

Fluconazol, Tabletas

| | |
|------------------------------|--|
| Tipo de Publicación | Boletín de Revisión |
| Fecha de Publicación | 31-ene-2020 |
| Fecha Oficial | 01-feb-2020 |
| Comité de Expertos | Monografías de Medicamentos Químicos 1 |
| Motivo de la Revisión | Cumplimiento |

De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos 2015–2020, el Comité de Expertos en Monografías de Medicamentos Químicos 1 ha revisado la monografía de Fluconazol, Tabletas. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba 3 de Disolución* para incluir medicamentos aprobados por la FDA con condiciones y/o tolerancias de disolución distintas a las de las pruebas de disolución existentes.

- La *Prueba 3 de Disolución* fue validada usando una columna L1 marca Hypersil BDS C18. El tiempo de retención típico para fluconazol es aproximadamente 5,3 minutos.

El Boletín de Revisión de Fluconazol, Tabletas reemplaza a la monografía oficial vigente de Fluconazol, Tabletas y será incorporado en una próxima publicación.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Shankari Shivaprasad, Ph.D., Enlace Científico Sénior, (301-230-7426 o sns@usp.org).

Fluconazol, Tabletas

DEFINICIÓN

Las Tabletas de Fluconazol contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de fluconazol ($C_{13}H_{12}F_2N_6O$).

IDENTIFICACIÓN

- El tiempo de retención del pico principal de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.

VALORACIÓN

• PROCEDIMIENTO

Solución amortiguadora: Solución de acetato de sodio anhidro 0,01 M. Ajustar con ácido acético glacial a un pH de 5,0.

Fase móvil: Metanol, acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (20:10:70)

Solución madre del estándar: 1,0 mg/mL de ER Fluconazol USP disuelto en agua y diluido con *Fase móvil* a volumen. Someter a ultrasonido la solución, si fuera necesario. [NOTA—La relación deseada es de aproximadamente 5% de agua a 95% de *Fase móvil*.]

Solución estándar: 0,2 mg/mL de ER Fluconazol USP en *Fase móvil*, que se prepara a partir de *Solución madre del estándar*

Solución muestra: Pesar no menos de 5 Tabletas y dispersar en una cantidad adecuada de agua. Someter a ultrasonido la solución, si fuera necesario. Agregar una cantidad suficiente de *Fase móvil*, someter a ultrasonido durante 5 minutos y agitar durante 30 minutos. Diluir con *Fase móvil* a volumen para obtener una concentración entre aproximadamente 1 y 4 mg/mL, y mezclar. [NOTA—La relación deseada es de aproximadamente 5% de agua a 95% de *Fase móvil*.] Centrifugar una porción adecuada de la mezcla. Filtrar y diluir cuantitativamente una porción del sobrenadante con *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 0,2 mg/mL de fluconazol.

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* <621>, *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC

Detector: UV 261 nm

Columna: 3,9 mm × 150 mm; relleno L1 de 4 μm

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 20 μL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Eficiencia de la columna: No menos de 1100 platos teóricos

Factor de asimetría: No más de 3,0

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de fluconazol ($C_{13}H_{12}F_2N_6O$) en la porción de Tabletas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

C_S = concentración de ER Fluconazol USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

C_U = concentración nominal de fluconazol en la *Solución muestra* (mg/mL)

Criterios de aceptación: 90,0%–110,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

Cambio en la redacción:

• DISOLUCIÓN <711>

Prueba 1

Medio: Agua; 500 mL (900 mL para Tabletas con un contenido declarado de más de 100 mg)

Aparato 2: 50 rpm

Tiempo: 45 min

Solución amortiguadora, Fase móvil y Aptitud del sistema: Proceder según se indica en la *Valoración*.

Solución estándar: 2 mg/mL de ER Fluconazol USP en *Medio*. Someter a ultrasonido la solución para facilitar la disolución, si fuera necesario. Diluir cuantitativamente una porción de esta solución con *Medio* para obtener una concentración final similar a la esperada en la *Solución muestra*.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μm.

Sistema cromatográfico y Aptitud del sistema: Proceder según se indica en la *Valoración*, realizando las modificaciones necesarias.

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular la cantidad disuelta de fluconazol ($C_{13}H_{12}F_2N_6O$), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/L) \times V \times 100$$

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

C_S = concentración de ER Fluconazol USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

V = volumen de *Medio*, 500 ó 900 mL

Tolerancias: No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de $C_{13}H_{12}F_2N_6O$

Prueba 2: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 2* de la USP.

Medio: Agua; 900 mL (para cualquier contenido en las Tabletas)

Aparato 2: 50 rpm

Tiempo: 45 min

Fase móvil: Agua y acetonitrilo (4:1)

Solución madre del estándar: 1,1 mg/mL de ER Fluconazol USP en metanol

Solución estándar: Diluir la *Solución madre del estándar* con *Medio* para obtener una concentración final de ($L/900$) mg/mL, donde L es la cantidad declarada por Tableta, en mg.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado.

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* <621>, *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC

Detector: UV 260 nm

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L1 de 5 μm

Temperatura de la columna: 40°

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 50 μL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Eficiencia de la columna: No menos de 1000 platos teóricos

Factor de asimetría: No más de 1,5

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Calcular la cantidad disuelta de fluconazol ($C_{13}H_{12}F_2N_6O$), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/L) \times V \times 100$$

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

C_S = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

V = volumen de *Medio*, 900 mL

Tolerancias: No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de fluconazol

▲ **Prueba 3:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 3* de la USP.

Medio: Agua; 900 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempo: 30 min

Solución amortiguadora: 3,9 g/L de fosfato diácido de sodio en agua

Fase móvil: Metanol y *Solución amortiguadora* (45:55).

Ajustar el pH de la solución a 7,0 con solución de hidróxido de sodio 0,1 N.

Solución madre del estándar: 1,0 mg/mL de ER Fluconazol USP en *Fase móvil*

Solución estándar: ($L/900$) mg/mL de ER Fluconazol USP en *Medio*, a partir de *Solución madre del estándar*, donde L es la cantidad declarada por Tableta, en miligramos.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado.

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC

Detector: UV 260 nm

Columna: 4,6 mm × 25 cm; relleno L1 de 5 µm

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 50 µL

Tiempo de corrida: Al menos 2 veces el tiempo de retención de fluconazol

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de fluconazol ($C_{13}H_{12}F_2N_6O$), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/L) \times V \times 100$$

r_U = respuesta del pico de fluconazol de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de fluconazol de la *Solución estándar*

C_S = concentración de ER Fluconazol USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

V = volumen de *Medio*, 900 mL

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de fluconazol ▲ (BR 1-Feb-2020)

• **UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN** (905):
Cumplen con los requisitos.

REQUISITOS ADICIONALES

• **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases bien cerrados. Almacenar a temperatura ambiente controlada.

• **ETIQUETADO:** Cuando se especifica más de una prueba de *Disolución*, el etiquetado indica la prueba de *Disolución* usada, solo si no se usa la *Prueba 1*.

• **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** (11)
ER Fluconazol USP