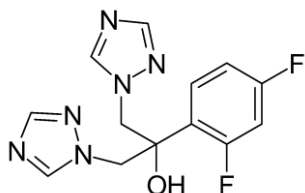


1 **FLUCONAZOL**



4

5 $C_{13}H_{12}F_2N_6O$ PM: 306,27 86386-7-34

6 **Definición** - Fluconazol es 2-(2,4-difluorofenil)-
7 1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol. Debe
8 contener no menos de 99,0 por ciento y no más de
9 101,0 por ciento de $C_{13}H_{12}F_2N_6O$, calculado sobre la
10 sustancia seca y debe cumplir con las siguientes
11 especificaciones.

12 **Caracteres generales** - Polvo blanco cristalino.
13 Higroscópico. Fácilmente soluble en metanol;
14 soluble en acetona y alcohol; moderadamente
15 soluble en cloroformo e isopropanol; ligeramente
16 soluble en agua; muy poco soluble en tolueno.
17 Presenta polimorfismo.

18 **Sustancias de referencia**

19 Fluconazol SR-FA.

20 Fluconazol para identificación de picos SR-FA: es
21 una mezcla de Fluconazol SR-FA e impureza A:
22 (2RS)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-
23 il)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)propan-2-ol.

24 Impureza B de Fluconazol SR-FA: 2-[2-fluoro-4-
25 (1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1,3-bis(1H-1,2,4-
26 triazol-1-il)propan-2-ol.

27 Impureza C de Fluconazol SR-FA: 1,1'-(1,3-
28 fenilendi-1H-1,2,4-triazol.

29

CONSERVACIÓN

30 En envases de cierre perfecto. Almacenar a
31 temperatura menor a 30 °C.

32

ENSAYOS

33 **Identificación**

34 **A** - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

35 [NOTA: si los espectros obtenidos presentan
36 diferencias, disolver por separado la sustancia en
37 ensayo y la sustancia de referencia en un mínimo
38 volumen de cloruro de metileno, evaporar hasta
39 sequedad en baño de agua y registrar nuevamente los
40 espectros.]

41 **B** - Examinar los cromatogramas obtenidos en
42 *Sustancias relacionadas*. El tiempo de retención del
43 pico principal en el cromatograma obtenido a partir

44 de la *Solución muestra diluida* se debe
45 corresponder con el obtenido en la *Solución*
46 *estándar*.

47 **Determinación del punto de fusión** <260>
48 Entre 138 y 142 °C.

49 **Determinación del residuo de ignición**
50 <270>
51 No más de 0,1 %, determinado sobre 0,5 g
52 de muestra.

53 **Disolución completa** <280>

54 Debe cumplir con los requisitos.
55 Disolver 100 mg de Fluconazol en 50
56 mL de agua.

57 **Pérdida por secado** <680>

58 Secar a 105°C durante 3 horas: no debe
59 perder más de 0,5 % de su peso.

60 **Sustancias relacionadas**

61 *Sistema cromatográfico* - Emplear un
62 equipo para cromatografía de líquidos con
63 un detector ultravioleta ajustado a 260 nm y
64 una columna de 15 cm × 4,6 mm con fase
65 estacionaria constituida por octadecilsilano
66 químicamente unido a partículas porosas de
67 sílice de 5 µm de diámetro. Mantener la
68 temperatura de la columna
69 aproximadamente a 40 °C. El caudal debe
70 ser aproximadamente 1,0 mL por minuto.

71 *Fase móvil* - Solución de formiato de
72 amonio 0,63 g por litro y acetonitrilo
73 (86:14). Filtrar y desgasificar. Hacer los
74 ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en
75 *100. Cromatografía*).

76 *Solución muestra* - Pesar exactamente
77 alrededor de 100 mg de Fluconazol,
78 transferir a un matraz aforado de 10 mL,
79 agregar *Fase móvil* y sonicar si fuera
80 necesario. Completar a volumen con *Fase*
81 *móvil* y mezclar.

82 *Solución muestra diluida* - Transferir 5,0
83 mL de *Solución muestra* a un matraz aforado
84 de 100 mL, completar a volumen con *Fase*
85 *móvil* y mezclar.

86 *Solución estándar* - Pesar exactamente
87 alrededor de 10 mg de Fluconazol SR-FA y
88 transferir a un matraz aforado de 20 mL,
89 agregar *Fase móvil* y sonicar si fuera
90 necesario. Completar a volumen con *Fase*
91 *móvil* y mezclar.

92 *Solución para cuantificación de impurezas* -
93 Transferir 1,0 mL de *Solución muestra*
94 *diluida* a un matraz aforado de 10 mL,

95 agregar *Fase móvil* y sonicar si fuera necesario.
 96 Completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.
 97 *Solución estándar para identificación de picos* -
 98 Transferir 5 mg de Fluconazol para identificación de
 99 picos SR-FA a un matraz aforado de 10 mL, agregar
 100 *Fase móvil* y sonicar si fuera necesario. Completar
 101 a volumen con *Fase móvil* y mezclar.
 102 *Solución estándar de impureza B* - Transferir 3,0 mg
 103 de Impureza B de Fluconazol SR-FA a un matraz
 104 aforado de 100 mL, agregar *Fase móvil* y sonicar si
 105 fuera necesario. Completar a volumen con *Fase*
 106 *móvil* y mezclar.
 107 *Solución madre del estándar de impureza C* -
 108 Transferir 3,0 mg de Impureza C de Fluconazol SR-
 109 FA a un matraz aforado de 20 mL, agregar *Fase*
 110 *móvil* y sonicar si fuera necesario. Completar a
 111 volumen con *Fase móvil* y mezclar.
 112 *Solución estándar de impureza C* - Transferir 1,0
 113 mL de *Solución madre del estándar de impureza C* a
 114 un matraz aforado de 10 mL, completar a volumen
 115 con *Fase móvil* y mezclar.
 116 *Solución de resolución* - Transferir 1,0 mL de
 117 *Solución madre del estándar de impureza C* y 1,0
 118 mL de *Solución muestra* a un matraz aforado de 10
 119 mL, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.
 120 *Aptitud del sistema* (ver 100. *Cromatografía*) -
 121 Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar
 122 las respuestas de los picos según se indica en
 123 *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de
 124 impureza C de fluconazol y fluconazol debe ser no
 125 menor de 3,0. Cromatografiar la *Solución estándar*
 126 y la *Solución para identificación de picos* según se
 127 indica en *Procedimiento*: observar los
 128 cromatogramas e identificar el pico de fluconazol y
 129 el pico correspondiente a impureza A de fluconazol.
 130 *Procedimiento* - Inyectar por separado en el
 131 cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente
 132 20 µL) de *Solución muestra*, *Solución muestra*
 133 *diluida*, *Solución estándar*, *Solución para*
 134 *cuantificación de impurezas*, *Solución estándar de*
 135 *impureza B* y *Solución estándar de impureza C*,
 136 registrar los cromatogramas y medir las respuestas
 137 de los picos principales. El tiempo de corrida debe
 138 ser de 3,5 veces el tiempo de retención de fluconazol.
 139 Emplear el cromatograma de la *Solución estándar de*
 140 *impureza B* para identificar el pico de impureza B de
 141 fluconazol y emplear el cromatograma de la
 142 *Solución estándar de impureza C* para identificar el
 143 pico de impureza C de fluconazol. El tiempo de
 144 retención del pico de fluconazol es
 145 aproximadamente 11 minutos. Los tiempos de
 146 retención relativos deben ser 0,5 para impureza A;
 147 0,4 para impureza B y 0,8 para impureza C. La
 148 respuesta del pico de impureza A de fluconazol en la

149 *Solución muestra* no debe ser mayor a 0,8
 150 veces la respuesta del pico principal en el
 151 cromatograma obtenido con la *Solución*
 152 *para cuantificación de impurezas* (0,4 %);
 153 la respuesta del pico de impureza B de
 154 fluconazol en la *Solución muestra* no debe
 155 ser mayor que la respuesta del pico principal
 156 en el cromatograma obtenido con la
 157 *Solución estándar de impureza B* (0,3 %); la
 158 respuesta del pico de impureza C de
 159 fluconazol en la *Solución muestra* no debe
 160 ser mayor que la respuesta del pico principal
 161 en el cromatograma obtenido con la *Solución*
 162 *estándar de impureza C* (0,15 %); la
 163 respuesta de cualquier otra impureza
 164 individual en la *Solución muestra* no debe
 165 ser mayor a 0,2 veces la respuesta del pico
 166 principal en el cromatograma obtenido con
 167 la *Solución para cuantificación de*
 168 *impurezas* (0,10 %). La suma de impurezas
 169 totales no debe ser mayor a 0,6 %. Descartar
 170 cualquier pico con una respuesta menor a 0,1
 171 veces la respuesta del pico principal en el
 172 cromatograma de la *Solución para*
 173 *cuantificación de impurezas* (0,05 %).

174

175

VALORACIÓN

176 Pesar exactamente alrededor de 125 mg de
 177 Fluconazol y disolver en 60 mL de ácido
 178 acético glacial. Titular con ácido perclórico
 179 0,1 M (SV), determinando el punto final
 180 potenciométricamente. Realizar una
 181 determinación con un blanco y hacer las
 182 correcciones necesarias (ver 780.
 183 *Volumetría*). Cada mL de ácido
 184 perclórico 0,1 M equivale a 15,32 mg
 185 de $C_{13}H_{12}F_2N_6O$.

186

187