

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME)

AV. CASEROS 2161

1264 BUENOS AIRES

FAX 5411-4340-0853

REPUBLICA ARGENTINA

CLORHIDRATO DE DIFENHIDRAMINA

Sustancia de Referencia para Ensayos Físico-Químicos

(Control N° 183018)

Clorhidrato de 2-(difenilmetoxi)-N-N-dimetiletamina

$C_{17}H_{21}NO.HCl$

P. Mol.: 291,82

Descripción: polvo blanco cristalino.

Punto de fusión de los últimos cristales: 169,8 °C.

Sustancia desecada a 105 °C durante 3 hs, colocada 10 °C antes del comienzo de la fusión, con velocidad de calentamiento de aproximadamente 1 °C/minuto.

Equipo: microscopio para termomicroanálisis Thermopan-Reichert.

Pérdida por desecación: 0,0 %.

Temperatura: 105 °C.

Presión: atmosférica.

Tiempo: 3 horas 30 minutos.

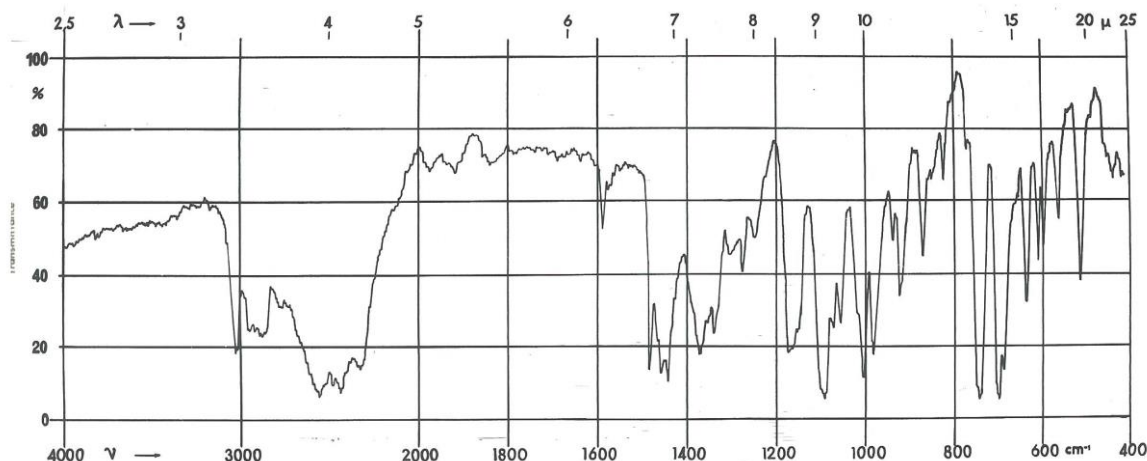
Después de desecada la sustancia, los pesafiltros se colocan una hora en desecador sobre P_2O_5 antes de ser pesados.

Espectro de absorción infrarrojo:

Disco de KBr.

Concentración: 1 mg de sustancia en 100 mg de KBr.

Equipo: Perkin Elmer IR 225.



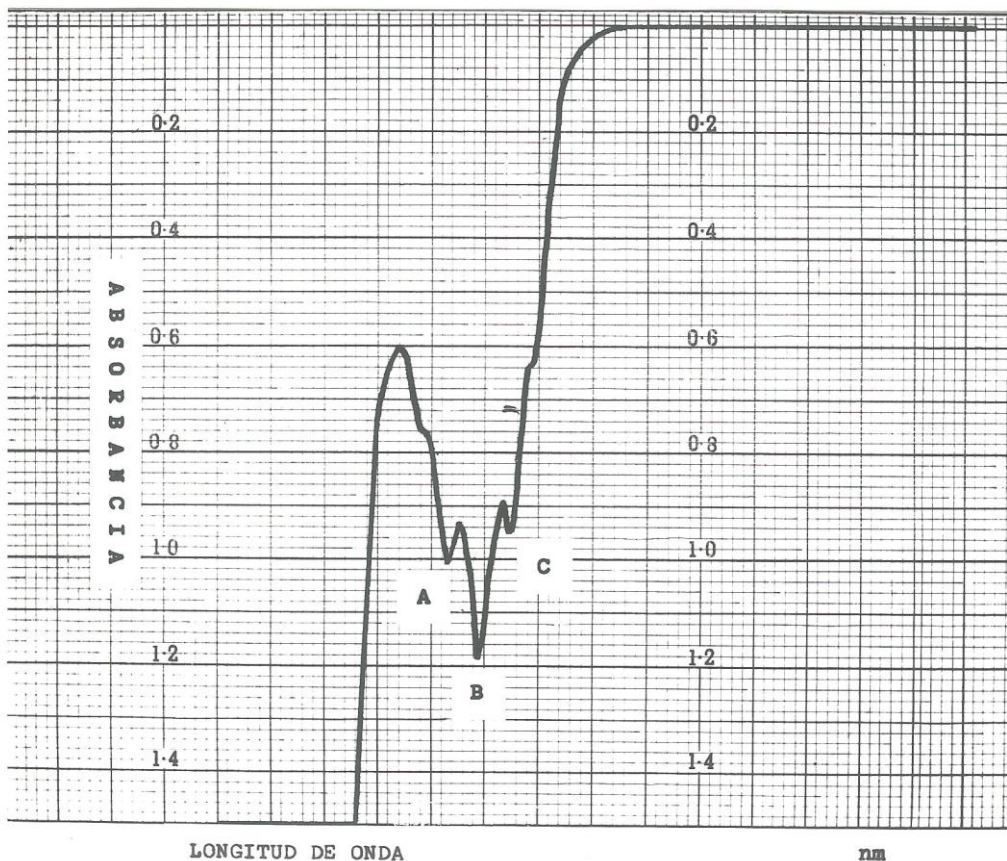
Espectro de absorción ultravioleta:

Concentración de la solución: 0,08 % p/v en alcohol etílico de 96°.

Cubetas de 1 cm de paso óptico.

Barrido UV entre 210 y 350 nm.

Equipo: espectrofotómetro Perkin Elmer, modelo 402.



A: 253,0 nm

B: 258,5 nm

C: 264,5 nm

Absorción en el ultravioleta:

Concentración de la solución: 0,03 % p/v en alcohol etílico de 96°.

Cubetas de 1 cm de paso óptico.

$A_{253,0 \text{ nm}} = 0,379$

$A_{258,5 \text{ nm}} = 0,459$

$A_{264,5 \text{ nm}} = 0,353$

Equipo: espectrofotómetro Shimadzu, modelo QV-50.

pH: 5,3.

Determinado en solución al 5 % p/v, libre de dióxido de carbono.

Metales pesados: < 10 ppm, expresados como Pb.

Método: Farmacopea Argentina VI Ed., ensayo I.

Sulfatos: < 0,01 %.

Método: Farmacopea Argentina VI Ed., adaptado por el Departamento de Normatización.

Cenizas sulfúricas: $\leq 0,02$ %.

Método: Farmacopea Francesa IX Ed.

Cromatografía en capa delgada de alta eficacia:

Cromatografía ascendente.

Fase fija: gel de sílice - cromatoplaque HPTLC de gel de sílice 60 F₂₅₄ para nanocromatografía, Merck Art. 5629.

Fase móvil: cloroformo – metanol - amoníaco concentrado (80+20+2).

Disolvente de la muestra y del cloruro de amonio: metanol.

Sustancia A: Clorhidrato de Difenhidramina.

Concentración de la solución A₁: 100 mg/ml.

Volumen sembrado de la solución A₁: a) 2 µl y b) 10 µl.

Cantidad sembrada: a) 200 µg y b) 1000 µg.

Concentración de la solución A₂: 0,2 mg/ml.

Volumen sembrado de la solución A₂: c) 1 µl, d) 2 µl y e) 3 µl.

Cantidad sembrada: c) 0,2 µg, d) 0,4 µg y e) 0,6 µg.

Sustancia B: Cloruro de Amonio.

Concentración de la solución B: 18 mg/ml.

Volumen sembrado de la solución B: f) 10 µl.

Cantidad sembrada: f) 180 µg.

Condiciones de desarrollo: cámara previamente saturada y corrida de 7,5 cm a partir del punto de siembra.

Revelador: a) Luz UV de 254 nm; b) Pulverizado con solución de iodoplatinato acidificado (Clarke; Isolation and Identification of Drugs, pág. 801).

Resultado: R_f de la mancha principal \cong 0,74.

Empleando luz UV de 254 nm como revelador, se detecta para las dos cantidades sembradas de la solución A₁ (a y b), la mancha principal y una mancha secundaria en el origen, que corresponde al cloruro de amonio (cuya comprobación se efectuó por comparación con la siembra en paralelo de dicha sustancia, en concentración equivalente al clorhidrato sembrado). Con este revelador no se observan las manchas correspondientes a la solución A₂ (c, d y e). Empleando iodoplatinato acidificado como revelador, para las dos cantidades sembradas de la solución A₁ (a y b), se detecta lo mismo que con luz UV y también para la solución A₂ se detectan las tres siembras (c, d y e). Con ninguno de los dos reveladores, se ha detectado la presencia de impurezas para las dos cantidades sembradas (a y b).

Análisis térmico: la pureza estimada por Calorimetría Diferencial de Barrido, fue de 99,68 moles %.

Equipo: termoanalizador Mettler, Modelo TA 3000.

Se emplearon crisoles de aluminio herméticamente cerrados.

Velocidad de calentamiento: 2 °C/min.

Punto de fusión de los últimos cristales 169,4 °C.

Valoración: 100,2 % (desviación estándar: 0,08; determinaciones efectuadas: 10).

Método: titulación potenciométrica en medio no acuoso empleando HClO₄ 0,1 N como valorante.

USP XX con modificación de la detección del punto final.

Conservación: esta Sustancia de Referencia debe conservarse al abrigo de la luz, en envase herméticamente cerrado, a $5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ y en ambiente de baja humedad.

Uso: la Sustancia de Referencia Difenhidramina Clorhidrato está destinada exclusivamente a ser usada en ensayos físico-químicos y no debe ser utilizada para consumo humano o animal. El riesgo y las eventuales consecuencias de su uso con propósitos diferentes al previsto será exclusiva responsabilidad del usuario.

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME)

AV. CASEROS 2161

1264 BUENOS AIRES

FAX 5411-4340-0853

REPUBLICA ARGENTINA

CLORHIDRATO DE DIFENHIDRAMINA

Sustancia de Referencia para Ensayos Físico-Químicos

(Control N° 183018)

METODOS ADAPTADOS.

Sulfatos:

Pesar 0,5 g de clorhidrato de difenhidramina y transferir cuantitativamente a un tubo de Nessler, disolver con agua destilada y diluir aproximadamente a 40 ml. Agregar 1 ml de solución de ácido clorhídrico diluido (R), 3 ml de solución de cloruro de bario (R), y completar el volumen a 50 ml con agua destilada. Agitar y dejar en reposo durante 10 minutos. La turbidez producida, si la hubiera, no deberá ser más intensa que la de un testigo preparado paralelamente con 0,1 ml de solución de ácido sulfúrico 0,01 N, aproximadamente 40 ml de agua destilada, etc. (límite: 100 ppm; 0,01 %).