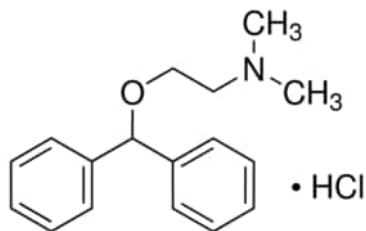


1 Actualización

2 **DIFENHIDRAMINA,**
3 **CLORHIDRATO DE**



4

5 $C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$ PM: 291,8 147-24-0

6 **Definición** - Clorhidrato de Difenhidramina es Clorhidrato
7 de 2-(difenilmetoxi)- *N,N*-dimetiletanamina. Debe contener
8 no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de
9 $C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$, calculado sobre la sustancia seca y debe
10 cumplir con las siguientes especificaciones.

11 **Caracteres generales**

12 Polvo cristalino blanco. Se oscurece lentamente por
13 exposición a la luz. Fácilmente soluble en agua, etanol y
14 cloroformo; moderadamente soluble en acetona; muy poco
15 soluble en éter.

16 **Sustancia de referencia**

17 Clorhidrato de Difenhidramina SR-FA.
18 Impureza A de Difenhidramina SR-FA: Clorhidrato de 2-
19 (difenilmetoxi)-*N*-metil- etanamina.

20

21 **CONSERVACIÓN**

22 En envases inactínicos de cierre perfecto.

23 **ENSAYOS**

24 **Identificación**

25 **A** - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*
26 **B** - Examinar los cromatogramas obtenidos en
27 *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el
28 cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra*
29 se debe corresponder con el de la *Preparación estándar*.
30 **C** - Debe responder a los ensayos para *Cloruro* <410>.

31 **Determinación del residuo de ignición** <270>

32 No más de 0,1 %.

33 **Pérdida por secado** <680>

34 Secar a 105 °C durante 3 horas: no debe perder más de 0,5
35 % de su peso.

36 **Solventes residuales** <715>

37 Debe cumplir con los requisitos.

38 **Acidez o alcalinidad**

39 *Solución muestra* - Preparar una solución que contenga 50
40 mg de Clorhidrato de Difenhidramina por mL en agua libre
41 de dióxido de carbono.

42 *Procedimiento* - Agregar 0,15 mL de rojo de metilo (SR) y
43 0,25 mL de ácido clorhídrico 0,01 M a 10 mL de la *Solución*
44 *muestra*. La solución es rosada. Titular con hidróxido de
45 sodio 0,01 M (SV): no se deben consumir mas de de 0,5 mL
46 de hidróxido de sodio 0,01 M para que el color de la solución
47 se torne amarillo.

48 **Sustancias relacionadas**

49 *Sistema cromatográfico* - Emplear un equipo para
50 cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta
51 ajustado a 220 nm y una columna de 25 cm x 4,6 mm con
52 fase estacionaria constituida por octilsilano químicamente
53 unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro
54 totalmente encapada. El caudal debe ser aproximadamente
55 1,2 mL por minuto.

56 *Solución reguladora de fosfato* - Preparar una solución de
57 5,4 g de fosfato monobásico de potasio por litro. Ajustar a
58 pH de 3,0 con ácido fosfórico.

59 *Fase móvil* - Emplear una mezcla de acetonitrilo y *Solución*
60 *reguladora de fosfato* (35:65). Hacer los ajustes necesarios
61 (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

62 *Solución de aptitud del sistema* - Emplear la *Solución de*
63 *aptitud del sistema* preparada en *Valoración*.

64 *Solución estándar* - Preparar una solución de
65 aproximadamente 0,0035 mg por mL de Clorhidrato de
66 Difenhidramina SR-FA en *Fase móvil*.

67 *Solución muestra* - Preparar una solución de 0,7 mg por mL
68 de Clorhidrato de Difenhidramina en *Fase móvil*.

69 *Aptitud del sistema* (ver 100. *Cromatografía*) -
70 Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema*, registrar

71 los cromatogramas y medir las respuestas de los picos según
72 se indica en el *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos
73 del impureza A de difenhidramina y el clorhidrato de
74 difenhidramina no debe ser menor a 2,0.

75 *Procedimiento* - Inyectar por separado en el cromatógrafo
76 volúmenes iguales (aproximadamente 10 µL) de la *Solución*
77 *estándar* y *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y
78 medir las respuestas de todos los picos. Registrar los
79 cromatogramas durante al menos siete veces el tiempo de
80 retención del pico correspondiente a clorhidrato de
81 difenhidramina. Calcular el porcentaje de cada impureza en
82 la porción de Clorhidrato de Difenhidramina en ensayo,
83 dividiendo por el factor de respuesta relativo en cada caso.
84 Desestimar los picos con respuestas menores de 0,05 % del
85 área correspondiente a difenhidramina

86

Nombre	Tiempo de retención relativo	Factor de respuesta relativo	Límite (%)
--------	------------------------------	------------------------------	------------

Impureza A de

Difenhidramina ^a	0,9	1,0	0,5
Difenhidramina	1,0	-	-
4-Metildifenhidramina ^b	1,5	1,0	0,3
4-Bromodifenhidramina	1,8	1,0	0,3
Benzhidrol ^d	2,6	1,4	0,3
Benzofenona ^c	5,1	1,0	0,3
Cualquier otra impureza no especificada	-	1,0	0,10
Impurezas totales	-	-	1,0

- 87 ^a 2-(Difenilmetoxi)-*N*-metiletanamina.
 88 ^b 2-[(*RS*)-(4-Metilfenil)fenilmetoxi]-*N,N*-dimetiletanamina.
 89 ^c 2-[(*RS*)-(4-Bromofenil)fenilmetoxi]-*N,N*-dimetiletanamina.
 90 ^d Difenilmetanol.
 91 ^e Difenilmetanona.

VALORACIÓN

94 *Sistema cromatográfico* - Emplear un equipo para
 95 cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta
 96 ajustado a 220 nm y una columna 25 cm × 4,6 mm con fase
 97 estacionaria constituida por octilsilano químicamente unido
 98 a partículas porosas de sílice de 5 μm de diámetro. El caudal
 99 debe ser aproximadamente 1,2 mL por minuto. Programar el
 100 cromatógrafo del siguiente modo:

Tiempo (minutos)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	65	35
4	65	35
7	20	80
9	65	35

13

65

35

- 101 *Solución reguladora de fosfato* - Disolver 5,4 g de fosfato
 102 monobásico de potasio en 1 litro de agua. Ajustar a un pH de
 103 3,0 con ácido fosfórico.
 104 *Diluyente - Solución reguladora de fosfato* y acetonitrilo
 105 (65:35).
 106 *Solución A - Solución reguladora de fosfato*.
 107 *Solución B - Acetonitrilo*.
 108 *Fase móvil* - Emplear mezclas variables de *Solución A* y
 109 *Solución B*, según se indica en *Sistema cromatográfico*.
 110 Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100.
 111 *Cromatografía*):
 112 *Solución de aptitud del sistema* - Preparar una solución que
 113 contenga 0,1 mg por mL de Impureza A de Difenhidramina
 114 SR-FA y de Clorhidrato de Difenhidramina SR-FA.
 115 *Preparación estándar* - Disolver una cantidad exactamente
 116 pesada de Clorhidrato de Difenhidramina SR-FA en
 117 *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente
 118 0,07 mg por mL.
 119 *Preparación muestra* - Disolver una cantidad exactamente
 120 pesada de Clorhidrato de Difenhidramina en *Diluyente* para
 121 obtener una solución de aproximadamente 0,07 mg por mL.
 122 *Aptitud del sistema* (ver 100. *Cromatografía*) -
 123 Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema* y registrar
 124 las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*:
 125 el tiempo de retención relativo para impureza A de
 126 difenhidramina es aproximadamente 0,9; la resolución *R*
 127 entre los picos de impureza A de difenhidramina y
 128 difenhidramina no debe ser menor de 2,0. Cromatografiar la
 129 *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos
 130 según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar
 131 relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0
 132 %.
 133 *Procedimiento* - Inyectar por separado en el cromatógrafo
 134 volúmenes iguales (aproximadamente 10 μL) de la
 135 *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar
 136 los cromatogramas y medir las respuestas de los picos
 137 principales. Calcular la cantidad de C₁₇H₂₁NO · HCl en la
 138 porción de Clorhidrato de Difenhidramina en ensayo.