

A Sensitive and Reliable Method for the Determination of Ezetimibe by LC-MS/MS and its Application to a Pharmacokinetic Study in Healthy Chinese Volunteers

Yanru LI, Ling TANG & Yan WANG *

College of Pharmacy and Chemistry, Dali University,
Dali 671000, China

SUMMARY. In this study, a selective and reliable high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) method for the quantitative analysis of ezetimibe (EZE) was developed, validated and subsequently employed in a pharmacokinetic research of EZE in healthy Chinese subject after single 10 mg oral dose of EZE tablets (Zetia®). EZE was extracted from plasma by liquid-liquid extraction (LLE) using methyl tert-butyl ether and detected by LC-MS/MS with lower limit of quantitation of 0.1001 ng/mL. Chromatographic separation of analyte was achieved on a Heder ODS-2 column using mobile phase that consisted of acetonitrile-water with gradient elution. Quantification was conducted using an electrospray ionization (ESI) source in negative ion mode with multiple reaction monitoring (MRM) transitions of m/z 408.5 \rightarrow 271.3 for EZE and m/z 364.0 \rightarrow 188.9 for indapamide (internal standard, IS). This method exhibited satisfactory linearity, accuracy, precision, matrix effect, extraction recovery and stability, which was found to be suitable for supporting pharmacokinetic and bioequivalence studies of EZE.

RESUMEN. En este estudio se desarrolló, validó y posteriormente empleó un método selectivo y confiable de cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) para el análisis cuantitativo de ezetimiba (EZE) en una investigación farmacocinética de EZE en sujetos sanos chinos después de una dosis oral única de 10 mg de tabletas EZE (Zetia®). EZE se extrajo del plasma mediante extracción líquido-líquido (LLE) usando metil tert-butil éter y se detectó por LC-MS/MS con un límite inferior de cuantificación de 0.1001 ng/mL. La separación cromatográfica del analito se logró en una columna Hedera ODS-2 usando fase móvil que consistía en acetonitrilo-agua con gradiente de elución. La cuantificación se realizó utilizando una fuente de ionización por electropulverización (ESI) en modo de iones negativos con transiciones de monitoreo de reacción múltiple (MRM) de m/z 408.5 \rightarrow 271.3 para EZE y m/z 364.0 \rightarrow 188.9 para indapamida (estándar interno, IS). Este método exhibió linealidad satisfactoria, precisión, seguridad, efecto de matriz, recuperación de extracción y estabilidad, que se consideró adecuado para apoyar los estudios farmacocinéticos y de bioequivalencia de EZE.

KEY WORDS: ezetimibe, healthy Chinese volunteer, LC-MS/MS, pharmacokinetics,

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: jessica9428@sina.com