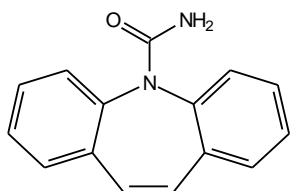


1 Act. 2016

## 2 CARBAMAZEPINA



3

4  $C_{15}H_{12}N_2O$   
5 298-46-4

PM: 236,27

6 **Definición** - Carbamazepina es 5H-  
7 Dibenzo[*b,f*]azepina-5-carboxamida. Debe con-  
8 tener no menos de 98,0 por ciento y no más de  
9 102,0 por ciento de  $C_{15}H_{12}N_2O$ , calculado sobre la  
10 sustancia seca y debe cumplir con las siguientes  
11 especificaciones.

12 **Caracteres generales** - Polvo blanco o casi  
13 blanco. Fácilmente soluble en cloruro de metileno,  
14 soluble en acetona y etanol; y prácticamente inso-  
15 luble en agua.

16 Presenta polimorfismo.

17 **Sustancia de referencia** - Carbamazepi-  
18 na SR-FA.

### 19 CONSERVACIÓN

20 En envases de cierre perfecto.

### 21 ENSAYOS

#### 22 Identificación

23 **A** - Absorción infrarroja <460>. *En suspen-*  
24 *sión.*

25 **B** - Examinar los cromatogramas obtenidos en  
26 *Valoración.* El tiempo de retención del pico prin-  
27 cipal en el cromatograma obtenido a partir de la  
28 *Preparación muestra* se debe corresponder con el  
29 obtenido en la *Preparación estándar.*

#### 30 Determinación del punto de fusión <260>

31 *Método I.* Entre 189,0 y 193,0 °C.

#### 32 Acidez

33 A 1,5 g de Carbamazepina agregar 30,0 mL de  
34 agua, agitar durante 15 minutos y filtrar. A una  
35 alícuota de 10,0 mL de la solución filtrada, agregar  
36 1 gota de fenolftaleína (SR) y titular con hidróxido  
37 de sodio 0,01 M (SV), empleando una bureta de  
38 10 mL. Realizar una determinación con un blanco  
39 y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Vo-*  
40 *lúmetría*). No debe consumirse más de 1,0 mL de  
41 hidróxido de sodio 0,01 M por cada gramo de  
42 Carbamazepina.

#### 43 Alcalinidad

44 A una alícuota de 10,0 mL de la solución pre-  
45 parada en *Acidez*, agregar 1 gota de rojo de meti-  
46 lo (SR) y titular con ácido clorhídrico 0,01 M (SV)  
47 desde una bureta de 10 mL. Realizar una determi-  
48 nación con un blanco y hacer las correcciones  
49 necesarias (ver 780. *Volumetría*). No debe consu-  
50 mirse más de 1,0 mL de ácido clorhídrico 0,01 M  
51 por cada gramo de Carbamazepina.

#### 52 Determinación del residuo de ignición <270>

53 No más de 0,1 %, determinado sobre 2,0 g.

#### 54 Límite de cloruro y sulfato <560>

55 *Cloruro* - Calentar a ebullición 1,0 g de Car-  
56 bamazepina con 20,0 mL de agua durante  
57 10 minutos, enfriar, ajustar nuevamente el volu-  
58 men y filtrar: una porción de 10,0 mL del filtrado  
59 no debe contener más cloruro que el que corres-  
60 ponde a 0,10 mL de ácido clorhídrico 0,020 M  
61 (0,014 %).

#### 62 Límite de metales pesados <590>

63 *Método II.* No más de 0,001 %.

#### 64 Pureza cromatográfica

65 *Sistema cromatográfico, Fase móvil y Solución*  
66 *de resolución* - Preparar según se indica en *Valo-*  
67 *ración.*

68 *Solución estándar* - Disolver cantidades exac-  
69 tamente pesadas de Carbamazepina SR-FA, 10,11-  
70 dihidrocarbamazepina e iminoestilbena en metanol  
71 para obtener una solución de aproximadamente  
72 0,02 mg por mL de cada uno. Transferir 5,0 mL  
73 de esta solución a un matraz aforado de 100 mL,  
74 completar a volumen con una mezcla de metanol y  
75 agua (50:50) y mezclar.

76 *Solución muestra* - Pesar exactamente alrede-  
77 dor de 100 mg de Carbamazepina, transferir a un  
78 matraz aforado de 50 mL, disolver y completar a  
79 volumen con metanol. Transferir 25,0 mL de esta  
80 solución a un matraz aforado de 50 mL, agregar  
81 aproximadamente 20 mL de agua, agitar y comple-  
82 tar a volumen con el mismo solvente.

83 *Aptitud del sistema* (ver 100. *Cromatografía*) -  
84 Cromatografiar la *Solución de resolución* y regis-  
85 trar las respuestas de los picos según se indica en  
86 *Procedimiento*: la resolución *R* entre 10,11-  
87 dihidrocarbamazepina y carbamazepina no debe  
88 ser menor de 1,70; la desviación estándar relativa  
89 para inyecciones repetidas no debe ser mayor de  
90 2,0 %.

91 *Procedimiento* - Inyectar por separado en el  
92 cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamen-  
93 te 20  $\mu$ L) de la *Solución estándar* y la *Solución*  
94 *muestra*, registrar los cromatogramas y medir las  
95 respuestas de los picos. Calcular las cantidades de

96 10,11-dihidrocarbamazepina, de iminoestilbeno y  
97 de todas las otras impurezas presentes en la por-  
98 ción de Carbamazepina en ensayo. No debe con-  
99 tener más de 0,2 % de cualquier impureza indivi-  
100 dual y la suma de impurezas totales (incluidos  
101 10,11-dihidrocarbamazepina e iminoestilbeno) no  
102 debe ser mayor de 0,5 %.

103 **Pérdida por secado** <680>

104 Secar a 105 °C durante 2 horas: no debe perder  
105 más de 0,5 % de su peso.

106 **Impurezas orgánicas volátiles** <520>

107 *Método III.*

108 *Solvente:* dimetilsulfóxido.

### 109 VALORACIÓN

110 *Sistema cromatográfico* - Emplear un equipo  
111 para cromatografía de líquidos con un detector  
112 ultravioleta ajustado a 230 nm y una columna de  
113 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida  
114 por grupos nitrilo unidos químicamente a partícu-  
115 las porosas de sílice de 3 a 10 µm de diámetro. El  
116 caudal debe ser aproximadamente 1,5 mL por  
117 minuto.

118 *Fase móvil* - Agua, metanol y tetrahidrofurano  
119 (85:12:3), preparar 1 litro. Agregar 0,22 mL de  
120 ácido fórmico, mezclar y agregar 0,5 mL de trieti-  
121 lamina. Mezclar. Filtrar y desgasificar. Hacer los  
122 ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100.  
123 *Cromatografía*).

124 *Diluyente* - Metanol y agua (1:1).

125 *Solución de resolución* - Disolver en metanol  
126 cantidades exactamente pesadas de Carbamazepi-  
127 na SR-FA y 10,11-dihidrocarbamazepina y diluir  
128 cuantitativamente y en etapas, si fuera necesario,  
129 con metanol para obtener una solución de aproxi-  
130 madamente 0,1 y 0,5 mg por mL, respectivamente.  
131 Transferir 5,0 mL de esta solución a un matraz  
132 aforado de 50 mL y completar a volumen con  
133 *Diluyente*.

134 *Preparación estándar* - Disolver una cantidad  
135 exactamente pesada de Carbamazepina SR-FA en  
136 metanol y diluir cuantitativamente con el mismo  
137 solvente para obtener una solución de aproxima-  
138 damente 0,5 mg por mL. Transferir 5 mL de esta  
139 solución a un matraz aforado de 50 mL y comple-  
140 tar a volumen con *Diluyente*.

141 *Preparación muestra* - Pesar exactamente al-  
142 rededor de 25 mg de Carbamazepina, transferir a  
143 un matraz aforado de 50 mL, disolver y completar  
144 a volumen con metanol. Transferir 5,0 mL de esta  
145 solución a un matraz aforado de 50 mL, disolver y  
146 completar a volumen con *Diluyente*.

147 *Aptitud del sistema* (ver 100. *Cromatografía*) -  
148 Cromatografiar la *Solución de resolución* y regis-

149 trar las respuestas de los picos según se indica en  
150 *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de  
151 10,11-dihidrocarbamazepina y carbamazepina no  
152 debe ser menor de 1,70. Cromatografiar la *Prepa-*  
153 *ración estándar* y registrar las respuestas de los  
154 picos según se indica en *Procedimiento*: la desvia-  
155 ción estándar relativa para inyecciones repetidas  
156 no debe ser mayor de 2,0 %.

157 *Procedimiento* - Inyectar por separado en el  
158 cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamen-  
159 te 20 µL) de la *Preparación estándar* y la *Prepa-*  
160 *ración muestra*, registrar los cromatogramas y  
161 medir las respuestas de los picos principales. Cal-  
162 cular la cantidad de C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O en la porción de  
163 Carbamazepina en ensayo.