МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

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

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C24H21F2NO3 | М.м. 409,42 |
| [163222-33-1] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(3*R*,4*S*)-4-(4-Гидроксифенил)-3-(*S*)-3-гидрокси-3-(4-фторфенил)пропил]-1-(4-фторфенил)азетидин-2-он.

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

СВОЙСТВА

**Описание.** Белый или почти белый аморфный или кристаллический порошок.

**Растворимость.** Легко растворим в метаноле и этаноле, растворим в ацетонитриле, практически нерастворим в воде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в минеральном масле, в области от 3800 до 650 см−1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца эзетимиба.

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

ИСПЫТАНИЯ

Удельное вращение. От −25,0 до −30,0 в пересчёте на безводное вещество (1 % раствор субстанции в метаноле, ОФС «Оптическое вращение»).

Родственные примеси. Сумма примесей – не более 0,9 %.

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

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

*Растворитель.* Смешивают 1 мл уксусной кислоты ледяной в 1000 мл ацетонитрила.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 4 мг субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца эзетимиба.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2 мг фармакопейного стандартного образца эзетимиба, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

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

Примечание

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

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

Примесь 3: (3*R*,4*S*)-4-(4-гидроксифенил)-3-(3*S*)-3-гидрокси-3-(4-фторфенил)пропил]-1-фенилазетидин-2-он [302781-98-2].

Примесь 4: (3*R*,4*S*)-4-(4-гидроксифенил)-3-(3*R*)-3-гидрокси-3-(4-фторфенил)пропил]-1-(4-фторфенил)азетидин-2-он [163380-16-3].

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

Примесь 6: (3*S*,4*R*)-4-(4-гидроксифенил)-3-(3*R*)-3-гидрокси-3-(4-фторфенил)пропил]-1-(4-фторфенил)азетидин-2-он [1376614-99-1].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель модифицированный трис(3,5-диметилфенилкарбомоил)целлюлозой для хиральной хроматографии, 5 мкм (две колонки последовательно соединённые); |
| 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 стандартного образца эзетимиба и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Эзетимиб – 1 (около 65 мин); 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)* междупикамиэзетимиба и примеси 4 должно быть не менее 1,5;

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику эзетимиба, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

На хроматограмме раствора стандартного образца эзетимиба *относительное стандартное отклонение* площади пика эзетимиба должно быть не более 10,0 % (6 введений).

*Допустимое содержание примесей.* Содержание каждой из примесей в субстанции эзетимиба в процентах вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»):

- 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 – не более 0,5 %.

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* Вода.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Подвижная фаза В (ПФВ).* Метанол.

*Растворитель.* Уксусная кислота ледяная—метанол—ацетонитрил—вода 0,1:10:27:63.

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

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

*Раствор для проверки пригодности 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 раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

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

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

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, **силикагель пентафторфенилпропильный 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 разделительной способности хроматографической системы, раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор стандартного образца эзетимиба и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Эзетимиб – 1 (около 33 мин); примесь 3 – около 0,72; примесь 1 и примесь 2 – около 0,77 (идентифицируются как один пик и количественно определяются в разделе «Родственные примеси. Метод 1»); примесь 7 – около 0,89; примесь 8 – около 1,13; примесь 9 – около 1,42.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* междупикамипримеси 7 и эзетимиба должно быть не менее 1,5.

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

На хроматограмме раствора стандартного образца эзетимиба:

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

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси 9 умножают на 1,5.

*Допустимое содержание примесей.* Содержание каждой из примесей в субстанции эзетимиба в процентах вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»):

- 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 – не более 0,6 %.

**Вода.** Не более 0,6 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», 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.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙(100-W)} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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 фармакопейного стандартного образца эзетимиба, мг; |
|  | *P* | – | содержание эзетимиба в фармакопейном стандартном образце эзетимиба, %; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %. |

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке.