

Actualización

## DIFENHIDRAMINA, CLORHIDRATO DE

### SOLUCIÓN ORAL

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

#### Sustancias de referencia

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

#### CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto.

#### ENSAYOS

##### Identificación

**A** - 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*.

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

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

##### Determinación de alcohol <130>

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

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

##### Determinación del contenido extraíble del envase <210>

Debe cumplir con los requisitos para soluciones orales.

##### Determinación del pH <250>

Entre 3,5 y 5,5.

##### Control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles <90>

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

#### VALORACIÓN

*Sistema cromatográfico* - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 220 nm y una columna de 150 mm  $\times$  4,6 mm con fase estacionaria constituida por grupos octadecilsilano químicamente unidos a partículas porosas de sílice de 5 $\mu$ m de diámetro. Mantener la columna a 35 °C. El caudal debe ser aproximadamente 1,2 mL por minuto. Programar el cromatógrafo del siguiente modo:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Preparación muestra* - Transferir un volumen exactamente medido de la Solución Oral de Clorhidrato de Difenhidramina a un matraz aforado

y completar a volumen con *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 0,25 mg por mL. Hacer pasar una porción de la solución resultante a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45  $\mu\text{m}$ , descartando los primeros mL del filtrado. Usar el filtrado.

*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 de impureza A de difenhidramina es aproximadamente 0,96; la resolución *R* entre los picos de clorhidrato de difenhidramina e impureza A de clorhidrato de difenhidramina no debe ser menor de 1,5. Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el factor de asimetría para el pico de clorhidrato de difenhidramina debe hallarse entre 0,5 y 2,0; 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  $\mu\text{L}$ ) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO} \cdot \text{HCl}$  en la Solución Oral de Clorhidrato de Difenhidramina, de acuerdo a la cantidad declarada.