

## Desarrollo y control de calidad de dos formulaciones de budesonida viscosa para administración oral en pediatría

Magariños Triviño María <sup>\*1,2</sup>, Suárez González Javier <sup>1</sup>, Santoveña Estévez Ana<sup>1</sup>, Fariña Espinosa José B.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Instituto Universitario de Enfermedades Tropicales y Salud Pública de Canarias. Universidad de La Laguna, 38203.Tenerife.

<sup>2</sup> Programa de Doctorado en Ciencias Médicas y Farmacéuticas, Desarrollo y Calidad de Vida. Universidad de La Laguna, 38203. Tenerife.

\*Correspondencia: mmagarin@ull.edu.es

### 1. Introducción

El tratamiento de la Esofagitis Eosinofílica (EoE) consiste en la administración de una formulación oral de budesonida (BUD). En la actualidad no existe comercializada una forma farmacéutica pediátrica para tratar la EoE, a pesar de los recientes estudios realizados para adolescentes y adultos [1].

El objetivo de este estudio ha sido el diseño y control de calidad de dos formulaciones de BUD viscosa oral mediante una estrategia de validación que permita asegurar la calidad de la formulación, la estabilidad química del principio activo (API, del inglés) y la uniformidad de las dosis declaradas.

### 2. Materiales y métodos

#### 2.1. Selección de las formulaciones

Se elaboraron suspensiones viscosas de BUD para administración oral a dosis pediátricas según la frecuencia de uso en Oficinas de Farmacia y Servicios de Farmacia Hospitalaria. Para ello, se emplearon diferentes excipientes aceptados para pediatría en distintas proporciones, ver composición en Tabla 1.

#### 2.2. Validación del método analítico

Las muestras se analizaron mediante UPLC (Ultra Performance Liquid Chromatography) en un cromatógrafo Acquity UPLC<sup>®</sup> H-Class System (Waters, Corporation Milford, MA). El método fue adaptado y validado de otro método anteriormente publicado [2].

**Tabla 1.** Composición de la formulación 1(F1), 2(F2) y 3 (F3) csp: cantidad suficiente para.

	F1	F2	F3
BUD (mg)	20	20	20
Tween 80 (mg)	-	2000	-
Glicerina (ml)	2	-	2
Metilcelulosa (mg)	1000	3000	1000
Sacarina sódica (mg)	50	50	50
Nipagin sódico (mg)	50	40	50
Nipazol sódico	20	20	20
Ácido láctico csp.	pH 4,5	-	-
Sodio citrato (mg)	-	50	50
Ácido cítrico monohidratado	-	100	100
Agua purificada csp, (ml)	100	100	100

#### 2.3. Estabilidad de las formulaciones

Se evaluó la estabilidad química de las formulaciones siguiendo las recomendaciones de la ICH (Q1A(R2)) [5] a diferentes temperaturas y condiciones de almacenamiento: 5 °C ± 0,1 (Nevera-estufa P-selecta. Tipo Wedilow), 25 °C ± 1,32 en una cámara oscura y 40 °C ± 0,1 (Cámara climática ICH110L, Memmert, España). Las muestras se tomaron por duplicado a tiempo 0, 15, 30 y 60 días. Además, se midió el pH de las formulaciones a lo largo de todo el estudio de estabilidad.

#### 2.4. Estudio de homogeneidad de dosis

Se llevó a cabo el ensayo de uniformidad de

**Tabla 2.** Evolución de las cantidades remanentes de BUD en F1 y F2 expresadas como la variación del % respecto al contenido inicial en función de las condiciones de almacenamiento y tiempo.

		Tiempo (días)				
		Temperatura	0 días	15 días	30 días	60 días
F1	5 °C		100 %	101,45 % ± 0,31	101,41 % ± 6,19	82,43 % ± 2,80
	25 °C		100 %	107,59 % ± 1,04	99,12 % ± 2,12	79,78 % ± 1,04
	40 °C		100 %	105,85 % ± 2,67	94,73 % ± 1,71	84,81 % ± 1,92
F2	5 °C		100 %	105,99 % ± 0,40	67,61 % ± 10,61	59,40 % ± 7,20
	25 °C		100 %	112,24 % ± 0,73	65,72 % ± 4,73	42,21 % ± 4,39
	40 °C		100 %	111,74 % ± 4,29	78,99 % ± 21,87	46,11 % ± 17,39

masa 2.9.27 para las preparaciones líquidas multidosis [3], utilizando un dispositivo dosificador (jeringa dosificadora de 5 ml).

Se determinó el contenido de API de cada una de las masas individuales según el ensayo 2.9.40 Uniformidad de masa de las preparaciones unidosis [4].

### 3. Resultados y Discusión

Ambas formulaciones satisfacen el ensayo de uniformidad de masa de las dosis extraídas en envases multidosis. F1 satisface el ensayo de uniformidad de contenido con un valor de aceptación (VA) de 10,59; a diferencia de F2 con un VA de 22,93. Por lo tanto, solo es posible asegurar la administración de dosis homogéneas en F1 (VA < 15). A lo largo del estudio de estabilidad no hubo variaciones de pH significativas en ambas formulaciones.

El periodo de validez establecido a 25 °C para F1 fue de 30 días (99,12 ± 2,12 % VD) y para F2 de 15 días a la misma temperatura (112,24 ± 0,73 %

### Referencias bibliográficas

1. U.S. Food and Drug Administration Accepts New Drug Application for Review, Grants Priority Review for Takeda's TAK-721 (budesonide oral suspension) for the Treatment of Eosinophilic Esophagitis [Internet]. cited 29/09/2021]. Available from: <https://takeda.info/3oXP7OX>
2. Chavali A, Jenkins T, McConville P. USP Method Transfer and Routine Use Analysis of Budesonide Nasal Spray from HPLC to UPLC. Waters Corporation 2013.
3. Ph. Eur. 2.9.27. Uniformity of mass of delivered doses from multidose containers. 10th ed. Strasbourg, France: EDQM Council of Europe; 2018.
4. Ph. Eur. 2.9.40. Uniformity Of Dosage Units. In: 10th ed. Strasbourg, France: EDQM Council of Europe; 2017.
5. ICH. The International Council for Harmonisation. Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1A(R2) [Internet]. Available from: <https://europa.eu/!4Pn7tX>

Este trabajo debe ser citado como:

Magariños Triviño M, Suárez González J, Santoveña Estévez A, Fariña Espinosa JB. Desarrollo y control de calidad de dos formulaciones de budesonida viscosa para administración oral en pediatría. *Rev Esp Cien Farm.* 2021;2(2):193-4.

*Rev Esp Cien Farm.* 2021;2(2):193-4.

VD), ver Tabla 2.

F2, a diferencia de F1, incorpora directamente la proporción exacta de citrato durante la elaboración, esto facilita la elaboración y permite al formulista preparar todas las formulaciones partiendo del mismo valor de pH inicial (pH: 4,23 ± 0,01, a 25 °C), evitando así errores de ajuste de pH.

### 4. Conclusiones

F1 es la formulación que presenta mejores resultados en términos de uniformidad de contenido y estabilidad química. Por esta razón, se propone una tercera formulación con la misma composición que F1, pero incorporando la proporción de citrato como F2, ver composición de F3 en la Tabla 1. F3 cumple con el ensayo de uniformidad de contenido con un (97,22 ± 1,45 % VD) y VA de 4,76.

### Agradecimientos

Este estudio ha sido posible gracias al proyecto de investigación de COFARTE y la Fundación General de la Universidad de La Laguna.