МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Эзетимиб** |  | **ФС** |
| **Эзетимиб** |  |  |
| **Ezetimibum** |  | **Вводится впервые** |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| (3*R*,4*S*)- 4-(4-гидроксифенил)- 3-(*S*)-3-гидрокси-3-(4-фторфенил)пропил]- 1-(4-фторфенил)-азетидин-2-он | | | |
|  | | | |
| C24H21F2NO3 | | М.м. 409,43 | |

Содержит не менее 98,0% и не более 102,0% эзетимиба C24H21F2NO3 в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание.** Белого или почти белого цвета кристаллический порошок.

**Растворимость.** Легко растворим в метаноле, ацетоне и этаноле.

**Подлинность.**

1. *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца эзетиниба.

*2. ВЭЖХ* (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»)*.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика эзетимиба на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы (раздел «Родственные примеси. Метод 1»).

Угол вращения. От -25,0° до -34,0° (3% раствор субстанции в метаноле, ОФС «Поляриметрия»).

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Сумма примесей, определяемых методом 1 и методом 2, – не более 0,9%.

***Метод 1****.*Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Растворитель.* Ацетонитрил— уксусной кислоты раствор 0,1%. 1:1.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—вода 450:550.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 4 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 4 мг стандартного образца эзетимиба для проверки пригодности хроматографической системы (содержащий примесь 4 и примесь 7), растворяют в растворителе и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2 мг стандартного образца эзетимиба растворяют в растворителе и доводят объём раствора этим же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1 мл полученного раствора и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

Примечание

Примесь 1: (3*S*,4*S*)- 4-(4-гидроксифенил) -3-*(S*)*-*3*-*гидрокси -3*-*(4-фторфенил)-пропил]- 1-(4-фторфенил)-азетидин-2-он, CAS 1593543-07-7;

Примесь 2: (3*R*,4*R*)- 4-(4-гидроксифенил) -3-(*R*)*-* 3-гидрокси- 3*-*(4-фторфенил)- пропил]- 1-(4-фторфенил) азетидин-2-он, CAS 1593542-96-1;

Примесь 3: (3*R*,4*S*)- 4-(4-гидроксифенил)-3-(*S*) -3-гидрокси -3-(4-фторфенил) пропил]- 1-фенилазетидин-2-он, CAS302781-98-2;

Примесь 4: (3*R*,4*S*)- 4-(4-гидроксифенил)-3-(*R*)- 3-гидрокси -3-(4-фторфенил) пропил]-1-(4-фторфенил)азетидин-2-он;

Примесь 5: (3*S*,4*R*)- 4-(4-гидроксифенил)-3-(*S*)- 3-гидрокси -3-(4-фторфенил)- пропил]- 1-(4-фторфенил)азетидин-2-он, CAS 1593543-00-0;

Примесь 6: (3*S*,4*R*)- 4-(4-гидроксифенил) -3-(*R*)- 3-гидрокси -3-(4-фторфенил)- пропил]- 1-(4-фторфенил) азетидин-2-он.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель модифицированный трис(3,5-диметилфенилкарбомоил) целлюлозой для хиральной хроматографии, 5 мкм (две колонки последовательно соединенные); |
| Температура колонки | 5°С; |
| Скорость потока | 0,35 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 248 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,4-кратное от времени удержания эзетимиба. |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Эзетимиб – 1; примесь 1 ˗ около 0,76; примесь 2 ˗ около 0,82; примесь 3 ˗ около 0,89; примесь 4 ˗ около 0,93; примесь 5 ˗ около 1,12; примесь 6 ˗ около 1,22.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

*- разрешение (Rs) между* пикамиэзетимиба и примеси R,R,S-эзетимиба диастереомер должно быть не менее 1,5;

-*фактор асимметрии* пика (*AS*) эзетимиба должен быть не более 1,5.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *относительное стандартное отклонение* площади пика эзетимиба должно быть не более 10,0 % (6 определений).

Содержание каждой из примесей в субстанции эзетимиба в процентах (*Х*) вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»)

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь 1– не более 0,2%;

- примесь 2– не более 0,1%;

- примесь 4 – не более 0,4%;

- примесь 5 – не более 0,1%;

- примесь 6 – не более 0,1%;

- сумма примесей, определяемых методом 1 – не более 0,5 %.

***Метод 2.*** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Растворитель.* Метанол—ацетонитрил—вода 100:270:630. В полученную смесь добавляем 1 мл уксусной кислоты ледяной.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Вода.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Подвижная фаза В (ПФВ).* Метанол.

*Испытуемый раствор.* Около 25 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 2 мл ацетонитрила и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца* эзетимиба*.* Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца эзетимиба помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 2 мл ацетонитрила и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 25 мг стандартного образца эзетимиба для проверки пригодности хроматографической системы (содержащий примесь 4 и примесь 7), растворяют в 2 мл ацетонитрила и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 1 мл раствора стандартного образца эзетимиба, и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1 мл полученного рствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь 7: (3*R*,4*S*)- 4-(4-гидроксифенил)-3-(*S*)- 3-гидрокси- 3-(2-фторфенил) пропил]- 1-(4-фторфенил) азетидин-2-он, CAS: 1798008-25-9;

Примесь 8: (3*R*,4*S*)- 4-(4-гидроксифенил)-1-(3-фторфенил)-3-(*S*)- 3-гидрокси -3-(4-фторфенил) пропил]азетидин-2-он, CAS 1700622-06-5;

Примесь 9: (3*R*,4*S*)- 4-(4-гидроксифенил)-3-3-(4-фторфенил)-3-оксипропил]- 1-(4-фторфенил)азетидин-2-он, CAS 191330-56-0.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, **силикагель петафторфенилпропильный для хроматографии**, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | 0-5 мин спектрофотометрический, 215 нм;  5-100 мин спектрофотометрический, 248 нм; |
| Объём пробы | 60 мкл; |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | ПФВ, % |
| 0–37 | 63 | 27 | 10 |
| 37–60 | 63→40 | 27→50 | 10 |
| 60-70 | 40 | 50 | 10 |
| 70-80 | 40→10 | 50→80 | 10 |
| 80-90 | 10 | 80 | 10 |
| 90-90,1 | 10→63 | 80→27 | 10 |
| 90,1-100 | 63 | 27 | 10 |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца эзетимиба и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Эзетимиб – 1; примесь 3 ˗ 0,72; примесь 1 и примесь 2 – 0,77 (едентифицируется как один пик); примесь 7 – 0,89; примесь 8 – 1,13; примесь 9 – 1,42.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (Rs) между* пикамиэзетимиба и примеси 7 должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме раствора стандартного образца эзетимиба *фактор асимметрии* пика (*AS*) эзетимиба должен быть не более 1,5.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *относительное стандартное отклонение* площади пика эзетимиба должно быть не более 10,0 % (6 определений).

*Поправочные коэффициенты.* Для расчета содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь 9–1,5.

Содержание каждой из примесей в субстанции эзетимиба в процентах (*Х*) вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»)

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь 3˗ не более 0,2;

-примесь 7 – не более 0,2;

- примесь 8– не более 0,2;

- примесь 9 – не более 0,1.

 - любая другая примесь – не более 0,1 %;

- Сумма примесей, определяемых методом 2 – не более 0,6 %.

**Вода.** Не более 0,6 % (ОФС «Определение воды», метод 2).

**Сульфатная зола**. Не более 0,2 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжелые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 0,5 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

**Микробиологическая чистота**.В соответствии сОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси. Метод 2» со следующими изменениями:

Хроматографируют раствор стандартного образца эзетимиба и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора стандартного образца эзетимиба:

˗ *фактор асимметрии* пика (*AS*) эзетимиба должен быть не более 1,5;

˗ *относительное стандартное отклонение* площади пика эзетимиба должно быть не более 0,73 % (6 определений) .

Содержание эзетимиба C24H21F2NO3 в субстанции в процентах (*X*) в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика эзетимиба на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика эзетимиба на хроматограмме раствора стандартного образца эзетимиба; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца эзетимиба, мг; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | – | содержание эзетимиба в стандартном образце эзетимиба, %. |

**Хранение.** В сухом месте.