

1 Actualización

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

4 **SOLUCIÓN ORAL**

5 **Definición** - La Solución Oral de Clorhidrato
6 de Difenhidramina debe contener no menos de
7 90,0 por ciento y no más de 110,0 por ciento de la
8 cantidad declarada de $C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$ y debe
9 cumplir con las siguientes especificaciones.

10 **Sustancias de referencia**

11 Clorhidrato de Difenhidramina SR-FA
12 Impureza A de Difenhidramina: Clorhidrato
13 de 2-(difenilmetoxi)-*N*-metiletanamina SR-FA.

14 **CONSERVACIÓN**

15 En envases inactínicos de cierre perfecto.

16 **ENSAYOS**

17 **Identificación**

18 **A** - Examinar los cromatogramas obtenidos en
19 *Valoración*. El tiempo de retención del pico
20 principal en el cromatograma obtenido a partir de
21 la *Preparación muestra* se debe corresponder con
22 el de la *Preparación estándar*.

23 **B** - El espectro ultravioleta obtenido a partir de
24 la *Preparación muestra*, se debe corresponder con
25 el de la *Preparación estándar* (ver 470.
26 *Espectrofotometría ultravioleta y visible*).

27 [NOTA: en caso de emplear en la *Valoración*
28 un equipo con detector de arreglo de diodos,
29 realizar la comparación empleando los espectros
30 obtenidos a partir de los picos principales de la
31 *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*.]

32 **Determinación de alcohol <130>**

33 [NOTA: realizar este ensayo sólo si estuviera
34 presente en la formulación].

35 Entre 90,0 y 110,0 % de la cantidad declarada
36 en el rótulo de etanol (C_2H_5OH).

37 **Determinación del contenido extraíble del**
38 **envase <210>**

39 Debe cumplir con los requisitos para
40 soluciones orales.

41 **Determinación del pH <250>**

42 Entre 3,5 y 5,5.

43 **Control microbiológico de productos no**
44 **obligatoriamente estériles <90>**

45 Debe cumplir con los requisitos para
46 productos terminados de administración oral.

47

VALORACIÓN

48 *Sistema cromatográfico* - Emplear un equipo
49 para cromatografía de líquidos con un detector
50 ultravioleta ajustado a 220 nm y una columna de
51 150 mm × 4,6 mm con fase estacionaria
52 constituida por grupos octadecilsilano
53 químicamente unidos a partículas porosas de sílice
54 de 5µm de diámetro. Mantener la columna a 35
55 °C. El caudal debe ser aproximadamente 1,2 mL
56 por minuto. Programar el cromatógrafo del
57 siguiente modo:

Tiempo (minutos)	Solución C (%)	Solución D (%)
0	100	0
14	0	100
20	0	100
20,1	100	0
25	100	0

58

59

60 *Solución A* - disolver 11,24 g de perclorato de
61 sodio monohidrato en 1 litro de agua. Agregar 1
62 mL de ácido trifluoroacético por cada litro de
63 solución preparada.

64 *Solución B* - Emplear una mezcla de
65 acetonitrilo y ácido trifluoroacético (1000:1).

66 *Solución C* - Emplear una mezcla de *Solución*
67 *A* y *Solución B* (82:18). Filtrar y desgasificar.

68 *Solución D* - Emplear una mezcla *Solución A*
69 y *Solución B* (50:50). Filtrar y desgasificar.

70 *Fase móvil* - Emplear mezclas variables de
71 *Solución C* y *Solución D*, según se indica en
72 *Sistema cromatográfico*. Hacer los ajustes
73 necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100.
74 *Cromatografía*).

75 *Diluyente* - Agua y acetonitrilo (82:18).

76 *Preparación estándar* - Disolver una cantidad
77 exactamente pesada de Clorhidrato de
78 Difenhidramina SR-FA en diluyente para obtener
79 una solución de aproximadamente 0,25 mg por
80 mL.

81 *Solución de aptitud del sistema* - Disolver
82 aproximadamente 5 mg de Impureza A de
83 Clorhidrato de Difenhidramina SR-FA en 5 mL
84 de acetonitrilo, diluir con *diluyente* a 100 mL y
85 mezclar. Transferir 1,0 mL de esta solución a un
86 matraz aforado de 20 mL, diluir a volumen con
87 *diluyente* y mezclar. Transferir 1,0 mL de esta
88 solución a un matraz aforado de 10 mL, diluir a
89 volumen con *Preparación estándar* y mezclar.
90 Esta solución contiene 0,25 mg por mL de
91 clorhidrato de difenhidramina y 0,00025 mg por

92 mL de impureza A de clorhidrato de
93 difenhidramina.

94 *Preparación muestra* - Transferir un volumen
95 exactamente medido de la Solución Oral de
96 Clorhidrato de Difenhidramina a un matraz
97 aforado y completar a volumen con *Diluyente* para
98 obtener una solución de aproximadamente 0,25
99 mg por mL. Hacer pasar una porción de la
100 solución resultante a través de un filtro adecuado
101 con un tamaño de poro de 0,45 μm , descartando
102 los primeros mL del filtrado. Usar el filtrado.

103 *Aptitud del sistema* (ver 100. *Cromatografía*)
104 - Cromatografiar la *Solución de aptitud del*
105 *sistema* y registrar las respuestas de los picos
106 según se indica en *Procedimiento*: el tiempo de
107 retención relativo de impureza A de
108 difenhidramina es aproximadamente 0,96; la
109 resolución *R* entre los picos de clorhidrato de
110 difenhidramina e impureza A de clorhidrato de
111 difenhidramina no debe ser menor de 1,5.
112 Cromatografiar la *Preparación estándar* y
113 registrar las respuestas de los picos según se indica
114 en *Procedimiento*: el factor de asimetría para el
115 pico de clorhidrato de difenhidramina debe
116 hallarse entre 0,5 y 2,0; la desviación estándar
117 relativa para inyecciones repetidas no debe ser
118 mayor de 2,0 %.

119 *Procedimiento* - Inyectar por separado en el
120 cromatógrafo volúmenes iguales
121 (aproximadamente 10 μL) de la *Preparación*
122 *estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los
123 cromatogramas y medir las respuestas de los picos
124 principales. Calcular la cantidad de $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO} \cdot$
125 HCl en la Solución Oral de Clorhidrato de
126 Difenhidramina, de acuerdo a la cantidad
127 declarada.

128

129