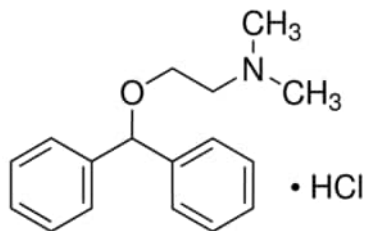


Actualización

DIFENHIDRAMINA, CLORHIDRATO DE



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

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

Caracteres generales

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

Sustancia de referencia

Clorhidrato de Difenhidramina SR-FA.

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

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

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

C - Debe responder a los ensayos para *Cloruro* <410>.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Pérdida por secado <680>

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

Solventes residuales <715>

Debe cumplir con los requisitos.

Acidez o alcalinidad

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

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

Sustancias relacionadas

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

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

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

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

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

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

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos según se indica en el *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos del impureza A de difenhidramina y el clorhidrato de difenhidramina no debe ser menor a 2,0.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µL) de la *Solución estándar* y *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Registrar los cromatogramas durante al menos siete veces el tiempo de retención del pico correspondiente a clorhidrato de difenhidramina. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Clorhidrato de Difenhidramina en ensayo, dividiendo por el factor de respuesta relativo en cada caso. Desestimar los

picos con respuestas menores de 0,05 % del área correspondiente a difenhidramina

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

^a 2-(Difenilmetoxi)-*N*-metiletanamina.

^b 2-[(*RS*)-(4-Metilfenil)fenilmetoxi]-*N,N*-dimetiletanamina.

^c 2-[(*RS*)-(4-Bromofenil)fenilmetoxi]-*N,N*-dimetiletanamina.

^d Difenilmetanol.

^e Difenilmetanona.

VALORACIÓN

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

Solución reguladora de fosfato - Disolver 5,4 g de fosfato monobásico de potasio en 1 litro de agua. Ajustar a un pH de 3,0 con ácido fosfórico.

Diluyente - *Solución reguladora de fosfato* y acetonitrilo (65:35).

Solución A - *Solución reguladora de fosfato*.

Solución B - Acetonitrilo.

Fase móvil - Emplear mezclas variables de *Solución A* y *Solución B*, según se indica en *Sistema cromatográfico*. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*):

Solución de aptitud del sistema - Preparar una solución que contenga 0,1 mg por mL de Impureza A de Difenhidramina SR-FA y de Clorhidrato de Difenhidramina SR-FA.

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Clorhidrato de Difenhidramina SR-FA en *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 0,07 mg por mL.

Preparación muestra - Disolver una cantidad exactamente pesada de Clorhidrato de Difenhidramina en *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 0,07 mg por mL.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el tiempo de retención relativo para impureza A de difenhidramina es aproximadamente 0,9; la resolución *R* entre los picos de impureza A de difenhidramina y difenhidramina no debe ser menor de 2,0. Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µL) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de C₁₇H₂₁NO · HCl en la porción de Clorhidrato de Difenhidramina en ensayo.