

## MONOGRAFÍA NUEVA

Con fundamento en el numeral 4.11.1 de la Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2010, se publica el presente proyecto a efecto de que los interesados, a partir del 1° de agosto y hasta el 30 de septiembre de 2015, lo analicen, evalúen y envíen sus observaciones o comentarios en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante la CPFEUM, sito en Río Rhin número 57, colonia Cuauhtémoc, código postal 06500, México, D.F. Fax: 5207 6890  
Correo electrónico: [consultas@farmacopea.org.mx](mailto:consultas@farmacopea.org.mx).

## TADALAFILO. TABLETAS

Contienen no menos del 90.0 % y no más 110.0 % de la cantidad de  $C_{22}H_{19}N_3O_4$  indicada en el marbete.

**SUSTANCIA DE REFERENCIA.** Tadalafilo, manejar de acuerdo a las instrucciones de uso.

### ENSAYOS DE IDENTIDAD

A. MGA 0351.

**Preparación de referencia.** Pesar 10 mg de la SRef de Tadalafilo, adicionar a 15 mL de agua, agitar durante 20 min, centrifugar durante 10 min y descartar el sobrenadante. Suspender el precipitado en 8.0 mL de acetato de etilo y agitar durante 5 min. Centrifugar durante 10 min y colectar el sobrenadante. Secar el sobrenadante bajo una corriente de nitrógeno. El sobrenadante también puede ser calentado a 70 °C para ayudar a la evaporación del acetato de etilo. **Nota: eliminar completamente el acetato de etilo para evitar interferencia en el espectro.**

**Preparación de la muestra.** Pesar no menos de 10 tabletas, calcular su peso promedio, triturar hasta polvo fino, pesar una cantidad del polvo equivalente a 10 o 20 mg de Tadalafilo pasar a un envase adecuado, agregar 15 mL de agua y agitar durante 10 min o hasta dispersión completa. Centrifugar durante 10 min y decantar el sobrenadante. Proceder como se indica en la preparación de referencia a partir de “suspender el precipitado...”

**Procedimiento.** Preparar las correspondientes pastillas de bromuro de potasio con los residuos obtenidos de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. El espectro de absorción IR de la preparación de la muestra corresponde al obtenido con el de la preparación de referencia en el rango de 1700 a 400  $cm^{-1}$ .

B. MGA 0241, CLAR. El tiempo de retención del pico mayor obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra corresponde al obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia, según se indica en la Valoración.

**DISOLUCIÓN.** MGA 0291. Aparato 2. Q = No menos del 40 % disuelto de  $C_{22}H_{19}N_3O_4$  en 10 min y Q = No menos del 80 % disuelto de la cantidad de  $C_{22}H_{19}N_3O_4$  en 30 min.

**Medio de disolución.** Solución de dodecilsulfato sódico al 0.5 %

**Tiempo.** 10 y 30 min.

**Fase móvil.** Metanol:agua (50:50) filtrar y desgasificar.

**Preparación de referencia concentrada.** Preparar una solución de la SRef de tadalafilo en una mezcla de acetonitrilo:agua (1:1) que contenga 0.25 mg/mL de tadalafilo.

**Preparación de referencia.** Pasar una alícuota de 3 mL de la preparación de referencia concentrada a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar al aforo con medio de disolución y mezclar. Esta solución contiene 0.0075 mg/mL de tadalafilo.

**Condiciones del equipo.** Columna de 5.0 cm×4.6 mm empacada con L7 de 3.5  $\mu m$ , temperatura de la columna 40 °C, detector de luz UV a una longitud de onda de 225 nm, velocidad de flujo de 2.0 mL/min.

**Procedimiento.** Colocar cada tableta en el aparato con 1000 mL de medio de disolución, accionarlo a 50 rpm y tomar un volumen de la muestra a los 10 min y a los 30 min. Inmediatamente después de tomar cada muestra, filtrarla a través de un filtro inerte y diluir con medio de disolución si fuera necesario. Inyectar al cromatógrafo repetidas veces, volúmenes iguales (50  $\mu L$ ) de la preparación de referencia y registrar los picos respuesta, el factor de coleo no es mayor que 1.5; el coeficiente de variación no es mayor que 2.0 %. Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo por separado, volúmenes iguales (50  $\mu L$ ) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Obtener sus correspondientes cromatogramas y calcular el área bajo los picos. Calcular el porcentaje de  $C_{22}H_{19}N_3O_4$  disuelto en cada tiempo por medio de las siguientes fórmulas:

$$Q_{10} = \left( \frac{A_m}{A_{ref}} \right) \left( \frac{C}{M} \right) V 100$$

$$Q_{30} = \left( Q_{10} \frac{V}{v_i} \right) + \left( \frac{A_m}{A_{ref}} \right) \left( \frac{C}{M} \right) (V - v_i) 100$$

Donde:

$A_m$  = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra.

$A_{ref}$  = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma con la preparación de referencia.

$C$  = Cantidad por mililitro de tadalafilo en la preparación de referencia.

$M$  = Cantidad de tadalafilo indicada en el marbete.

$V$  = Volumen de medio 1000 mL.

$v_i$  = Volumen de la muestra tomada en el tiempo inicial.

**UNIFORMIDAD DE DOSIS.** MGA 0299. Cumple los requisitos.

**Diluyente.** Acetonitrilo:agua (1:1)

**Preparación de referencia.** Preparar una solución de la SRef de tadalafilo en diluyente que contenga de 0.1 a 0.2 mg/mL de tadalafilo.

**Preparación de la muestra.** Colocar una tableta en un matraz volumétrico de capacidad adecuada para preparar una solución

a una concentración de 0.1 a 0.2 mg/mL de tadalafilo. Adicionar un volumen de diluyente equivalente a 50 % del volumen del matraz volumétrico y agitar mecánicamente durante 15 min, llevar al aforo con diluyente, mezclar y pasar una porción de esta solución a través de un filtro adecuado de 0.45 mm de porosidad, descartando los primeros 2 a 3 mL.

**Procedimiento.** Determinar la absorbancia de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra a la longitud de onda de máxima absorbancia de 285 nm aproximadamente, utilizar celdas de 0.1 cm, usando diluyente como blanco de ajuste. Calcular la cantidad de  $C_{22}H_{19}N_3O_4$  por tableta, por medio de la siguiente formula:

$$CD \left( \frac{A_m}{A_{ref}} \right)$$

Donde:

$C$  = Cantidad por mililitro de tadalafilo en la preparación de referencia.

$D$  = Factor de dilución de la muestra.

$A_m$  = Absorbancia obtenida con la preparación de la muestra.

$A_{ref}$  = Absorbancia obtenida con la preparación de referencia.

**IMPUREZAS ORGÁNICAS. MGA 0241, CLAR.** Impurezas individuales no más de 0.2 %, total de impurezas: no más de 0.3 %.

**Fase móvil, diluyente, preparación de referencia, solución de aptitud del sistema, preparación de la muestra, condiciones del equipo.** Proceder como se indica en la Valoración.

**Solución de sensibilidad.** Preparar una solución de la SRef de tadalafilo que contenga 0.25  $\mu\text{g/mL}$  en diluyente a partir de la preparación de referencia.

**Procedimiento.** Inyectar al cromatógrafo por separado repetidas veces, volúmenes iguales (10  $\mu\text{L}$ ) de la preparación de referencia, de la solución de aptitud del sistema y de la solución de sensibilidad, registrar los picos respuesta. Los tiempos de retención relativos para tadalafilo y el 6R,12aS diastereómero de tadalafilo [(6R,12aS)-6-(1,3-benzodioxol-5-il)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-pirazino [1',2':1,6]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona] son aproximadamente 1.0 y 1.2, respectivamente. El factor de coleo para la preparación de referencia no es mayor que 1.5. El coeficiente de variación para la preparación de referencia no es mayor que 2.0 %, la resolución entre los picos de tadalafilo y el 6R,12aS diastereómero de tadalafilo en la solución de aptitud del sistema no es menor que 3. La relación señal-ruido en la solución de sensibilidad no es menor que 20. Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo por duplicado volúmenes iguales (10  $\mu\text{L}$ ) de la preparación de la muestra. Obtener sus correspondientes cromatogramas y calcular las áreas bajo los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de tabletas tomadas por medio de la siguiente formula:

$$\left( \frac{r_i}{r_T} \right) 100$$

Donde

$r_i$  = Pico respuesta de cada impureza de la preparación de la muestra.

$r_T$  = Suma de los picos respuesta de la preparación de la muestra.

**VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.**

**Fase móvil.** Acetonitrilo:agua:ácido trifluoroacético (35:65:0.1)

**Diluyente.** Acetonitrilo:agua (1:1)

**Preparación de referencia.** Preparar una solución de la SRef de tadalafilo en diluyente que contenga 0.25 mg/mL de tadalafilo.

**Solución de aptitud del sistema.** Para convertir parcialmente tadalafilo al 6R,12aS diastereómero, transferir una alícuota de 25 mL de la preparación de referencia a un vaso de precipitado de 50 mL, adicionar 0.25 mL de solución de hidróxido de sodio 5 N, mezclar bien y dejar reposar durante 30 min. Neutralizar la solución a pH 7 adicionando gota a gota ácido tricloroacético. **Nota: esta solución es estable por un mes cuando se guarda en refrigeración.**

**Preparación de la muestra.** Pesar no menos de 20 tabletas, calcular su peso promedio, pasarlas a un matraz volumétrico de volumen apropiado, llenar el matraz aproximadamente hasta la mitad con diluyente y agitar la mezcla durante 15 min o hasta desintegrar las tabletas. Si hay fragmentos grandes, someter a la acción del ultrasonido durante 2 min o hasta que los fragmentos se dispersen. Llevar al aforo con diluyente y mezclar, dejar reposar la solución durante un mínimo de 1 h, ayuda más para la disolución de las tabletas. La concentración de la solución no debe ser mayor de 6 mg/mL si es necesario agitar la solución, hacer una segunda dilución para obtener una concentración nominal final de 0.25 mg/mL. Centrifugar o filtrar la solución.

**Condiciones del equipo.** Columna de 15 cm $\times$ 4.6 mm, empacada con L7 de 3.5  $\mu\text{m}$ , temperatura de la columna 35 °C, detector de luz UV a una longitud de onda de 285 nm, velocidad de flujo 1.0 mL/min.

**Procedimiento.** Inyectar al cromatógrafo volúmenes iguales (10  $\mu\text{L}$ ) de la preparación de referencia y de la solución de aptitud del sistema. Los tiempos de retención relativos para tadalafilo y el 6R,12aS diastereómero de tadalafilo son aproximadamente 1.0 y 1.2, respectivamente, la resolución entre los picos de tadalafilo y el 6R,12aS diastereómero de tadalafilo en la solución de aptitud del sistema no es menor que 3, el factor de coleo no es mayor que 1.5, el coeficiente de variación para la preparación de referencia no es mayor que 2.0 %. Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo por separado, volúmenes iguales (10  $\mu\text{L}$ ) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Obtener sus correspondientes cromatogramas y calcular el área bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{22}H_{19}N_3O_4$  en la porción de muestra tomada, por medio de la siguiente fórmula:

$$CD \left( \frac{A_m}{A_{ref}} \right)$$

Donde:

$C$  = Cantidad por mililitro de tadalafilo en la preparación de referencia

$D$  = Factor de dilución de la muestra.

$A_m$  = Área bajo el pico obtenido con la preparación de la muestra.

$A_{ref}$  = Área bajo el pico obtenido con la preparación de referencia.

CONSULTA