéuticas no afecta el crecimiento ni el metabolismo.

La incidencia de efectos secundarios con budesonida inhalado se reducen al mínimo cuando se administra con aerocámara.

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		SUBGERENCIA DE DESARROLLO Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
BUDASMAL			
Fecha: Junio/99	Página: 9	Producto N° MF575	Versión : 1

ADVERTENCIAS

El reemplazo de un glucocorticoide sistémico por un glucocorticosteroide tópico puede ser acompañado por signos de insuficiencia adrenal, y en adición algunos pacientes pueden experimentar síntomas de supresión, ej.: dolores musculares y de las articulaciones, laxitud y depresión. Pacientes tratados previamente por períodos prolongados de glucocorticoides sistémicos y transferidos a los glucocorticosteroides tópicos, deberán ser monitoreados cuidadosamente en insuficiencia adrenal aguda en respuesta al stress.

En aquellos pacientes que tiene asma u otras condiciones clínicas que requieran tratamiento glucocorticosteroide sistémico puede causar una severa exacerbación de sus síntomas.

El uso de Budesonida nasal con días alternados de Prednisona sistémica puede aumentar la probable supresión hipotalámica - pituitaria - adrenal (HPA) comparada con una dosis terapéutica de uno u otro sólo.

Por tanto Budesonida nasal debería ser usada con precaución en pacientes que ya reciben tratamiento de Prednisona en día alternos por alguna enfermedad.

En suma el uso conjunto de Budesonida nasal con otros glucocorticosteroides inhalados podría aumentar el riesgo de síntomas o signos de hipercortisismo y/o supresión del eje HPA.

Los pacientes que están con drogas que suprimen el sistema inmune no son más susceptibles a infecciones que las personas sanas.

Viruela, Sarampión por ejemplo pueden tener un curso más serio o aún fatal en niños no inmunes o adultos a dosis inmunosupresoras de corticosteroides.

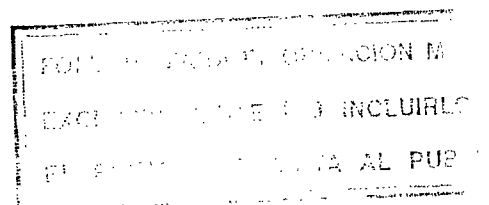
En tales adultos o niños que no tienen esas enfermedades, deben tener cuidados especiales para evitar la exposición.

No se conoce la dosis, vía y duración de la administración de corticosteroides afecta el riesgo de desarrollar una infección diseminada.

La contribución de una enfermedad subyacente y/o anterior al tratamiento corticosteroide, el riesgo tampoco es conocido.

Si se expone a sarampión puede indicarse profilaxis con un pool intramuscular de inmunoglobulina (IG).

Si se desarrolla viruela el tratamiento con agentes antivirales puede ser considerado.



LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		SUBGERENCIA DE DESARROLLO Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
BUDASMAL			
Fecha: Junio/99	Página: 10	Producto Nº MF575	Versión : 1

Con budesonida nasal, ocasionalmente pueden producirse acceso de estornudos inmediatamente después del uso del inhalador. Raramente, puede presentarse hemorragia nasal ligera, sequedad de la mucosa e irritación de garganta.

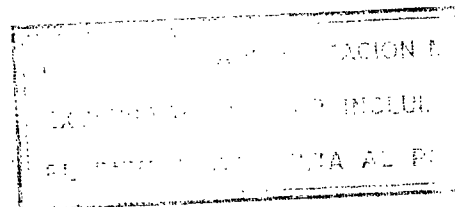
11.- Información Toxicológica:

En caso de aparecer síntomas de Hiperkorticismo (edema, cara de luna llena) se debe corregir el equilibrio electrolítico con diuréticos ahorradores de potasio, tales como espironolactona y triamterene.

Budesonida inhalador e intranasal, administrada en dosis terapéuticas y no superiores a 1600 mcg diarios, no produce supresión adrenal, incluso en tratamientos prolongados (hasta 5,5 años)

Los estudios realizados en tratamientos crónicos con budesonida intranasal demuestran que no produce cambios morfológicos o histopatológicos en la mucosa. Tampoco produce efectos sistémicos, se mantienen los parámetros hematológicos, bioquímica sanguínea y los niveles de cortisol plasmático.

Por otra parte, la budesonida administrada vía inhalación oral, produce reducidos efectos sistémicos debido, básicamente, al rápido metabolismo hepático. Así, los efectos de supresión adrenal se producen sólo con dosis elevadas. En adultos la reducción de los niveles de cortisol plasmático se producen a partir de los 1600 mcg diarios o superiores.



LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		SUBGERENCIA DE DESARROLLO Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
BUDASMAL			
Fecha: Junio/99	Página: 11	Producto N° MF575	Versión : 1

12.- Bibliografía:

- Micromedex Inc., Vol 99.
- Martindale - The Extra Pharmacopeia, 1982- 1999.
- Drugs 28: 485-518 (1984)
- J. Allergy Clin Immunol, 1998 Dec; 102:902-8
- J. Allergy Clin Immunol, 1998 Dec; 102:879- 86
- Allergy 1985, 40; 58-64
- Rhinology 1980, 18: 135-42
- Eur Respir J 1996, 9:1427-32
- Thorax 1996, 51: 262-6

MPR/mob

FOUENTE PARA INFORMACION MEDICA
EXCLUSIVAMENTE NO INCLUIDO
EL ENVÍO DE LA CARTA AL PUEBLO

LABORATORIO CHILE S.A
SANTIAGO - CHILE

SUBGERENCIA DE DESARROLLO
Y CONTROL DE CALIDAD

Fecha: Agosto/99

Producto : N° M.A. 08/99

Versión : 1 (ma1079)

BUDASMAL 100 mcg SUSPENSION

INTRANASAL PARA NEBULIZACION

METODOLOGIA ANALITICA

ELABORADO POR	: INGRID FLORES G. JEFA DESARROLLO METODOS ANALITICOS
ESPECIFICADO POR	: MARIA ISABEL OYARZUN V. JEFA DEPTO. INVESTIGACION BIOFARMACEUTICA S.A.
APROBADO POR	: CARMEN LAURA POLANCO LAZAR SUBGERENTE DE DESARROLLO Y CONTROL DE CALIDAD

LABORATORIO CHILE S.A
SANTIAGO - CHILE

SUBGERENCIA DE DESARROLLO
Y CONTROL DE CALIDAD

BUDASMAL 100 mcg SUSPENSION
INTRANASAL PARA NEBULIZACION

Fecha : Agosto/99

Página : 5

Producto : N° M.A. 08/99

Versión : 1

METODOLOGIA ANALITICA

Hoja 5

Hoja 6 a 10

Indice de Materias.

- 1.- Descripción
- 2.- Número de Dosis
- 3.- Peso del contenido de los envases
- 4.- pH
- 5.- Identidad
- 6.- Uniformidad de Dosis emitida /pulsación
- 7.- Valoración de Budesónida (principio activo)
- 8.- Valoración de Budesónida, Uniformidad de Dosis emitida/pulsación e Identidad (Métodos)

LABORATORIO CHILE S.A SANTIAGO - CHILE		SUBGERENCIA DE DESARROLLO Y CONTROL DE CALIDAD	
BUDASMAL 100 mcg SUSPENSION INTRANASAL PARA NEBULICACION			
Fecha : Agosto/99	Página : 6	Producto : N° M.A. 08/99	Versión : 1

METODOLOGIA ANALITICA

1.- Descripción:

Frasco de vidrio que contiene suspensión homogénea por agitación suave, de color prácticamente blanco. No presenta precipitado ni decantación.
Al accionar el pulsador, se expulsa una cantidad medida de la suspensión en forma de neblina. Para su descripción emplear luz natural o adecuada.

2.- Número de Dosis:

Cada envase aerosol debe proporcionar como mínimo el número de dosis rotulado que corresponde a : 100 – 200 – 250 ó 300 dosis.
El recuento se efectúa agitando previamente y a intervalos no inferiores a 5 segundos.
Determinar en 5 envases e informar el promedio.

3.- Peso del contenido de los envases:

El contenido de los envases de cada uno de las presentaciones debe pesar no menos de lo que indica la siguiente Tabla:

Presentación:

N° dosis	100	200	250	300
Peso (g)	10,0	20,0	25,0	30,0

Debe controlarse el 100% de lo muestreado estadísticamente.
Efectuar la determinación empleando balanza adecuada.

4.- pH:

Debe ser entre 4,5 y 6,5.
Determinar empleando pHmetro adecuado.

BUDASMAL 100 mcg SUSPENSION

SOLUCION SALINA PARA NEBULICACION

Fecha : Agosto/99

Página : 7

Producto : N° M.A. 08/99

Versión : 1

5.- Identidad:

Positiva para Budesónida.

6.- Uniformidad de Dosis emitida/pulsación:

6.1.- Valoración de la dosis:

Se cumple el test si al valorar 10 dosis de 1 pulsación cada una, no menos de 9 presentan valores entre 75,0 y 125,0 mcg y no más de 1 valor entre 65,0 y 135,0 mcg de Budesónida (equivalente a no menos de 75% ni más de 125% y a no menos de 65% ni más de 135% respectivamente, de la cantidad declarada)

Informar el promedio, rango, y Coeficiente de Variación.

Aplicar Criterio de USP Pág. 1838.

6.2.- Peso de la Dosis:

Peso teórico = 100 mg.

Determinar en inicio, medio y final de 3 envases.

Aplicar los mismos límites, en porcentaje, descritos en "Valoración de la Dosis".

Informar el promedio, rango y Coeficiente de Variación.

7.- Valoración de Budesónida (principio activo)

La suspensión debe contener no menos de 95,0 mcg ni más de 105,0 mcg de Budesónida por cada dosis (equivalente a no menos de 95% ni más de 105% de lo declarado).

BUDASMAL 100 mcg SUSPENSION

INTRANASAL PARA NEBULICACION

Fecha : Agosto/99

Página : 8

Producto : N° M.A. 08/99

Versión : 1

8.- Valoración de Budesónida, Uniformidad de Dosis emitida/pulsación e Identidad (Métodos)

8.1 Valoración de Budesónida:

Método : HPLC

Cromatógrafo líquido de alta presión.

Fase móvil : Acetonitrilo/Buffer = 32/68.

Efectuar ajustes si es necesario.

Buffer : Disolver 4,7 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2 \text{ H}_2\text{O}$ en 900 ml de agua. Llevar a pH 3,2 con H_3PO_4 diluido. Aforar a 1000 ml con agua.

Columna : O.D.S.; 5 – 10 μ ; 15 cm.

Temperatura : 30° C

Detector : 240 nm

Flujo : 1,5 ml/min

Volumen inyectado : 100 μ l

R.T. : Epímero B = 8,6 – 9,6 minutos

Epímero A = 9,6 – 10,6 minutos

Resolución : > 1,5

Platos teóricos para Epímero B : > 4.000

Solución Standard

Pesar con exactitud alrededor de 25 mg de Budesónida de pureza conocida y llevar a aforado de 50 ml. Disolver y aforar con metanol. Con el mismo solvente diluir 10,0 ml a 50,0 ml. Del último aforado de 50 ml diluir 1,0 ml a 25,0 ml agregando 7 ml de metanol y aforando con buffer pH 3,2 preparado para la fase móvil.

Solución Muestra:

Determinar en 3 envases.

Por diferencia de pesada conocer el peso total del contenido del envase.

BUDASMAL 100 mcg SUSPENSION

INTRANASAL PARA NEBULICACION

Fecha : Agosto/99

Página : 9

Producto : N° M.A. 08/99

Versión : 1

Pesar con exactitud alrededor de 1 g de suspensión homogenizada y llevar a aforado de 50 ml. Agregar 35 – 40 ml de metanol y aplicar ultrasonido durante 30 minutos.

Enfriar, aforar con metanol y filtrar. Del filtrado diluir 5,0 ml a 25,0 ml agregando 3 ml de metanol, antes de aforar con buffer pH 3,2 preparado para la fase móvil. Homogenizar.

Medición y Cálculo:

Filtrar adecuadamente.

Injectar Solución Standard y Muestra en las condiciones antes indicadas.

Para cálculos considerar la suma de las áreas de los 2 “peaks” entregados por la Budesónida correspondientes a Epímeros A y B, tanto con Solución Standard como Muestra.

Debe considerarse también en los cálculos, el peso total del contenido del envase y el número de dosis promedio entregado por él.

8.2.- Uniformidad de Dosis emitida/pulsación:

8.2.1. Valoración de la Dosis:

Nota: Se emplea el mismo sistema cromatográfico y Solución Standard descritos en párrafo 8.1.

Solución Muestra:

Efectuar en 10 envases.

Determinar en envases N°

1 – 3 = fracción inicial.

4 – 6 = fracción media.

7 – 10 = fracción final.

Agitar suavemente para homogenizar, luego presionar el pulsador hasta obtener una pulverización uniforme (alrededor de 5 veces).

LABORATORIO CHILE S.A SANTIAGO – CHILE		SUBGERENCIA DE DESARROLLO Y CONTROL DE CALIDAD	
BUDASMAL 100 mcg SUSPENSION INTRANASAL PARA NEBULICACION			
Fecha : Agosto/99	Página : 10	Producto : N° M.A. 08/99	Versión : 1

Inclinar ligeramente el envase, introducir el extremo del pulsador en el cuello de un aforado de 25 ml colocado en posición invertida sobre el envase y pulsar una vez al interior de él.

Agregar 8 ml de metanol de tal forma de lavar las paredes. Mantener en ultrasonido durante 30 minutos, enfriar y aforar con el buffer pH 3,2 preparado para la fase móvil. Homogenizar.

Medición y Cálculo:

Filtrar adecuadamente.

Inyectar Solución Standard y Muestra en las condiciones antes indicadas.

Para cálculos considerar la suma de las áreas de los 2 “peaks” entregados por la Budesónida correspondientes a Epímeros A y B, tanto con Solución Standard como Muestra.

8.2.2. Peso de la dosis:

Se determina en inicio, medio y final de 3 envases.

En cada envase se determina:

3 pulsaciones de fracción inicial

3 pulsaciones de fracción media

4 pulsaciones de fracción final

Efectuar la determinación por diferencia de pesada empleando balanza adecuada.

8.3.- Identidad:

El obtener “peaks” de igual RT con Solución Standard y Muestra indica Identidad positiva para Budesónida.

LABORATORIO CHILE S.A
SANTIAGO - CHILE

SUBGERENCIA DE DESARROLLO
Y CONTROL DE CALIDAD

Fecha: Agosto/99

Producto : N° M.A. 08/99

Versión : 1 (ma1079)

BUDASMAL 100 mcg SUSPENSION

INTRANASAL PARA NEBULIZACION

METODOLOGIA ANALITICA

ELABORADO POR	: INGRID FLORES G. JEFA DESARROLLO METODOS ANALITICOS
ESPECIFICADO POR	: MARIA ISABEL QYARZUN V. JEFA DEPTO. INVESTIGACION BIOFARMACEUTICA
APROBADO POR	: CARMEN LAURA POLANCO LAZAR SUBGERENTE DE DESARROLLO Y CONTROL DE CALIDAD

LABORATORIO CHILE S.A
SANTIAGO - CHILE

SUBGERENCIA DE DESARROLLO
Y CONTROL DE CALIDAD

BUDASMAL 100 mcg SUSPENSION

INTRANASAL PARA NEBULIZACION

Fecha : Agosto/99

Página : 5

Producto : N° M.A. 08/99

Versión : 1

METODOLOGIA ANALITICA

Hoja 5

Hoja 6 a 10

Indice de Materias.

- 1.- Descripción
- 2.- Número de Dosis
- 3.- Peso del contenido de los envases
- 4.- pH
- 5.- Identidad
- 6.- Uniformidad de Dosis emitida /pulsación
- 7.- Valoración de Budesónida (principio activo)
- 8.- Valoración de Budesónida, Uniformidad de Dosis emitida/pulsación e Identidad (Métodos)

BUDASMAL 100 mcg SUSPENSION
INTRANASAL PARA NEBULICACION

Fecha : Agosto/99

Página : 6

Producto : N° M.A. 08/99

Versión : 1

METODOLOGIA ANALITICA

1.- Descripción:

Frasco de vidrio que contiene suspensión homogénea por agitación suave, de color prácticamente blanco. No presenta precipitado ni decantación. Al accionar el pulsador, se expulsa una cantidad medida de la suspensión en forma de neblina. Para su descripción emplear luz natural o adecuada.

2.- Número de Dosis:

Cada envase aerosol debe proporcionar como mínimo el número de dosis rotulado que corresponde a : 100 – 200 – 250 ó 300 dosis.

El recuento se efectúa agitando previamente y a intervalos no inferiores a 5 segundos.

Determinar en 5 envases e informar el promedio.

3.- Peso del contenido de los envases:

El contenido de los envases de cada uno de las presentaciones debe pesar no menos de lo que indica la siguiente Tabla:

Presentación:

N° dosis	100	200	250	300
Peso (g)	10,0	20,0	25,0	30,0

Debe controlarse el 100% de lo muestreado estadísticamente.

Efectuar la determinación empleando balanza adecuada.

4.- pH:

Debe ser entre 4,5 y 6,5.

Determinar empleando pHmetro adecuado.

LABORATORIO CHILE S.A SANTIAGO – CHILE		SUBGERENCIA DE DESARROLLO Y CONTROL DE CALIDAD	
BUDASMAL 100 mcg SUSPENSION SAL PARA NEBULICACION			
Fecha : Agosto/99	Página : 7	Producto : N° M.A. 08/99	Versión : 1

5.- Identidad:

Positiva para Budesónida.

6.- Uniformidad de Dosis emitida/pulsación:

6.1.- Valoración de la dosis:

Se cumple el test si al valorar 10 dosis de 1 pulsación cada una, no menos de 9 presentan valores entre 75,0 y 125,0 mcg y no más de 1 valor entre 65,0 y 135,0 mcg de Budesónida (equivalente a no menos de 75% ni más de 125% y a no menos de 65% ni más de 135% respectivamente, de la cantidad declarada)

Informar el promedio, rango, y Coeficiente de Variación.

Aplicar Criterio de USP Pág. 1838.

6.2.- Peso de la Dosis:

Peso teórico = 100 mg.

Determinar en inicio, medio y final de 3 envases.

Aplicar los mismos límites, en porcentaje, descritos en "Valoración de la Dosis".

Informar el promedio, rango y Coeficiente de Variación.

7.- Valoración de Budesónida (principio activo)

La suspensión debe contener no menos de 95,0 mcg ni más de 105,0 mcg de Budesónida por cada dosis (equivalente a no menos de 95% ni más de 105% de lo declarado).

LABORATORIO CHILE S.A SANTIAGO – CHILE		SUBGERENCIA DE DESARROLLO Y CONTROL DE CALIDAD	
BUDASMAL 100 mcg SUSPENSION			
INTRANASAL PARA NEBULICACION			
Fecha : Agosto/99	Página : 8	Producto : N° M.A. 08/99	Versión : 1

8.- Valoración de Budesónida, Uniformidad de Dosis emitida/pulsación e Identidad (Métodos)

8.1 Valoración de Budesónida:

Método : HPLC
Cromatógrafo líquido de alta presión.
Fase móvil : Acetonitrilo/Buffer = 32/68.
Efectuar ajustes si es necesario.
Buffer : Disolver 4,7 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2 \text{ H}_2\text{O}$ en 900 ml de agua. Llevar a pH 3,2 con H_3PO_4 diluido. Aforar a 1000 ml con agua.
Columna : O.D.S.; 5 – 10 μ ; 15 cm.
Temperatura : 30° C
Detector : 240 nm
Flujo : 1,5 ml/min
Volumen inyectado : 100 mcl
R.T. : Epímero B = 8,6 – 9,6 minutos
Epímero A = 9,6 – 10,6 minutos
Resolución : > 1,5
Platos teóricos para Epímero B : > 4.000

Solución Standard

Pesar con exactitud alrededor de 25 mg de Budesónida de pureza conocida y llevar a aforado de 50 ml. Disolver y aforar con metanol. Con el mismo solvente diluir 10,0 ml a 50,0 ml. Del último aforado de 50 ml diluir 1,0 ml a 25,0 ml agregando 7 ml de metanol y aforando con buffer pH 3,2 preparado para la fase móvil.

Solución Muestra:

Determinar en 3 envases.

Por diferencia de pesada conocer el peso total del contenido del envase.

LABORATORIO CHILE S.A SANTIAGO – CHILE		SUBGERENCIA DE DESARROLLO Y CONTROL DE CALIDAD	
BUDASMAL 100 mcg SUSPENSION			
INTRANASAL PARA NEBULICACION			
Fecha : Agosto/99	Página : 9	Producto : N° M.A. 08/99	Versión : 1

Pesar con exactitud alrededor de 1 g de suspensión homogenizada y llevar a aforado de 50 ml. Agregar 35 – 40 ml de metanol y aplicar ultrasonido durante 30 minutos.

Enfriar, aforar con metanol y filtrar. Del filtrado diluir 5,0 ml a 25,0 ml agregando 3 ml de metanol, antes de aforar con buffer pH 3,2 preparado para la fase móvil. Homogenizar.

Medición y Cálculo:

Filtrar adecuadamente.

Injectar Solución Standard y Muestra en las condiciones antes indicadas.

Para cálculos considerar la suma de las áreas de los 2 “peaks” entregados por la Budesónida correspondientes a Epímeros A y B, tanto con Solución Standard como Muestra.

Debe considerarse también en los cálculos, el peso total del contenido del envase y el número de dosis promedio entregado por él.

8.2.- Uniformidad de Dosis emitida/pulsación:

8.2.1. Valoración de la Dosis:

Nota: Se emplea el mismo sistema cromatográfico y Solución Standard descritos en párrafo 8.1.

Solución Muestra:

Efectuar en 10 envases.

Determinar en envases N°

1 – 3 = fracción inicial.

4 – 6 = fracción media.

7 – 10 = fracción final.

Agitar suavemente para homogenizar, luego presionar el pulsador hasta obtener una pulverización uniforme (alrededor de 5 veces).

BUDASMAL 100 mcg SUSPENSION

INTRANASAL PARA NEBULICACION

Fecha : Agosto/99

Página : 10

Producto : N° M.A. 08/99

Versión : 1

Inclinar ligeramente el envase, introducir el extremo del pulsador en el cuello de un aforado de 25 ml colocado en posición invertida sobre el envase y pulsar una vez al interior de él.

Agregar 8 ml de metanol de tal forma de lavar las paredes. Mantener en ultrasonido durante 30 minutos, enfriar y aforar con el buffer pH 3,2 preparado para la fase móvil. Homogenizar.

Medición y Cálculo:

Filtrar adecuadamente.

Inyectar Solución Standard y Muestra en las condiciones antes indicadas.

Para cálculos considerar la suma de las áreas de los 2 “peaks” entregados por la Budesónida correspondientes a Epímeros A y B, tanto con Solución Standard como Muestra.

8.2.2. Peso de la dosis:

Se determina en inicio, medio y final de 3 envases.

En cada envase se determina:

3 pulsaciones de fracción inicial

3 pulsaciones de fracción media

4 pulsaciones de fracción final

Efectuar la determinación por diferencia de pesada empleando balanza adecuada.

8.3.- Identidad:

El obtener “peaks” de igual RT con Solución Standard y Muestra indica Identidad positiva para Budesónida.