

Carbamazepina, Tabletas de Liberación Prolongada

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	27–dic–2019
Fecha Oficial	01–may–2020
Comité de Expertos	Monografías de Medicamentos Químicos 4
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 4 ha revisado la monografía de Carbamazepina, Tabletas de Liberación Prolongada. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba de Disolución 2* para incluir medicamentos aprobados por la FDA con condiciones y tolerancias de disolución distintas a las de la prueba de disolución existente. Además, la prueba de disolución existente ahora se denomina *Prueba de Disolución 1*, se elimina la referencia incorrecta a “Q” dentro de la *Prueba de Disolución 1* y se ha incorporado información de *Etiquetado* para apoyar la inclusión de la *Prueba de Disolución 2*.

El Boletín de Revisión de Carbamazepina, Tabletas de Liberación Prolongada reemplaza la versión prevista a ser oficial el 1° de mayo de 2020 y será incorporado en una próxima publicación. Se debe tener en cuenta que las *Advertencias y Requisitos Generales, 3.10 Aplicabilidad de las Normas* trata la adopción temprana. Para preguntas sobre cumplimiento, por favor contactar a la autoridad reglamentaria pertinente.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Heather R. Joyce, Enlace Científico Sénior (301-998-6792 o hrj@usp.org).

Carbamazepina, Tabletas de Liberación Prolongada

DEFINICIÓN

Las Tabletas de Liberación Prolongada de Carbamazepina contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de carbamazepina (C₁₅H₁₂N₂O).

IDENTIFICACIÓN

Cambio en la redacción:

- A. ▲PRUEBAS ESPECTROSCÓPICAS DE IDENTIFICACIÓN** (197), *Espectroscopía Ultravioleta-Visible*: 197U▲ (AF 1-May-2020)
Solución estándar: 10 µg/mL de ER Carbamazepina USP en metanol
Solución muestra: Reducir a polvo fino 1 Tableta y transferir cuantitativamente el polvo, con ayuda de metanol, a un matraz volumétrico de 100 mL. Agregar aproximadamente 70 mL de metanol y agitar mecánicamente durante 60 minutos. Someter a ultrasonido durante 15 minutos y diluir con metanol a volumen. Dejar en reposo durante 10–15 minutos. Diluir una porción de la solución transparente con metanol hasta obtener una solución que contenga aproximadamente 10 µg/mL de carbamazepina.
Criterios de aceptación: Cumplen con los requisitos.
- B.** 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

Fase móvil: Metanol, cloruro de metileno y agua (450:45:600)

Solución de estándar interno: 600 µg/mL de fenitoína en metanol

Solución madre del estándar: 200 µg/mL de ER Carbamazepina USP en metanol

Solución estándar: 100 µg/mL de carbamazepina, a partir de *Solución madre del estándar* en *Solución de estándar interno*

Solución de aptitud del sistema: 50 µg/mL de carbamazepina, a partir de *Solución estándar* en *Solución de estándar interno*

Solución madre de la muestra A: Nominalmente 4 mg/mL de carbamazepina, a partir de Tabletas reducidas a polvo fino, que se prepara según se indica a continuación. Reducir a polvo fino 10 Tabletas. Transferir el polvo a un matraz volumétrico apropiado con ayuda de metanol. Agregar un volumen de metanol equivalente al 70% del volumen del matraz. Agitar mecánicamente durante 60 minutos. Someter a ultrasonido durante 15 minutos y diluir con metanol a volumen. Dejar en reposo durante 10–15 minutos y luego filtrar una porción del sobrenadante. Usar el filtrado transparente.

Solución madre de la muestra B: Nominalmente 0,2 mg/mL de carbamazepina, a partir de *Solución madre de la muestra A* en metanol

Solución muestra: Nominalmente 100 µg/mL de carbamazepina, a partir de *Solución madre de la muestra B* en *Solución de estándar interno*

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 230 nm

Columnas

Guarda columna: 4,6 mm × 30 mm; relleno L7 de 7 µm

Columna analítica: 3,9 mm × 30 cm; relleno L1

Velocidad de flujo: 2 mL/min

Volumen de inyección: 10 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución de aptitud del sistema*

[NOTA—Los tiempos de retención relativos para fenitoína y carbamazepina son aproximadamente 0,8 y 1,0, respectivamente.]

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 2,8 entre fenitoína y carbamazepina

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de carbamazepina (C₁₅H₁₂N₂O) en la porción de Tabletas tomada:

$$\text{Resultado} = (R_U/R_S) \times (C_S/C_U) \times 100$$

R_U = cociente de respuesta entre los picos de carbamazepina y estándar interno de la *Solución muestra*

R_S = cociente de respuesta entre los picos de carbamazepina y estándar interno de la *Solución estándar*

C_S = concentración de ER Carbamazepina USP en la *Solución estándar* (µg/mL)

C_U = concentración nominal de carbamazepina en la *Solución muestra* (µg/mL)

Criterios de aceptación: 90,0%–110,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

Cambio en la redacción:

DISOLUCIÓN (711)

▲Prueba 1▲ (BR 1-May-2020)

Medio

Para Tabletas con un contenido declarado de 100 mg o 200 mg: Agua; 900 mL

Para Tabletas con un contenido declarado de 400 mg: Agua; 1800 mL

Aparato 1: 100 rpm

Tiempos: 3; 6; 12 y 24 h

Solución estándar: ER Carbamazepina USP en *Medio*

Solución muestra: Porciones filtradas de la solución en análisis, diluidas con *Medio*, si fuera necesario.

Condiciones instrumentales

Modo: UV

Longitud de onda analítica: Longitud de onda de máxima absorbancia, aproximadamente a 284 nm

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Determinar la cantidad disuelta de carbamazepina (C₁₅H₁₂N₂O), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo especificado, usando la absorción UV.

Tolerancias: Ver la *Tabla 1*.

Tabla 1

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta
3	10%–35%
6	35%–65%
12	65%–90%
24	No menos de 75%

Las cantidades disueltas de carbamazepina ($C_{15}H_{12}N_2O$), como porcentaje Δ (BR 1-May-2020) de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

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

Medio

Para Tabletas con un contenido declarado de 100 ó 200 mg: Agua; 900 mL

Para Tabletas con un contenido declarado de 400 mg: Agua; 1800 mL

Aparato 2: 100 rpm, con dispositivos de sumersión

Tiempos: 2; 4; 12 y 24 h

Solución madre del estándar: 0,55 mg/mL de ER

Carbamazepina USP en metanol. Se puede usar ultrasonido para facilitar la disolución.

Solución estándar: 8,8 µg/mL de ER Carbamazepina USP, a partir de *Solución madre del estándar* en *Medio*

Solución madre de la muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm. Desechar los primeros 3 mL del filtrado. Reemplazar la porción retirada de la solución en análisis con el mismo volumen de *Medio*.

Solución muestra

Para Tabletas con un contenido declarado de 100 mg:

Transferir 2,0 mL de *Solución madre de la muestra* a un matraz volumétrico de 25 mL y diluir con *Medio* a volumen.

Para Tabletas con un contenido declarado de 200 ó 400 mg: Transferir 2,0 mL de *Solución madre de la muestra* a un matraz volumétrico de 50 mL y diluir con *Medio* a volumen.

Condiciones instrumentales

(Ver *Espectroscopía Ultravioleta-Visible* (857).)

Modo: UV

Longitud de onda analítica: 284 nm

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la concentración (C_i) de carbamazepina ($C_{15}H_{12}N_2O$) en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_i = (A_U/A_S) \times C_S \times D$$

A_U = absorbancia de la *Solución muestra* en el tiempo de muestreo i

A_S = absorbancia de la *Solución estándar*

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

D = factor de dilución de la *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de carbamazepina ($C_{15}H_{12}N_2O$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_1 = C_i \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_2 = [(C_2 \times V) + (C_1 \times V_S)] \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{(C_3 \times V) + [(C_1 + C_2) \times V_S]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_4 = \{(C_4 \times V) + [(C_1 + C_2 + C_3) \times V_S]\} \times (1/L) \times 100$$

C_i = concentración de carbamazepina en la porción de muestra retirada en el tiempo de muestreo i (mg/mL)

V = volumen de *Medio*, 900 ó 1800 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

V_S = volumen de la *Solución muestra* retirada en cada tiempo de muestreo y reemplazada con *Medio* (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 2*.

Tabla 2

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (para Tabletas con un contenido declarado de 100 mg de carbamazepina) (%)	Cantidad Disuelta (para Tabletas con un contenido declarado de 200 ó 400 mg de carbamazepina) (%)
1	2	10–30	10–30
2	4	42–62	35–55
3	12	68–88	68–88
4	24	No menos de 75	No menos de 75

Las cantidades disueltas de carbamazepina ($C_{15}H_{12}N_2O$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*. Δ (BR 1-May-2020)

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

IMPUREZAS

• IMPUREZAS ORGÁNICAS: PROCEDIMIENTO 1

Fase móvil: Metanol, cloruro de metileno y agua (450:45:600)

Solución de aptitud del sistema: 60 µg/mL de fenitoína y 20 µg/mL de ER Carbamazepina USP en metanol

Solución estándar: 4 µg/mL de ER Carbamazepina USP en metanol

Solución muestra: Usar la *Solución madre de la muestra A* de la *Valoración*.

Sistema cromatográfico y Aptitud del sistema: Proceder según se indica en la *Valoración*.

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de cada impureza 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 cada impureza de la *Solución muestra*

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

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

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

Criterios de aceptación

Cualquier producto de degradación individual no especificado: No más de 0,2%

• IMPUREZAS ORGÁNICAS: PROCEDIMIENTO 2

Fase móvil: Metanol, acetonitrilo y agua (35:15:50)

Solución de aptitud del sistema: 12,5 µg/mL de iminoestilbeno y 5,0 µg/mL de ER Carbamazepina USP en metanol

Solución estándar: 4 µg/mL de ER Carbamazepina USP en metanol

Solución muestra: Usar la *Solución madre de la muestra A* de la *Valoración*.

Sistema cromatográfico: Proceder según se indica en la *Valoración*.

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución de aptitud del sistema*

[NOTA—Los tiempos de retención relativos para carbamazepina e iminoestilbeno son aproximadamente 0,3 y 1,0, respectivamente.]

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 10,0 entre carbamazepina e iminoestilbena

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de cada impureza 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 cada impureza de la *Solución muestra*

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

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

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

Criterios de aceptación

Cualquier producto de degradación individual no especificado: No más de 0,2%

Impurezas totales: No más de 0,5% para todas las impurezas del *Procedimiento 1* y *Procedimiento 2*.

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables. Almacenar a temperatura ambiente controlada.

Agregar lo siguiente:

▲ **ETIQUETADO:** El etiquetado indica la prueba de *Disolución* usada, solo si no se usa la *Prueba 1*. ▲ (BR 1-May-2020)

• **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** <11>
ER Carbamazepina USP