

Ezetimiba, Tabletas

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	26–ene–2018
Fecha Oficial	01–feb–2018
Comité de Expertos	Monografías de Medicamentos Químicos 2
Motivo de la Revisión	Cumplimiento

De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos 2015-2020, el Comité de Expertos en Monografías de Medicamentos Químicos 2 ha revisado la monografía de Ezetimiba, Tabletas. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba de Disolución 2* para incluir medicamentos aprobados por la FDA con condiciones de disolución y tolerancias distintas a las de la prueba de disolución vigente.

El Boletín de Revisión de Ezetimiba, Tabletas reemplaza a la monografía oficial vigente de Ezetimiba, Tabletas. El Boletín de Revisión será incorporado en el *Segundo Suplemento* de USP41–NF36.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Edith Chang, Enlace Científico (301–816–8392 o YEC@usp.org).

Ezetimiba, Tabletas

DEFINICIÓN

Las Tabletas de Ezetimiba contienen no menos de 93,0% y no más de 107,0% de la cantidad declarada de ezetimiba ($C_{24}H_{21}F_2NO_3$).

IDENTIFICACIÓN

- **A.** El tiempo de retención del pico principal de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.
- **B.** El espectro de absorción UV del pico de ezetimiba de la *Solución muestra* presenta máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda que el del pico correspondiente de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.

VALORACIÓN

• PROCEDIMIENTO

Solución amortiguadora: Disolver 6,8 g de fosfato monobásico de potasio en 1 litro de agua.

Fase móvil: Tetrahidrofurano, acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (100:250:650)

Diluyente: Acetonitrilo, ácido acético glacial y agua (600:1:400)

Solución estándar: 0,2 mg/mL de ER Ezetimiba USP en *Diluyente*. Pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μ m y desechar los primeros 3 mL del filtrado.

Solución muestra: Nominalmente 0,2 mg/mL de ezetimiba en *Diluyente*, que se prepara según se indica a continuación. Colocar no menos de 10 Tabletas reducidas a polvo en un matraz volumétrico adecuado, agregar *Diluyente* hasta completar aproximadamente el 60% del volumen total, someter a ultrasonido durante aproximadamente 30 minutos y agitar en un agitador de movimiento tipo muñeca (wrist shaker) durante aproximadamente 45 minutos. Diluir con *Diluyente* a volumen, pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μ m y desechar los primeros 3 mL del filtrado.

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC

Detector: UV 232 nm. Para *Identificación B*, usar un detector de arreglo de diodos en el intervalo 200–400 nm.

Columna: 4,6 mm \times 15 cm; relleno L1 de 5 μ m

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 30 μ L

Tiempo de corrida: No menos de 2,4 veces el tiempo de retención del pico de ezetimiba

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 1,5

Desviación estándar relativa: No más de 1,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de ezetimiba ($C_{24}H_{21}F_2NO_3$) en la porción de Tabletas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_u/r_s) \times (C_s/C_u) \times 100$$

r_u = respuesta del pico de ezetimiba de la *Solución muestra*

r_s = respuesta del pico de ezetimiba de la *Solución estándar*

C_s = concentración de ER Ezetimiba USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

C_u = concentración nominal de ezetimiba en la *Solución muestra* (mg/mL)

Criterios de aceptación: 93,0%–107,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

Cambio en la redacción:

• DISOLUCIÓN (711)

• Prueba 1 (BR 01-feb-2018)

No refrigerar las soluciones que contengan ezetimiba.

Medio: Lauril sulfato de sodio al 0,45% en solución amortiguadora de acetato de sodio 0,05 M de pH 4,5, que se prepara según se indica a continuación. Agregar aproximadamente 27 g de lauril sulfato de sodio y 24,6 g de acetato de sodio a 6 litros de agua en un matraz adecuado. Disolver los reactivos, mezclando hasta que la solución se torne transparente. Ajustar con ácido clorhídrico o con hidróxido de sodio a un pH de 4,5; 500 mL.

Aparato 2: 50 rpm

Tiempo: 30 min

Solución estándar: 0,02 mg/mL de ER Ezetimiba USP en *Medio*, que se prepara según se indica a continuación. A una cantidad adecuada de ER Ezetimiba USP en un matraz volumétrico apropiado, agregar metanol hasta completar aproximadamente el 1% del volumen total y agitar hasta disolver completamente. Diluir con *Medio* a volumen.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μ m. Desechar los primeros 3 mL del filtrado.

Condiciones instrumentales

(Ver *Espectroscopía Ultravioleta-Visible* (857).)

Modo: UV

Longitud de onda analítica: 233 nm

Celda: 1,0 cm

Blanco: *Medio*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular la cantidad disuelta de ezetimiba ($C_{24}H_{21}F_2NO_3$), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = (A_u/A_s) \times C_s \times V \times (1/L) \times 100$$

A_u = absorbancia de la *Solución muestra*

A_s = absorbancia de la *Solución estándar*

C_s = concentración de ER Ezetimiba USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

V = volumen de *Medio*, 500 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de ezetimiba ($C_{24}H_{21}F_2NO_3$)

• **Prueba 2:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 2* de la USP.

Aparato 2, Solución estándar, Solución muestra,

Condiciones instrumentales y **Análisis:** Proceder según se indica en la *Prueba 1*.

Solución amortiguadora: 6,8 g/L de acetato de sodio de pH 4,5, que se prepara según se indica a continuación. Disolver 6,8 g de acetato de sodio en 1 litro de agua. Agregar 3 mL de ácido acético glacial y mezclar. Si fuera necesario, ajustar con ácido acético 2 N o hidróxido de sodio 0,2 N a un pH de 4,5.

Medio: Dodecil sulfato de sodio al 0,45% (p/v) en *Solución amortiguadora*; 500 mL

2 Ezetimiba

Tiempo: 20 min

Aptitud del sistema

Muestra: Solución estándar

Requisitos de aptitud

Desviación estándar relativa: No más de 2,0% en 5 lecturas repetidas

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de ezetimiba (C₂₄H₂₁F₂NO₃)[•] (BR 01-feb-2018)

- **UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN <905>**: Cumplen con los requisitos.

IMPUREZAS

• IMPUREZAS ORGÁNICAS

Solución amortiguadora, Fase móvil, Diluyente, Solución muestra y Sistema cromatográfico: Proceder según se indica en la *Valoración*.

Solución de aptitud del sistema: Pesar aproximadamente 20 mg de ER Ezetimiba USP en un matraz volumétrico de 100 mL. Disolver en 10 mL de hidróxido de sodio alcohólico 0,01 N. Colocar el matraz volumétrico tapado en una estufa a 55° durante 15 minutos. Retirar del horno e inmediatamente agregar 2 mL de ácido clorhídrico 0,1 N y aproximadamente 50 mL de *Diluyente*. Mezclar, dejar que se enfríe a temperatura ambiente y diluir con *Diluyente* a volumen. Pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm y desechar los primeros 3 mL del filtrado. [NOTA—Durante la hidrólisis se forma el pico 2 no identificado con un tiempo de retención relativo de aproximadamente 1,14.]

Solución de sensibilidad: 0,1 µg/mL de ER Ezetimiba USP en *Diluyente*

Aptitud del sistema

Muestras: Solución de aptitud del sistema y Solución de sensibilidad

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 1,5 entre el pico de ezetimiba y el pico 2 no identificado, Solución de aptitud del sistema

Relación señal-ruido: No menos de 10, Solución de sensibilidad

Análisis

Muestra: Solución muestra

Calcular el porcentaje de cada producto de degradación en la porción de Tabletas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_u/r_r) \times 100$$

r_u = respuesta del pico de cada impureza de la Solución muestra

r_r = suma de las respuestas de todos los picos de la Solución muestra

Criterios de aceptación: Ver la Tabla 1.

Tabla 1

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Pico 1 no identificado	0,64	—
S,S,Ezetimiba y R,R,R-Ezetimiba ^{a,b}	0,78	—
Ezetimiba	1,00	—
Pico 2 no identificado	1,14	—
Análogo tetrahidropirano de ezetimiba ^c	1,53	0,2
Ezetimiba cetona ^d	1,75	0,2
Cualquier impureza no especificada	—	0,2
Impurezas totales ^e	—	0,5

^a (3S,4S)-1-(4-Fluorofenil)-3-[(S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]-4-(4-hidroxiifenil)azetidín-2-ona y (3R,4R)-1-(4-Fluorofenil)-3-[(R)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]-4-(4-hidroxiifenil)azetidín-2-ona.

^b Impureza relacionada con el proceso que se controla en el fármaco.

^c N,6-Bis(4-fluorofenil)-2-(4-hidroxiifenil)tetrahidro-2H-piran-3-carboxamida.

^d (3R,4S)-1-(4-Fluorofenil)-3-[3-(4-fluorofenil)-3-oxopropil]-4-(4-hidroxiifenil)azetidín-2-ona.

^e Las impurezas totales incluyen productos de degradación especificados y no especificados. No se incluyen impurezas del proceso.

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Proteger de la humedad. Almacenar a temperatura ambiente controlada.

Agregar lo siguiente:

- **ETIQUETADO:** Cuando se especifica más de una prueba de *Disolución*, el etiquetado indica la prueba de *Disolución* usada, solo si no se usa la *Prueba 1*.[•] (BR 01-feb-2018)
- **ESTANDARES DE REFERENCIA USP <11>**
ER Ezetimiba USP