

NDIKIMI I VETIVE FIZIKO-KIMIKE TË ENALAPRILIT NË PROFILIN E ÇLIRIMIT TË TIJ

TROSHANI M.¹, CECI R.², TROJA E.³

¹Zyra e Përfaqësisë Novartis Shqipëri dhe Kosovë, Rr. Beqir Luga, Pall i Ri,
Kati i III-të, Tiranë

²Agjensia Kombëtare e Barnave dhe Pajisjeve Mjekësore, Rr. e Dibrës, Nr. 259/1,
Tiranë

³Universiteti Mjekësor i Tiranës, Fakulteti i Farmacisë, Rr. e Dibrës, Nr. 371, Tiranë
e-mail: melisa.troshani@novartis.com

Përmbledhje

Ky studim është bërë për të paraqitur vlerësimin e cilësisë duke përfshirë disa specifikime të ndryshme, përcaktimin sasior, papastërtitë, profilin e disolucionit në disa forma farmaceutike të ngurta të Enalaprilit tabletë, në tregun farmaceutik të Shqipërisë: një formulim nga kompania origjinatore dhe dy të tjerë nga kompani xhenerike, një nga prodhuesi vendas dhe një tjetër nga një shtet i BE-së. Enalapriili është një nga barnat më të përdorura në Shqipëri në indikacionin e aprovuar terapeutik, bazuar në efikasitetin dhe në çmimin e ulët të tij. Tre formulime të ndryshme të enalaprilit u morrën në krahasim dhe rezultatet treguan ngjashmëri në profilet e çlirimit të barit dhe u përdorën si një metodë kontrolli për bioekuvalencën “*in vitro*”.

Abstract

This study is conducted to provide quality evaluation including different specifications, assay, related compounds, dissolution profile of different solid oral dosage forms of Enalapril, in tablets, in Albanian pharmaceutical market: one formulation from the Originator and two others from two different Generics: one from local manufacturer and the other from one EU country. Enalapril tablets are one of the most used therapies for their approved indications in Albania based on the demonstrated efficacy and its low price. Three different enalapril formulations were compared and the results showed similarity in drug release profile and were used as a control technique for “*in vitro*” bioequivalence.

Fjalëkyçe: Enalapril, tabletë, bar origjinator, bar xhenerik, profil disolucioni, ngjashmëri.

Hyrje

Enalapriili është frenues i enzimës konvertuese të angiotenzinës (*angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor*). Ai është një pro-medikament (*prodrug*) që metabolizohet në organizëm në enalaprilat, i cili është frenues i fuqishëm i ACE. Vazodilatacioni i kombinuar me frenimin e ACE jep efekt reduktues si në rezistencën sistemike vaskulare (pas-ngarkesë), po ashtu edhe në presionin pulmonar kapilar (para-ngarkesë); duke përmirësuar performancën e ventrikulit të majtë dhe duke shtuar output-in kardiak.

Frenimi i ACE ul gjithashtu përqendrimet plazmatike të norepinefrinës, vazopresinës, katekolaminës, ndoshta më shumë për shkak të një ndryshimi në mekanizmat kompensues se sa në sajë të një efekti të drejtpërdrejtë frenues. Këto mekanizma kontribojnë në efektet vazodilatatore të frenuesve të ACE dhe promovojnë diurezë dhe natriurezë.

Efekti terapeutik i enalaprilit shfaqet zakonisht 2 orë pas administrimit nga goja dhe zgjat për më shumë se 12 orë. Efekti maksimal klinik shfaqet zakonisht pas 2 deri në 4 javë.

Enalapriili zakonisht administrohet një herë ose dy herë në ditë, në pacientë me insuficiencë kardiake dy herë në ditë. Si bar, është i aprovuar në shumë vende të botës për mjekimin e hipertensionit (esencial dhe veshkor), insuficiencën kardiake simptomatike kongjестive (zakonisht i kombinuar me barna diuretike dhe me digitalikë), dhe në çrregullimin e funksionit asimptomatik të ventrikulit të majtë (parandalimin e insuficiencës kardiake simptomatike dhe në parandalimin e ngjarjeve koronare iskemike). Enalapriili qarkullon në mbarë botën në formën farmaceutike si tabletë për përdorim nga goja.

Enalaprilati është metaboliti veprues i enalaprilit. Ai përdoret për mjekimin e hipertensionit në rastet kur nuk gjen përdorim të mundshëm praktik administrimi i tij nga goja. Enalaprilati është i disponueshëm në formën farmaceutike të tretësirës për injeksion. Doza e aprovuar në trajtimin e hipertensionit është 1.25 mg, çdo gjashtë orë me rrugë intravenoze, gjatë një kohëzgjatje pesë-minutëshe.

Përgjigja klinike jepet në përgjithësi brenda harkut kohor prej 15 minutash. Efektet në pik pas dozës së parë mund të mos shfaqen deri në katër orë pas dozimit. Efektet në pik pas dozës së dytë dhe dozave në vazhdim mund të tejkalojnë ato pas dozës së parë.

Si bar, paraqitet në formën e tabletave (që përmbajnë 2.5 mg; 5 mg; 10 mg; 20 mg maleat enalapriili) ose në formën e tretësirës për injeksion (1 ml tretësirë përmban 1.25 mg enalaprilat).

Enalapriili (CAS: 75847-73-3) is N-{N-[(S)-1-Ethoxycarbonyl-3-

phenylpropyl]-L-alanyl}-L-proline me formulë molekulare: C₂₀H₂₈N₂O₅ dhe me masë molekulare 376.4.

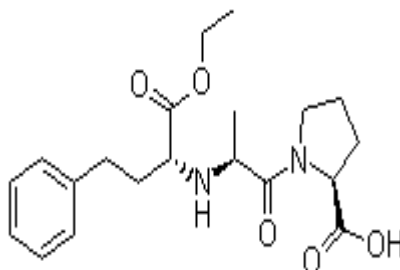


Figura 1. Formula kimike e enalaprilit

Maleati i enalapril (CAS: 76095-16-4) is N-{N-[(S)-1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanyl}-L-proline hydrogen maleate me formulë molekulare: C₂₀H₂₈N₂O₅, C₄H₄O₄ dhe me masë molekulare 492.5.

Materiali dhe metodat

U morrën në studim tre formulime të ndryshme të enalapril, në formë farmaceutike të ngurtë, si tabletë. Këto formulime janë marrë: njëri nga bari i kompanisë origjinatore prodhuese dhe dy të tjera nga dy kompani xhenerike, të gjitha të pranishme në sajë të regjistrimit të produkteve të tyre në Shqipëri. Tabletat janë marrë në studim nga barna të hedhura në treg.

Përcaktimi i fortësisë/ lartësisë/ diametrit

Në mënyrë të rastësishme u morrën 20 tableta nga secili formulim dhe u përcaktua fortësia/ lartësia/ dhe diametri i tyre duke përdorur aparatën e fortësisë.

Përcaktimi i thyeshmërisë i (friabilitetit)

Në mënyrë të rastësishme u morrën 20 tableta dhe u vendosën në sitë. U hoq pluhuri, nëse kishte. Këto tableta pasi u peshuan me saktësi u vendosën në friabilator. Pas një numri të përcaktuar rrotullimesh (100 rrot/4 min) hiqet pluhuri i formuar si më parë. Më pas tabletat u peshuan. Humbja në peshë tregoi qëndrueshmërinë ndaj thyerjes së tabletës. Maksimumi i humbjes në peshë nuk duhet të jetë më shumë se 1.0 %.

Përcaktimi i zërthimit të tabletës

Analiza e zërthimit kryhet për të siguruar që lënda vepruese e barit është e plotësisht e disponueshme për tretje dhe përthithje nga trakti gastrointestinal. Koha e zërthimit matet për 6 tableta duke i përfshirë në enë me 900 ml ujë të pastër në temperaturë $37 \pm 2^\circ\text{C}$ në aparatën e zërthimit. Koha maksimale e tabletave të paveshura me film është 30 minuta.

Përcaktimi i disolucionit

Analiza e disolucionit është kryer sipas USP duke përdorur aparat disolucioni me lopatë. Në 900 ml medium disolucioni, tretësira medium e përgatitur duke përzierë 250 ml tretësirë 0.2 M fosfat kaliumi monobazik me 112 ml hidroksid natriumi 0.2 M, të holluar me ujë deri në 1000 ml dhe duke rregulluar vlerat e pH në 6.8 me acid fosforik. Hidhen 6 tableta që rrotullohen me shpejtësi 50 rpm për 30 minuta: merren 10 ml të çdo tretësire mostrash dhe filtrohen pas pipetimit.

Përgatitet tretësirë buferike duke tretur 1.38 g fosfat natriumi monobazik në rreth 800 ml ujë të distiluar, duke e përshtatur pH-in në vlera 2.2 me acid fosforik e më pas hollim me ujë deri në 1000 ml. Faza e lëvizshme përgatitet duke përzierë tretësirën buferike të filtruar, të degazuar, në raporte 75:75. Përgatitja e standard-id bëhet duke peshuar një sasi të maleatit të enalapril RS, të tretur në medium të disolucionit që të merret tretësirë që ka përqendrim të njohur, rreth 0.022 maleat enalapril për ml.

Sasia e tretur e maleatit të enalaprilit nga tabletat në mediumin e disolucionit përcaktohet në sajë të përdorimit të metodës së Kromatografisë së Lëngët me Performancë të lartë (HPLC) me detektor në vlera 215 nm.

Sistemi kromatografik përmban detektor me 215 nm dhe kolonë 4.6 x 25 cm. Temperatura e kolonës mbahet në vlera 50 ndërsa shpejtësia e rrjedhjes në vlera 2 ml/min.

Limiti i lejuar i specifikimit të disolucionit është 80 % pas 30 min.

Përcaktimi sasior i maleatit të enalaprilit duke përdorur HPLC

Përcaktimi sasior i maleatit të enalaprilit është kryer sipas USP. Është përdorur HPLC dhe tretësira buferike e përgatitur duke tretur 2.76 g fosfat natriumi monobazik në 1800 ml ujë të distiluar duke rregulluar vlerat e pH-it në 2.2 me anë të shtimit të acidit fosforik, në hollim deri në 2000 ml.

Faza e lëvizshme është përgatitur duke përzierë tretësirën buferike pas filtrimit, degazimit me acetoneitril në raporte (75:25). Është përgatitur tretësira e mostrës sonë dhe e standardit sipas përcaktimeve në USP. Sistemi kromatografik i përdorur është i njëjtë me atë të përdorur në përcaktimin e disolucionit. Limiti i specifikimit të përcaktimit sasior është 90-110 %.

Përcaktimi i papastërtive

Tretësira buferike, faza e lëvizshme, përgatitja e mostrës dhe e standardit, sistemi kromatografik që është përdorur janë të njëjta me ato të përcaktimit sasior. Tretësira e enalapril diketopiperazinë është përgatitur po ashtu sipas USP. Të gjithë papastërtitë duhet të jenë brenda limitit të lejuar sipas USP \leq 5%.

Studimi i profilit të disolucionit

12 tableta të sejcilit formulim janë përdorur për studimin e profilit të disolucionit. Përcaktimi i disolucionit është bërë duke përdorur aparatën me lopatë (*paddle*). Vëllimi i medium-it të disolucionit ishte 900 ml, shpejtësia e rrotullimit 50 rpm.

Mediumi i disolucionit i përdorur ishte tretësirë buferike fosfat me pH 6.8, fosfat me pH 4.5, dhe tretësirë HCl 0.1N. analizimi i mostrave është bërë në intervale kohore prej 0, 5, 10, 15, 20, 30 min. Në çdo mostër të tërhequr direkt më pas është bërë zëvendësimi me medium në të njëjtën sasi. Mostrat janë filtruar dhe analizuar duke përdorur metodikë të validuar me HPLC.

Përzgjedhja e metodës së duhur së disolucionit është bërë bazuar në vlerat e faktorit të ngjashmërisë f2 dhe e faktorit të mungesës së ngjashmërisë f1 për të tre medium-et e përcaktuar si më sipër. Vlera e f1 më e madhe se 15 tregon mungesë domethënëse ngjashmërie dhe vlera e f2 më e madhe se 50 tregon ngjashmëri domethënëse.

$$f_1 = \{[\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|] / [\sum_{t=1}^n R_t]\} \cdot 100$$

$$f_2 = 50 \cdot \log \{[1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} \cdot 100\}$$

ku R_t dhe T_t janë përkatësisht vlerat në përqindje të sasisë së tretur kumulative të mostrës dhe referencës në pikat e përzgjedhura n kohore.

Rezultatet dhe diskutime

Në tabelën e mëposhtme janë paraqitur përmbledhja e kontrollit të vlerësimit të cilësisë e kryer për tre formulimet e maleatit të enalaprilat sipas përcaktimeve në USP dhe në metoda të validuara.

Tabela 1. Procedura analitike dhe kriteret e pranimit

Analiza	Specifikime	Metodika
Pamja e jashtme	Tabletë rrumbullake me ngjyrë dhe karakteristika sipas përcaktimit të prodhuesit	Vizuale
Zbërthimi	Jo më shumë se 15 min. në ujë $37 \pm 1^\circ\text{C}$	USP
Përcaktimi sasior	90.0 – 110.0% e sasisë së deklaruar	USP
Papastërti - Enalaprilat - Diketopiperazinë - Të tjera	Jo më shumë se 1.5% Jo më shumë se 0.5% Jo më shumë se 0.3%	USP
Analiza e disolucionit	Jo më pak se 80% e sasisë së deklaruar brenda 30 min.	USP
Profili i disolucionit	Shfaq ngjashmëri	Sipas përcaktimit më lart

Tabela 2. Rezultatet për formulimin origjinator të përzgjedhur

Bari	Pamja e jashtme	Zbërthimi (min)	Përcaktimi sasior	Papastërti ET DKP UN Total	Disolucioni (%)
Origjinator	Konform	5 – 7	94 - 97	0.11 0.06 0.09 0.26	101 - 103

Tabela 3. Rezultatet për formulimin xhenerik X të përzgjedhur

Bari	Pamja e jashtme	Zbërthimi (min)	Përcaktimi sasior	Papastërti ET DKP UN Total	Disolucioni (%)
Xhenerik X	Konform	5 – 7	96 - 98	0.23 0.05 0.09 0.46	95 - 98

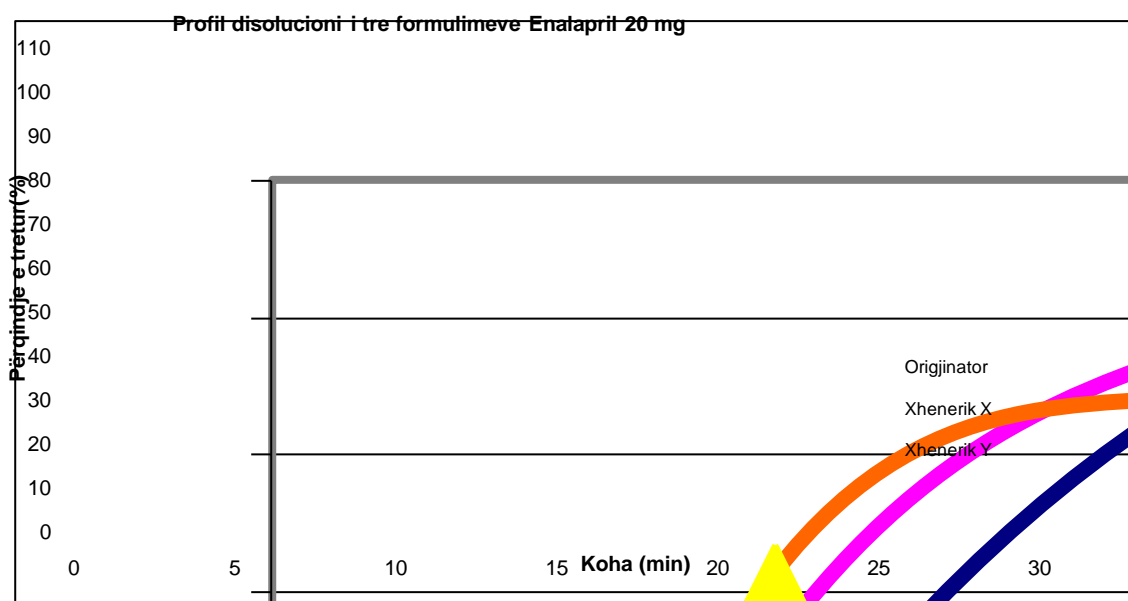
Tabela 4. Rezultatet për formulimin xhenerik Y të përzgjedhur

Bari	Pamja e jashtme	Zbërthimi (min)	Përcaktimi sasior	Papastërti ET DKP UN Total	Disolucioni (%)
Xhenerik Y	Konform	6 - 8	97 - 101	0.17 0.07 0.13 0.37	97 - 101

Sikurse shihet qartë edhe nga tabelat më sipër, të gjitha formulimet janë konform kërkesave të përcaktuara farmakopeale. Pavarësisht ndryshimeve në vlera ato janë brenda kufijve të lejuar.

Studimi ka treguar se më shumë se 85 % e të tre formulimeve treteshin brenda 15 minutave të para. Ky rast dëshmon qartë se tabletat e enalaprilit kanë tretshmëri të shpejtë, element ky i rëndësishëm që të përdoret për përcaktimin e ngjashmërisë së tyre.

Tabela 4. Rezultatet për krahasimin e profilit të disolucionit të formulimit originator, xhenerik X, xhenerik Y të përzgjedhur



Përfundime

Me anë të këtij studimi janë përcaktuar plotësisht vetitë fiziko kimike të tre formulimeve origjinatore dhe xhenerike të maleatit të enalaprilit që qarkullojnë në tregun farmaceutik shqiptar.

Të gjithë parametrat e studiura janë konform limiteve të lejuara të metodave farmakopeale dhe atyre të validuara.

Mjaft me rëndësi mbetet fakti që papastërtitë e identifikuar ishin brenda limitit të lejuar, përcaktim i qartë për cilësinë, efikasitetin dhe sigurinë e barit për pacientin.

Nga profili i disolucionit duket qartë se të tre formulimet ishin të ngjashme për sa i përket profilit të çlirimit të barit dhe të vlefshme si element kontrolli kyç për bioekuevalencën “*in vitro*” që do jetë objekt për publikimin tjetër.

Rekomandim me vlerë për studime të mëtejshme mbetet përcaktimi i rolit të eksipientëve të ndryshëm të përdorur në formulimet e ndryshme të kësaj lënde vepruese.

Falënderime

Falënderime të veçanta shkojnë për kompaninë farmaceutike lokale, për mbështetje në kryerjen e analizave të formulimeve të përzgjedhura.

United States Pharmacopeia 34 (2011): Roukville: The United States Pharmacopeial Convention.; 2056-2058

Bhavani Boddada, P.V., Kamala Kumari, Chowdary, K.P.R. (2012): Int J Pharm Biomed Res, 3; 44-48

Swarbrick J. and Boylan J; Encyclopedia of Pharmaceutical Technology; Volume 14: 345-348, 385-400, 401-418

Rangasamy M, Ayyasamy B, Raju S, Gummadevelly S (2009): Design and evaluation of the fast dissolving tablet of terbutaline sulfate. Asian Journal of Pharmaceutics, 3(3): 215-217

Hermida, R.C., Ayala, D.E., Mojon, A., Farnandez, J.R., J Am Soc Nephrol (2011): 22, 2313-2321

Wadher, K.J., Kakde, R.B., Umekar, M.J., Bri J Pharm Res (2011): 1, 29-45

Hoti K., Bregu A., Toçi E., Muja H., Burazeri G. (2015); Incidenca dhe prevalenca e insufiçencës kardiake në Shqipëri Buletini i institutit të shëndetit publik Nr. 2; 15-19

Shangraw RF (2008): In: Pharmaceutical dosage forms; Tablets. Herbert A, Lieberman, Leon Belman and Joseph B. Schwartz (eds). 2nd edition (revised), Marcel Dekker Inc, 196-199

Alderborn G (2007): Tablets and compaction. In: The science of dosage design. Aulton ME (eds), 3rd edition, Churchill Livingstone Elsevier, 7

Banker GS and Anderson NR (2009): In: The theory and practice of industrial pharmacy. Lachman L, Lieberman HA, (eds), Special edition, Philadelphia: Lea and Febiger, 293-300