

Simultaneous Quantification of Ezetimibe and Ezetimibe Glucuronide in Human Plasma: A Pharmacokinetic Study in Healthy Chinese Volunteers

Yanru LI, Ling TANG & Yan WANG *

*College of Pharmacy, Dali University,
Dali 671000, China*

SUMMARY. A sensitive and reliable liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) method is described and fully validated to simultaneously quantify ezetimibe and its glucuronidated metabolite (ezetimibe glucuronide) in human plasma. Separation of analytes were achieved using acetonitrile-water with gradient elution procedure at flow rate of 400 μ L/min on a Hanbon Hedera ODS-2 column. Multiple reaction monitoring (MRM) mode in the negative ion mode of precursor-product ion transitions (m/z 408.5 \rightarrow 271.3 for ezetimibe, m/z 584.5 \rightarrow 271.2 for ezetimibe glucuronide and m/z 364.0 \rightarrow 188.9 for indapamide) were applied for the detection of analytes. The method was linear over the concentration range of 0.1001-12.01 ng/mL for ezetimibe and 0.500 - 200 ng/mL for ezetimibe glucuronide, respectively. The coefficient variation values of inter- and intra-day accuracy and precision for both analytes were no more than 10.8%. It was also validated with satisfactory matrix effect, extraction recovery and stability. The current method was reliable and reproducible, which was successfully used to analyze human plasma samples for application in a pharmacokinetic study.

RESUMEN. Se describe y valida completamente un método sensible y confiable de cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) para cuantificar simultáneamente ezetimiba y su metabolito glucuronidado (ezetimiba glucurónido) en plasma humano. La separación de los analitos se logró utilizando acetonitrilo-agua con un procedimiento de elución en gradiente a una velocidad de flujo de 400 μ L/min en una columna Hanbon Hedera ODS-2. Se aplicó el modo de monitorización de reacciones múltiples (MRM) en el modo de iones negativos de las transiciones de iones precursores-productos (m/z 408,5 \rightarrow 271,3 para ezetimiba, m/z 584,5 \rightarrow 271,2 para ezetimiba glucurónido y m/z 364,0 \rightarrow 188,9 para indapamida) para la detección de analitos. El método fue lineal en el rango de concentración de 0.1001-12.01 ng/mL para ezetimibe y 0.500-200 ng/mL para ezetimibe glucurónido, respectivamente. Los valores de variación del coeficiente de exactitud y precisión entre días e intradiarios para ambos analitos no superaron el 10,8%. También fue validado con efecto matriz, recuperación de extracción y estabilidad satisfactorios. El método actual es fiable y reproducible y se utilizó con éxito para analizar muestras de plasma humano para su aplicación en un estudio farmacocinético.

KEY WORDS: ezetimibe, ezetimibe glucuronide, LC-MS/MS, pharmacokinetics.

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