

## INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME)

### FARMACOPEA ARGENTINA

AV. CASEROS 2161

1264 BUENOS AIRES  
REPUBLICA ARGENTINA

FAX 5411-4340-0853

## BUDESONIDA

Sustancia de Referencia para Ensayos Físico-Químicos

(Control N° 119040)

(11 $\beta$ ,16 $\alpha$ )-16,17-[Butilidenbis(oxi)]-11,21-dihidroxipregna-1,4-dieno-3,20-diona.

$C_{25}H_{34}O_6$

P. Mol.: 430,53

**Descripción:** polvo cristalino blanco.

#### **Espectro de absorción infrarrojo:**

Sustancia tal cual.

Equipo: espectrómetro FT-IR Perkin Elmer, modelo Spectrum Two.

Disco de KBr.

(Ver espectro adjunto).

**Pérdida por secado:** 0,06 % (determinaciones efectuadas: 6; desviación estándar: 0,02).

Temperatura: 105 °C.

Tiempo: 4 horas.

#### **Espectro de absorción ultravioleta:**

**Precauciones:** no exponer la sustancia ni sus soluciones a la luz.

Concentración de la solución: 0,025 mg/ml.

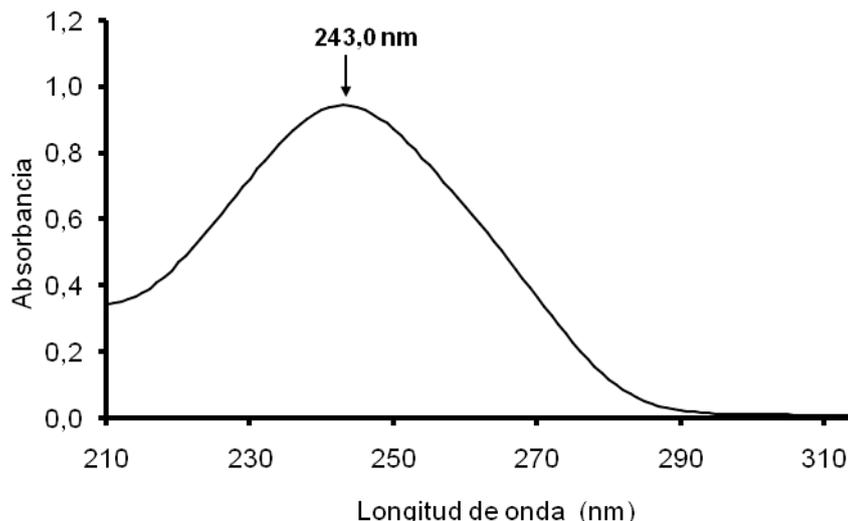
Disolvente: metanol.

Cubetas de 1 cm de paso óptico.

Slit: 0,5.

Barrido UV entre 210 y 310 nm, efectuado con velocidad lenta.

Equipo: espectrofotómetro Shimadzu, modelo UV 2700.



### Absorbancia:

Concentración de la solución, disolvente, cubetas, slit, equipo y precauciones: ídem “Espectro de absorción ultravioleta”.

$\lambda$ : 243,0 nm.

$A = 0,870$  (determinaciones efectuadas: 8; desviación estándar: 0,005).

**Nota:** la lectura de cada solución se realizó inmediatamente luego de su preparación.

### Estimación de impurezas presentes por cromatografía líquida de alta eficacia:

**Precauciones:** no exponer la sustancia ni sus soluciones a la luz.

Equipo: cromatógrafo líquido de alta eficacia Shimadzu, modelo LC-20A, con procesador de datos LabSolutions.

Columna: Phenomenex C18 (2); longitud: 15,0 cm; diámetro interno: 4,6 mm, diámetro de partícula: 3  $\mu$ m.

Longitud de onda: 240 nm.

Temperatura: 50 °C.

Fase móvil: Solución A – Solución B.

Solución A: solución reguladora de pH 3,2 – acetonitrilo – etanol anhidro (68:32:2).

Solución B: solución reguladora de pH 3,2 – acetonitrilo (50:50).

Preparación de la solución reguladora de pH 3,2: pesar aproximadamente 3,6 g de fosfato monobásico de sodio, disolver en 900 ml de agua destilada, agregar 100 ml de una solución de ácido fosfórico al 0,25 % p/v y homogeneizar. Ajustar a pH 3,2  $\pm$  0,1 si es necesario.

Condición de la corrida: gradiente.

Programa de gradiente en función del tiempo		
minutos	% A (V/V)	% B (V/V)
0 - 38	100	0
38 - 50	100 $\rightarrow$ 0	0 $\rightarrow$ 100
50 - 65	0	100

Flujo: 1,0 ml/minuto.

Volumen inyectado de todas las soluciones: 20 µl.

Muestra: Budesonida.

Concentración: ~ 1 mg/ml.

Preparación de la solución muestra: pesar exactamente alrededor de 50 mg de Budesonida, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver con 15 ml de acetonitrilo, completar a volumen con solución reguladora de pH 3,2 y homogeneizar.

Testigos: Budesonida para aptitud del sistema CRS Lote 2.0, contiene:

- Impureza A: 11 β, 16α, 17,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona.
- Impureza D: 16α, 17-[(1RS)-butilidenbis(oxi)]-11β-hidroxi-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-al y epímero.
- Impureza G: 16α, 17-[(1RS)-butilidenbis(oxi)]-11β,21-dihroxipregna-4-ena-3,20-diono y epímero.
- Impureza K: 16α, 17-[(1RS)-butilidenbis(oxi)]-11β,21-dihroxipregna-1,4-dien-3,20-dion-21-acetato y epímero.
- Impureza L: 16α, 17-[(1RS)-butilidenbis(oxi)]-21-hidroxipregna-1,4-dien-3,11,20-triona.

Preparación de la solución para aptitud del sistema: pesar exactamente alrededor de 3 mg de Budesonida para aptitud del sistema CRS Lote 2.0, transferir a un matraz de 3 ml, disolver en 0,9 ml de acetonitrilo, completar a volumen con solución reguladora de pH 3,2 y homogeneizar.

Solución de referencia: solución diluida de Budesonida.

Concentración: ~ 0,005 mg/ml.

Preparación de la solución de referencia: pesar exactamente alrededor de 2,5 mg de Budesonida, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver con 15 ml de acetonitrilo, completar a volumen con solución reguladora de pH 3,2 y homogeneizar. Transferir 2 ml de esta solución a un matraz aforado de 20 ml, completar a volumen con una mezcla de solución reguladora de pH 3,2 y acetonitrilo (68:32). Homogeneizar.

Cantidad de soluciones de muestras independientes inyectadas: 7.

Cantidad de soluciones de referencia independientes inyectadas: 5.

Resultado: se detecta la presencia de 42 impurezas.

	Tiempo de retención aproximado (minutos)	% de área respecto de la solución de referencia
Impureza desconocida	2,4	0,001
Impureza desconocida	2,6	0,001
Impureza desconocida	2,8	0,002
Impureza A	3,1	0,003
Impureza desconocida	3,4	0,001
Impureza desconocida	3,6	0,005
Impureza desconocida	4,2	0,001
Impureza desconocida	4,6	0,001
Impureza desconocida	4,8	0,001
Impureza desconocida	4,9	0,002
Impureza desconocida	5,1	0,002
Impureza desconocida	5,3	0,004
Impureza desconocida	5,6	0,001

Impureza desconocida	6,1	0,001
Impureza desconocida	6,5	0,003
Impureza desconocida	7,0	0,002
Impureza desconocida	7,3	0,003
Impureza desconocida	7,7	0,001
Impureza desconocida	8,3	0,001
Impureza desconocida	9,0	0,002
Impureza desconocida	9,4	0,002
Impureza desconocida	10,4	0,021
Impureza desconocida	11,0	0,003
Impureza desconocida	11,4	0,006
Impureza desconocida	11,7	0,013
Impureza desconocida	12,4	0,001
Impureza desconocida	12,6	0,002
Impureza desconocida	13,2	0,001
Impureza desconocida	14,1	0,031
Impureza desconocida	14,8	0,001
Impureza desconocida	15,6	0,002
Impureza D – epímero 1	17,5	0,023
Impureza D – epímero 2	18,5	0,018
Impureza desconocida	20,9	0,007
Impureza desconocida	21,6	0,007
Impureza desconocida	23,2	0,005
Impureza L	24,9	0,144
Budesonida – epímero B	27,1	Pico principal
Budesonida – epímero A	29,2	Pico principal
Impureza G – epímero 1	33,3	0,076
Impureza G – epímero 2	35,9	0,039
Impureza desconocida	40,8	0,005
Impureza desconocida	54,0	0,009
Impureza desconocida	54,9	0,006
Impureza G – epímero 1	60,3	0,010
Impureza G – epímero 2	61,0	0,005
Impureza desconocida	61,7	0,002

Impurezas totales: 0,48 %.

**Límite de epímero A:** contiene 42,4 % (desvío estándar: 0,01).

**Precauciones:** no exponer la sustancia ni sus soluciones a la luz.

Equipo: cromatógrafo líquido de alta eficacia Shimadzu, modelo LC-20A, con procesador de datos LabSolutions.

Columna: Phenomenex C18 (2); longitud: 15,0 cm; diámetro interno: 4,6 mm; diámetro de partícula: 3  $\mu$ m.

Longitud de onda: 240 nm.

Temperatura: 30 °C.

Fase móvil: Solución reguladora de pH 3,2 y acetonitrilo (68:32).

Solución reguladora de pH 3,2: pesar aproximadamente 3,6 g de fosfato monobásico de sodio, disolver en 900 ml de agua destilada, agregar 100 ml de una solución de ácido fosfórico al 0,25 % p/v y homogeneizar. Ajustar a pH 3,2  $\pm$  0,1 si es necesario.

Flujo: 1,5 ml/minuto.

Muestra: Budesonida.

Concentración: ~ 0,5 mg/ml.

Preparación de la solución muestra: pesar exactamente alrededor de 25 mg de Budesonida, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver con 15 ml de acetonitrilo, completar a volumen con solución reguladora de pH 3,2 y homogeneizar. Dejar reposar durante 15 minutos.

Testigo: Budesonida CRS Farmacopea Europea, lote 5.0.

Concentración: ~ 0,5 mg/ml.

Preparación de la solución estándar: pesar exactamente alrededor de 5 mg de Budesonida CRS Farmacopea Europea Lote 5.0, transferir a un matraz aforado de 10 ml, disolver con 5 ml de acetonitrilo y completar a volumen con solución reguladora de pH 3,2. Homogeneizar y dejar reposar durante 15 minutos

Volumen inyectado de todas las soluciones: 20 µl.

Cantidad de soluciones de muestras independientes inyectadas: 7.

Cantidad de soluciones de referencia independientes inyectadas: 4.

**Valoración por cromatografía líquida de alta eficacia:** 99,7 % (expresada sobre la sustancia secada; determinaciones efectuadas: 7; coeficiente de variación: 0,48 %).

Equipo, temperatura, fase móvil, flujo, volumen de inyección y longitud de onda ídem "Límite de Epímero A".

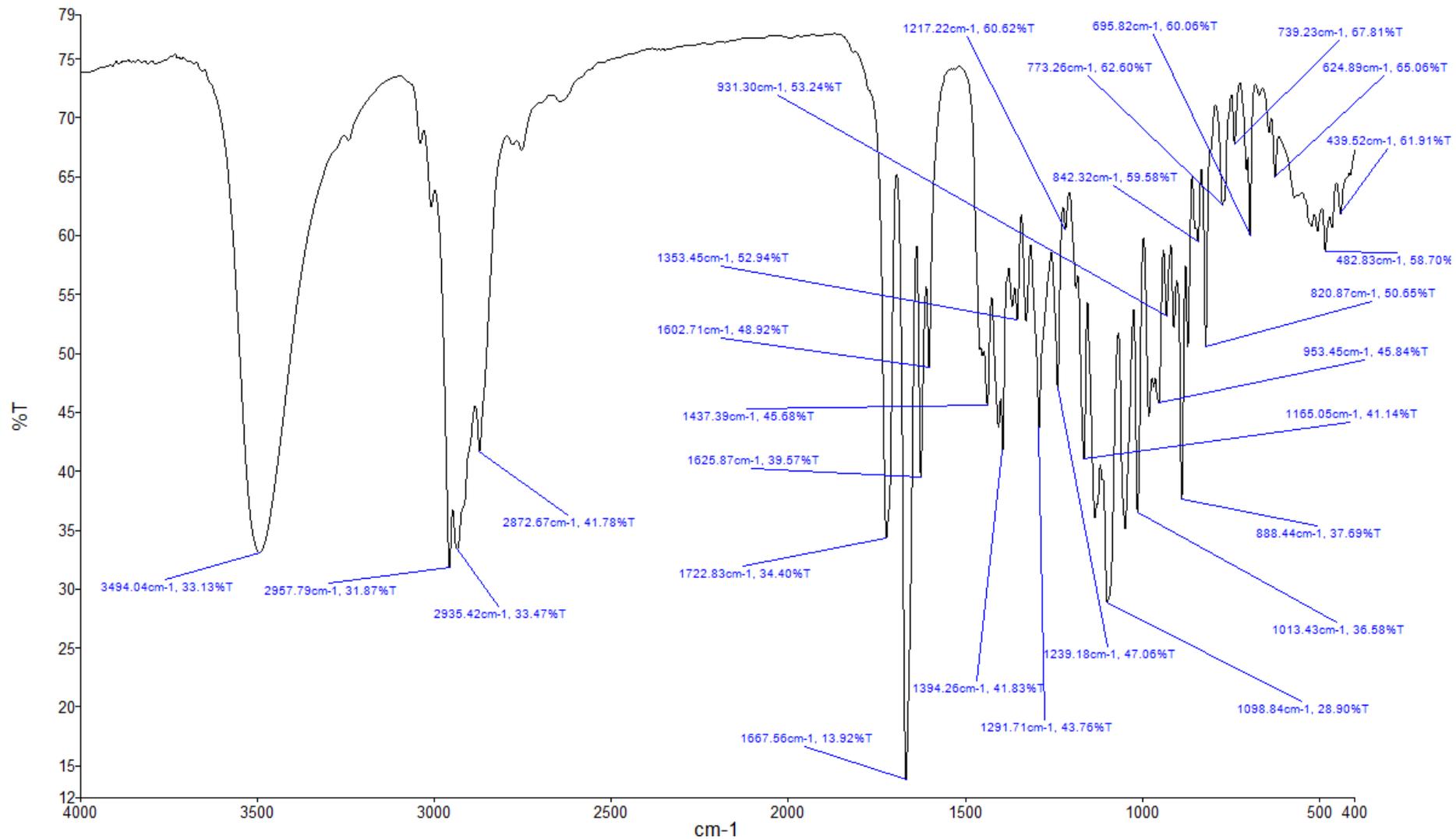
Estándar: Budesonida CRS Farmacopea Europea, lote 5.0.

Concentración de las soluciones de muestra y de estándar: ~ 0,5 mg/ml.

**Precauciones:** no exponer la sustancia ni sus soluciones a la luz.

**Conservación:** esta Sustancia de Referencia debe conservarse al abrigo de la luz, en envase herméticamente cerrado, a  $5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$  y en ambiente de baja humedad.

**Uso:** la Sustancia de Referencia Budesonida está destinada exclusivamente a ser usada en ensayos físico-químicos y no debe ser utilizada para consumo humano o animal. El riesgo y las eventuales consecuencias de su uso con propósitos diferentes al previsto será exclusiva responsabilidad del usuario.



**Budesonida – Sustancia de Referencia Farmacopea Argentina**